

Jetzt dürfen wir doch unseren Patient*innen Spritzen gegen die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz geben

In meinem Benefit-Beitrag vom März letzten Jahres („Die Spritze gegen das Vergessen“) hatte ich einen syst. Review vorgestellt, in dem der gegen Amyloid-Ab-lagerungen im Gehirn wirksame monoklonale Antikörper Lecanemab untersucht wurde: die Substanz hat zwar eine statistisch signifikante Wirksamkeit – aber der Effekt ist klinisch völlig irrelevant. Zudem verzehnfacht Lecanemab die Wahrscheinlichkeit von Hirnödemen (number needed to harm 9) und erhöht in relevantem Ausmaß das Risiko von Hirnblutungen (number needed to harm 13). In die Benefit-Aussendung vom Dezember 2024 war auszugsweise ein „Golden Nugget“ des Grazer Kollegen Florian Stigler hineinkopiert, in dem er sich ebenfalls kritisch mit der Entscheidung der EMA auseinandersetzte. Florian ist möglicherweise zu höflich, einen böartigen Gedanken wie meinen zu äußern: der Verdacht liegt doch sehr nahe, dass die Revisions-Entscheidung der EMA (nach anfänglicher Ablehnung) wesentlich von anderen als medizinischen Argumenten getriggert worden sein könnte...

Im allgemeinmedizinischen Listserver wies der kluge Hallenser Hausarzt Stefan Ladders auf eine der – im von mir besprochenen syst. Review enthaltenen - Studien zu Lecanemab hin. Ich habe seine Ausführungen mit seiner Genehmigung hier im Wesentlichen in meinen Beitrag hineinkopiert. In der Zwischenzeit ließ die europäische Zulassungsbehörde EMA nach anfänglich negativer Entscheidung die Substanz doch für den europäischen Markt zu.

In der Studie CLARITY-AD (<https://tinyurl.com/e9b25cfs>) bekamen knapp 1.800 Teilnehmende Lecanemab oder Placebo. Untersucht wurde ein Effekt auf den CDR-SB-Score (0-18 Punkte, ein höherer Score zeigt eine stärkere Beeinträchtigung an). Nach 18 Monaten fand man einen statistisch signifikanten Unterschied von 0,45 Punkten zugunsten von Lecanemab (im von mir letztes Jahr besprochenen syst. Review (<https://tinyurl.com/4nbya6fd>) hatte die Differenz sogar nur bei 0,18 Punkten gelegen). Aber auch dieser Unterschied liegt noch knapp unter der Schwelle von 0,5 Punkten, die als **Minimal Clinically Important Difference (MCID)** in der frühen Alzheimer-Phase angesehen wird.s

Nur bei einer leichten Demenz gilt der knapp verpasste Unterschied von 0,5 als klinisch relevant, bei moderater braucht man einen Punkt. D.h. Je länger die Studie gelaufen wäre, desto mehr Personen wären in die Gruppe mit einer schweren Demenz gerutscht und die klinische Relevanz wäre wieder verpasst worden. Industriegesponserte Studien überschätzen den klinischen Effekt um etwa 20% (<https://tinyurl.com/2d2a5ypy>). Teilweise durch (unbewusste) Designentscheidungen, aber auch durch Selbstzensur und -korrektur von Studienbeteiligten. Man arbeitet ja gemeinsam am "Erfolg" des Projekts. D.h. der gefundene Unterschied von 0,45 ist in Wahrheit kleiner, vermutlich um die 0,4 und liegt damit gar nicht mehr so knapp unterhalb der klinischen Relevanz.

Die Ergebnisse werfen die Frage auf, ob eine statistisch signifikante Veränderung, die aber nicht klinisch relevant ist, also keine für die Patient*innen spürbaren Verbesserungen bringt, eine Zulassung rechtfertigen kann.

Hinzu kommt: Lecanemab wird ausschließlich in frühen Alzheimer-Stadien empfohlen. Das könnte dazu führen, dass vermehrt Früherkennung betrieben würde. Daraus entsteht eine ethische Herausforderung: In frühen Stadien könnten altersgerechte kognitive Veränderungen leicht als pathologisch interpretiert

werden, was den Übergang zu einer klinischen Diagnose beschleunigen würde. Die psychologische Last einer frühen Alzheimer-Diagnose, die potenziell noch keine belastenden Symptome im Alltag verursacht, ist erheblich und könnte die Lebensqualität der Betroffenen schon vor einem signifikanten Krankheitsausbruch negativ beeinflussen.

Hier springt dann Lecanemab als Heilsversprecher ein, kann das Versprechen aber nicht halten (oder ist zumindest den Nachweis schuldig).

Ein zusätzliches Problem ist die Nebenwirkungsrate, insbesondere in Form von Hirnschwellungen und Mikroblutungen, die regelmäßige MRT-Überwachungen erforderlich machen und damit das ohnehin fragile System der weiterhin solidarischen Krankenversicherung belasten würden. Hinzu kämen die Kosten für teure Testungen auf Biomarker.

Schließlich wurde Lecanemab gegen Placebo und nicht gegen Acetylcholinesterasehemmer als Substanzgruppe mit zwar geringer, aber immerhin nachgewiesener Wirksamkeit getestet (bei allen methodischen Problemen der Studien). Man hat also nicht gegen „standard care“ getestet, sondern in einem unfairen Vergleich gegen etwas Unwirksames.

Stefan Lodders folgert m.E. zu Recht: „Insgesamt denke ich, dass die Zulassung von Lecanemab vorschnell war und möglicherweise eine Verlängerung der Studiendauer oder zusätzliche Langzeitstudien notwendig gewesen wären, um die klinische Relevanz des Medikaments eindeutig zu bestätigen.“

Im Netzwerk evidenzbasierte Medizin erschien ganz aktuell eine kritische Auseinandersetzung von Gabriele Meyer und Ingrid Mühlhauser mit dem Medikament Lecanemab, die ich Ihnen ebenfalls nicht vorenthalten möchte: <https://tinyurl.com/2d8ymwrn>

Sollen wir doch nach einem Vorhofflimmern suchen?

Im November 2022 hatte ich mich in meinem Benefit-Beitrag „Hüpfende Herzen“ kritisch mit einem Screening auf Vorhofflimmern auseinandergesetzt.

Im Folgenden leite ich mit Genehmigung der Redaktion einen Artikel aus dem Arzneitelegramm zur Empfehlung der European Society of Cardiology (ESC) zu eben diesem Thema weiter:

ESC-Leitlinie empfiehlt Screening auf Vorhofflimmern – trotz neuer Negativstudien

*In den vergangenen Jahren haben wir uns mehrmals mit der Frage befasst, ob bei asymptomatischen Personen eine Suche nach Vorhofflimmern sinnvoll ist, um gegebenenfalls eine die Prognose verbessernde Therapie einzuleiten – und sind zu einem negativen Ergebnis gekommen (a-t 2021; **52**: 73-5, 2023; **54**: 78-9, 2024; **55**: 4-5). Die gerade aktualisierte Leitlinie der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC - <https://tinyurl.com/3pyhdbw5>) zum Vorhofflimmern hat ihre IIa-Empfehlung zum Screening auf die Rhythmusstörung konkretisiert und rät zu nichtinvasiven „prolongierten“, das heißt wiederholten oder kontinuierlichen Aufzeichnungen bei Personen ab 75 Jahre und ab 65 Jahre, wenn ein weiterer Risikofaktor laut CHA2DS2-VA-Score* vorliegt. Zeitgleich werden zwei*

randomisierte Studien publiziert, die einen klinischen Nutzen des Screenings nicht belegen können: In **GUARD-AF** (<https://tinyurl.com/yc33kkck>) nehmen in den USA 11.905 mindestens 70-Jährige aus dem hausärztlichen Bereich ohne vorbekanntes Vorhofflimmern teil und erhalten für 14 Tage einen so genannten Patch-Monitor zur kontinuierlichen Einkanal-Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms (EKG) oder werden wie üblich versorgt. Die im Median 75-jährigen Teilnehmer (57% Frauen, mittlerer CHA2DS2-VASc-Score 3,2) werden 15,3 Monate lang nachbeobachtet. Vorhofflimmern nach Kriterien der ESC wird mit Screening bei 5,0% gefunden und ohne bei 3,3%, eine Therapie mit oralen Antikoaganzien bei 4,2% bzw. 2,8% eingeleitet. Von den gescreenten Teilnehmern müssen 0,7% wegen Schlaganfällen jeder Ursache stationär aufgenommen werden (primärer Endpunkt), bei üblicher Versorgung 0,6% (Hazard Ratio [HR] 1,10; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,69-1,75). Stationäre Aufnahmen wegen Blutungen (1,0% vs. 1,1%; Sicherheitsendpunkt) und die Mortalität (2,1% versus 2,3%) unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant. In der Register-basierten **STROKE-STOP-II-Studie** (<https://tinyurl.com/4mdthc4a>) wird die eine Hälfte aller 27.789 75- bis 76-jährigen Bewohner eines Bezirks in Stockholm schriftlich zum Screening auf Vorhofflimmern eingeladen, die andere Hälfte dient als Kontrolle. 49,2% kommen der Einladung nach und erhalten zunächst eine NT-proBNP**-Bestimmung. Bei Werten unter 125 ng/l wird einmalig über 30 Sekunden ein Einkanal-EKG aufgezeichnet, bei Werten ab 125 ng/l (60% der Gruppe) erfolgt ein prolongiertes Screening über zwei Wochen, mit viermal täglichen Einkanal-Aufzeichnungen für jeweils 30 Sekunden, bei Werten über 900 ng/l wird direkt zum Kardiologen überwiesen. Die Probanden sind im Mittel 76,5 Jahre alt (53% Frauen) und weisen einen mittleren CHA2DS2-VASc-Score von 3,5 auf. Vorhofflimmern wird durch das Screening bei 2,4% neu entdeckt, nach fünf Jahren ist es in beiden Gruppen gleich häufig (17,4% vs. 18,6%, nicht signifikant) und wird bei je 82% mit oralen Antikoaganzien behandelt. Innerhalb von im Median 5,1 Jahren treten pro 100 Beobachtungsjahre mit Einladung zum Screening 0,99 Embolien oder Schlaganfälle jeder Ursache auf (primärer Endpunkt), bei den Kontrollen 1,03 (HR 0,96, 95% CI 0,86-1,06, p = 0,41). Stationäre Aufnahmen wegen Blutungen (0,30 vs. 0,31) und Todesfälle insgesamt (3,06 vs. 2,98) unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant. Auch diese Studien können den Nutzen eines systematischen Screenings auf Vorhofflimmern oder Einladungen dazu somit selbst bei Älteren nicht belegen. – Red.

*Der **CHA2DS2-VA-Score** ist neu eingeführt, ersetzt den CHA2DS2-VASc-Score und berücksichtigt nicht mehr das Geschlecht: Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes, vaskuläre Erkrankung und Alter 65 bis 74 Jahre je 1 Punkt; TIA, Insult oder Embolie in der Anamnese und Alter \geq 75 Jahre je 2 Punkte.

****NT-proBNP**: Marker zur Früherkennung und Überwachung von Herzinsuffizienz

Falls es unter Ihnen noch jemanden geben sollte, der nicht das Arzneitelegramm abonniert hat: in dieser seit 1970 erscheinenden, unabhängigen Zeitschrift finden Sie stets die aktuelle Evidenz kritisch aufgearbeitet.

Das digitale Abo kostet 64,50 € im Jahr, die ebenfalls sehr zu empfehlende AT-Datenbank zusätzliche 75 € pro Jahr.

Sie können beides bestellen unter <https://tinyurl.com/yk53kddr>

Und ewig grüßt das Murmeltier – die elektronische Patient*innen-Akte (ePA)

In meinem letzten Benefit-Beitrag hatte ich darauf hingewiesen, wie leicht sich die Cracks vom Chaos Computer Club Zugang zu 70 Millionen elektronischen Patient*innen-Akten verschafft hatten.

Die Tageszeitung taz berichtet hier darüber, wie sich Hacker in Dänemark Zugriff auf 130.000 medizinische Akten verschafft hatten: <https://taz.de/Datenleck-in-Daenemark/!6064263&s=Hacker%2Bstellen%2Bd%C3%A4nische%2BPatienten%2Bblo%C3%9F/>

Wenn Sie wie ich skeptisch sind gegenüber

- Notwendigkeit
- Datensicherheit und
- Funktionalität

einer zentralen Speicherung der Gesundheitsdaten nahezu der gesamten Bevölkerung, weisen Sie Ihre Patient*innen auf die Möglichkeit einer Sperrung ihrer Daten hin unter

1. Widerspruch gegen die elektronische Patientenakte (ePA):

<https://widerspruch-epa.de/widerspruch-gegen-elektronische-patientenakte-epa/>

2. Widerspruch gegen die Auswertung von Abrechnungsdaten für persönliche Mitteilungen zu Gesundheitsrisiken. Falls zwar eine ePA, aber darin keine Abrechnungsdaten gewünscht werden, kann man hier widersprechen: <https://widerspruch-epa.de/widerspruch-gegen-uebernahme-abrechnungsdaten/>

Wohl gemerkt: ich bin alles andere als ein Gegner einer Digitalisierung im Gesundheitswesen – wenn diese denn eine **dezentrale** Datenspeicherung beinhaltet.

Meine Kritik richtet sich gegen die **Zentralisierung** sämtlicher Daten auf nur wenigen Servern!

Als neueste Meldung kam gerade eine Aussage des wegen seines Verhaltens im Bundestages in die Kritik geratenen CDU-Kanzlerkandidaten Friedrich Merz: Versicherte, die der zentralen Speicherung ihrer Daten zustimmen, sollen 10% weniger Krankenkassenbeitrag bezahlen. Dies wird im direkten Kontext mit Begehrlichkeiten des IT-Konzerns Microsoft berichtet...

Die Meldung aus der Seite www.heise.de finden Sie hier:

<https://tinyurl.com/38xfnfev>

Mit herzlichen Grüßen

Ihr

Dr. med. Günther Egidi

guenther.egidi@posteo.de

(... der den folgenden Kolleg*innen dafür dankt, dass sie kritisch seinen Text durchgearbeitet haben, um Fehler zu identifizieren und zu beseitigen: Sabine

Gehrke-Beck, Hanna Kaduskiewicz, Michael M. Kochen, Stefan Ladders, Michael Pentzek, Horst-Christian Vollmer)