

Cochrane Review: Antikörper-Therapien gegen Alzheimer-Demenz wahrscheinlich ohne klinisch bedeutsame Wirkung

Freiburg, Bisher gibt es keine überzeugend wirksamen Medikamente gegen Alzheimer-Demenz. Darum wird viel Hoffnung auf Antikörper-Wirkstoffe gesetzt, die gegen die Alzheimer-typischen Eiweiß-Ablagerungen im Gehirn helfen sollen. Laut eines neuen Cochrane Reviews hat dieser Ansatz jedoch wahrscheinlich keine klinisch bedeutsame Wirkung, erhöht aber wahrscheinlich das Risiko von Gewebsveränderungen im Gehirn. Wie sich diese Veränderungen langfristig auswirken, ist wegen mangelnder Daten noch unklar.

Die systematische Übersichtsarbeit "Amyloid Beta-targeting monoclonal antibodies for people with mild cognitive impairment or mild dementia due to Alzheimer's disease" hat die Ergebnisse aus 17 klinischen Studien mit insgesamt sieben verschiedenen Antikörpern gegen das Eiweiß Beta-Amyloid gemeinsam ausgewertet. Insgesamt flossen in die Übersichtsarbeit die Daten von 20.342 Teilnehmenden ein, deren mittleres Alter bei 70 bis 74 Jahren lag.

Die sieben verschiedenen Antikörper wurden intravenös verabreicht – meist alle zwei bis vier Wochen. Die verschiedenen Antikörper-Therapien wurden in den Studien jeweils verglichen mit Placebo-Behandlungen bei Menschen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen oder leichter Alzheimer-Demenz. Die Vermutung war, dass die Wirkstoffe im Frühstadium der Erkrankung eher wirken, als wenn die Krankheit weiter fortgeschritten ist.

Zu den untersuchten sieben Wirkstoffen zählten auch Lecanemab und Donanemab. Beide sind in der EU zur Behandlung von Alzheimer-Demenzen im Frühstadium zugelassen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) konnte aber auf Basis der Studiendaten der Hersteller für beide Wirkstoffe keinen Zusatznutzen im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard feststellen. Die Beschlüsse des G-BA sind hierzulande die Grundlage für die Verhandlungen zwischen dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen und den Herstellern über den Preis der Arzneimittel.

Der jetzt veröffentlichte Cochrane-Review zeigt bei der gemeinsamen Auswertung aller gesammelten Studienergebnisse: Über einen Zeitraum von eineinhalb Jahren war die Wirksamkeit der Antikörper-Medikamente gegen den Abbau der geistigen Fähigkeiten und der Fähigkeiten zur Alltagsbewältigung wahrscheinlich entweder gar nicht vorhanden oder so gering, dass sie nicht als klinisch relevant eingestuft werden konnte.

„Leider legt die Evidenz nahe, dass diese Medikamente für die Erkrankten keinen klinisch bedeutsamen Unterschied machen“, sagt der Erstautor des Reviews Francesco Nonino, Neurologe und Epidemiologe am IRCCS Institut für Neurologische Wissenschaften in Bologna (Italien). Einige wenige der im Review ausgewerteten Studien hatten statistisch signifikante Unterschiede gezeigt. „Aber es ist wichtig, zwischen der statistischen Signifikanz und der klinischen Relevanz der Ergebnisse zu unterscheiden“, so Nonino.

Mit Blick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen stellt die Übersichtsarbeit fest, dass die Antikörper-Medikamente wahrscheinlich das Risiko von speziellen Hirnschwellungen und kleinsten Blutungen im Gehirn erhöhen. Solche Veränderungen konnten in den Studien mit bildgebenden Verfahren nachgewiesen werden – häufig ohne dass bei den Patient*innen entsprechende Symptome

wie Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Übelkeit, Schwindel, Seh- und Gangstörungen erkennbar waren. Über alle sieben Wirkstoffe insgesamt betrachtet stieg beispielsweise die Zahl der Hirnschwellungen – asymptotische und symptomatische – wahrscheinlich von 12 pro 1000 Studienteilnehmer*innen ohne Antikörper-Therapie bzw. mit Placebo auf rund 119 pro 1000 Teilnehmer*innen mit Antikörper-Therapie. (11 Studien mit 13.595 Teilnehmenden und 18 Monaten Laufzeit, Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach GRADE: moderat). Wie sich diese beobachteten Veränderungen im Gehirn langfristig auswirken, lässt sich wegen mangelnder Daten nicht sagen.

Die Autor*innen des neuen Cochrane Reviews kommen zu dem Schluss, dass künftige Studien mit Antikörper-Wirkstoffen gegen Alzheimer-Demenz wahrscheinlich keinen klaren Nutzen für die Betroffenen zeigen werden. Sie betonen, dass mit den Antikörper-Wirkstoffen zwar Beta-Amyloid-Protein erfolgreich aus dem Gehirn entfernt werden kann, aber daraus kein klinisch bedeutsamer Nutzen entsteht. Sie empfehlen daher, dass der Fokus zukünftiger Alzheimer-Forschung auf anderen Mechanismen liegen sollte. Mehrere solcher Studien laufen bereits.

„Ich sehe jede Woche in meiner Sprechstunde Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz und wünschte, ich könnte ihnen eine wirksame Behandlung anbieten“, sagt Edo Richard, Professor für Neurologie am Radboud Universitätsklinikum in Nijmegen (Niederlande) und Mitautor des Cochrane Reviews. „Die bereits zugelassenen Medikamente bieten einigen Patientinnen und Patienten einen gewissen Nutzen, aber es besteht weiterhin ein großer Bedarf an wirksameren Behandlungen. Leider bieten die Medikamente gegen Beta-Amyloid dies nicht und bringen zusätzliche Risiken mit sich. Wir müssen daher andere Wege erkunden, um mit dieser verheerenden Erkrankung umzugehen.“

Zum Hintergrund:

Die Schätzungen zur Zahl der Menschen mit Demenz hierzulande schwanken je nach Quelle zwischen rund 1,4 und 1,8 Mio. Menschen. Die häufigste Ursache für Demenz ist die Alzheimer-Erkrankung. Bei Menschen mit Alzheimer-Demenz können Ansammlungen des Proteins Beta-Amyloid im Hirngewebe nachgewiesen werden. Es ist bereits vor dem Auftreten von Symptomen nachweisbar und gilt als Mitauslöser des Absterbens von Nervenzellen im Gehirn. Seine genaue Rolle in der Krankheitsentstehung ist jedoch unklar. Um Beta-Amyloid aus dem Hirngewebe zu entfernen, wurden mehrere monoklonale Antikörper entwickelt, die gezielt an Beta-Amyloid binden und so dessen Abbau beziehungsweise Entfernung fördern. Dadurch sollte das Fortschreiten der Demenz aufgehalten oder zumindest verlangsamt werden, um den Betroffenen wertvolle Lebensjahre mit geringeren kognitiven Einschränkungen zu ermöglichen.

Über Cochrane Deutschland und Cochrane Reviews:

Cochrane Deutschland mit Sitz in Freiburg ist Teil der internationalen, gemeinnützigen Cochrane Collaboration. Dieses Netzwerk unabhängiger Wissenschaftler*innen erstellt systematische Übersichtsarbeiten zu verschiedensten medizinischen und gesundheitlichen Fragen – die so genannten Cochrane Reviews. Darin fassen die Forschenden die weltweite Studienlage transparent zusammen und bewerten deren Qualität. Ziel ist es, dadurch eine evidenzbasierte, verlässliche Grundlage für medizinische und gesundheitspolitische Entscheidungen zu schaffen. Seit seiner Gründung 1993 hat das Netzwerk bereits etwa 9.500 Cochrane Reviews veröffentlicht. Eine der vielen Tätigkeiten von Cochrane Deutschland ist es, besonders relevante Reviews aus dem Englischen ins Deutsche zu übersetzen und sie so der Öffentlichkeit hierzulande leichter zugänglich zu machen.

In allen Cochrane Reviews wird das vierstufige GRADE-System verwendet, um auszudrücken, wie vertrauenswürdig die Evidenz zur jeweiligen Fragestellung ist. Ist die Vertrauenswürdigkeit „hoch“,

sind wir annähernd sicher, dass die vorhandenen Studienergebnisse die Wirklichkeit gut widerspiegeln. Eine „moderate“ Vertrauenswürdigkeit heißt, dass eine etwas größere Restunsicherheit besteht. Wir machen das durch einschränkende Formulierungen mit „wahrscheinlich“ deutlich – beispielsweise „Medikament X senkt Fieber wahrscheinlich nicht besser als Medikament Y“. Bei Evidenz mit „niedriger“ Vertrauenswürdigkeit ist die Unsicherheit noch grösser, ausgedrückt durch Formulierungen mit „möglicherweise“. Wird die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz im GRADE-System mit „sehr niedrig“ bewertet, sind gar keine Schlussfolgerungen möglich. Den Nutzen einer untersuchten Maßnahme bezeichnen wir dann als „unklar“. Das heißt aber nicht, dass die Maßnahme sicher nutzlos ist – sondern eben nur, dass die vorliegende Evidenz nicht ausreicht, um etwas über ihre Wirksamkeit zu sagen.

<https://www.cochrane.de>

Originalpublikation:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD016297>