

Haben die Beta-Amyloid-Antikörper gegen Alzheimer tatsächlich keinen Nutzen?

Die Ergebnisse der aktuellen Cochrane-Analyse sind ernüchternd: Demnach haben die Beta-Amyloid-Antikörper keinen bedeutsamen klinischen Effekt. Allerdings untersuchten nur zwei der 17 in der Metaanalyse bewerteten Studien die zugelassenen Antikörper Lecanemab und Donanemab. Die anderen 15 Studien betrafen Antikörper, deren Weiterentwicklung aufgrund mangelnder Wirksamkeit bereits eingestellt wurde. DGN-Experten mahnen davor, aufgrund der Metaanalyse dem Therapieprinzip jegliche Wirksamkeit abzusprechen. Randomisierte Studien zu den bereits zugelassenen Amyloid-Antikörpern hatten einen Effekt gezeigt - wenn auch nicht den erhofften Durchbruch gegen Alzheimer.

Ein aktueller Cochrane-Review [1] bewertet den klinischen Nutzen und die Risiken der gegen Amyloid-Beta gerichteten monoklonalen Antikörper Aducanumab, Bapineuzumab, Crenezumab, Donanemab, Gantenerumab, Lecanemab, Ponezumab, Remternetug und Solanezumab bei Menschen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung oder leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit. In die Analyse einbezogen wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), welche über mindestens 12 Monate bei leichter kognitiver Beeinträchtigung oder beginnender Demenz infolge einer Alzheimer-Erkrankung monoklonale Antikörper gegen Amyloid-Beta mit Placebo oder keiner Behandlung verglichen. Auch Parallelgruppen- und Cluster-Studien wurden berücksichtigt. Untersucht wurde die Wirkung der Antikörper auf die kognitive Funktion, den Schweregrad der Demenz und die funktionellen Fähigkeiten. Bezüglich Nebenwirkungen wurden Gewebsveränderungen im Gehirn-MRT (sog. Amyloid related imaging abnormalities - ARIA), die im Einzelfall auch symptomatisch werden und zu gefährlichen Hirnblutungen führen können, sowie die Mortalität ausgewertet.

Insgesamt wurden 17 Studien mit 20.342 Teilnehmenden (zwischen 70 und 74 Jahren) in die Metaanalyse einbezogen. Darunter waren die zwei Zulassungsstudien (jeweils eine Studie) zu Lecanemab und Donanemab. „Die übrigen Antikörper betrafen Substanzen, die bereits in der klinischen Prüfung gescheitert waren; zum Teil handelt es sich dabei um sogenannte Antikörper der ersten Generation, die bereits vor über 10 Jahren entwickelt, geprüft und verworfen worden waren“, erklärt Alzheimer-Experte Prof. Dr. Özgür Onur, Neurologische Uni-Klinik Köln.

Die DGN sieht in der Berücksichtigung der sehr unterschiedlichen monoklonalen Antikörper eine methodische Schwäche, so dass das Ergebnis nicht fehlinterpretiert werden dürfe. Denn insgesamt fiel die Studie dadurch - wie zu erwarten - negativ aus: Es zeigte sich eine etwas geringere Verschlechterung der kognitiven Funktion in den ersten 24 Monaten; danach wurde kein Unterschied zur Placebogruppe festgestellt. In Bezug auf den Schweregrad der Demenz ergab sich zu keinem Zeitpunkt ein relevanter Effekt. Im Hinblick auf funktionelle Fähigkeiten wurde auf einer der drei Messskalen ein geringer Nutzen beobachtet, auf den anderen beiden Skalen nur eine kleine Verbesserung in den ersten 24 Monaten - danach führte die Intervention zu keinem oder nur einem sehr kleinen Effekt.

Gefolgert wird von den Studienautorinnen und -autoren, aber z. T. auch von den berichtenden Medien, dass monoklonale Antikörper gegen Amyloid-Beta bei leichter kognitiver Beeinträchtigung

oder früher Demenz infolge einer Alzheimer-Krankheit keine Wirkung hätten und die in der Bildgebung nachweisbare Entfernung von Amyloid-Plaques nicht zu einem klinisch bedeutungsvollen Effekt führe. Impliziert wird, dass das Therapieprinzip verlassen werden solle.

„Diese Interpretation ist aber zu kurz gegriffen – und birgt die Gefahr, das Kind mit dem Bade auszuschütten“, mahnt Prof. Onur. „Wenn beispielsweise die Autoindustrie bei der Nutzen-Risiko-Analyse eines E-Motors alle Daten von verworfenen Entwicklungsschritten mit auswerten würde, gäbe es bis heute kein E-Auto auf dem Markt. Innovation entsteht durch ‚trial and error‘. Das ist in der Medizin nicht anders – und wir haben nun zwei Antikörper auf dem Markt, die einen ersten Schritt in Richtung einer kausalen Behandlung der Alzheimer Krankheit darstellen.“ Der Experte verweist darauf, dass die randomisierten Studien zu Lecanemab und Donanemab, die in diese Metaanalyse eingeschlossen wurden, positive klinische Effekte gezeigt hatten, und zwar eine Progressionsverlangsamung um fast 30 %, was letztlich zur Zulassung dieser beiden Substanzen geführt hat. In einer europäischen Auswertung wurden die Studien mit positivem klinischen Effekt verglichen zu denen ohne Effekt [2]. Dabei zeigte sich, dass die positiven Studien Amyloid-Negativität erreicht haben, die anderen nicht. Womöglich sind klinische Effekte nur dann zu erwarten, wenn in begrenzter Zeit ausreichend Amyloid abgebaut wird.

Auch Prof. Dr. Peter Berlit, DGN-Generalsekretär, verweist darauf, dass die Forschung weitergehen müsse. „Wir brauchen nun Real-World-Daten, um zu sehen, welche Patientengruppen besonders von den zugelassenen Antikörpern profitieren, um die Therapie gezielt individualisieren zu können. Höchstwahrscheinlich werden Amyloid-Antikörper in Zukunft nicht die einzige Therapiesäule bei Alzheimer bleiben, sondern Kombinationstherapien zum Einsatz kommen. Derzeit befinden sich Antikörper gegen Tau in der klinischen Prüfung. Wahrscheinlich wird man, ähnlich wie bei vielen Krebserkrankungen, von mehreren Seiten therapeutisch angreifen müssen.“

Bei aller Verhaltenheit und dem Wissen, dass es sich bei den beiden zugelassenen Alzheimer-Antikörpern längst noch nicht um den erhofften Durchbruch handelt, bedauert er, dass die aktuelle Auswertung so gelesen wird, als handle es sich um eine Forschungssackgasse. Doch einen wichtigen positiven Aspekt kann er der Erhebung abgewinnen: „Obwohl aufgrund des Nutzen-Risiko-Profiles verworfene Medikamente mit ausgewertet wurden, offenbarte sich in der Metaanalyse eine relativ hohe Sicherheit des Therapieprinzips.“ Im Hinblick auf symptomatische ARIA-E und ARIA-H zeigte sich bis Monat 18 und darüber hinaus nur ein kleiner Unterschied gegenüber Placebo. Das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen und das Mortalitätsrisiko unterschieden sich nicht oder nur marginal zwischen den Gruppen.

[1] Nonino F, Minozzi S, Sambati L et al. Amyloid-beta-targeting monoclonal antibodies for people with mild cognitive impairment or mild dementia due to Alzheimer’s disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2026; 4; DOI: 10.1002/14651858.CD016297.

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

[2] Collij LE, Bollack A, La Joie R, et al. Centiloid recommendations for clinical context-of-use from the AMYPAD consortium. *Alzheimer’s Dement.* 2024;20:9037–9048.

<https://doi.org/10.1002/alz.14336>