

Innere Medizin 2024 · 65:524–526
<https://doi.org/10.1007/s00108-024-01695-2>
Angenommen: 4. März 2024
Online publiziert: 17. April 2024
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2024

Redaktion

C. Bokemeyer, Hamburg
M. Hallek, Köln
C. Jacobshagen, Karlsruhe
W. Lehmacher, Köln
U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
H. Wedemeyer, Hannover
M. Wehling, Mannheim



Der monoklonale Antikörper Gantenerumab bei früher Alzheimer-Krankheit

Arbeitsgruppe Neue Therapieformen des Deutschen Netzwerks
Gedächtnisambulanzen (DNG) · Sirka Nitschmann¹

¹Lippetal, Deutschland

Kommentar

Neue Antikörpertherapien für die frühe Alzheimer-Krankheit richten sich gegen das Amyloid- β (A β)-Protein, aus dem die für die Alzheimer-Krankheit charakteristischen Plaques bestehen. Die Antikörper versprechen erstmals einen krankheitsmodifizierenden Ansatz, im Kontrast zu den symptomatisch wirksamen zugelassenen Medikamenten (Cholinesterasehemmer und Memantin). Eine Reduktion der A β -Anreicherung konnte für die meisten Antikörper nachgewiesen werden, die klinische Wirksamkeit ist jedoch weniger konsistent [1]. Diese steht im Verhältnis zum Ausmaß der Amyloidreduktion im Gehirn. Die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse zum Anti-A β -Antikörper Gantenerumab fügen sich ein in die Reihe der Substanzen ohne klinische Wirksamkeit in den Studien.

Die Ergebnisse der Studien GRADUATE I und II belegen, dass Gantenerumab den primären Endpunkt einer 20%igen Reduktion des klinischen Krankheitsverlaufs nicht erreichen konnte [2]. Das Medikament war seit 2010 in neun klinischen Studien mit 4135 Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit in Entwicklung. Biomarker der Tau-Pathologie und Neurodegeneration im Liquor favorisierten Gantenerumab gegenüber Placebo, was die potenzielle Krankheitsmodifikation auch für

diesen Antikörper unterstreicht. Die Ergebnisse der GRADUATE-Studien stehen im Kontrast zu den Ergebnissen der Anti-A β -Antikörper Lecanemab [3] und Donanemab [4], die beide in Phase-III-Studien sowohl biologisch als auch klinisch ausreichend wirksam waren. Die Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit zwischen den verschiedenen Antikörpern deuten darauf hin, dass folgende biologische Eigenschaften und Besonderheiten des jeweiligen Studiendesigns erklären könnten, ob ein Antikörper klinisch wirksam ist:

1. Nur ein geringer Bruchteil systemisch verabreichter Immunglobulin-G(IgG)-Antikörper kommt in den Gehirnen der Patienten an, was dadurch bestätigt wird, dass die Reduktion des fibrillären A β in den ersten Phase-III-Studien mit Gantenerumab geringer war als erwartet. Die subkutane Verabreichung von Gantenerumab könnte im Vergleich zur intravenösen Verabreichung anderer Antikörper zu niedrigeren Konzentrationen zirkulierender Antikörper beigetragen haben. Die Dosis könnte somit zu niedrig gewesen sein.
2. Unterschiede bei den Ein- und Ausschlusskriterien könnten sich negativ auf den Behandlungseffekt ausgewirkt haben. Die Patienten in den Gantenerumabstudien waren im Durchschnitt in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium als in den anderen Phase-

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe Neue Therapieformen des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen werden am Beitragsende gelistet.

Das Graphic Abstract wurde gestaltet von S. Nitschmann, Lippetal, Deutschland



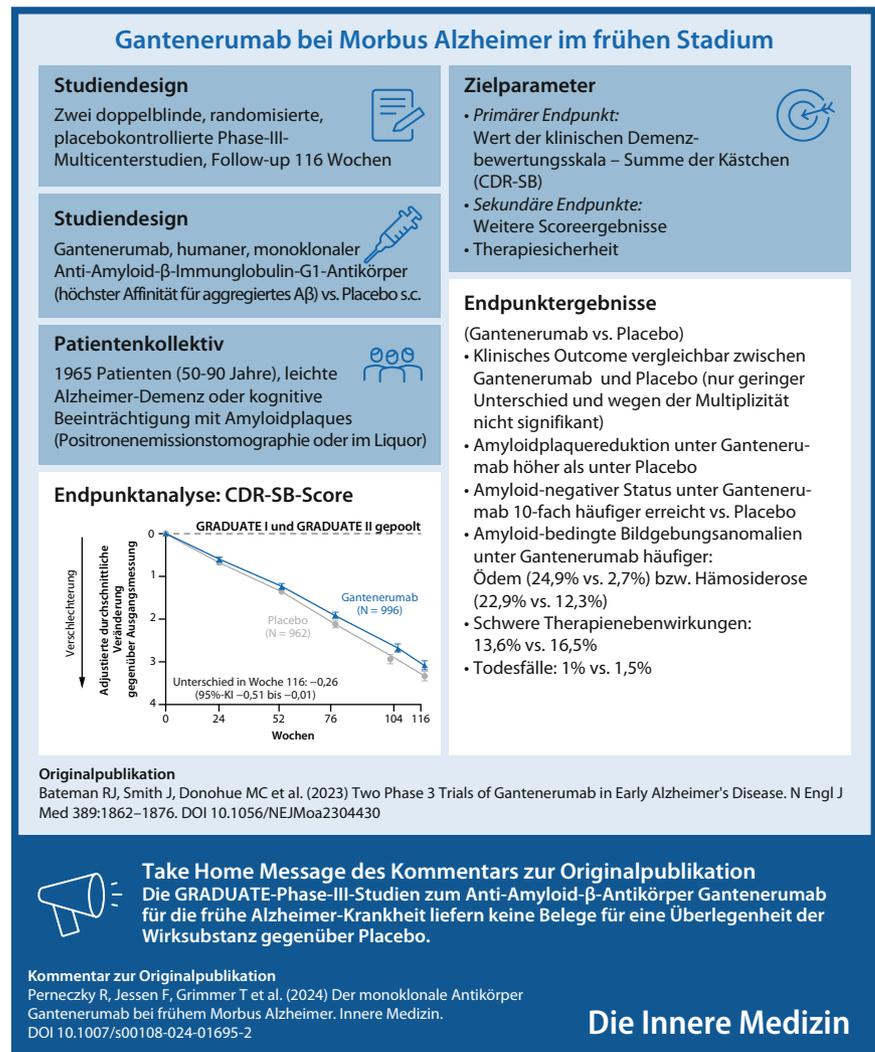
QR-Code scannen & Beitrag online lesen

III-Studien, was zu einer schnelleren klinischen Verschlechterung geführt haben könnte.

- Im Gegensatz zu Lecanemab, das wahrscheinlich vor allem gegen A β -Fibrillen und Protofibrillen gerichtet ist, zielt Gantenerumab hauptsächlich auf A β -Ablagerungen (das heißt Plaques) und bis zu einem gewissen Grad auf lösliche A β -Monomere ab. Es ist nicht ganz klar, wie wichtig dieser Unterschied in der Spezifität des Antikörpers ist, alle Antikörper der ersten Generation (Solanezumab, Crenezumab und Bapineuzumab) waren jedoch gegen A β -Monomere gerichtet und zeigten keine signifikante klinische Wirksamkeit. Dies stützt die Hypothese, dass A β -(Proto-)Fibrillen ein vielversprechender Ansatzpunkt der Behandlung sind.
- Gantenerumab führte zu einer deutlich geringeren Reduktion der A β -Last im Gehirn als Lecanemab und Donanemab. Diese deutlich geringere biologische Wirkung, die die Effektivität des Wirkmechanismus („target engagement“) reflektiert, wird als wichtigster Prädiktor der fehlenden klinischen Wirksamkeit angesehen. Trontinemab ist eine neue Variante von Gantenerumab, die mithilfe der „Brainshuttle“-Technologie entwickelt wurde, damit die Blut-Hirn-Schranke besser überwunden werden kann. Die Effekte sollen im Vergleich zu Gantenerumab 40- bis 50-mal stärker sein, es liegen allerdings nur Ergebnisse von sehr wenigen behandelten Patienten vor.

Ob und inwiefern die statistisch signifikanten klinischen Effekte eines Medikaments in einer Studie zu einem signifikanten Nutzen für Patienten außerhalb der kontrollierten Studienumgebung führen, lässt sich letztlich erst nach der Zulassung eines Medikaments feststellen. Da die derzeitige Generation von Anti-A β -Antikörpern wahrscheinlich in Abhängigkeit vom Stadium das Fortschreiten der Krankheit verzögern wird, anstatt die Neurodegeneration zu stoppen, ist weitere Forschung zu den wichtigsten Pathomechanismen der Alzheimer-Krankheit erforderlich. Nach Zulassung der ersten Antikörpermedikamente sollte anfänglich die Be-

Graphic abstract



handlung nur in spezialisierten Gedächtnisambulanz stattfinden [5], um optimale Behandlungsergebnisse zu gewährleisten und Risiken zu vermindern.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Robert Perneczky, MBA
 Abteilung für Psychische Gesundheit im Alter und Alzheimer Therapie- und Forschungszentrum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München
 Nussbaumstr. 7, 80336 München, Deutschland
 robert.perneczky@med.uni-muenchen.de

Mitglieder der Arbeitsgruppe Neue Therapieformen des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanz. Robert Pernecky^{1,2,3,4,5}, Frank Jessen^{6,7,8}, Timo Grimmer⁹, Johannes Levin^{2,3,10}, Agnes Flöel¹¹, Thomas Duning¹², Oliver Peters^{13,14,15}, Lutz Frölich¹⁶

¹Abteilung für Psychische Gesundheit im Alter und Alzheimer Therapie- und Forschungszentrum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) München, München, Deutschland; ³Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland; ⁴Ageing Epidemiology (AGE) Research Unit, School of Public Health, Imperial College London, London, Großbritannien; ⁵Sheffield Institute for Translational Neuroscience (SITraN), University of Sheffield, Sheffield, Großbritannien; ⁶Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Köln, Köln, Deutschland; ⁷Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Bonn, Bonn, Deutschland; ⁸Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Universität Köln, Köln, Deutschland; ⁹Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, TUM School of Medicine and Health, Technische Universität München, München, Deutschland; ¹⁰Klinik für Neurologie, LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland; ¹¹Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; ¹²Klinik für Neurologie, Klinikum Bremen-Ost, Bremen, Deutschland; ¹³Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum Frankfurt (Oder), Frankfurt (Oder), Deutschland; ¹⁴Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ¹⁵Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ¹⁶Abteilung für Gerontopsychiatrie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI), Mannheim, Deutschland

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Pernecky erhielt Honorare für Beratertätigkeiten und Referentenengagements von Roche, Eisai, Eli Lilly, Biogen, Janssen-Cilag, AstraZeneca, Schwabe, Grifols, Novo Nordisk, GSK und Tabuk und war leitender Prüfarzt in den Phase-III-Studien von Aducanumab. L. Frölich erhielt Berater- oder Vortragshonorare von Biogen, Eisai, Grifols, Hummingbird, InfectoPharm, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Neurimmune, Functional Neuromodulation, Noselab, Novo Nordisk, Roche, TauRx und Schwabe, war leitender Prüfarzt in den Phase-III-Studien zu Lecanemab und ist Co-Autor der Veröffentlichung der Phase-III-Studiendaten von Lecanemab. T. Grimmer erhielt Beraterhonorare von AbbVie, Alector, Anavex, Biogen, Eli Lilly, Functional Neuromodulation, Grifols, IQVIA, Noselab, Novo Nordisk, NuiCare, Orphazyme, Roche Diagnostics, Roche Pharma, UCB und Vivoryon, Vortragshonorare von Grifols, Medical Tribune, Novo Nordisk, Roche Pharma und Schwabe, Zuschüsse von Roche Diagnostics an seine Institution und war leitender Prüfarzt in den Phase-III-Studien zu Aducanumab, Lecanemab und Gantenerumab. F. Jessen hat Honorare für Beratertätigkeiten und Referentenengagements von AC Immune, Biogen, Danone/Nutricia, Eisai, GE Healthcare, Grifols, Janssen, Lilly, MSD, Roche und Novo Nordisk erhalten. J. Levin erklärt Referenten honorare von Bayer Vital, Biogen und Roche, Beraterhonorare von Axon Neuroscience und

Biogen, Autorenhonorare von Thieme und W. Kohlhammer; darüber hinaus erklärt er eine Vergütung für die Tätigkeit als Chief Medical Officer der MODAG GmbH, ist Begünstigter des Phantom-Share-Programms der MODAG GmbH und Erfinder eines von der MODAG GmbH angemeldeten Patents „Pharmazeutische Zusammensetzung und Verwendungsverfahren“ (EP 22 159 408.8). O. Peters erhielt Zuschüsse, Berater- oder Vortragshonorare von Biogen, Eisai, Grifols, Neurotransdata, Novo Nordisk, Prinnovat/Priavoid, Roche und Schwabe und war leitender Prüfarzt in den Phase-III-Studien zu Aducanumab, Lecanemab und Gantenerumab. A. Flöel, T. Duning und S. Nitschmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Pernecky R, Jessen F, Grimmer T et al (2023) Anti-amyloid antibody therapies in Alzheimer's disease. *Brain* 146(3):842–849. <https://doi.org/10.1093/brain/awad005>
2. Bateman RJ, Smith J, Donohue MC et al (2023) Two phase 3 trials of Gantenerumab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 389(20):1862–1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304430>
3. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P et al (2022) Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
4. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD et al (2023) Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA* 330(6):512–527. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>
5. Jessen F, Pernecky R, von Arnim C, Schulz JB (2023) Früherkennung von Demenz: Gedächtnisambulanz mit Kernkompetenz für Alzheimer. *Dtsch Arztebl* 120(18):A-816

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.