

Diplomarbeit

**Neue pharmakologische Therapiemöglichkeiten bei
Morbus Alzheimer: Effektivität und Risiko
monoklonaler Antikörpertherapien gegenüber der
Standardtherapie**

eingereicht von

David Gabriel Strauß

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie, Otto Loewi Research Center, Graz

unter der Anleitung von

Ass.- Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Florian Reichmann, PhD

Graz, 10.03.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 10.03.2025

David Gabriel Strauß eh.

Danksagungen

Der allergrößte Dank geht an meine Partnerin, Julia, welche mir nicht nur bei der Fertigstellung dieser Arbeit geholfen und mich stets motiviert hat, sondern mich in meinem gesamten Medizinstudium unglaublich unterstützt hat. Unzählbar viele Stunden später bleibt mir nur eines zu sagen: Vielen Dank!

Als nächstes möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. Reichmann, PhD bedanken, welcher mir immer mit gutem Rat zur Seite stand.

Zu guter Letzt danke ich auch meiner Familie, welche mir das Medizinstudium erst ermöglicht hat.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Morbus Alzheimer ist mit etwa 55 Millionen Fällen weltweit, die häufigste Form der Demenz. Jedes Jahr kommen in etwa 300.000 Alzheimer-Erkrankte weltweit dazu. Mit einer immer älter werdenden Bevölkerung ist die Entwicklung einer adäquaten Therapie unabdingbar. In den letzten Jahren etablierte sich ein neuer Therapieansatz durch den Einsatz von monoklonalen Antikörpern. Ziel dieser Arbeit war es die Effizienz und das Nebenwirkungsprofil dieser neuen Therapie mit der konventionellen Therapie zu vergleichen.

Methoden:

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine strukturierte Literaturrecherche mithilfe von „PubMed“, „Google Scholar“ und „ClinicalTrials.gov“ durchgeführt. Verwendete Suchbegriffe waren dabei „Alzheimer’s Disease“, „monoclonal antibodies“, „Aducanumab“, „Donanemab“, „Lecanemab“, „Rivastigmin“, „Donepezil“ und „Memantin“. Bei den gefundenen Studien zu den Antikörpern wurde zudem darauf geachtet, dass diese nicht älter als 10 Jahre waren. Verglichen wurde die Effektivität der Wirkstoffe mittels Scores, welche den Schweregrad von Demenzsymptomen quantifizieren (MMSE, CDR-SB, ADAS-cog).

Ergebnisse:

Mit Aducanumab konnte eine Verbesserung des ADAS-Cog von 1,4 Punkten erreicht werden. Lecanemab erzielte einen Wert von 1,44 Punkten, Donanemab 1,86 Punkte. Im Vergleich dazu konnte durch den Einsatz von Memantin eine Verbesserung von durchschnittlich 1,23 Punkten, mit Donepezil von 1,95 Punkten und mit Rivastigmin sogar von 2,01 Punkten erreicht werden.

Fazit:

Vergleicht man nun Wirkung, Nebenwirkung und Kosten der jeweiligen Therapien, kann gezeigt werden, dass der tatsächliche klinische Nutzen der Antikörpertherapie im Vergleich zur konventionellen Therapie überschaubar ist. Dazu kommt, durch den Wirkmechanismus der Antikörper bedingt, ein erhöhtes Risiko für Hirnschwellungen und Hirnblutungen. Auch der finanzielle Mehraufwand muss in die Gesamtbetrachtung

einfließen. Die Therapie mit Antikörpern ist um ein Vielfaches teurer als die herkömmliche Therapie. Als weiterer Kritikpunkt fällt die Verfügbarkeit ins Gewicht. Bisher wurde Donanemab nicht in Europa, mit Ausnahme von Großbritannien, zugelassen. Für Lecanemab gab die EMA am 14.11.2024 eine Empfehlung zur Zulassung für den europäischen Markt. Aducanumab wurde mittlerweile (Stand 2024) komplett aus dem Verkauf zurückgezogen.

Abstract

Background:

With 55 million cases of Morbus Alzheimer worldwide, it is considered the most frequent form of dementia. It is also estimated, that there are approximately 300.000 newly affected patients per year. With an increasingly aging population it is absolutely necessary to develop an adequate treatment. Over the last years there has been a breakthrough in the Alzheimer's Disease treatment, by the usage of monoclonal antibodies. The main goal of this paper was to compare the efficacy and side effects of the new treatment with the conventional therapy.

Methods:

As part of this diploma thesis a structured literature research using tools such as „PubMed“, „Goggle Scholar“ and „ClinicalTrials.gov“ has been performed. The selected search terms for this were „Alzheimer's disease“, „monoclonal antibodies“, „Aducanumab“, „Donanemab“, „Lecanemab“, „Rivastigmin“, „Donepezil“ and „Memantin“. It was decided that the used studies on the antibody treatment must not be older than 10 years. The efficacy of treatments was assessed by dementia scores such as, the MMSE, CDR-SB and ADAS-cog.

Results:

Through the use of Aducanumab an improved ADAS-cog score of 1,4 points has been found. Lecanemab achieved an improvement of 1,44 points and Donanemab improved the score by 1,86 points. In comparison to that, there was an average improvement through the use of Memantin of 1,23 points. Donepezil improved the test results by 1,95 points and Rivastigmin by 2,01 points.

Conclusion:

When comparing efficacy, side effects and costs of the respective therapies, it may be concluded that the benefits of the antibody therapy is not quite as big as hoped. In addition to this, there is the downside of considerable side effects that come with the use of antibodies. Especially the risk of brain swelling or bleeding is massively increased in comparison to the conventional therapy. Another downside is the financial aspect of the treatment. Antibodies are much more costly. Furthermore there is the point of availability.

To date Donanemab is not available in most European countries, with the exception of the United Kingdom. Lecanemab has been approved by the EMA on 14.11.2024. Aducanumab has been withdrawn from the market completely (2024).

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis	2
Einleitung	3
1 Morbus Alzheimer.....	4
1.1 Epidemiologie.....	4
1.2 Ätiologie	5
1.2.1 Plaques	5
1.2.2 Neurofibrillen.....	6
1.3 Diagnostik.....	6
1.3.1 Labordiagnostik.....	8
1.3.2 ADAS-Cog-Score.....	9
1.3.3 Computer-/Magnetresonanz-Tomographie	11
1.3.4 Positronen-Emissions-Tomographie	12
1.4 Klinik	12
1.4.1 Prodromialstadium	13
1.4.2 Mittelschweres Demenzstadium	13
1.4.3 Spätstadium der Demenz.....	14
1.4.4 Verlauf.....	14
2 Therapie.....	14
2.1 Allgemeine Therapie.....	15
2.2 Acetylcholinesterase-Hemmer.....	15
2.2.1 Hintergrund	15
2.2.2 Wirkweise.....	16
2.2.3 Nebenwirkungen & Wechselwirkungen	16
2.2.4 Wichtigste Vertreter der AChE-Inhibitoren.....	17
2.3 NMDA-Rezeptor Antagonisten	17
2.3.1 Memantin	17
2.4 Monoklonale Antikörper.....	18
2.5 ARIA-H & ARIA-E.....	18
2.6 Ziele der Diplomarbeit.....	19
3 Methoden.....	19
4 Ergebnisse.....	20
4.1 Aducanumab	20
4.1.1 Studien.....	21
4.1.1.1 „EMERGE“ & „ENGAGE“	21
4.2 Lecanemab.....	25
4.2.1 Phase II Studien.....	25
4.2.2 Phase III Studien	26
4.3 Donanemab.....	30
4.3.1 Phase II Studie.....	31
4.3.2 Phase III Studie	33
4.4 Memantin.....	36
4.5 Acetylcholinesterasehemmer.....	37
4.5.1 Donepezil	38
4.5.2 Kombination aus Donepezil & Memantin	40
6. Diskussion	42

6.1 Vergleich der Ergebnisse.....	42
6.2 Nebenwirkungsprofil	44
6.3 Kostenübersicht	46
6.4 Marktzulassung.....	47
6.5 Lithium als Alternative?	48
6.6 Fazit	49

Abkürzungen und deren Erklärung

¹⁸ F-FDG	18-Fluor-Desoxyglucose
Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholinesterase
AD	Alzheimer-Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale
ADAS-Cog13	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale 13
ADCOMS	Alzheimer's Disease Composite Score
ADCS-ADL-MCI	Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory – Mild Cognitive Impairment
ADCS-iADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living
ADLS	Activities of daily life
ApoE	Apolipoprotein
ApoE4	Apolipoprotein 4
ARIA	Amyloid-related imaging Abnormalities
Aβ	Beta-Amyloid-Peptid
CDR-SB	Clinical Dementia Rating Sum of Boxes
CT	Computer-Tomographie
ED90	90% Effective Dose
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglucose
i.v.	intravenös
iADRS	integrated Alzheimer's Disease Rating Scale
Mb.	Morbus
MMSE	Mini-Mental-Status Examination
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
SMD	Standardized mean difference

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : „Demenzformen“	7
Abbildung 2: „ADAS-cog-11-Score“	11
Abbildung 3 : „Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes“	23
Abbildung 4 „Studienaufbau Clarity AD“	27
Abbildung 5 „Rückgang der Amyloid Ablagerung Lecanemab vs Placebo“	28
Abbildung 6: Nebenwirkungsprofil der Studie „Clarity AD“	30
Abbildung 7: Studienaufbau „Trailblazer-ALZ“	31
Abbildung 8: Studienaufbau „Trailblazer-ALZ II“	34
Abbildung 9: „Vergleichstabelle der Wirksamkeit“	43
Abbildung 10: „Häufigkeit für Auftreten von ARIA/Regression beta-Amyloid unter MAB-Therapie“	46
Abbildung 11: „Kosten der verschiedenen Wirkstoffe“	47

Einleitung

Morbus Alzheimer bezeichnet eine Art von Demenz, welche mit einer progressiven Atrophie der Großhirnrinde einhergeht. Die Krankheit beginnt meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr und endet nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von acht Jahren letal. Mit 5-10% der über 60-Jährigen und sogar bis zu 30% der über 80-Jährigen, ist sie die häufigste Form der Demenz.(1)

Durch die immer höher werdende Lebenserwartung der Menschen, nimmt auch die Zahl der Alzheimer-Patient:innen stetig zu. Deshalb ist es von größter Wichtigkeit, ein adäquates Medikament zur Behandlung dieser Erkrankung zu finden. Die Standardtherapie dieser Erkrankung wird derzeit mit Antidementiva durchgeführt. Hierbei sind die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil und Rivastigmin sowie der NMDA-Antagonist Memantin die wichtigsten Vertreter.(2) Eine Besonderheit ist die Ablagerung von verschiedenen Proteinen, A β -Protein und Tau-Protein, im Gewebe. Die aktuelle Forschung beschäftigt sich intensiv mit der Rolle dieser Proteine bei der Pathogenese und hofft durch die Entwicklung von monoklonalen Antikörpern, welche gezielt die Synthese dieser Proteine hemmen sollen, die Krankheitsentstehung und/oder Progression eindämmen zu können. Aktuell gibt es drei Wirkstoffe, „Aducanumab“, „Lecanemab“ und „Donanemab“, die zum Teil zugelassen sind oder sich noch im Zulassungsprozess befinden. Ziel dieser Diplomarbeit soll es sein, das Nutzen/Risiko-Potenzial dieser Wirkstoffe sowohl miteinander als auch mit der bisherigen Standardtherapie zu vergleichen.

1 Morbus Alzheimer

Morbus Alzheimer wurde erstmals 1906 vom deutschen Psychiater Alois Alzheimer beschrieben. Eine Patientin von Alzheimer, Auguste Deter, wurde von ihm ab 1901 wegen „mysteriöser“ psychischer Symptome und Wesensveränderungen behandelt. Nur fünf Jahre später starb Deter an einer „eigenartigen Erkrankung der Hirnrinde“. Bei der Obduktion der Hirnrinde, stellte Alzheimer fest, dass diese geschrumpft war und sich zudem Proteinablagerungen zeigten. Deter war die erste protokollierte Mb. Alzheimer Patientin der Geschichte.

Die Krankheit wurde zum damaligen Zeitpunkt von der Ärzt:innengemeinschaft allerdings nicht ernst genommen und geriet für viele Jahre in Vergessenheit. Der damals anerkannte Auslöser für den „Altersblödsinn“ war ein unzüchtiges Leben und kein biologisch beobachtbarer Prozess.(3) Erst in den 1980er Jahren wurde der Erkrankung, auch bedingt durch weiterentwickelte Technik, wieder vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt. Durch die Entdeckung von Beta-Amyloid-Peptiden und Tau-Proteinen in den Neurofibrillen, wurde die Erforschung stark vorangetrieben. (4)

1.1 Epidemiologie

Demenzen werden in primäre und sekundäre Demenzen unterteilt. Primäre Demenzen machen dabei im Schnitt zwischen 80% und 90% aus. Unter den primären Demenzen ist Morbus Alzheimer mit 60% – 80% die häufigste Form. Frauen sind dabei häufiger betroffen als Männer. Dies ist möglicherweise dem Umstand geschuldet, dass Frauen im Allgemeinen eine höhere Lebenserwartung aufweisen als Männer. Im Mittel beträgt die Krankheitsdauer acht Jahre und endet mit dem Tod. Weltweit sind derzeit ungefähr 50 Millionen Menschen von Demenz betroffen. Diese Zahl soll Schätzungen zufolge bis 2050 auf 131 Millionen ansteigen. (4)

1.2 Ätiologie

Die genaue Ätiologie der Alzheimer Demenz ist bis heute nicht geklärt. Der größte Risikofaktor ist allerdings das Lebensalter der betroffenen Personen. Liegt die relative Prävalenz bei über 65-Jährigen noch bei etwa 10%, steigt sie bei über 80-Jährigen auf etwa 30%. Ein weiterer Risikofaktor ist ein variabler Genotyp des Apolipoproteins E4. Das ApoE4 interagiert mit dem Beta-Amyloid-Peptid und führt zur schnelleren Aggregation eben jenes. A β ist verantwortlich für die pathologische Plaquebildung in der Großhirnrinde. (3,4)

Demgegenüber stehen protektive Faktoren, die vor einer Alzheimer-Demenz schützen sollen. Allen voran steht die Höhe des Bildungsgrads. Je höher dieser, desto niedriger ist die Wahrscheinlichkeit an AD zu erkranken, beziehungsweise voll ausgebildete Symptome zu entwickeln. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die psychosoziale Aktivität. Je mehr man sowohl psychisch als auch sozial interagiert, desto mehr sinkt das Risiko. Dies ist vor allem für die Risikogruppe der über 80-Jährigen besonders wichtig. Gerade in dieser Gruppe kommt es sehr häufig zu sozialem Rückzug und somit zum Abbau der neuronalen Plastizität.(1)

Weiter zu erwähnen sind die genetischen Risikofaktoren, welche zu erhöhtem Risiko oder einem verfrühten Beginn der Krankheit beitragen. Die drei wichtigsten bisher isolierten Mutationen betreffen hierbei Presenilin-1 auf Chromosom 14, Presenilin-2 auf Chromosom 1 und Amyloid-Precursor-Protein auf Chromosom 21. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist das Vorkommen einer homozygoten Anlage von Apolipoprotein E4. Das homozygote Vorliegen von Apolipoprotein E4 erhöht das Risiko einer Alzheimer-Erkrankung um das 10-Fache. Presenilin 1 und 2 codieren für die Gamma Sekretase, APP codiert für die Ausgangssubstanz von A β . Sie sind somit alle für die Entstehung von A β -Plaques verantwortlich.(5)

1.2.1 Plaques

Plaques bestehen aus β -Amyloid und anderen Bausteinen wie Apolipoprotein E und Ubiquitin. Sie können bereits Jahre vor der Manifestation einer AD in der Großhirnrinde nachgewiesen werden. Allerdings spricht der Nachweis nicht automatisch für eine AD, da Plaques auch im Rahmen von traumatischen Ereignissen vorkommen können. Beta-

Amyloid lagert sich zudem auch an den Gefäßen ab. Dies ist mittels MRT als Marklagerveränderung darstellbar. (6)

1.2.2 Neurofibrillen

Neurofibrillen bestehen aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein. Dieses lagert sich zu paarigen helikalen Strukturen zusammen und kommt sowohl bei AD als auch bei anderen zerebrovaskulären Erkrankungen vor. Es konnte festgestellt werden, dass die Ausbreitung dieser Neurofibrillen, einem bestimmten Muster folgt. Beginnend mit den Stadien 1-2 welche sich auf die Area transentorhinalis beschränken, bilden sich die Neurofibrillen über die Area entorhinalis (Stadien 3-4), bis hin zur Großhirnrinde (Stadien 5-6) aus. Kognitive Einschränkungen sind erst ab dem Erreichen der Großhirnrinde, also ab den Stadien 5-6 zu erwarten. Nach dem Absterben der Neurofibrillen, verbleiben diese als sogenannte „ghost tangles“, schwer lösliche Filamente, welche dem Nervengeflecht anhaften, zurück. (6,7)

1.3 Diagnostik

Zur Diagnosestellung eines Morbus Alzheimer muss zuallererst eine Demenz nach ICD-11 Klassifikation diagnostiziert werden. Mb. Alzheimer wird den primären Demenzen zugeordnet (siehe Abb. 1). Um eine Demenzform als Alzheimerdemenz zu klassifizieren, müssen zunächst einige Fragen geklärt werden. Klinisch muss das Bild einer Demenz vorliegen, welches nach CT und MRT-Untersuchungen, nicht durch andere Ursachen, wie beispielsweise Durchblutungsstörungen, Tumore oder Entzündungen, erklärt werden kann. Weitere Faktoren sind die Identifikation von beta-Amyloid Ablagerungen und die Alzheimer-typischen Veränderungen der Liquor-Flüssigkeit. Im Liquor zeigt sich in über 90% der Alzheimer Fälle eine Abnahme von β -Amyloid sowie ein Anstieg des Tau-Proteins. Dieses Tau-Protein ist bei vermehrter Protein Aggregation mit Fibrillen-Bildung, wie bei der AD häufig beschrieben, erhöht. Das Vorhandensein dieser Kriterien ist ein starkes Indiz für das Vorliegen einer AD, schließt eine andere Form der Demenz allerdings nicht aus. (6)

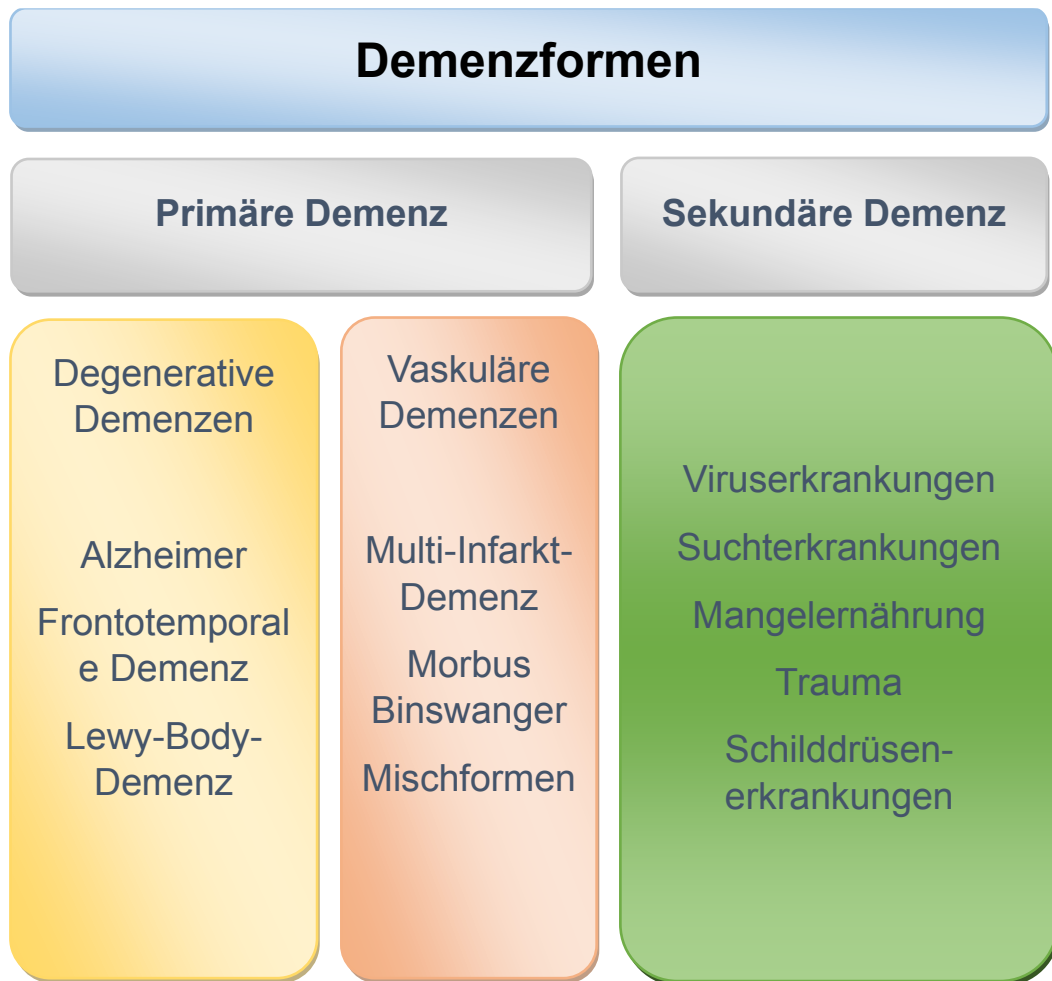


Abbildung 1 : „Demenzformen“
(8)

Kriterien die zur Diagnostizierung einer Demenz nach ICD-10 erfüllt sein müssen, lauten wie folgt:

- *Symptomdauer > 6 Monate*
- *Kognitive Leistungseinbuße*
 - *Gedächtnisschwäche*
 - *Mindestens eine weitere Störung der unten folgenden*
 - *Aphasie*
 - *Apraxie*
 - *Agnosie*
 - *Störung der exekutiven Funktionen*
- *Einschränkung im Alltag*

- *Keine Eintrübung des Bewusstseins*
- *Kein anderes Ereignis welches für Symptomatik verantwortlich sein kann, wie z.B. Entzugsdelir*
- *Störung ist erworben (9)*

Zur weiteren Differenzierung der Demenz werden spezifische Tests durchgeführt. Neurologische und psychiatrische Untersuchungen wie beispielsweise der Mini-Mental-Test, das Montreal Cognitive Assessment (MOCA-Test) oder Uhrentest können hierbei angewendet werden. Spezifische Alzheimer-Marker können via Liquorpunktion gewonnen werden. Hier sind speziell die Gesamt-Tauprotein Konzentration und β -Amyloidprotein-Konzentration zu nennen. Während die Gesamt-Tauprotein Konzentration beim Vorliegen einer Alzheimer-Demenz erhöht ist, präsentiert sich die $A\beta$ -Konzentration im Liquor erniedrigt. Das ist darauf zurückzuführen, dass sich die β -Amyloidproteine im Hirngewebe ablagern und aggregieren. Dadurch sinkt die Konzentration im Liquor. Liquorveränderungen finden sich bei ungefähr 90% der Patient:innen mit AD, allerdings auch bei etwa einem Drittel nicht betroffener Personen im Vergleichsalter. (8)

1.3.1 Labordiagnostik

Die wichtigsten Biomarker zur Frühdiagnostik einer Mb. Alzheimer Erkrankung werden derzeit zum Teil über das Blut und primär über die Zerebrospinalflüssigkeit gewonnen. Die 4 wichtigsten Biomarker sind dabei beta-Amyloid 40 und 42 sowie Gesamt-Tau und Phospho-tau-181. Diese 4 Marker können derzeit nur über die Liquorflüssigkeit gewonnen werden.

Marker, welche über das Blut gewonnen werden können, sind wiederum Phospho-tau-181 und Phospho-tau 217. Phospho-tau 181 & 217 können nicht direkt über das Blut, sondern müssen über das Plasma gewonnen werden. Hier besteht allerdings die Problematik, dass die Aussagekraft dieser gewonnenen Marker nicht gleichzusetzen mit jenen Markern ist, welche über den Liquor gewonnen werden. Dies stellt mitunter eines der größten Probleme der Frühdiagnostik der AD dar. Eine adäquate und zuverlässige Diagnostik ist nur mit einer invasiven Liquordiagnostik möglich. Dies schreckt sowohl viele Patient*innen als auch Ärzt*innen ab, da eine Liquorpunktion wohl überlegt sein sollte. Sowohl der invasive Charakter der Untersuchung als auch das potenzielle Nebenwirkungsprofil reduziert so die

Anzahl der frühzeitig diagnostizierten Erkrankten. Auch eine venöse Blutabnahme stellt einen invasiven Eingriff dar, dieser ist allerdings mit weitaus weniger Risiken verbunden. Für Biomarker, welche aus dem Speichel gewonnen werden können, existiert derzeit noch keine etablierte Datenlage. Weltweit wird allerdings mit Nachdruck an einer möglichen Umsetzung dieser nicht invasiven und schnell umsetzbaren Möglichkeit geforscht. Die Gewinnung von Probenmaterial aus dem Speichel würde neue Möglichkeiten in der Frühdiagnostik der AD schaffen. (10)

1.3.2 ADAS-Cog-Score

Ein wichtiger Faktor für die Quantifizierung einer Alzheimer Erkrankung in Bezug auf Verbesserung oder Verschlechterung der allgemeinen Symptome unter einer laufenden Therapie, ist die Auswahl der richtigen Überprüfungsmethode. Der Goldstandard für die Quantifizierung von Alzheimer Therapien ist der ADAS-cog-Score. ADAS-cog steht für „Alzheimers Disease Assessment Scale – cognitive Subscale“. Der ursprüngliche ADAS-cog-Test besteht aus 11 separaten Aufgaben (in vielen Artikeln wird deshalb auch auf den ADAS-cog-11 verwiesen), hinsichtlich Merkfähigkeit, logisches Denken, Fähigkeit Befehle auszuführen und auch weitere Aufgaben, die das alltägliche Leben betreffen. Eingesetzt werden kann der ADAS-cog-Score sowohl bei Formen von leichter bis mittlerer Demenz als auch bei schweren demenziellen Alzheimer-Erkrankungen. Man kann dabei eine maximale Punktzahl von 70, welche man erreichen. Wenn man alle Aufgaben richtig löst, erhält man null Punkte, 70 Punkte hingegen bedeuten in diesem Fall das schlechteste Ergebnis.

Als Erweiterung des ursprünglichen ADAS-cog-11 gibt es mittlerweile ein breites Spektrum an weiteren Tests. Vom Prinzip sind sie allerdings alle sehr ähnlich zum ursprünglichen ADAS-cog-Score. Da in den untersuchten Studien zumeist auf den ADAS-cog-11 Bezug genommen wird, werden die anderen Skalen hier nicht genauer erläutert. In vielen Studien zur medikamentösen Alzheimer Therapie, ist ein grober Wert für die Effektivität eines Arzneiprodukts, die positive Änderung des ADAS-cog-Scores. (11)

Aufgabe	Beschreibung	Wertung
---------	--------------	---------

Aufgabe	Beschreibung	Wertung
Worterinnerung	Der/die Versuchsteilnehmer:in liest eine Liste mit 10 Wörtern und wird dann gebeten, sich so viele Wörter wie möglich zu merken. Es werden drei Lese- und Erinnerungsversuche durchgeführt.	Durchschnittliche Anzahl nicht erinnerter Wörter in den drei Versuchen; Punktbereich liegt zwischen 0 und 10.
Objekte und Finger benennen	Die Versuchsperson wird gebeten, die Finger ihrer dominanten Hand sowie zwölf Gegenstände zu benennen: Blume (Plastik), Bett (Puppenhausmöbel), Pfeife, Bleistift, Rassel, Maske, Schere, Kamm, Geldbörse, Mundharmonika, Stethoskop und Zange.	Die Anzahl der korrekt benannten Finger und Objekte; der Gültigkeitsbereich liegt zwischen 0 und 4.
Befehle	Die Versuchsperson wird aufgefordert, Befehle auszuführen, die ein bis fünf Schritte umfassen. Der Befehl mit zwei Schritten lautet beispielsweise: „Zeigen Sie zur Decke, dann zum Boden.“	Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 0 bis 5 basierend auf der größten Anzahl korrekt ausgeführter Schritte.
Konstruktive Praxis	Dem/der Probanden:in werden vier geometrische Formen (Kreis, zwei übereinanderliegende Rechtecke, Raute, Würfel) gezeigt und er soll diese auf ein Blatt Papier übertragen.	Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 0 bis 5, basierend auf der Anzahl der richtig gezeichneten Formen.
Ideelle Praxis	Die Versuchsperson wird gebeten, so zu tun, als würde sie sich selbst einen Brief schicken: Brief falten, Brief in Umschlag stecken, Umschlag verschließen, Umschlag adressieren und eine Briefmarke auf den Umschlag kleben.	Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 0 bis 5.
Orientierung	Die Testperson wird nach Datum, Monat, Jahr, Wochentag, Jahreszeit, Tageszeit, Ort und Person gefragt.	Die Anzahl der richtigen Antworten; die Punktespanne liegt zwischen 0 und 8.
Worterkennung	Der/die Proband:in liest zwölf Wörter laut vor. Anschließend werden diese zwölf Wörter zufällig mit zwölf neuen Wörtern vermischt. Die Versuchsperson wird gefragt, ob sie jedes der vierundzwanzig Wörter schon einmal gehört hat. Es werden wiederum drei Versuche	Durchschnittliche Anzahl richtiger Antworten in den drei Versuchen; Punktbereich liegt zwischen 0 und 12.

Aufgabe	Beschreibung	Wertung
	durchgeführt.	
Sprache	Nach der Durchführung der Worterinnerungsaufgabe (Q1) finden zehn Minuten offene Gespräche zwischen dem/der Testleiter:in und dem/der Probanden:in statt, bevor die restlichen Aufgaben präsentiert werden. Diese zehn Minuten Gespräch dienen der Beurteilung der Sprachfähigkeit.	Die Sprachqualität wird vom Testleiter mit einer Bewertung von 0 bis 5 bewertet.
Verstehen der gesprochenen Sprache	Auch diese Aufgabe basiert auf einem zehnminütigen offenen Gespräch. Der/die Testleiter:in gibt eine Einschätzung ab, wie gut die Testperson Sprache verstehen kann.	Punktzahl von 0 bis 5.
Wortfindungsschwierigkeiten	Während des oben erwähnten offenen Gesprächs schätzt der/die Testleiter:in ein, wie groß die Schwierigkeiten der Testperson sind, die gewünschten Worte zu finden.	Punktzahl von 0 bis 5.
Testanweisungen merken	Der/die Administrator:in nimmt eine Bewertung anhand der Häufigkeit vor, mit der die Testperson an die Anweisungen für die Worterkennungsaufgabe erinnert werden musste.	Punktzahl von 1 bis 5.

Abbildung 2: „ADAS-cog-11-Score“

Beschreibung:

„Aufgabenstellung, Beschreibung und Wertung des ADAS-cog-11-Scores. Tabelle wurde modifiziert nach (11)“

1.3.3 Computer-/Magnetresonanz-Tomographie

Zusätzlich zur Labordiagnostik werden auch bildgebende Verfahren eingesetzt. Sowohl die Computer-Tomographie als auch die Magnetresonanz-Tomographie wird zur Diagnosesicherung verwendet. Mittels CT/MRT kann die Ausprägung der Atrophie

veranschaulicht werden. Diese stellt sich durch vergrößerte Liquorräume und erweiterte Sulci dar. (1)

1.3.4 Positronen-Emissions-Tomographie

Um Stoffwechselprozesse beurteilen zu können, kann zusätzlich eine Positronen-Emissions-Tomographie angefertigt werden. Hierzu wird eine radioaktiv markierte 18F-Fluordesoxyglucose (^{18}F -FDG), genannt Tracer, in die Vene gespritzt. Zellen des Gehirns, die einen normalen Metabolismus aufweisen, nehmen mehr FDG auf als Zellen, die durch die vorangeschrittene AD bereits atrophiert sind. Über eine Farbtabelle kann dann auf den Bildern erkannt werden, wie viel Metabolismus in den entsprechenden Arealen betrieben wird.

Eine weitere Form der Bildgebung, die bei Alzheimer-Demenz eingesetzt werden kann, ist die PiB-PET. Hierbei wird ein radioaktives Analogon von Thioflavin T als Tracer benutzt. Dieser Tracer macht es möglich Beta-Amyloid-Plaques im Gewebe sichtbar zu machen.

(1)

Die heute am häufigsten eingesetzte Tracer-Substanz ist Florbetaben. Dieses ist als Derivat von Fluor -18 eng mit dessen Struktur verwandt. Florbetaben wurde zudem bei Patient:innen getestet, welche noch keine symptomatische Ausprägung einer AD aufwiesen und konnte in einer Studie mit begrenzter Teilnehmer:innenzahl zeigen, dass man die Prognose einer AD mittels Florbetaben-PET bereits im asymptomatischen Stadium stellen kann. Diese Ergebnisse müssen allerdings aufgrund der eingeschränkten Teilnehmer:innenzahl von nur 100 Proband:innen kritisch gesehen werden. Zum endgültigen Wirkungsnachweis muss noch weitere Forschung betrieben werden. (12,13)

1.4 Klinik

Das mediane Manifestationsalter liegt um das 65. Lebensjahr. Treten Symptome verfrüht auf, spricht man von einer präsenilen-Alzheimer-Demenz. Diese ist mit einer Häufigkeit von etwa 7% eine seltene Variante. Sie zeichnet sich allerdings durch rasche Progredienz

und damit einhergehender schlechter Prognose aus. Die klinischen Symptome des Mb. Alzheimer können in Frühsymptome und Spätsymptome unterteilt werden. (1,6)

1.4.1 Prodromialstadium

Betroffene Personen zeigen oftmals schon Jahre vor der manifesten Ausbildung einer AD subtile Symptome. Zu diesen können neben Schwierigkeiten mit dem Gedächtnis auch kognitive Schwächen zählen. Alltägliche Aufgaben, welche von den Patient:innen im Voraus geplant werden müssen, können beispielsweise auf einmal nicht mehr selbständig bewältigt werden. Diese Faktoren sind allerdings prognostisch nicht oder nur bedingt haltbar. Auch das semantische Gedächtnis kann bereits früh betroffen sein. Dabei ist die Differenzierung zwischen einer etwaigen Alzheimer-Demenz und anderen nicht progredienten altersbedingten Gedächtnisdefiziten nicht zuverlässig. Hinzu kommt, dass Patient:innen die auftretenden Probleme in diesem Stadium gut kaschieren können, z.B.: durch sozialen Rückzug. (6)

1.4.2 Mittelschweres Demenzstadium

Mit Progredienz der Erkrankung, steigen auch die Einschränkungen, welche durch den Abbau der Hirnsubstanz hervorgerufen werden. Gekennzeichnet ist diese Phase durch die sukzessive Verschlechterung der Symptomatik. Betroffen können mitunter das logische Denken, die Fähigkeit des Planens und des Handelns sein. Objektivierbar ist das Vorschreiten der Erkrankung mittels demenzüblicher Testverfahren. Im Mittel zeigt sich eine Verschlechterung von 3-4 Punkten im MMSE, im ADAS-cog-Test mit 7-9 Punkten zu rechnen. Etwa 20% der Patient:innen in diesem Stadium nehmen Halluzinationen, vorwiegend optischer Natur, wahr. Die emotionale Instabilität nimmt zu, Gefühle wie Wut und Angst werden oder können nicht mehr reguliert werden. Auch physische Aggression ist zu erwarten. Weitere häufige Symptome sind Ruhelosigkeit, Desorientiertheit und Inkontinenz. In diesem Stadium sind die Patient:innen pflegebedürftig und sind nicht mehr in der Lage den Alltag selbständig zu bewältigen. (6,8)

1.4.3 Spätstadium der Demenz

Mit Fortdauer der Erkrankung wird auch die Symptomatik immer gravierender. Die Patient:innen verlieren fast ihre gesamten kognitiven und koordinativen Fähigkeiten. Kauen, Schlucken, Sprechen und Atmen sind Tätigkeiten, welche sukzessive schwieriger durchführbar werden. Auch das Infektionsrisiko steigt in diesem Stadium erheblich an. (1)

1.4.4 Verlauf

Zur Frühsymptomatik zählen unter anderem Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und Desorientiertheit in Bezug auf Ort und Zeit, Verlust des Riechsinn (Hyposmie), depressive Verstimmungen, sinkende Aktivität und Aufmerksamkeitsstörungen. Diese Symptome können von den Patient:innen häufig noch recht lang verschleiert werden. Im Verlauf der Krankheit bilden sich Spätsymptome aus, welche kognitiv mit Langzeitgedächtnisstörungen, semantischen Paraphrasen und anderen Störungen wie Apraxie, Agnosie oder Akalkulie einhergehen können. Bei Spätstadien kommt es mitunter auch zu stark ausgeprägten nicht-kognitiven Symptomen. Fast ein Drittel der Alzheimer Patient:innen im Spätstadium entwickeln eine Parkinson-Symptomatik. Ein weiteres häufig beobachtetes Symptom ist die Entwicklung von Hyperaktivität, Aggression und psychomotorischer Unruhe. Neuropsychiatrische Störungen wie Wahn und Halluzination, vor allem vom optischen Typ, gehören mit zu den häufigsten Symptomen. Der Verlauf der Krankheit ist stetig progredient. Zunehmender Verlust von Selbstständigkeit und erhöhte Pflegebedürftigkeit stehen hier besonders im Fokus. Im Endstadium kommt es häufig durch Nahrungsverweigerung zur Kachexie und folgend im Rahmen von Infektionen zum Tod. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer beträgt 8 Jahre. (1,6)

2 Therapie

2.1 Allgemeine Therapie

Die medikamentöse Therapie des Morbus Alzheimer besteht derzeit aus der Gabe von Acetylcholinesterase-Hemmer und/oder NMDA-Rezeptor-Antagonisten. Diese sollen vor allem dabei helfen, die Symptome zu lindern. Eine kausale Therapie, welche die Progredienz der Krankheit einschränken soll, ist damit nicht möglich.

Zur adäquaten Behandlung der Begleitsymptome einer Demenz werden zudem antidepressive Medikamente, wie zum Beispiel: Selektive-Serotonin-ReUptake-Inhibitoren (SSRI), angewendet. Neuroleptika, wie Risperidon oder Quetiapin, können sowohl für ihre antipsychotische Wirkung als auch für ihre Schlaf anstoßende Wirkung eingesetzt werden.

Weitere angewendete Therapieoptionen sind hoch dosierte Vitamin-E Präparate, Gingko-biloba-Kapseln und Kalziumantagonisten (bsp.: Nitrendipin). Für diese Wirkstoffe existiert allerdings zu wenig oder nur fragwürdige Evidenz. Darum wird in dieser Diplomarbeit nicht näher darauf eingegangen. (14)

2.2 Acetylcholinesterase-Hemmer

2.2.1 Hintergrund

Bereits 1921 gelang dem Grazer Pharmakologen Otto Loewi der experimentelle Beweis der synaptischen Signalübertragung. Er beobachtete im Rahmen seines Experiments an isolierten Froschherzen zwei verschiedene Wirkungswege. Eine positiv ionotrop und chronotrope Wirkung, welche durch das von ihm zugeführte Atropin hervorgerufen wurde und eine negativ ionotrop und chronotrope Wirkung, welche durch einen Transmitter hervorgerufen wurde, welcher später von Henry H. Dale als Acetylcholin bezeichnet wurde. Acetylcholin ist an einer Vielzahl von Signalübertragungen im gesamten Körper beteiligt.

Für Acetylcholin existieren zwei Gruppen von Rezeptoren. Zum einen wirkt ACh über Nicotin-Rezeptoren, zum anderen über Muscarinrezeptoren. Letztere befinden sich vermehrt in Zellen die parasymphatisch innerviert werden. Acetylcholin vermittelt im peripheren Nervensystem die Erregungsübertragung an der neuromuskulären Endplatte. Es

ist dafür verantwortlich, den Reiz vom Neuron auf die Muskelzelle zu übertragen, um eine funktionierende motorische Aktivität gewährleisten zu können. Weitere cholinerge Übertragung findet im ZNS statt. Cholinerge Fasern ziehen zum Beispiel sowohl vom Nucleus basalis Meynert zur Großhirnrinde als auch zum Hippocampus. Diese sind wichtig für die Lernfähigkeit und Gedächtnisleistung und degenerieren bei Morbus Alzheimer. (14)

2.2.2 Wirkweise

Acetylcholinesterase-Hemmer gehören zu der Gruppe der indirekten Parasympathomimetika. Im Gegensatz zu den direkten Parasympathomimetika, welche über eine agonistische Bindung an den Cholinrezeptoren wirken, veranlassen AChE-Inhibitoren, wie der Name schon vermuten lässt, eine Hemmung des Enzyms Acetylcholinesterase. Dieses ist für den Abbau von Acetylcholin in Cholin und Acetat zuständig. Je weniger Acetylcholin im synaptischen Spalt vorhanden ist, desto weniger neuronale Übertragung ist möglich. Ziel der Acetylcholinesterase-Hemmer ist es den relativen Acetylcholin-Mangel auszugleichen und möglichst viele Neurotransmitter im synaptischen Spalt zu halten und damit die neuronale Übertragung zu verbessern. AChE-Inhibitoren werden über die Nieren ausgeschieden. Daher kann bei vorhandener Niereninsuffizienz die Wirkdauer erhöht sein. (14,15)

2.2.3 Nebenwirkungen & Wechselwirkungen

Da indirekte Parasympathomimetika parasymphatisch wirken, sind auch die Nebenwirkungen wie zu erwarten. Häufige Nebenwirkungen sind vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Symptome wie Bauchkrämpfe, Tenesmen, Diarrhoe, Nausea/Emesis. Des Weiteren kann es durch die negativ chronotrope Wirkung am Herzen zu Bradykardien kommen. Selten kann es zu Bronchokonstriktion und Atemnot kommen. Das Risiko hierfür erhöht sich bei vorhandener Obstruktiver Ventilationsstörung wie COPD oder Asthma bronchiale. Die gefürchtetste Nebenwirkung stellt das cholinerge Syndrom dar. Darunter versteht man eine Reihe an Symptomen, die durch eine übermäßig starke Stimulation des Parasympathikus hervorgerufen werden. Klinisch zeigt sich ein

cholinerges Syndrom durch Symptome wie Durchfall, Schwitzen, Bauchschmerzen, tränenden Augen und Miosis, Hypersalivation, Vasodilatation und einhergehendem Blutdruckabfall. In weiterer Folge können auch Symptome wie Benommenheit, Schwindel und vermehrter Harndrang auftreten. Als Gegenmittel wird zumeist Atropin, welches selbst als unselektiver Muskarinrezeptor-Antagonist und somit als kompetitiver, reversibler AChE-Antagonist fungiert. Nervengifte wie Tabun oder Sarin wirken innerhalb von Sekunden zur Hemmung der AChE und wurden als Kampfstoffe eingesetzt. Die Überdosierung oder Kombination cholinerg wirkender Medikamente kann eine lebensbedrohliche Reaktion auslösen und ist daher unbedingt zu vermeiden. (14,16)

2.2.4 Wichtigste Vertreter der AChE-Inhibitoren

Es existiert eine Vielzahl an AChE-Inhibitoren, die für vielseitige Symptome angewendet werden können. Zu den wichtigsten, zur Behandlung der Alzheimer Demenz eingesetzten, Vertretern der AChE-Inhibitoren gehören die Wirkstoffe Rivastigmin, Galanthamin und Donepezil. Auf die speziellen Wirkprofile und Erfolgsraten der einzelnen Wirkstoffe wird im Kapitel Ergebnisse genauer eingegangen. (15)

2.3 NMDA-Rezeptor Antagonisten

Ein weiterer Weg der Informationsübertragung im ZNS geschieht über den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat. Glutamat bindet an einen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor und führt somit zu einer Öffnung der Ionenkanal-Untereinheit des Rezeptors. Während NMDA-Rezeptor-Antagonisten üblicherweise für anästhetische Zwecke verwendet werden, wie beispielsweise Ketamin, gibt es mit Memantin einen Wirkstoff dieser Klasse, der bei AD eingesetzt werden kann. Werden Acetylcholinesterase-Hemmer bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz eingesetzt, so werden NMDA-Rezeptor Antagonisten bei schweren Verläufen eingesetzt.

2.3.1 Memantin

Memantin wirkt wie oben beschrieben über die Blockade des NMDA-Rezeptors. Es bindet dabei nicht an die Bindungsstelle, an welche Glutamat binden würde, sondern unkompetitiv im Inneren des Ionenkanals. Die Neurodegeneration, welche bei Morbus Alzheimer stattfindet, führt zu einer erhöhten Ausschüttung von Glutamat aufgrund des erhöhten Zellniedergangs. Dieser Exzitotoxizität wirkt Memantin mit der Blockade des NMDA-Rezeptors entgegen. Es blockiert das überschüssige Glutamat und wirkt damit neuroprotektiv. Zusätzlich wirkt Memantin auf die nikotineren Acetylcholinrezeptoren als Antagonist. Das bewirkt wiederum eine „Up-Regulation“ der nikotineren Rezeptoren, welche wiederum zu einer verbesserten cholinergen Übertragung führen. (17)

2.4 Monoklonale Antikörper

Der neueste Therapieansatz in der Behandlung der Alzheimer Demenz ist der Einsatz von monoklonalen Antikörpern. Der Wirkmechanismus der Antikörper zielt auf eine Hemmung des Amyloid β und damit der Verhinderung von Proteinablagerungen im Gehirn, ab. Derzeit ist noch kein Präparat für den europäischen Markt zugelassen. Gemessen wird die Effektivität der monoklonalen Antikörper mittels PET-Scans über die beurteilt werden kann, wie viel vom angelagerten Amyloid bereits abgebaut werden konnte. Dies wird in Centiloiden gemessen.

2.5 ARIA-H & ARIA-E

Ein wichtiger Punkt, welcher unter der Verwendung von Monoklonalen Antikörpern, kurz MAB's, zur Behandlung der Alzheimer Erkrankungen objektivierbar wurde, ist das Auftreten von ARIA Symptomen. Unter ARIA versteht man Amyloid Related Imaging Abnormalities. Diese werden mittels MRT erkannt und stehen im engen Zusammenhang mit dem raschen Abbau von Amyloid im Gehirn. ARIA steht entweder im Zusammenhang mit einer Schwellung/Ödem (ARIA- Edema) oder einer mikrocerebralen Blutung (ARIA-Hemorrhage). ARIA-Symptomatik trat bei der Verwendung von allen bisher getesteten monoklonalen Antikörpern zur Behandlung der AD ein. Die am stärksten ausgeprägten Symptome wurden unter der Verwendung von Aducanumab (Aduhelm) hervorgerufen. Bei der Verwendung der konventionellen Therapie wie Donepezil und Memantin kommt

es zu keiner ARIA-Symptomatik, da das Amyloid von diesen Wirkstoffen nicht abgebaut wird. (18)

2.6 Ziele der Diplomarbeit

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es die bisher eingesetzte Therapie der Alzheimer Demenz, mit den neuen Therapiemöglichkeiten, welche sich durch den Einsatz von monoklonalen Antikörpern bieten, zu vergleichen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf den Vergleich von Wirkmechanismus, Effektivität und die jeweiligen Nebenwirkungsprofile gelegt. Auch wurde der Einsatz der neuen Wirkstoffe kritisch in Hinblick auf das Kosten/Nutzen-Profil betrachtet.

3 Methoden

Vorab wurden mit der Suchmaschine PubMed strukturierte Meta-Analysen zu bisher verwendeten Therapieformen gesucht. Es wurde mit den Suchworten „Alzheimer’s Disease“, „Rivastigmin“, „Galanthamin“, „Donepezil“ und „Memantin“ gearbeitet. Die Filter „Human“, „Meta-Analysis“ und „10 Years“ waren dabei aktiv. Es wurden sieben Meta-Analysen gefunden, die über die nötige Relevanz und Aktualität verfügt haben. (19-25)

Anschließend wurde eine umfassende strukturierte Literaturrecherche zu dem Thema „monoklonale Antikörpertherapie bei Morbus Alzheimer“ durchgeführt. Die verwendeten Datenbanken waren „PubMed“, „GoogleScholar“ und „ClinicalTrials.gov“. Die Suche nach geeigneter Literatur wurde mit den Suchbegriffen „Morbus Alzheimer“, „Alzheimer’s Disease“, „Treatment“, „monoclonal antibodies“, „donanemab“, „aducanumab“ und „lecanemab“ durchgeführt. Weitere aktive Suchfilter waren das Alter der Studien, welches auf 10 Jahre begrenzt wurde, „Human“, „Clinical Trials“, „Meta-Analysis“ und „Randomized controlled Trial“. Insgesamt wurden 11 Studien inkludiert. Besonders

detailliert analysiert wurden dabei „ENGAGE“ und „EMERGE“ für den Wirkstoff Aducanumab, „Trailblazer Studien“ für Donanemab und für Lecanemab die „Clarity-AD“ Studie. Es wurde zudem darauf geachtet, Ergebnisse nur dann in die Arbeit zu inkludieren, wenn diese durch Studien an Menschen gewonnen wurden. Aufgrund der Aktualität der Studienlage, wurden zudem Phase 2 und 3 Studien inkludiert, die aufgrund der oftmals begrenzten Teilnehmer:innenzahl nur bedingte Aussagekraft, im Vergleich zu größer angelegten Vergleichsstudien, besitzen. Anschließend wurden die Abstracts der Studien, welche die benötigten Kriterien erfüllten, gescreent und bei ausreichender Relevanz für das Thema, inkludiert.

Die Studien wurden hinsichtlich ihrer Effektivität und Nebenwirkungsprofilen miteinander verglichen. Zielgrößen, um eine objektive Vergleichbarkeit erzielen zu können, waren dabei sowohl die A β -Clearance als auch etwaige Änderungen der Resultate der durchgeführten Testverfahren wie ADAS-cog oder Mini-Mental Status. Um eine adäquate Beurteilung der Wirkstoffe abgeben zu können, wurden zudem die jeweiligen Nebenwirkungsprofile genauer untersucht. Diese wurden sowohl untereinander als auch mit der bestehenden Medikation verglichen, um besser abschätzen zu können, ob ein Einsatz als sinnvoll zu betrachten ist.

Die Quellen wurden mittels „RefWorks“ verarbeitet und im Vancouver-Stil zitiert.

4 Ergebnisse

Im Ergebnisteil werden die einzelnen Studien zu den jeweiligen Antikörpern hinsichtlich ihres Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils detailliert beschrieben. Wichtige Messpunkte für die Effektivität der Therapien sind der Rückgang der A β -Ablagerung und die Resultate der kognitiven Tests, welche bei Beginn und nach Verabreichung der Wirkstoffe erhoben wurden. Die verwendeten kognitiven Tests waren standardisierte Demenzttests wie der MOCA (Montreal Cognitive Assessment Test), ADAS-Cog und Mini-Mental (MMST).

4.1 Aducanumab

Aducanumab (Handelsname: Aduhelm) ist ein humaner monoklonaler IgG-Antikörper, welcher an Amyloid- β (A β) bindet. Es soll A β an der Aggregation hindern und somit die Bildung der pathologischen Plaques unterbinden. Aducanumab wirkt auf dem Prinzip der passiven Immunisierung. Die IgG-Antikörper werden den Patient:innen in einem 4-Wochen-Rhythmus injiziert. Aduhelm soll bei leichten bis mittleren Schweregraden der Alzheimer Demenz verwendet werden.

Aducanumab konnte zwar nachgewiesenermaßen die A β Ablagerung senken, allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen A β -Senkung und kognitiven Verbesserungen beobachtet werden. 2021 wurde Aducanumab von der FDA für die Verwendung auf dem US-Amerikanischen Markt zugelassen. Die European Medicines Agency (EMA) hat für Aducanumab, Stand 2023, allerdings keine Zulassung erteilt. In den durchgeführten Studien konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für ARIA im Zusammenhang mit der Therapie mit Aducanumab festgestellt werden. Aducanumab wurde vollständig 2024 vom Markt genommen. (26)

4.1.1 Studien

4.1.1.1 „EMERGE“ & „ENGAGE“

Die relevantesten Studien zur Wirksamkeit von Aducanumab sind die „EMERGE“ und „ENGAGE“ Studien.

Design:

Ziel dieser Studien war die Evaluation der Effektivität und der Sicherheit von Aducanumab in der Behandlung von frühen Alzheimer Demenzen. Sie wurden als randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo kontrollierte, global durchgeführte Studien angelegt. Die Studien fanden an 348 Standorten in 20 Ländern statt. Die klinischen Studien wurden am 21. März 2019 beendet. Das Patient:innenkollektiv umfasste für „EMERGE“ 1638 und

für „ENGAGE“ 1647 Patient:innen, welche zwischen 50 und 85 Jahren alt waren und an einer nachgewiesenen Alzheimer Demenz mit milder Symptomatik leiden mussten. Insgesamt erhielten 2198 Personen Aducanumab und 1087 Personen ein Placebo. 1852 Personen (55,2%) schlossen die Studie ab.

Die Teilnehmer:innen wurden randomisiert in eine von drei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 bekam eine niedrig dosierte Aducanumab Therapie (3 oder 6 mg/kg), Gruppe 2 erhielt eine hoch dosierte Therapie (6 oder 10mg/kg). Die Proband:innen wurden weiters nach ihrem jeweiligen ApoE4 Status stratifiziert. Trugen sie das ApoE4-Allel, bekamen sie in den Gruppen 1 und 2 die niedrigere der beiden Dosen. Vica versa bekamen ApoE4-negative Proband:innen die jeweils höhere Dosis. Die Dosis der Hoch-Dosis Gruppe wurde 18 Monate nach Beginn auch für ApoE4-Positive auf 10 mg/kg erhöht. Die dritte Gruppe erhielt ein Placebo. Alle „Wirkstoffe“ wurden i.v. in einem 4-wöchigen Zyklus über 76 Wochen gegeben.

In den Wochen 14, 22, 30, 42, 54, 66 und 78 erhielten die Patient:innen jeweils ein Schädel MRT. Dabei wurde besonderer Fokus auf das eventuelle Auffinden von Zeichen gelegt, welche mit einer ARIA (amyloid-related imaging abnormalities) einhergehen könnten. Unter ARIA versteht man radiologisch sichtbare Veränderungen der Hirnrinde, welche im engen Zusammenhang mit dem Einsatz von Amyloid-Senkern stehen.

Messung:

Primärer Endpunkt der beiden Studien war die Messung mit der CDR-SB (Clinical Dementia Rating – Sum of boxes). Mit dieser Skala kann sowohl die Funktionalität als auch die Kognition beurteilt werden. Sekundäre Endpunkte stellten Messungen mittels MMSE und ADAS-Cog13 dar. Sowie die Beurteilung der Fähigkeit täglich Aufgaben allein zu bewältigen, welche mittels ADCS-ADL-MCI beurteilt wurde. Tertiärer Endpunkt war das NPI-10-Assessment (Neuropsychiatric Inventory-10). NPI-10 wird zur

Entdeckung und Quantifizierung neuropsychiatrischer Symptome bei Patient:innen mit Demenz eingesetzt. (11,27,28)

CDR-SB-Score	
0	normal
0.5-4.0	fragliche Demenz
4.5-9.0	milde Demenz
9.5-15.5	moderate Demenz
16.0-18.0	schwere Demenz

Abbildung 3 : „Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes“
modifiziert nach (29)

Ergebnisse:

EMERGE konnte den primären Endpunkt erreichen. Bei der Hochdosis-Gruppe zeigte sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikante Änderung des CDR-SB Score von -0.39 (95%KI, -0.69 bis -0,09; P=.012) in der 78. Woche. Das entspricht einem um 22% verlangsamten Rückgang der Kognition und Funktionalität. Auch in den sekundären Endpunkten zeigte die Hochdosis-Gruppe einen verbesserten Outcome. MMSE -0.6 (-18%; P=.049), ADAS-Cog13 -1.4 (-27%; P=.010). Die Niedrigdosis-Gruppen lagen von den Ergebnissen zwar zwischen der Placebogruppe und der Hochdosis-Gruppe, zeigte allerdings in keinem Endpunkt signifikante Veränderungen.

Hinsichtlich des tertiären Endpunktes, dem NP-10-Assessment, zeigte sich bei der Hochdosis-Gruppe erneut eine Verbesserung von -1.3 (-87%; P=.022).

Die Endpunkte der ENGAGE Studie konnten alle nicht erreicht werden. Im primären Endpunkt, der Änderung des CDR-SB-Scores, zeigte sich bei der Hochdosis-Gruppe eine Score-Änderung von 0.03 (95% CI, -0.26 to 0.33; P=.833). Dies entspricht einer Erhöhung des Scores von 2%. Die diskordanten Testergebnisse sind besonders deswegen interessant, da EMERGE und ENGAGE als Schwesterstudien eigentlich den gleichen

Studienaufbau hatten. Das Patient:innenkollektiv und auch die Dauer und Dosierung des verabreichten Wirkstoffes waren in beiden Studien weitestgehend ident.

In beiden Studien konnte in den Hochdosis-Gruppen ein Rückgang von Amyloid-Ablagerungen beobachtet werden. So konnte für EMERGE eine Ausgangswertänderung in der 78. Woche von -0.278 (95%CI, -0.306 to -0.250; $P < .0001$) und für ENGAGE ein Wert von -0.232 (95% CI, -0.256 to -0.208; $P < .0001$) festgehalten werden. Gemessen wurden die Amyloid Reduktion mittels PET-CT. (30)

Nebenwirkungen:

Sowohl in EMERGE als auch in ENGAGE konnte ein vermehrtes Auftreten von ARIA beobachtet werden. ARIA-E („Edema“ – Ödem) wurde dabei im Vergleich zu ARIA-H (Hämorrhagisch) häufiger dokumentiert. Insgesamt wurden in den Hochdosis-Gruppen, in 35% der Patient:innen der EMERGE Studie und 36% der Patient:innen der ENGAGE Studie, gehäuft ARIA-Vorfälle bemerkt. Erhöhtes Risiko besteht zudem für ApoE4 Träger:innen. Es zeigte sich ein Risiko für ein ARIA-Ereignis von 43% für Träger:innen, nicht Träger:innen hatten immer noch ein Risiko von 18% in der EMERGE Studie. Für ENGAGE zeige sich ein Risiko von 43% für Träger:innen gegenüber 23% für nicht-Träger:innen. Insgesamt waren 41,3% (425 von 1029) der Proband:innen von ARIA betroffen. Nur 1,4% (n=14) hatten schwere Symptome. Zu den aufgetretenen Symptomen zählten Verwirrtheit, Delir, Kopfschmerz, Gangunsicherheit und Krampfgeschehen. Kopfschmerzen waren die häufigste Nebenwirkung. (30,31)

Eine Metaanalyse welche 2022 durchgeführt wurde, welche sich mit Anti-A β -Therapie beschäftigten, zeigte ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von ARIA-E und ARIA-H bei Gabe von Aducanumab, verglichen mit anderen Wirkstoffen der gleichen Klasse. Das Risiko für ARIA-E betrug unter Aducanumab-Gabe 30,7% und für ARIA-H 30%. 80,4% aller ARIA-Fälle waren asymptomatisch. Insgesamt wurden 9429 Patient:innen in diese Analyse inkludiert. (32)

4.2 Lecanemab

Ein weiterer Wirkstoff aus der Gruppe der Beta-Amyloid abbauenden monoklonalen Antikörpern ist Lecanemab. Ähnlich wie Aducanumab ist Lecanemab ein IgG1-Antikörper, welcher an A β -Protofibrillen bindet und so deren Aggregation hemmt. Lecanemab wird in einem 2-wöchigem Intervall über eine i.v. Infusion verabreicht. Dies kann sowohl in privaten Praxen als auch in Krankenanstalten geschehen. Im Jänner 2023 erhielt Lecanemab unter dem Namen „Leqembi“ die vorläufige Zulassung der FDA. Im Juli 2023 wurde diese in eine vollständige Zulassung umgewandelt. Die EMA wiederum hat noch keine Freigabe für den europäischen Raum ausgewiesen.

4.2.1 Phase II Studien

Eine groß angelegte Phase 2 Studie, welche sich mit der Dosisfindung für die optimalen Behandlungsergebnisse befassen sollte, war die „Lecanemab 201 core study“ (ClinicalTrials.gov ID: NCT01767311). Die Studie wurde als multinationale, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte Studie an mehreren Standorten durchgeführt. Die Teilnehmer:innen mussten sich zudem in einem frühen Stadium der AD mit milder Symptomatik befinden. Der CDR score musste einen Wert zwischen 0.5 - 1 aufweisen, beziehungsweise war ein MMSE-Score von 22 – 28 notwendig, um in die Studie inkludiert zu werden. Ziel der Studie war es die ED90 für Lecanemab zu finden. Die Patient:innen wurden in eine von 5 Lecanemab Gruppen oder in die Placebogruppe zugeteilt. Die aktiven Gruppen waren 2.5 mg/kg zweimal wöchentlich, 5 mg/kg einmal monatlich, 5 mg/kg zweimal wöchentlich, 10 mg/kg einmal monatlich und 10 mg/kg zweimal wöchentlich. Der Behandlungs-Zeitrahmen der Studie betrug 18 Monate mit einem anschließenden Zeitraum von 3 Monaten, um eine Open Label Extension „OLE“ anzuschließen. Die verwendeten Daten stammten von Dezember 2012 bis November 2017. Anschließend gab es noch einen Follow-Up Zeitraum, welcher bis Mai 2019 berücksichtigt wurde. Insgesamt wurden 856 Personen in die Studie inkludiert. 247 Teilnehmer:innen erhielten ein Placebo, 609 erhielten Lecanemab. 552 Teilnehmer:innen beendeten die Studie. Der Therapie-Erfolg wurde wiederum mittels verschiedener Testverfahren gemessen. Dazu zählten unter anderem der Alzheimer’s Disease Composite Score (ADCOMS), CDR-SB und ADAS-Cog 14. Primärer Endpunkt war die Mindestwahrscheinlichkeit von 80% für

eine 25-prozentige Reduktion des ADCOMS-Scores. Weitere Änderungen wurden über Biomarker im Blut und PET-CT des Gehirns gemessen. Die erhobenen Daten wurden mit der Bayesianischen Methode interpretiert.

Ergebnisse:

Der primäre Endpunkt wurde nach 12 Monaten nicht erreicht. Es zeigte sich allerdings nach 18 Monaten ein signifikanter Vorteil in den 2 Hoch-Dosis-Gruppen, 10mg/kg zweimal wöchentlich und 10 mg/kg einmal monatlich, gegenüber den niedriger dosierten Patient:innen-Gruppen. Die zweimal wöchentliche Dosis von 10mg/kg stellte sich als die effektivste Dosierung von Lecanamab in dieser frühen Phase II-Studie heraus. Nach 18 Monaten wurde ein um 29,7% verlangsamter Abbau des ADCOMS gegenüber der Placebo-Gruppe beobachtet. Allerdings muss angemerkt werden, dass aufgrund von Vorgaben, welche die Gabe von höher dosiertem Lecanamab an ApoE4-Träger:innen restriktierte, es nur zu einer eingeschränkten Aussagekraft dieser Studien kommt. (33,34)

4.2.2 Phase III Studien

Im Jahr 2023 wurde im New England Journal of Medicine eine große Phase 3 Studie „Clarity AD“, welche den Effekt von Lecanamab verglichen mit einem Placebo-Präparat untersucht. Die Studie dauerte 18 Monate und war als multizentrische, doppelt verblindete, Placebo-kontrolliertes Design konzipiert. Einschlusskriterien waren das Alter der Patient:innen welches zwischen 50 und 90 Jahren liegen musste, sowie das Vorliegen einer Alzheimer Erkrankung, mit leichter bis mittlerer kognitiver Beeinträchtigung. Als Endpunkte wurden wie schon in den Phase II Studien die Änderung vom Ausgangswert im CDR, beziehungsweise CDR-SB Score nach 18 Monaten festgelegt. Als sekundäre Endpunkte wurden die mittels PET messbaren Änderungen in der Amyloid-Ablagerung im Hirn, die Änderung in der ADAS-cog Skala sowie ADCOMS festgelegt. Auch weitere sekundäre Endpunkte wurden bei der Messung berücksichtigt. Unter anderem diverse Subgruppen des A β -Proteins und weitere Biomarker. Diese waren allerdings beim Veröffentlichen der Studie noch nicht ausgewertet. (35)

4.2.3 Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 1795 Teilnehmer:innen die Einschlusskriterien für die Studie. Diese wurden in einer 1:1 Ratio (898 Lecanemab vs. 897 Placebo) in zwei Gruppen aufgeteilt.

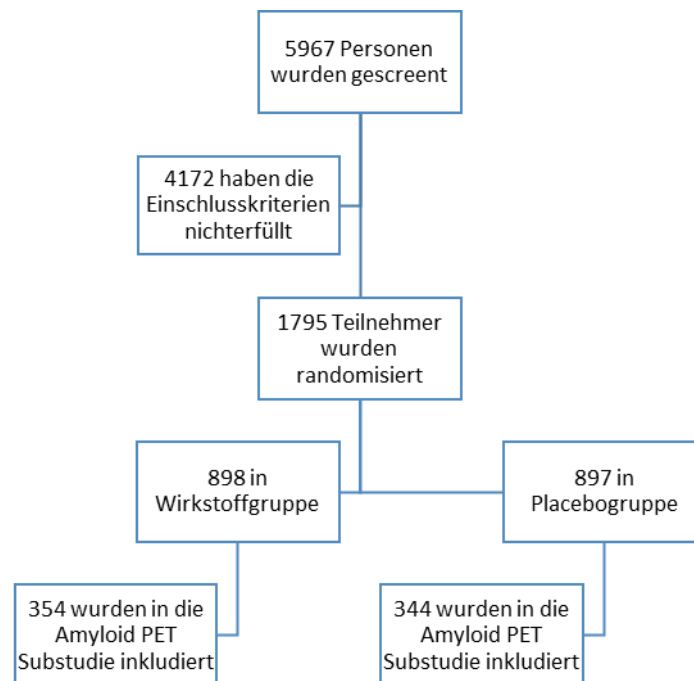


Abbildung 4 „Studienaufbau Clarity AD“

Bildbeschreibung: Abb. 4 zeigt den Aufbau und die Einteilung der Testpersonen in die der Studie „Clarity AD“ des Wirkstoffs Lecanemab. Modifiziert nach (35)

Die Wirkstoffgruppe erhielt Lecanemab in einer Dosis von 10mg/kg/Körpergewicht alle 2 Wochen über einen Zeitraum von 18 Monaten. Der primäre Endpunkt war die Änderung des CDR-SB vom Ausgangswert nach Beendigung der 18-monatigen Zeitspanne. Als sekundäre Endpunkte wurden die Veränderungen des β -Amyloid im Gehirn der Teilnehmer:innen, welche mittels PET gemessen wurden, verwendet. Weitere sekundäre Endpunkte waren Änderungen im ADAS-cog14, ADCOMS sowie ADCS-MCI-ADL.

Der Ausgangswert des CDR-SB betrug in beiden Vergleichsgruppen in etwa 3,2. In der Wirkstoffgruppe wurde nach 18 Monaten ein durchschnittlicher Anstieg von 1,21

beobachtet. In der Placebogruppe betrug der Anstieg hingegen 1,66. Das entspricht einer Differenz von -0,45 (95% CI, -0,67 - -0,23; P<0,001).

In der Substudie, welche sich mit der β -Amyloid Ablagerung im Hirn beschäftigte, zeigte sich eine deutliche Wachstumsverzögerung in der Gruppe, welche Lecanemab verabreicht bekommen hat. Insgesamt wurden 698 Teilnehmer:innen (siehe Abb. 3) in die Substudie inkludiert. β -Amyloid Belastung im Hirn wird mittels der Centiloid-Skala quantifiziert. Dies ist eine standardisierte Skala, um die erhobenen Ergebnisse vergleichbarer zu machen. (36)

Der Ausgangswert der Placebogruppe war 77,92, jener der Wirkstoffgruppe war 75,03 auf der Centiloid-Skala. In der Wirkstoffgruppe zeigte sich nach 18 Monaten ein durchschnittlicher Rücklauf von 55,48 Centiloiden. Hingegen zeigte sich in der Placebo-Gruppe eine Zunahme von 3,64. Das entspricht einer mittleren Differenz der beiden Gruppen von -59,12 (95% CI, -62,64 - -55,69; P<0,001).

Auch in den weiteren sekundären Endpunkten „ADAS-cog 14“ -1,44 (95% CI, -2,27 - -0,61; P<0,001), „ADCOMS“ -0,05 (95% CI, -0,074 - -0,027; P<0,001) und „ADCS-MCI-ADL“ 2,0 (95% CI, 1,2 – 2,8; P<0,001) zeigte sich, dass die Wirkstoffgruppe zum Teil signifikant bessere Ergebnisse erzielte. (35)

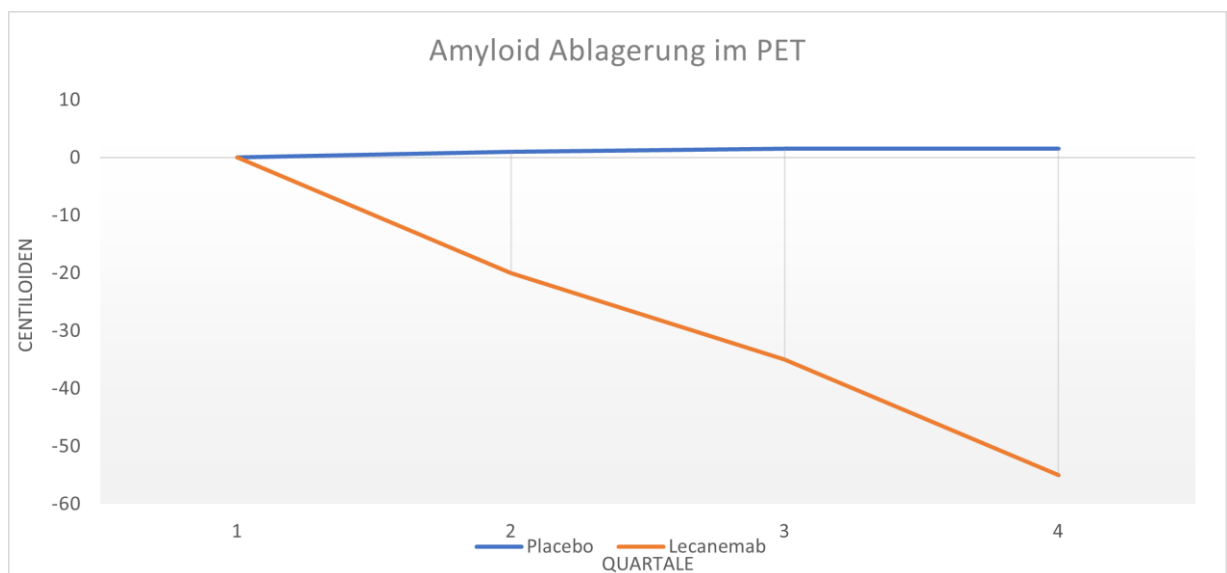


Abbildung 5 „Rückgang der Amyloid Ablagerung Lecanemab vs Placebo“

Beschreibung: Abb. 5 zeigt den Unterschied im Rückgang der Amyloid-Ablagerung in den Patient:innengruppen welche mit Lecanemab und Placebo behandelt wurden. Gemessen wird der Rückgang

in der „Centiloiden-Skala“. Unter Lecanemab konnte das Beta-Amyloid deutlich reduziert werden, während in der Placebogruppe die totale Ablagerung sogar anstieg. Abbildung modifiziert nach (35).

Abbildung 5 zeigt die Veränderung der Amyloid Ablagerung, welche mit PET dargestellt wurde. In der Placebo-Gruppe war die Amyloid Ablagerung weitestgehend gleichbleibend bis leicht steigend. Hingegen war in der Lecanemab-Gruppe eine signifikante Reduktion von β -Amyloid messbar.

4.2.4 Sicherheit

14% der Teilnehmer:innen in der Wirkstoffgruppe hatten moderate bis schwere Nebenwirkungen, in der Placebo-Gruppe waren es 11%. 0,7% der Wirkstoffgruppe verstarben, in der Placebo-Gruppe waren es 0,8%. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren jene, welche aufgrund der intravenösen Applikationsart der verabreichten Medikamente/Placebolösungen auftraten. Nebenwirkungen, welche durch Therapie mit Amyloidsenkern auftreten können und als ARIA bezeichnet werden, traten in 12,6% ARIA-E und 17,3% ARIA-H der Lecanemab-Gruppe auf. Auch in der Placebogruppe traten ARIA-Ereignisse auf. Hierbei waren sie mit 1,7% ARIA-E und 9,0% ARIA-H verteilt. Wie schon in der Phase III Studie von Aducanumab konnte ein erhöhtes Risiko für symptomatische ARIA-Vorkommen bei homozygoten Träger:innen von Apo- ϵ 4 beobachtet werden. (35)

Ereignis	Lecanemab (%) (N=898)	Placebo (%) (N=897)
Tod	6 (0,7)	7 (0,8)
Schwere Nebenwirkungen	126 (14)	101 (11,3)
Infusionsbezogene Nebenwirkung	237 (26,4)	66 (7,4)
ARIA-E	113 (12,6)	15 (1,7)
ARIA-H	155 (17,3)	81 (9,0)
ARIA-H bei ApoE-ε4 Träger:innen	$\frac{122}{620}$ (19,7)	$\frac{69}{611}$ (11,3)
ARIA-H bei homozygoten ApoE-ε4 Träger:innen	$\frac{55}{141}$ (39)	$\frac{28}{133}$ (21,1)

Abbildung 6: Nebenwirkungsprofil der Studie „Clarity AD“

Beschreibung: Abb. 6 zeigt das Nebenwirkungsprofil des Wirkstoffs „Lecanemab“ welcher in der Studie „Clarity AD“ untersucht wurde. Es zeigt sich, dass „ARIA“ Symptome gehäuft in der Wirkstoffgruppe auftraten. Eine besondere Häufigkeit besteht für Patient:innen welche zusätzlich homozygote Träger:innen des ApoE-ε4-Allels sind. (35)

4.3 Donanemab

Der dritte monoklonale Antikörper, welcher derzeit möglicherweise für die Behandlung von Mb. Alzheimer verwendet werden kann, ist Donanemab. Ähnlich zu den beiden anderen bereits behandelten Wirkstoffen (Aducanumab & Lecanemab) zielt Donanemab darauf ab, die Bildung von β-Amyloid zu senken. Die wichtigsten Studien, welche zu Donanemab durchgeführt wurden bzw. werden, sind Trailblazer-Alz (Phase II), Trailblazer-Alz 2 (Phase III) und Trailblazer-Alz 3, welche die Wirkung von Donanemab auf Patient:innen untersucht, die bisher noch keine klinischen Alzheimer-Symptome

haben. Für Trailblazer 3 liegen bisher noch keine Ergebnisse vor. Eine Zulassung für den amerikanischen Markt wurde bei der FDA bereits angesucht, allerdings wurde der Wirkstoff noch nicht zugelassen. Für den europäischen Markt gibt es derzeit noch keinen Antrag auf Zulassung.

4.3.1 Phase II Studie

„Trailblazer-Alz“ ist die Phase II-Studie, welche zur Überprüfung der Wirksamkeit von Donanemab durchgeführt wurde. Das Studiendesign war als randomisiert, doppelt verblindet und Placebo-kontrolliert angelegt. Insgesamt waren 56 Einrichtungen, welche sich in den Vereinigten Staaten von Amerika und Kanada befunden haben, an der Studie beteiligt. Der Zeitrahmen von „Trailblazer-Alz“ war vom 18. Dezember 2017 bis zum 4. Dezember 2020. Insgesamt wurden 1955 Teilnehmer:innen als für die Studie geeignet eingestuft. Die Proband:innen mussten zwischen 60 und 85 Jahren alt sein und einen Mini-Mental Test Score von 20 bis 28 aufweisen. Zusätzlich musste eine erhöhte β -Amyloid-Ablagerung messbar sein. 272 Personen wurden anschließend randomisiert. (37)

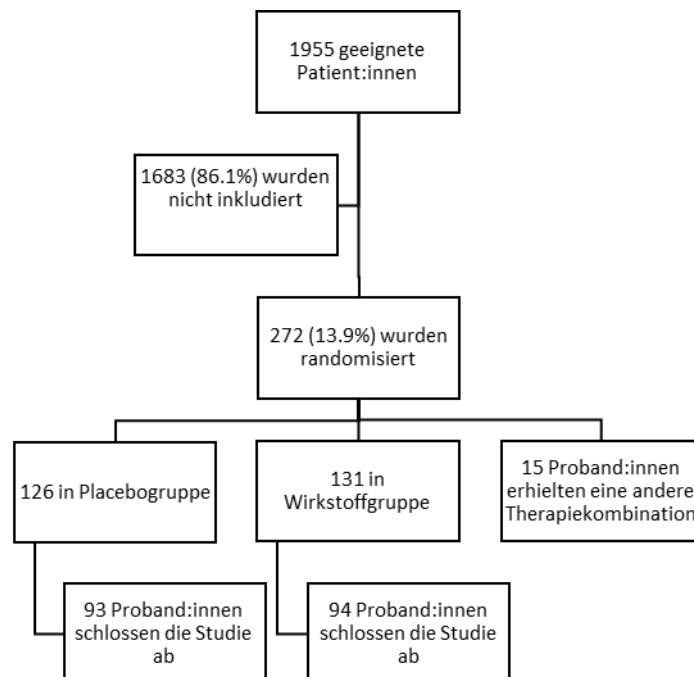


Abbildung 7: Studienaufbau „Trailblazer-ALZ“

Beschreibung:

Abb. 7 zeigt den Studienaufbau der Phase II Studie „Trailblazer-Alz“ des Wirkstoffes Donanemab. Modifiziert nach (38)

272 Personen wurden in 2 Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 72 Wochen, in einem 4-wöchigen Intervall, 1400mg Donanemab i.v. Bei den ersten 3 Verabreichungen wurden nur 700mg appliziert. Die zweite Gruppe erhielt wiederum ein Placebo-Präparat. Die primäre Messgröße der Studie war eine Kombination aus dem ADAS-cog13 Score und des ADCS-iADL Scores. Beide befassen sich mit der Beurteilung der Schwere der Einschränkung im alltäglichen Leben, welche durch die Symptome einer Mb. Alzheimer Erkrankung entstehen. Sekundäre Messgrößen waren der CDR-SB und der MMSE-Test.

Ergebnisse:

In der Wirkstoffgruppe zeigte sich eine mittlere Veränderung der „integrated Alzheimer’s Disease Rating Scale“, kurz iARDS (0-148, 0=schlechtester Wert), von -6.86 vom Ausgangswert. In der Placebogruppe betrug der Wert -10.06. Ein höherer Wert zeigt eine verminderte Beeinträchtigung im alltäglichen Leben an. Die messbare Differenz zwischen Wirkstoffgruppe und Placebogruppe betrug demnach 3,20 (95% KI, 0.12 – 6.27; P=0,04). In den sekundären Messgrößen ließen sich keine aussagekräftigen Ergebnisse erzielen. So war die Differenz zwischen Donanemab und Placebo für den MMSE-Score 0,64 (95% KI, -0.40 – 1.67). Der CDR-SB Score wurde durch den Einsatz von Donanemab ebenfalls nicht substantiell verbessert -0.36 (95% CI, -0.83 bis 0.12). Für den ADAS-cog-Score wurde eine Verbesserung von -1,86 (95% CI, -3,36 bis -0,09) Punkten erzielt.

Die Messung der Reduktion von Amyloid-Plaques im Hirn mittels PET-Scan nach 76 Wochen, zeigte eine Verbesserung von 85,06 Centiloiden in der Donanemab-Gruppe gegenüber der Placebogruppe (-84.13 vs. 0.93 Centiloiden). Für die Reduktion von Tau-Protein konnte keine relevante Verbesserung festgestellt werden. Im MRT zeigte sich allerdings eine vermehrte Reduktion des Gesamthirnvolumens sowie des Volumens des Hippocampus bei der Wirkstoffgruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Sicherheit:

Es traten keine signifikanten Unterschiede bei Todesfällen und schweren symptomatischen Ereignissen auf. Beide Versuchsgruppen wiesen in etwa dieselben Ergebnisse für diese Nebenwirkungen auf. ARIA-E und ARIA-H traten, wie bei allen bisher getesteten Monoklonalen Antikörpern gegen Amyloid vermehrt in der Wirkstoffgruppe auf. Bei 38,9 Prozent der Proband:innen der Wirkstoffgruppe traten Phänomene mit Bezug zu ARIA auf. Dahingegen traten bei der Placebogruppe nur in 8 Prozent der Fälle ähnliche Ereignisse auf. Dabei muss noch darauf hingewiesen werden, dass in der Population der Träger:innen des APO-ε4 Genotyps vermehrt symptomatische ARIA-Ereignisse auftreten. So kam es bei 44% der APO-ε4 Träger:innen in der Wirkstoffgruppe zu Symptomen, während es in der gleichen Population von APO-ε4 Träger:innen in der Placebogruppe nur bei 3,6% zur Ausprägung von ARIA-Symptomen kam. (38)

4.3.2 Phase III Studie

Die Phase 3 Studie „Trailblazer-ALZ 2“ befasste sich mit der Frage, ob die Anwendung von Donanemab einen signifikanten klinischen Benefit bei der Behandlung von frühen Stadien des Mb. Alzheimer aufweisen würde.

Die Studie wurde über 76 Wochen an 277 teilnehmende Kliniken, welche sich in 8 verschiedenen Ländern befanden, durchgeführt. Sie wurde im Anschluss an die „Trailblazer-ALZ“ -Phase II-Studie durchgeführt. Ziel war es die in der vorangegangenen Studie erhaltenen Werte zu verifizieren und weiter zu untersuchen. Die Studie wurde randomisiert, doppelt-verblindet, parallel und multizentrisch designt.

Wie schon bei „Trailblazer-ALZ“ wurden Patient:innen zwischen 60 und 85 Jahren inkludiert, welche eine leichte klinische Symptomatik einer Mb. Alzheimer Erkrankung aufwiesen. Sie mussten einen MMSE-Score zwischen 20 und 28 aufweisen sowie eine nachweisbare Amyloid-Ablagerung zeigen, welche größer als 36 Centiloiden sein musste. Ausgeschlossen wurden zudem Proband:innen die bereits vor dem Start der Studie mehr als 4 zerebrale Mikroblutungen aufwiesen. Weiters wurden Patient:innen exkludiert, welche eine intrazerebrale Blutung aufwiesen, welche größer als 1cm waren. Ein weiteres

Ausschlusskriterium war das Auftreten von oberflächlichen Siderosen, welche vor dem Start nachgewiesen wurden.

Es wurden 8240 Personen gescreent, von denen 6504 von der Studie exkludiert wurden. Die verbliebenen 1736 Proband:innen wurden randomisiert und in eine Wirkstoffgruppe und eine Placebogruppe aufgeteilt. Die Wirkstoffgruppe erhielt Donanemab i.v. in einem Zyklus von 4 Wochen. Die Placebogruppe erhielt im gleichen Abstand das Placebo.

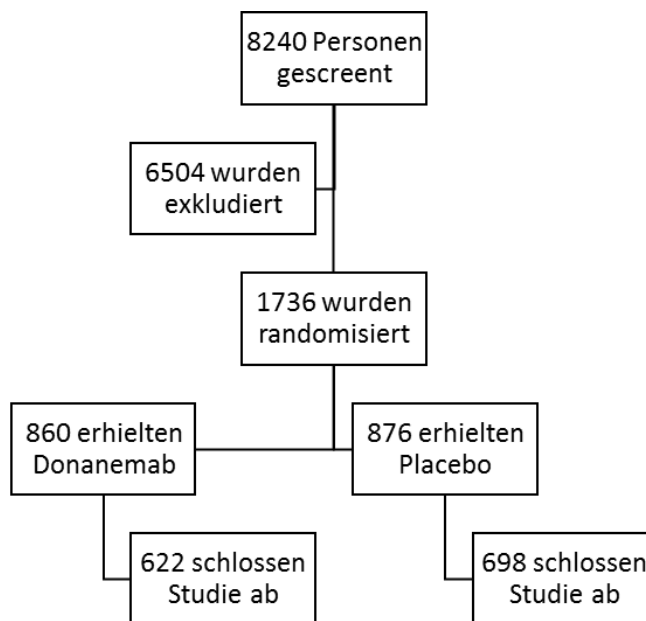


Abbildung 8: Studienaufbau „Trailblazer-ALZ II“

Beschreibung: Abb. 8 zeigt den Studienaufbau der Phase III Studie „Trailblazer-ALZ II“ des Wirkstoffes Donanemab. Modifiziert nach (40).

Die primäre Messgröße bei der Trailblazer-II Studie war die Änderung in der iARDS. Die iARDS, integrated Alzheimer’s Disease Scale, ist eine Kombination von der ADAS-Cog, welche sich mit den Auswirkungen von Alzheimer auf das kognitive Niveau befasst und der ADCS-iADL, welche Beeinträchtigung durch Alzheimer bei der Bewältigung alltäglicher Aufgaben objektiveren soll. Je niedriger der Score, desto höher ist die klinische Beeinträchtigung. (39,40)

Die Gruppen wurden weiters je nach Tau-Protein Vorkommen in eine hochbelastete und eine niedrigbelastete Gruppe eingeteilt. Für die Donanemab-Gruppe mit niedriger Tau-Protein Belastung wurde eine Änderung von -6.02 (95%CI, -7.01 bis -5.03) im iARDS gemessen. Für dieselbe Gruppe, welche allerdings das Placebo erhielten, wurde eine Änderung von -9.27 (95% CI, -10.23 bis -8.31) gemessen. Das entspricht einer Differenz von 3.25 [(95% CI, 1.88 bis 4.62); P<0.001] was prozentuell einer Verlangsamung des Verlaufs von 35.1% entspricht. Auch in der Kombination von beiden Tau-Protein Gruppen wurde noch eine Verlangsamung des Verlaufs von 22.3% erzielt.

Ein weiterer Messpunkt war die Auswirkung von Donanemab auf den CDR-SB. Auch hierfür wurden die Tau-Gruppen getrennt voneinander verglichen. In der niedrigen Tau-Population wurde eine Verzögerung von 36 Prozent im Vergleich zwischen der Wirkstoffgruppe und Placebogruppe gemessen. Auch in Kombination mit der hohen Tau-Population konnte noch immer eine Verlangsamung von 28.9% festgestellt werden.

Für die Amyloid Messung nach 76 Wochen konnte in der Wirkstoffgruppe eine Regression von 88 Centiloiden (95% CI, -90.20 bis -85.87) festgestellt werden. In der Placebogruppe kam es hingegen zu einer Zunahme von 0.2 Centiloiden (95% CI, -1.91 bis 2.26). (40)

Sicherheit & Nebenwirkungen:

1.9% der Donanemab-Gruppe verstarben, dahingegen verstarben in der Placebo-Gruppe 1.1%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren, wie schon bei Trailblazer-ALZ, ARIA bedingt. So erlitten 24% der Wirkstoff-Gruppe ARIA-E bedingte Nebenwirkungen. 19.7% der Wirkstoffgruppe erlitten ARIA-H bedingte Nebenwirkungen. Dagegen hatten in der Placebogruppe nur 1.9% ARIA-E bzw. 7.4% ARIA-H bedingte Nebenwirkungen. Diese Verteilung war allerdings schon bei früheren Studien, auch von anderen Herstellern, zu beobachten. Das größte Risiko für das Auftreten von ARIA-Nebenwirkungen haben homozygote Träger:innen des APO-E4-Allels. 40.6% der homozygoten Träger:innen erlitten ARIA bedingte Nebenwirkungen. Dahingehend muss darauf hingewiesen werden, dass 6.1% der aufgetretenen ARIA-E symptomatisch waren. Bei ARIA-H waren es 3 Fälle (0.4%) welche eine intrazerebrale Blutung entwickelt haben, welche größer als 1cm war. Das kombinierte Risiko für das Auftreten von ARIA war in der Wirkstoffgruppe mit 31.4% höher als in der Placebo-Gruppe (13.6%). (40)

4.4 Memantin

Memantin ist ein nicht kompetitiver NMDA-Rezeptor Antagonist. Es blockiert die Auswirkungen der erhöhten Glutamat Ausschüttung, welche aufgrund der Zerstörung der Zellen entsteht. Somit wirkt Memantin den Symptomen einer Alzheimer Erkrankung entgegen und nicht wie die monoklonalen Antikörper-Wirkstoffe der β -Amyloid Ablagerung. Memantin wurde 2003 als erstes von der FDA zur Behandlung einer mittleren bis schweren Alzheimer-Erkrankung eingesetzt. Memantin zeigt bei der Behandlung von schweren Formen eine gute Wirkung, wie beispielsweise eine Verbesserung des ADCS-ADL Scores um 1,09 Punkte (95% KI 0.62 bis 1.64). Bei leichteren Formen konnte bis dato allerdings keine signifikanten Verbesserungen zur Placebo-Therapie festgestellt werden. (41-43)

In einer großen Meta-Analyse über die Effizienz und Sicherheit von Memantin, welche von der „Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group“ der Universität von Oxford durchgeführt wurde, wurden insgesamt 44 Studien mit über 10.000 Teilnehmer:innen inkludiert. Bei mittlerer bis schwerer Alzheimer Demenz zeigten sich auch in dieser großen Meta-Analyse die besten Ergebnisse für die Wirksamkeit von Memantin. Neben dem ADL-Score, welcher sich wie bereits beschrieben im Gegensatz zur Placebogruppe verbesserte, zeigten sich auch in den Bereichen „Behavior and mood“ sowie „Severe Impairment Battery“ leichte Verbesserungen. Im Großen und Ganzen zeigten sich Verbesserungen in Bezug auf die Fähigkeit alltägliche Dinge selbständig zu erledigen, Verhalten und Stimmung sowie die Denkfähigkeit. Allerdings zeigte sich auch hier keine Überlegenheit von Memantin gegen Placebo bei Menschen mit leichteren Formen von Alzheimer.

Für die spezielle Unterform der vaskulären Demenz, welche durch Durchblutungsstörungen des Gehirns verursacht wird, konnte eine leichte Verbesserung durch Memantin beobachtet werden. Allerdings konnte dies nur in 2 einzelnen Studien beobachtet und belegt werden. Folglich muss dieses Ergebnis skeptisch betrachtet werden und kann nicht als allgemein gültig anerkannt werden. (42)

4.5 Acetylcholinesterasehemmer

Unter der Vielzahl der Acetylcholinesterasehemmer sind 3 Wirkstoffe in Europa für die Behandlung einer Morbus Alzheimer Demenz zugelassen. Die 3 zugelassenen Wirkstoffe sind Donepezil, Rivastigmin und Galantamin. Vom Wirkungsprofil sind sie sich sehr ähnlich und wirken über eine reversible Hemmung der Acetylcholinesterase. Durch die Hemmung wird Acetylcholin nicht mehr enzymatisch abgebaut und steht in erhöhter Menge im synaptischen Spalt zur Verfügung. Synaptische Überleitungen, welche auf den Neurotransmitter Acetylcholin angewiesen sind, können so verstärkt stattfinden.

2024 wurde ein systematischer Review „Evaluating the efficacy and safety of Alzheimer's disease drugs“ von Yan Chen, MS, Min Lai, MS und Ming Tao PhD über die Effizienz und Sicherheit der gängigen Acetylcholinesterasehemmer (Rivastigmin, Donepezil und Galantamin) veröffentlicht. Insgesamt wurden für diese Meta-Analyse 2605 Artikel gescreent von welchen anschließend 20 für den Review verwendet werden konnten. In dieser Studie wurde auch der Wirkstoff Sodium oligomannate berücksichtigt. Da es sich bei diesem Präparat allerdings um eine Mischung von Mehrfachzucker aus der Meeresalge Ecklonia kurome handelt, die hauptsächlich am chinesischen Markt zur Anwendung kommt, und nicht um einen Acetylcholinesterasehemmer, wird in der Auswertung dieser Studie kein Bezug darauf genommen.

Alle inkludierten Teilnehmer:innen mussten einen milden bis mittleren Schweregrad der Demenz aufweisen, was durch einen MMSE Score von 10 – 27 objektiviert wurde. Messpunkte waren wiederum die Änderung des MMSE-Scores, die Verbesserung des ADAS-cog Scores und die allgemein klinische Einschätzung der Patient:innen, welche sehr von der behandelnden Person abhängig war und deshalb am wenigsten quantifizierbar ist. Die Auswirkungen der jeweiligen Wirkstoffe auf kognitive Funktionen wurden über die durchschnittliche Änderung des ADAS cog- Scores quantifiziert. Die niedrigste Wirkung zeigte dabei Memantin, welches mit 20mg täglich dosiert wurde, mit einer durchschnittlichen Änderung von -1,23 Punkten (95% CI, -2,17 bis -0,30). Wirkung zeigten Donepezil mit einer Änderung von -1,95 Punkten (95% CI, -2,60 bis -1,29) in der 5mg Dosierung, sowie -2,01 Punkten (95% CI, -2,64 bis -1,39) in der 10mg Dosierung. Rivastigmin zeigte eine Änderung von -2,01 (95% CI, -2,70 bis -1,32) und Galantamin

eine Änderung von -3.03 (95% CI, -3.51 bis - 2.55). Ergebnisse der Outcome Messungen, welche das Verhalten und die funktionellen Fähigkeiten der Patient:innen untersuchen sollten, waren so stark heterogen, dass sie nicht verwertet werden konnten. Am schlechtesten wurden unterdessen Rivastigmin und Galantamin von den Patient:innen toleriert. 23,5% sowie 33,6% der Patient:innen brachen die Behandlung mit Rivastigmin bzw. Galantamin ab. Memantin und Donepezil wurden dagegen besser toleriert. Die Abbruchrate bei diesen Wirkstoffen lag bei 19,5% für Donepezil bzw. 13,8% bei Memantin. Auch wenn Memantin kein Acetylcholinesterase-Hemmer ist wurde es hier erwähnt, weil es in Kombination mit Donepezil als Goldstandard der herkömmlichen Demenztherapie gilt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden wie Nausea, Erbrechen und Diarrhoe sowie andere Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit und Kopfschmerzen. (44)

4.5.1 Donepezil

In der Studie „Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer’s disease (DOMINO)“ welche im New England Journal of Medicine 2012 publiziert wurde, wurde besonders auf den positiven Einfluss von Acetylcholinesterasehemmern bei schwereren Formen der AD geachtet. Die meisten durchgeführten Studien, welche sich mit den Wirkstoffen zur Alzheimer Therapie befassen, finden bei Patienten mit lediglich leichter bis moderater Symptomatik statt. Darum ist diese Studie sehr interessant, weil sie sich explizit mit der etwaigen Verbesserung durch medikamentöse Therapie in einem späteren Stadium der Erkrankung befasst. Ziel war es die jeweilige Effektivität von Donepezil, Memantin und einer Kombination der beiden zu ermitteln.

Die Studie wurde über 52 Wochen an verschiedenen Krankenhäusern durchgeführt. Die inkludierten Proband:innen mussten im MMSE einen Wert von mindestens 5 bis höchstens 13 aufweisen, was einer moderat bis schwer ausgeprägten Form der Demenz entspricht. Die 295 Proband:innen wurden in 4 Gruppen randomisiert aufgeteilt. Gruppe 1 erhielt über die Studiendauer täglich 10mg Donepezil in Kombination mit einem Placebo-Präparat (was Memantin imitieren sollte). Gruppe 2 erhielt 5mg Donepezil in den ersten 4 Wochen der Studie. Ab Woche 5 erhielt Gruppe 2 anstatt 5mg Donepezil ein Placebo Präparat.

Zusätzlich erhielten alle Proband:innen über die gesamte Dauer wie in Gruppe 1 ein „Memantin-Placebo“ Präparat.

Gruppe 3 erhielt die Startdosis von täglich 5mg Donepezil in den Wochen 1-4 welches ab der 5. Woche durch ein Placebo-Präparat ersetzt wurde. Allerdings erhielten sie ein Memantin Präparat ab der 1. Woche. Memantin wurde in dieser Gruppe initial mit 5mg in Woche gestartet und in wöchentlichen 5mg Schritten auf eine Maximaldosis von 20mg in Woche 4, welche dann kontinuierlich bis zum Ende der Studie verabreicht wurde, erhöht. Die letzte und 4. Gruppe erhielt sowohl Donepezil 10mg ab der 1. Woche als auch Memantin (gleiches Schema wie Gruppe 3). Gemessen wurde der Outcome der Therapie durch die Veränderungen im MMSE-Score und ADLS-Score.

Ergebnisse:

Die Patient:innen welche Donepezil kontinuierlich bekommen haben (Gruppe 1&4), zeigten im Vergleich zur Gruppe, welche Donepezil (Gruppe 2&3) durch das Placebo-Präparat ersetzt bekamen, die größten Unterschiede. So war in den kontinuierlichen Donepezil Gruppen (Gruppe 1&4) der mediane Score des MMSE um 1,9 Punkte (95% CI, 1.3 – 2.5, $P<0.001$) höher als in der Placebogruppe. Im ADLS zeigte sich eine Verringerung, was einer Verbesserung entspricht, um 3 Punkte (95% CI, 1.8 – 4.3, $P<0.001$),

Proband:innen welche Memantin erhielten, zeigten wiederum eine Verbesserung des MMSE um 1,2 Punkte (95% CI, 0.6 – 1.8, $P<0.001$) und eine Senkung des ADLS um 1,5 (95% CI, 0.3 – 2.8; $P=0.02$). Auch hier zeigte sich also eine Verbesserung durch die Einnahme des Medikaments, allerdings nicht so signifikant wie bei Donepezil.

Bei der Kombination von Donepezil und Memantin gegenüber der Einfachmedikation mit Donepezil konnten in dieser Studie allerdings keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Der gesamte Outcome der Therapie gegenüber der Placebo-Therapie war allgemein überschaubar. Angestrebte Zielwerte waren für den MMSE eine Verbesserung von 1,9 sowie für den ADLS eine Verringerung von 3,5 Punkten zu erzielen. Der angestrebte MMSE- Wert wurde zwar erreicht und auch die Verringerung des ADLS wurde nur knapp nicht erreicht, jedoch zeigte sich im klinischen Bild keine eindeutige Besserung der Symptomatik bei den betroffenen Personen. Die Therapie mit Donepezil zeigte zwar

Verbesserung im Vergleich zu anderen Therapieoptionen, allerdings ist der eindeutige klinische Benefit im fortgeschrittenen Stadium der AD nicht gegeben. (45)

4.5.2 Kombination aus Donepezil & Memantin

Als Ergänzung zur Monotherapie mit Memantin oder einem Acetylcholinesterasehemmer, hat sich in den letzten Jahren die Kombinationstherapie aus Memantin und dem Acetylcholinesterasehemmer Donepezil etabliert. Die Kombination der verschiedenen Wirkungsansätze der beiden Medikamente, Donepezil hemmt die Acetylcholinesterase und sorgt damit für ein erhöhtes Angebot an Acetylcholin im synaptischen Spalt sowie die Blockierung des NMDA-Rezeptors durch Memantin, zeigten einen deutlich verbesserten Outcome gegenüber der Monotherapie.

In der Studie „Memantin, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer’s Disease? A Network Meta-Analysis“ aus dem Jahre 2020 wurden insgesamt 936 Studien gescreent, von welchen 54 für die Analyse verwendet wurden. Verglichen wurden anhand verschiedener Beurteilungsskalen, welche die Schwere der Ausprägung der Alzheimer Demenz quantifizieren. In allen beurteilten Skalen (ADAS-cog, CGI, ADCS-ADL) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Kombination aus Donepezil und Memantin gegenüber der Monotherapie mit einem der beiden Wirkstoffe und gegen Placebo. (46)

Ein weiterer Punkt, der betrachtet wurde, waren die jährlichen Kosten, welche mit der Therapie einhergingen und die etwaig anfallenden zusätzlichen Kosten aufgrund von weiteren sozialen oder gesundheitlichen Indikatoren. Hierbei zeigte sich, dass die Behandlungskosten bei Kombination aus Donepezil und Memantin mit £5.892 pro Jahr/Patient:in deutlich günstiger sind, als die Behandlungskosten mit einem Placebopräparat mit £7.964. Die Monotherapien mit Memantin £4.864 und Donepezil £5.418 fielen noch günstiger aus. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Patient:innen durch die Behandlung mit diesen Wirkstoffen weniger stationäre Krankenhausaufenthalte und weiterführende Behandlungen benötigten. Hier wird allerdings in Betracht gezogen, dass

die Therapieerfolge bei einer Kombination dennoch stark überwiegen und die nur mäßig niedrigeren Kosten bei einer Monotherapie dadurch nicht gerechtfertigt werden können.

Alle 4 Behandlungsoptionen wurden von den Patient:innen im Allgemeinen gut toleriert. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel, Agitiertheit, Verwirrung und gastrointestinale Nebenwirkungen. Am besten wurde Memantin als Monotherapie toleriert, am schlechtesten Donepezil. Die Kombination beider wurde allgemein besser toleriert als die Monotherapie mit Donepezil. (46)

Die Kombinationstherapie stellt derzeit den Goldstandard bei mittleren bis schweren Verläufen der Alzheimer Demenz dar. Ein großes Problem besteht derzeit in der adäquaten und frühzeitigen Erkennung einer vorliegenden Alzheimer-Erkrankung. Viele Patient:innen befinden sich jahrelang in einem Stadium der leichten kognitiven Einschränkung (MCI, „mild cognitive impairment“), welches nicht rechtzeitig erkannt und behandelt wird. Dabei zeigen viele Studien, dass gerade in dieser Phase der Erkrankung eine akkurate Therapie absolut nötig ist, um einen schwereren Verlauf abschwächen beziehungsweise verzögern zu können. (46)

6. Diskussion

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es die Effektivität und Sicherheit der neuen Alzheimer-Therapeutika mit der bisher angewandten und bewährten Therapie zu vergleichen. Um dies zu erreichen, wurden daher die Ergebnisse, welche für die jeweiligen Wirkstoffe in verschiedenen Studien gewonnen werden konnten, miteinander verglichen. Ein Problem, welches sich dabei darbot, war, dass meistens keine einheitlichen Messgrößen verwendet wurden. Zwar wurde bei den Wirkstoffen die Wirkung immer über den Rückgang der klinischen Symptomatik gewertet, allerdings wurde dafür nicht immer die gleiche Rating Skala verwendet. So sind sich beispielsweise der ADAS-cog und die CDR-SB Skala in der Beurteilung der klinischen Symptomatik ähnlich, aber nicht komplett deckungsgleich. Damit ist eine direkte Quantifizierung und vor allem ein direkter Vergleich verschiedener Wirkstoffe mitunter nur eingeschränkt möglich.

Ein weiterer Punkt, welcher kritisch gesehen werden muss ist, dass vor allem bei den Studien, welche die drei neuen Wirkstoffe untersuchen sollen, erhebliche finanzielle Mittel durch die produzierenden Pharmafirmen zur Durchführung der Studien bereitgestellt wurden. Somit ist bei den präsentierten Ergebnissen eine gewisse Befangenheit aufgrund des von den Firmen privat investierten Kapitals zu erwarten. Darüber hinaus muss festgehalten werden, dass keine direkten Vergleichsstudien zur Antikörpertherapie existieren. In einer Studie wurden immer nur höchstens ein MAB beleuchtet, weshalb diese Arbeit auf indirekte Vergleiche angewiesen war.

6.1 Vergleich der Ergebnisse

Die Ergebnisse der untersuchten Acetylcholinesterase-Hemmer zeigten beispielsweise für Memantin eine Verbesserung des ADAS-cog Scores um -1,23 Punkte und für den Antikörper Aducanumab („Aduhelm“) eine Verbesserung von -1,4. Der Unterschied im ADAS-cog-Score, welcher immer noch als Goldstandard für die Quantifizierung der Schwere einer Demenzerkrankung eingesetzt wird, beträgt hierbei also lediglich 0,17 Punkte. Auch ein weiterer monoklonaler Antikörper, Lecanemab, wurde hinsichtlich seiner Wirksamkeit mit einem Placebo-Präparat über die Verbesserung im ADAS-cog Score

untersucht. Lecanemab erzielte, ähnlich wie Aducanumab, im Vergleich mit dem Placebo eine Verbesserung von 1,44 Punkten. Weitere Acetylcholinesterasehemmer zeigten sogar noch bessere Ergebnisse bei der Betrachtung des ADAS-cog-Scores. So erreichte man mit Donepezil einen medianen Rückgang von -1,95 Punkten, mit Rivastigmin einen Rückgang von -2,01 Punkten und mit Galantamin sogar einen Rückgang von -3,03 Punkten. Auffallend ist, dass auch bei einem Vergleich mit anderen Skalen Aducanumab den konventionell eingesetzten Wirkstoffen nicht überlegen ist. Im MMSE konnte man mit Aducanumab eine Verbesserung gegenüber der Placebogruppe von 0,6 Punkten messen. Beim Einsatz von Memantin gegenüber Placebo waren es 1,2 Punkte und beim Einsatz von Donepezil sogar 1,9 Punkte. (30,35,38,44)

Die in „Abb. 9“ verwendeten Zahlenwerte sind immer als Delta der erzielten Punkte im Vergleich zu einer Placebo-Kontrollgruppe zu verstehen.

Demenz-Rating-Scale	ADAS-cog	CDR-SB	MMSE
<u>Monoklonale Antikörpertherapie</u>			
Aducanumab	-1,4	-0,39	0,6
Donanemab	-1,86	-0,36	0,64
Lecanemab	-1,44	-0,45	n.v.
<u>Acetylcholinesterasehemmer & Memantin</u>			
Donepezil	-1,95	n.v.	1,9
Memantin	-1,23	n.v.	1,2
Rivastigmin	-2,01	n.v.	n.v.
Galantamin	-3,03	n.v.	n.v.

Abbildung 9: „Vergleichstabelle der Wirksamkeit“

Beschreibung: Abb. 9 zeigt die Ergebnisse der verschiedenen Wirkstoffe gemessen mit verschiedenen neuropsychiatrischen Assessment Skalen. ADAS-cog 0-70 Punkte, 70 Punkte stellen dabei das schlechteste Ergebnis dar. CDR-SB 0-18 Punkte, 18 Punkte stellen stärkste Beeinträchtigung dar. MMSE 0-30 Punkte, 0 Punkte stellen das schlechteste Ergebnis dar. „n.v.“ = nicht vorhanden. Modifiziert nach (30,31,35,38,44).

Wie man in „Abbildung 9“ sehen kann, sind die Ergebnisse der monoklonalen Antikörper, welche mit den Acetylcholinesterasehemmern verglichen werden können, keinesfalls signifikant besser. Zum Teil erzielen sie sogar schlechtere Ergebnisse, wie beispielsweise in den Auswirkungen auf den MMSE. Insgesamt muss daher gesagt werden, dass die Therapie mit Aducanumab, Lecanemab und Donanemab in Hinblick auf die kognitiven Fähigkeiten der Patient:innen keinen Vorteil zu bringen scheint.

Als weiterer Gesichtspunkt, welcher kritisch betrachtet werden muss, sind die zum Teil diskordanten Studienergebnisse, welche im Rahmen der Zulassungsstudien entstanden sind. In den beiden Phase 3 Studien von Aducanumab „Engage“ und „Emerge“ welche sich vom Grundaufbau sehr stark ähnelten, wurden inkohärente Ergebnisse erzielt. So wurde in „Emerge“ der primäre Endpunkt erreicht in dem man ein Delta des CDR-SB-Scores im Vergleich zur Placebo-Gruppe von -0,39 Punkten erzielen konnte. Das entspricht einer Verlangsamung des kognitiven Abbaus um 22%. In der Schwesterstudie „Engage“ wurde unterdessen ein Delta von 0,03 Punkten erzielt. Das entspricht sogar einer Erhöhung des kognitiven Abbaus um 2%. Weiters konnte in der „ENGAGE“ Studie für keinen der sekundären Endpunkte, welche unter anderem MMSE-Score und ADAS-cog-Score beinhalteten, ein signifikantes Ergebnis erzielt werden. In „EMERGE“ wurde hingegen für jeden sekundären Endpunkt ein signifikantes Ergebnis erzielt. Da „EMERGE“ & „ENGAGE“ als Schwesterstudien nahezu ident aufgebaut waren, sind die diskordanten Studienergebnisse besonders verblüffend. (30)

6.2 Nebenwirkungsprofil

Als weiterer wichtiger Vergleichswert dient das Nebenwirkungsprofil der jeweiligen Wirkstoffe. Während bei Acetylcholinesterase-Hemmern die häufigsten Nebenwirkungen Bauchschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Verwirrtheit waren, traten in den monoklonalen Antikörperstudien vermehrt ARIA-Symptome auf. Diese wurden in ARIA-E und ARIA-H differenziert. In allen monoklonalen Antikörperstudien kam es zu einem vermehrten Auftreten von ARIA-Symptomen. Bei der Verabreichung von Aducanumab „Aduhelm“ kam es in 30,7% der Patient:innen zum Auftreten von Ödemen (ARIA-E) und in 30% zum Auftreten von Blutungen (ARIA-H). Rund 1,4% der aufgetretenen

Nebenwirkungen waren schwer mit intrazerebralen Blutungen welche mehr als 1cm Durchmesser aufwiesen. (30)

Auch in der „Trailblazer-ALZ 2“ Studie des Wirkstoffs Donanemab wurde eine um 31,4% erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer ARIA-Symptomatik im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen. Besonders erhöht war das Risiko für Träger:innen des Apo-ε4-Allels. (38)

Für Lecanemab konnte ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko für ARIA-Symptome nachgewiesen werden. ARIA-E trat in 12,6% der Proband:innen auf, ARIA-H in 17,3%. (35)

In einer Metastudie von 2022 über das Auftreten von ARIA-Pathologien in Zusammenhang mit dem Einsatz von Amyloid-Senkern wurde festgestellt, dass 96,8% der detektierten ARIA-Pathologien asymptomatisch waren. Auch hier konnte festgestellt werden, dass das Auftreten für eine ARIA-Symptomatik in der Gruppe, welche mit Aducanumab behandelt wurde, am höchsten ist. Auch in der Studie „Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients with early Alzheimer Disease“ aus dem Jahre 2022 wurden die Phase 3 Studien „ENGAGE“ und „EMERGE“ auf das Auftreten von ARIA untersucht. Auch in dieser Studie kamen die Autor:innen auf den Schluss, dass das Risiko von ARIA in einem direkten Zusammenhang mit der Dosierung und dem homozygoten Vorhandenseins des Apo-ε4 Allels steht. ARIA-E trat dabei besonders in frühen Stadien der Behandlung mit höheren Dosierungen auf. (31,47)

Besonders große Unterschiede zur Placebogruppe zeigten sich in der Regression von Amyloid β. Hier konnten alle untersuchten monoklonalen Antikörper's durchaus überzeugende Werte liefern. Für Aducanumab konnte ein Amyloid-Rückgang von 53,5 Centiloiden für ENGAGE und 64,2 Centiloiden für EMERGE gemessen werden. Donanemab konnte in der „Trail-Blazer ALZ 2“ Studie sogar eine Regression von 88 Centiloiden verzeichnen. Auch für Lecanemab konnte ein Rückgang 55,48 Centiloiden erreicht werden. (30,48)

Monoklonale Antikörper	ARIA-E (%)	ARIA-H (%)	Amyloid-Regression (Centiloiden)
Monoklonale Antikörpertherapie			
Aducanumab	30,7	30	53,5 ENGAGE/64,2 EMERGE
Donanemab	24	19,7	88
Lecanemab	12,6	17,3	55,48

Abbildung 10: „Häufigkeit für Auftreten von ARIA/Regression beta-Amyloid unter MAB-Therapie“

Beschreibung: Abb. 10 zeigt die Häufigkeit für das Auftreten von ARIA-Symptomen, „ARIA-Edema“ und „ARIA-Hemorrhage“, unter den verschiedenen MAB-Therapien. Weiters wird die Amyloid-Regression für die einzelnen Wirkstoffe dargestellt. Modifiziert nach (30,35,38,48).

Es lässt sich also grob zusammenfassen, dass die Hemmung der Proteinbildung durch Einsatz von monoklonalem Antikörper durchaus gut funktioniert. Allerdings konnten bisweilen keine ausreichenden klinischen Benefits gegenüber der konventionellen Alzheimer-Therapie gefunden werden. Die klinische Symptomatik scheint auf Basis der erhobenen Daten, nicht direkt mit dem Stärkegrad der Proteinablagerung zu korrelieren. Zudem ist das Nebenwirkungsprofil der monoklonalen Antikörper aufgrund der ARIA-Symptomatik größer als bei der konventionellen Therapie. Eine gravierende Nebenwirkung der Antikörpertherapie ist das erhöhte Risiko für intrazerebrale Blutungen. Dies ist mitunter auch ein ausschlaggebender Grund dafür, dass am europäischen Markt bislang noch kein Antikörper für die Behandlung der Alzheimer Demenz zugelassen wurde.

6.3 Kostenübersicht

Ein weiterer großer Unterschied zwischen den beiden Therapieansätzen ist der finanzielle Aufwand. So kostet die Therapie mit Aducanumab (Aduhelm) pro Jahr und Patient:in rund 28.000\$. Initial wurden die Kosten sogar mit 56.000\$ veranschlagt. Für die Behandlung

mit Lecanemab (Leqembi) fallen ebenfalls 26.500\$ Jahreskosten an. Auch die Therapie mit Donanemab (Kisunla) beläuft sich auf rund 32.000\$. Dem gegenüber steht die konventionelle Therapie mit Memantin und Acetylcholinesterasehemmern wie Rivastigmin und Donepezil. Die jährlichen Kosten für Memantin und Donepezil liegen bei etwa 250\$, für Rivastigmin bei etwa 300\$. Die Preise variieren je nach Anbieter etwas.

Wirkstoff	Handelsname	Kosten/Jahr/Patient:in
Aducanumab	Aduhelm	28.200\$
Donanemab	Kisunla	32.000\$
Lecanemab	Leqembi	26.500\$
Rivastigmin	Rivastigmin dura	300\$
Donepezil	Donepezil HCL 10mg	250\$
Memantin	Memantin Basics 20mg	250\$

Abbildung 11: „Kosten der verschiedenen Wirkstoffe“

Beschreibung: Abb. 11 zeigt die durchschnittlichen Jahreskosten pro Patient:in für die verschiedenen Wirkstoffe. Modifiziert nach (49-54).

6.4 Marktzulassung

Aducanumab wurde 2021 für den amerikanischen Markt von der FDA zugelassen. Für den europäischen Markt gab es nie eine Zulassung. Im Winter 2024 kündigte die Herstellerfirma Biogen an, die Produktion und den Verkauf von Aducanumab einzustellen. Laut eigenen Aussagen stehe dies allerdings nicht im Zusammenhang mit den diskordanten Studienergebnissen und dem ausgeprägten Nebenwirkungsprofil. Biogen ist zudem an der Herstellung und Vermarktung von Leqembi (Lecanemab) beteiligt.

Leqembi ist Stand 2024 in Amerika, Japan, China, Südkorea, Hongkong, Israel und in Großbritannien (mit Einschränkungen) zugelassen. Die europäische Arzneimittelbehörde hat sich am 26. Juli 2024 gegen eine Zulassung für den restlichen europäischen Markt ausgesprochen.

Für Kisunla (Donanemab) gibt es wiederum von der FDA eine Marktzulassung in Amerika, die EMA prüft derzeit noch den Zulassungsantrag. Der größte Unterschied zu den übrigen monoklonalen Antikörpern besteht darin, dass die Behandlung mit Donanemab ab dem Zeitpunkt der Amyloid-Eradikation beendet wird. Dies soll wiederum das Nebenwirkungsrisiko minimieren. (55-57)

6.5 Lithium als Alternative?

2022 wurde eine Meta-Analyse über die Wirksamkeit von Lithium gegenüber der von Aducanumab durchgeführt. Primärer Endpunkt war dabei der Outcome der Therapie, auf den kognitiven Abbau. 1264 Artikel von den Datenbanken „PubMed“, „CINHAL“, „the Cochrane Library“ und „ClinicalTrials.gov“ wurden anschließend gescreent. 4 Studien mit insgesamt 3459 Personen wurden schlussendlich inkludiert. Zwei Studien befassten sich mit der Wirksamkeit von Aducanumab auf die Kognition verglichen mit einem Placebo. Die anderen beiden Studien legten das Augenmerk auf die Wirksamkeit von Lithium im Vergleich zu einem Placebo-Präparat. Die Wirksamkeit der jeweiligen Präparate wurde anhand der Resultate der abgelegten MMSE gemessen. Zusätzlich wurden Ergebnisse von CDR-SB und ADAS-cog als sekundärer Endpunkt gewertet.

Die Metaanalyse lieferte für Aducanumab eine SMD (Standardized mean difference) von -0.17(CI 95%; -0.45 bis 0.10). Lithium zeigte hingegen Werte von -4.29(CI 95%; -7.82 bis -0.76).

Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung des MMSE-Scores unter Lithium-Therapie im Vergleich zur Aducanumab-Therapie. Allerdings hat dies aufgrund der geringen Datenmenge, von nur 4 inkludierten Studien, keine große Aussagekraft. Es müssten weitere Studien durchgeführt werden, die den Sachverhalt weiter klären können.

Würde sich herausstellen, dass Lithium bei milder AD-Symptomatik tatsächlich einen besseren Outcome liefert, würde dies für Patient:innen und Kassen einen großen finanziellen Vorteil bieten. Aducanumab kostet durchschnittlich \$28.000 pro Jahr und Patient:in. Lithium hingegen nur knapp \$40. (58)

6.6 Fazit

Stellt man die konventionelle Therapie nun der neuen Antikörpertherapie entgegen gibt es einige Punkte, welche in die Bewertung einfließen müssen. Überzeugen konnten die Antikörper in der Reduktion der Proteinablagerung im Gehirn. Allerdings konnte bis dato noch kein kausaler Zusammenhang zwischen Reduktion der Amyloid-Ablagerung und einer klinischen Verbesserung der Alzheimer-Symptomatik erbracht werden. In der Verbesserung der klinischen Symptomatik konnte zwischen der konventionellen und der neuen Therapie kein gravierender Unterschied gezeigt werden.

Das Nebenwirkungsprofil der Antikörpertherapie stellte sich als bedeutend größer als jenes der konventionellen Therapie dar. Auch hier müssen noch Studien über die Risikominimierung, wie etwa die Dauer der Therapie gemacht werden. Preislich stellt die Antikörpertherapie natürlich eine große finanzielle Belastung für Patient:innen und auch Krankenkassen dar. Mit Kosten von im Schnitt \$25.000 pro Patient:in und Jahr muss der flächendeckende Einsatz dieser Medikamente bedacht und vor allem der Nutzen wissenschaftlich fundiert erhebbar sein. Als weiterer Punkt ist derzeit die Verfügbarkeit der Wirkstoffe als großer Kritikpunkt zu sehen. So kann man im europäischen Raum, mit Ausnahme von Großbritannien, in keinem Land auf eine Antikörpertherapie zurückgreifen. Für eine adäquate Behandlung des Mb. Alzheimer, welcher die konventionelle Therapie in Effektivität übersteigt, muss noch viel in die Entwicklung dieser Wirkstoffe investiert werden. Auch wenn einzelne Studien bereits gute Ergebnisse erzielt haben, ist die Antikörpertherapie derzeit noch keine adäquate oder bessere Alternative zur bisherigen Therapie. Zumal auch die Antikörpertherapie das Voranschreiten der Symptomatik nicht stoppen, sondern wenn überhaupt auch nur Verlangsamen kann.

Literaturverzeichnis

1. Bender A. Kurzlehrbuch Neurologie, 4. Auflage. München: Elsevier; 2022
2. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment 2020;25:5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>.
3. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein 1984;120:885–90. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(84\)80190-4](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(84)80190-4)
4. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease 2019;14:32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>.
5. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis 2015;77:43–51. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.006>.
6. Förstl H, Kurz A, Tobias H. Demenzen in Theorie und Praxis, 3. Auflage. München: Springer-Verlag GmbH; 2011.
7. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes 1995;16:271; discussion 278-284. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00021-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)00021-6)
8. Pinto M. Basics Neurologie. 7. Auflage. Deutschland: Elsevier GmbH; 2023.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - ICD-10-WHO Version 2011 [Internet] 2010. [zitiert am 14. Februar, 2025] Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2011/block-f00-f09.htm>
10. Humpel C. Speichel zur Diagnose von Demenzerkrankungen?. Jatos Neurologie & Psychiatrie. 2023;1:28-32.
11. Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review 2018;63:423–44. <https://doi.org/10.3233/JAD-170991>.
12. Sabri O, Seibyl J, Rowe C, Barthel H. Beta-amyloid imaging with florbetaben 2015;3:13–26. <https://doi.org/10.1007/s40336-015-0102-6>.
13. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. 18F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) 2017;11:CD012883. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012883>.
14. Cavalié A, Flockerzi V. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 13. Ausgabe. München, Deutschland: Elsevier; 2022.
15. Dellas C. Last Minute Pharmakologie. 4. Ausgabe. Deutschland: Elsevier GmbH; 2023.

16. Fidrich A. *Arzneistoffliste kompakt*. 1. Ausgabe. Deutschland: Elsevier GmbH; 2021.
17. Kuns B, Rosani A, Patel P, Varghese D. *Memantine*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
18. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease 2022;79:13–21.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4161>.
19. Veroniki AA, Ashoor HM, Rios P, Seitidis G, Stewart L, Clarke M, et al. Comparative safety and efficacy of cognitive enhancers for Alzheimer’s dementia: a systematic review with individual patient data network meta-analysis 2022;12:e053012.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053012>.
20. Cui C-C, Sun Y, Wang X-Y, Zhang Y, Xing Y. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment: A network meta-analysis 2019;98:e16091. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000016091>.
21. Tan C-C, Yu J-T, Wang H-F, Tan M-S, Meng X-F, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis 2014;41:615–31.
<https://doi.org/10.3233/JAD-132690>.
22. Tsoi KK, Chan JY, Chan FC, Hirai HW, Kwok TC, Wong SY. Monotherapy Is Good Enough for Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer’s Disease: A Network Meta-analysis of 76 Randomized Controlled Trials 2019;105:121–30.
<https://doi.org/10.1002/cpt.1104>
23. Dou K-X, Tan M-S, Tan C-C, Cao X-P, Hou X-H, Guo Q-H, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer’s disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials 2018;10:126.
<https://doi.org/10.1186/s13195-018-0457-9>.
24. Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, et al. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer’s disease 2018;17:1053–61.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1524870>
25. Shi X, Ren G, Cui Y, Xu Z. Comparative Efficacy and Acceptability of Cholinesterase Inhibitors and Memantine Based on Dosage in Patients with Vascular Cognitive Impairment: A Network Meta-analysis 2022;19:133–45.
<https://doi.org/10.2174/1567205019666220120112301>
26. Villain N, Planche V, Levy R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer’s disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects 2022;178:1011–30.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.06.012>.

27. Morganti F, Soli A, Savoldelli P, Belotti G. The Neuropsychiatric Inventory-Diary Rating Scale (NPI-Diary): A Method for Improving Stability in Assessing Neuropsychiatric Symptoms in Dementia 2018;8:306–20. <https://doi.org/10.1159/000490380>.
28. Potashman M, Pang M, Tahir M, Shahraz S, Dichter S, Pernecky R, et al. Psychometric properties of the Alzheimer’s Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment (ADCS-MCI-ADL) scale: a post hoc analysis of the ADCS ADC-008 trial 2023;23:124. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03527-0>.
29. O’Bryant SE, Lacritz LH, Hall J, Waring SC, Chan W, Khodr ZG, et al. Validation of the new interpretive guidelines for the clinical dementia rating scale sum of boxes score in the national Alzheimer’s coordinating center database 2010;67:746–9. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.115>.
30. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer’s Disease 2022;9:197–210. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30>.
31. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease [Internet] 2022 [Zitiert am 14. Februar 2025] Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8609465/>.
32. Jeong SY, Suh CH, Shim WH, Lim J-S, Lee J-H, Kim SJ. Incidence of Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Patients With Alzheimer Disease Treated With Anti- β -Amyloid Immunotherapy: A Meta-analysis 2022;99:e2092–101. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201019>.
33. Berry DA, Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Swanson CJ, Irizarry M, et al. Lecanemab for Patients With Early Alzheimer Disease: Bayesian Analysis of a Phase 2b Dose-Finding Randomized Clinical Trial 2023;6:e237230. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.7230>
34. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer’s disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody 2021;13:80. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00813-8>.
35. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer’s Disease 2023;388:9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>.
36. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, Benzinger TL, Devous MD, Jagust WJ, et al. The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET 2015;11:1-15.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.003>

37. Pontecorvo MJ, Lu M, Burnham SC, Schade AE, Dage JL, Shcherbinin S, et al. Association of Donanemab Treatment With Exploratory Plasma Biomarkers in Early Symptomatic Alzheimer Disease: A Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial 2022;79:1250–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3392>.
38. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer’s Disease 2021;384:1691–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708>.
39. Wessels AM, Andersen SW, Dowsett SA, Siemers ER. The Integrated Alzheimer’s Disease Rating Scale (iADRS) Findings from the EXPEDITION3 Trial 2018;5:134–6. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.10>
40. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease 2023;330:512–27. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>
41. Lo D, Grossberg GT. Use of memantine for the treatment of dementia 2011;11:1359–70. <https://doi.org/10.1586/ern.11.132>
42. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia 2019;3:CD003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>
43. Pardo-Moreno T, González-Acedo A, Rivas-Domínguez A, García-Morales V, García-Cozar FJ, Ramos-Rodríguez JJ, et al. Therapeutic Approach to Alzheimer’s Disease: Current Treatments and New Perspectives 2022;14:1117. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061117>.
44. Chen Y, Lai M, Tao M. Evaluating the efficacy and safety of Alzheimer’s disease drugs: A meta-analysis and systematic review 2024;103:e37799. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037799>.
45. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer’s disease 2012;366:893–903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106668>
46. Guo J, Wang Z, Liu R, Huang Y, Zhang N, Zhang R. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer’s Disease? A Network Meta-Analysis 2020;10:e01831. <https://doi.org/10.1002/brb3.1831>
47. Jeong SY, Suh CH, Kim SJ, Lemere CA, Lim JS, Lee JH. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in the Era of Anti-Amyloid Beta Monoclonal Antibodies for Alzheimer’s Disease: Recent Updates on Clinical and Imaging Features and MRI Monitoring. 2024;25(8):726–41. <https://doi.org/10.3348/kjr.2024.0105>
48. Budd Haerberlein S, Salloway S, Aisen PS, Barkhof F, Castrillo-Viguera C, Chen T, et al. Efficacy of Aducanumab [Internet] 2021. [zitiert am 14. Februar 2025] Verfügbar unter: <https://investors.biogen.com/static-files/74641e1b-cd23-495e-8f29-f4ecac0a1126>.

49. US-Krankenversicherung begrenzt Einsatz von Alzheimer-Medikament [Internet] 2022. [zitiert am 14. Februar 2025] Verfügbar unter: <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/internationales/us-krankenversicherung-begrenzt-einsatz-von-alzheimer-medikament/>
50. DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg 98 St - Shop Apotheke [Internet] 2025. [zitiert am 14. Februar 2025] Verfügbar unter: <https://www.shop-apotheke.com/arzneimittel/8845300/donepezil-hcl-basics-10-mg.htm>
51. Donanemab Approved for Treatment of Early Alzheimer's Disease. [Internet] 2025. [zitiert am 14. Februar 2025] Verfügbar unter: <https://alz.org/alzheimers-dementia/treatments/donanemab>.
52. Lecanemab: First drug to slow Alzheimer's too costly for NHS. [Internet] 2024 [zitiert am 14. Februar 2025] Verfügbar unter: <https://www.bbc.com/news/articles/c75nry66y52o>.
53. MEMANTIN BASICS 20 mg 98 St - Shop Apotheke. [Internet] 2025 [zitiert am 14. Februar 2025] Verfügbar unter: <https://www.shop-apotheke.com/arzneimittel/10080081/memantin-basics-20-mg.htm>.
54. Rivastigmin günstig kaufen - Preise vergleichen. [Internet] 2024 [zitiert am 14. Februar 2025] Verfügbar unter: https://www.medizinfuchs.de/wirkstoff/rivastigmin-3161.html?params%5Bsearch%5D=Rivastigmin¶ms%5Bborder%5D=relevance¶ms%5Bview%5D=list¶ms%5Bword_suggestions%5D%5Bconcentration%5D%5B0%5D=1.5+mg¶ms%5Bfilter_price%5D=
55. Aducanumab (Aduhelm) - Alzheimer-Wirkstoff. [Internet] 2024 [zitiert am 14. Februar 2025] Verfügbar unter: <https://www.alzheimer-forschung.de/forschung/aktuell/aducanumab/>.
56. Donanemab (Kisunla) - Alzheimer-Wirkstoff. [Internet] 2024 [zitiert am 14. Februar 2025] Verfügbar unter: <https://www.alzheimer-forschung.de/forschung/aktuell/donanemab/>.
57. Leqembi (Lecanemab) [Internet] 2024 [zitiert am 14. Februar 2025] Verfügbar unter: <https://www.alzheimer-forschung.de/forschung/aktuell/ban2401/>.
58. Terao I, Honyashiki M, Inoue T. Comparative efficacy of lithium and aducanumab for cognitive decline in patients with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis 2022;81:101709. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101709>.