

Antikörper gegen Beta-Amyloid



Prüfung von Crenezumab bei früher Alzheimer-Krankheit

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit beginnender Alzheimer-Krankheit wurde der Anti-Amyloid-beta-Antikörper Crenezumab gut vertragen, konnte jedoch die klinische Progression der Erkrankung nicht verlangsamen.

Die Alzheimer-Krankheit (AD), eine neurodegenerative Erkrankung, ist durch Beta-Amyloid-Plaques und Tau-Proteinablagerungen im Gehirn gekennzeichnet. Bisher gibt es keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufs. Ziel der beiden Studien CREAD und CREAD2 war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Crenezumab, einem humanisierten monoklonalen Immunglobulin-G4-Antikörper, der auf Beta-Amyloid-Oligomere abzielt, bei Patienten mit prodromaler oder leichter (früher) Alzheimer-Krankheit.

Studiendesign

Es handelte sich um zwei randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien, die an 194 Standorten in 30 Ländern (CREAD) bzw. 209 Standorten in 27 Ländern (CREAD2) durchgeführt wurden. Die Studien wurden 2016 bzw. 2017 initiiert. An den beiden Studien nahmen Personen im Alter von 50 bis 85 Jahren mit M. Alzheimer im Frühstadium teil. Zu den Ausschlusskriterien gehörten verschiedene Erkrankungen in der Anamnese, die mit einem neurologischen Defizit einhergehen können, Anzeichen eines ischämischen Schlaganfalls oder mehr als vier Mikrobloodungen oder leptomeningeale Hämorrhagien in der Magnetresonanztomographie.

Insgesamt wurden 3736 bzw. 3664 Teilnehmer gescreent. Nach dem Ausschluss von 2923 bzw. 2858 Teilnehmern wurden 813 Teilnehmer in CREAD und 806 in CREAD2 nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 1:1 der Behandlung mit Placebo oder Crenezumab zugeteilt. Die Teilnehmer erhielten Placebo oder 60 mg/kg Crenezumab intravenös alle vier Wochen für bis zu 100 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des CDR-SB-Scores (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes) vom Ausgangswert bis Woche 105.

Ergebnisse

An CREAD nahmen 483 Frauen und 330 Männer mit einem mittleren Alter von 70,7 Jahren teil. In CREAD2 waren es 456 Frauen und 350 Männer mit einem mittleren Alter von 70,9 Jahren. Die Ausgangscharakteristika waren in beiden Gruppen ausgewogen. In einer geplanten Zwischenanalyse der CREAD-Studie mit Daten von 88 Placebo- und 86 Crenezumab-behandelten Teilnehmern ergab sich für die mittlere Veränderung des CDR-SB-Scores in Woche 105 eine Placebo-Verum-Differenz von $-0,17$ (95%-Konfidenzintervall $-0,86$ bis $0,53$; $p=0,63$). Daraus wurde geschlossen, dass die CREAD-Studie den primären Endpunkt wahrscheinlich nicht erreichen würde. In der CREAD2-Studie hatte zu diesem Zeitpunkt noch kein Teilnehmer die volle Studiendauer

von 105 Wochen erreicht. Beide Studien wurden nach dieser Zwischenanalyse abgebrochen.

Im Vergleich zu früheren Studien wurden in den CREAD-Studien keine neuen Sicherheitssignale festgestellt. Amyloidbedingte Bildgebungsanomalien mit einem Hirnödem waren selten, leicht und vorübergehend. Es wurden keine bedeutsamen Veränderungen der Alzheimer-assoziierten Biomarker beobachtet.

Kommentar

Es besteht nach wie vor ein großes Interesse an der Erforschung von Anti-Amyloid-beta-(A β -)Behandlungen in frühen Stadien der Alzheimer-Erkrankung. Bei symptomatischen Erkrankungen wurden Wirksamkeitssignale für Anti-A β -Antikörper berichtet, die sowohl gegen Monomere (Solanezumab) als auch auf aggregiertes A β (Gantenerumab, Aducanumab, Lecanemab, Donanemab) gerichtet sind. Die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) hat eine Zulassung für den Anti-A β -Antikörper Aducanumab für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit erteilt, nachdem Studien eine Verringerung der A β -Plaques gezeigt hatten. Die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat die Zulassung abgelehnt, da klinische Endpunkte durch Aducanumab nicht verbessert wurden. Klinische Studien mit Beta-Sekretase-Inhibitoren wurden hingegen aufgrund von fehlender Wirksamkeit oder Sicherheitsbedenken, einschließlich einer Verschlechterung der Kognition in den aktiven Behandlungsgruppen, nicht weiterentwickelt.

Crenezumab wurde entwickelt, um an A β -Oligomere zu binden, von denen man annimmt, dass sie ursächlich für die Neurotoxizität sind. Crenezumab bindet auch an A β -Monomere, allerdings mit etwa 10-fach geringerer Affinität. Leider waren die beiden CREAD-Studien negativ.

Nach über 160 gescheiterten Placebo-kontrollierten Studien zur kausalen

Therapie des Morbus Alzheimer ist im Moment eine erhebliche Ernüchterung eingetreten. Es gibt viele Hinweise dafür, dass Beta-Amyloid nur ein Biomarker für die Erkrankung ist, aber nicht das eigentlich pathogene Agens. Für diese

Annahme spricht, dass in einigen der Studien ein Rückgang der Beta-Amyloid-Ablagerungen im Gehirn gefunden wurde, die Krankheit selbst aber weiter fortschritt.

Quelle

Ostrowitzki S, et al. Evaluating the safety and efficacy of crenezumab vs placebo in adults with early Alzheimer disease: Two phase 3 randomized placebo-controlled trials. *JAMA Neurol*. Published online September 19, 2022. DOI:10.1001/jamaneurol.2022.2909.

Wernicke-Enzephalopathie



Nutzen von hochdosiertem Thiamin ist fraglich

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Die Ergebnisse einer zweiteiligen randomisierten Studie zeigten keinen eindeutigen Vorteil von hochdosiertem Thiamin gegenüber mittleren oder niedrigeren Thiamindosen für die Behandlung und Vorbeugung von kognitiven und neurologischen Störungen im Rahmen einer Wernicke-Enzephalopathie.

Die Ursache des Wernicke-Korsakow-Syndroms (WKS) ist ein Thiamin-(Vitamin-B₁-)Mangel. Mehr als 90 % der Fälle finden sich bei alkoholabhängigen Patienten. Beobachtungsstudien zeigten, dass die parenterale Verabreichung von Thiamin das WKS-bedingte Sterblichkeitsrate senkt. Es wurden allerdings nie randomisierte Studien durchgeführt, um die optimale Thiamin-Dosis in der Therapie des WKS zu ermitteln.

Studiendesign

Die Arbeitsgruppe führte zwei doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien durch, um die optimale Thiamindosis zu ermitteln. Die erste Studie zur Prävention der Wernicke-Enzephalopathie (WE) wurde bei asymptomatischen, aber „gefährdeten“ Patienten mit Alkoholmissbrauch durchgeführt. Die zweite Studie erfolgte zur Behandlung der WE bei symptomatischen Patienten mit Alkoholmissbrauch. In den Studien wurden je drei parenterale Thiamindosen verwendet, die im Verhältnis 1:1:1

zugeteilt wurden. Asymptomatische Risikopatienten (Studie 1; n = 393) erhielten entweder 100 mg Thiamin täglich, 100 mg dreimal täglich oder 300 mg dreimal täglich, jeweils für drei Tage. Symptomatische Patienten (Studie 2; n = 127) erhielten entweder 100 mg dreimal täglich, 300 mg dreimal täglich oder 500 mg dreimal täglich für fünf Tage. Der primäre Endpunkt war die kognitive Funktion, die mithilfe mehrerer Skalen gemessen wurde:

- Rowland Universal Dementia Assessment Scale
- Zwei Cogstate-Subtests
- Ein adaptierter Story Memory Recall Test.

In sekundären Analysen wurden Unterschiede im neurologischen Befund (z. B. Ataxie, okulomotorische Störungen und Verwirrtheit) bei der Nachuntersuchung erfasst.

Ergebnisse

Die Studie wurde zwischen 2014 und 2019 durchgeführt. Die Patienten waren im Mittel 44 Jahre alt und 60 % waren

Männer. In der ersten Population hatten 18 % eine Ataxie und 9 % eine Augenmotilitätsstörung. In der symptomatischen Gruppe hatten 60 % eine Ataxie und 32 % Augenmotilitätsstörungen.

In beiden Studien wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Dosisschemata gefunden. Dies betraf sowohl die Kognition wie die neurologischen Ausfälle.

Kommentar

Das Ergebnis der hier vorgestellten Studie ist erstaunlich, da die meisten Leitlinien hohe Dosierungen von Thiamin zur Prävention und Behandlung der Wernicke-Enzephalopathie empfehlen. Mögliche Erklärungen für einen fehlenden Einfluss der Dosis von Thiamin sind die relativ geringen Patientenzahlen in der symptomatischen Gruppe und die Tatsache, dass in der Studie nicht systematisch die übrigen B-Vitamine und Magnesium substituiert wurden. Ein weiteres Problem ist die relativ kurze Behandlungsdauer, die damit begründet wurde, dass es schwierig ist, Patienten mit Alkoholmissbrauch über einen längeren Zeitraum in einer Studie zu behalten. Die Leitlinien empfehlen, bei Patienten mit Wernicke-Enzephalopathie die Therapie mit Thiamin so lange fortzusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Quelle

Dingwall KM, et al. What is the optimum thiamine dose to treat or prevent Wernicke's encephalopathy or Wernicke-Korsakoff syndrome? Results of a randomized controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2022;46:1133–47.