

Vorerst gescheitert, aber vielversprechend: Gantenerumab zur Behandlung der prodromalen Alzheimererkrankung könnte mit höherer Dosierung doch noch helfen

Datum: 24.04.2018

Original Titel:

A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease

Gantenerumab ist ein monoklonaler Antikörper, der aus menschlichen Zelllinien gewonnen wird. Die Substanz bindet im Körper an Betaamyloid-Plaques (A β). Damit werden die Plaques für die körpereigene Immunabwehr markiert und können durch den „Phagozytose“ genannten Prozess entfernt werden. Das heißt, Gantenerumab kennzeichnet die Plaques als Viren. Anschließend werden sie vom Körper eben genau wie eingedrungene Viren bekämpft, durch Fresszellen aufgenommen und aufgelöst. In einer früheren klinischen Studie (die SCarlet RoAD-Studie) wurde bereits die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Gantenerumab in Frühformen der Alzheimererkrankung untersucht. In dieser klinischen Studie der Phase III nun untersuchten Dr. Ostrowitzki und Kollegen verschiedener industrieller und klinischer Einrichtungen, wie sicher Gantenerumab in der Langzeitanwendung bei der frühesten Form, der prodromalen Alzheimererkrankung, ist.

Dazu wurde das Mittel den teilnehmenden Patienten über 2 Jahre gegeben. Die Teilnehmer wurden zufällig und weder ihnen noch den behandelnden Ärzten bekannt entweder einer Behandlung mit Gantenerumab in der Dosierung 105 mg oder 225 mg oder mit einem Placebo zugeordnet. Dies erhielten sie jeweils alle 4 Wochen als Injektion unter die Haut (subkutan).

Vorrangiges Ziel war eine Verbesserung der Messwerte in der klinischen Demenzbewertung (*clinical dementia rating sum of boxes*, CDR-SB). Diese Veränderung sollte nach 2 Jahren im Vergleich zu den Messwerten zu Beginn der Studie feststellbar sein. Zusätzlich wurden Anzeichen von Krankheitsaktivität der Alzheimererkrankung in Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit bei allen Patienten ermittelt, um zu erfassen, ob die Behandlung Erfolg zeigte. Bei einem Teil der Patienten wurde außerdem die Plaquesdichte mit Hilfe des bildgebenden Verfahrens PET gemessen. Diese Werte wurden fortlaufend analysiert, um abzuschätzen, ob die Behandlung sinnvoll und zielgerichtet schien. Unerwünschte Effekte der Behandlung wurden über alle Patienten, die mindestens eine Behandlung erhalten hatten, dokumentiert und analysiert, um die Sicherheit der Therapie zu ermitteln.

Von 3089 Patienten aus der Voruntersuchung wurden 797 in die Studie aufgenommen und einer der drei Behandlungsgruppen zugeordnet. Aufgrund unzureichender Wirkung auf Plaquesdichte und Krankheitsanzeichen wurde die Studie frühzeitig abgebrochen. Die abschließenden Tests zur klinischen Demenzbewertung zeigten ebenso keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die mit Bildgebung erfasste Amyloid-Dichte stieg stattdessen, wie aus früheren Studien bekannt, abhängig von der genetischen Veranlagung (dem APOE-Genotyp) mit der Zeit an.

Allerdings fanden sich in Zwischenanalysen Hinweise darauf, dass die Behandlung möglicherweise

doch einen Effekt haben könnte - so schienen sich Krankheitsanzeichen in der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit und der Bildgebung dosisabhängig zu verändern. Da diese Analyse aber nicht dem ursprünglichen Behandlungsziel entsprach, konnte diese Studie nur als nicht erfolgreich abgebrochen werden. Weitere Studien mit höheren Dosierungen von Gantenerumab erscheinen aber angebracht und vielversprechender für die Behandlung der prodromalen Alzheimererkrankung zu sein.

Referenzen:

Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers. Res. Ther.* 2017;9(1):95.