

Psychose bei Alzheimer-Demenz



Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Pimavanserin, einem selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten und inversen Agonisten

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Pimavanserin verbesserte nach sechs Wochen signifikant psychotische Symptome, die im Rahmen einer Alzheimer-Erkrankung auftreten. Dieser Unterschied war nach zwölf Wochen nicht mehr nachweisbar. Das ergab eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit 181 Alzheimer-Patienten, die unter Psychosen litten.

Die Alzheimer-Erkrankung ist die häufigste Ursache einer Demenz im höheren Lebensalter. Patienten mit manifester Erkrankung entwickeln häufig psychotische Symptome, meist Wahnvorstellungen oder Halluzinationen. Wenn sich eine Psychose im Rahmen einer Alzheimer-Erkrankung entwickelt, ist dies für die pflegenden Angehörigen besonders belastend. Obwohl die meisten Patienten mit Neuroleptika behandelt werden, sind diese spezifisch für die Therapie von psychotischen Symptomen bei Alzheimer nicht zugelassen. Pimavanserin ist ein selektiver 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist und inverser Agonist, der in den Vereinigten Staaten seit 2016 für die Behandlung von psychotischen Symptomen bei Parkinson-Patienten zugelassen ist. Aufgrund dieser Erfahrung sollte jetzt Pimavanserin bei Patienten mit einer Psychose im Rahmen von Alzheimer untersucht werden.

In die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurden Patienten im Alter von über 50 Jahren mit wahrscheinlicher Alzheimer-Erkrankung und Symptomen einer Psychose wie visuellen oder akustischen

Halluzinationen oder Verkennungen eingeschlossen. Die Studie erstreckte sich über 12 Wochen. Die Patienten erhielten entweder 2-mal 17 mg Pimavanserin oder Placebo pro Tag. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung gegenüber der Baseline im Neuropsychiatric Inventory – Nursing Home Version (NPI-NH)-Psychosis-Score. Der primäre Endpunkt wurde nach sechs Wochen erhoben. Eine zweite Analyse erfolgte nach 12 Wochen.

Studienergebnisse

Im Rahmen der Studie wurden 181 Patienten randomisiert, davon 90 auf Pimavanserin und 91 auf Placebo (Tab. 1). Die Patienten waren im Mittel 86 Jahre alt und 81 % waren Frauen. 10 % waren bereits in der Vergangenheit mit Antipsychotika behandelt worden und 22 % erhielten selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. 40 % wurden mit Arzneimitteln gegen Demenz (Cholinesterasehemmern) behandelt. Zu Studienbeginn betrug der mittlere NPI-NH-Psychosis-Score in der Behandlungsgruppe 9,5 und in der Placebo-Gruppe 10,0. Nach sechs Wochen verringerte sich der Score durchschnittlich um 3,76 Punkte bei Pimavanserin, während er um 1,93 Punkte in der Placebo-Gruppe sank. Dieser Unterschied von 1,84 Punkten war mit einem p-Wert von 0,05 signifikant. Nach 12 Wochen ergab sich aber keine Überlegenheit mehr für Pimavanserin gegenüber Placebo. Acht Teilnehmer, die Pimavanserin einnahmen, und elf, die Placebo einnahmen, beendeten die Studie wegen unerwünschter Nebenwirkungen. Ansonsten ergaben sich keine größeren Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tab. 1. Studiendesign [nach Ballard C et al.]

Erkrankung	Psychosen bei Alzheimer
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pimavanserin
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase II
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	181 Patienten
Intervention	■ Pimavanserin 2-mal täglich 17 mg (n = 90) ■ Placebo (n = 91)
Primärer Endpunkt	Veränderung gegenüber der Baseline im Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home Version (NPI-NH)-Psychosis-Score nach sechs Wochen
Sekundär Endpunkt	Veränderung gegenüber der Baseline im NPI-NH-Psychosis-Score nach zwölf Wochen
Sponsor	Acadia Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT 02035553 (ClinicalTrials.gov)

Kommentar

Die Ergebnisse dieser kleinen, randomisierten Studie aus Großbritannien zeigen, dass zumindest über einen Zeitraum von sechs Wochen der selektive 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist und inverse Agonist Pimavanserin bei Patienten, die im Rahmen einer Alzheimer-Erkrankung eine Psychose entwickeln, die psychotischen Symptome gegenüber Placebo

verbessern kann. Der Therapieeffekt hielt allerdings nach 12 Wochen nicht an. Die Daten dieser kleinen Studie werden nicht ausreichend sein, um eine Zulassung für Pimavanserin in dieser Indikation bei Alzheimer-Patienten in Europa zu erhalten. Eine weitere Frage würde sein, ob die Gesundheitssysteme bereit wären, für einen Therapieeffekt über sechs Wochen zu bezahlen,

wenn dieser nach 12 Wochen nicht mehr nachweisbar ist.

Quelle

Ballard C et al. Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of pimavanserin versus placebo in patients with Alzheimer's disease psychosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Neurol 2018;17:213–22.

Akuter Schlaganfall



Tenecteplase ist vor einer Thrombektomie Alteplase überlegen

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Bei Schlaganfall-Patienten, für die eine Thrombektomie vorgesehen ist, ist Tenecteplase als thrombolytische Therapie wirksamer als Alteplase. Prozentual erreichten signifikant mehr Patienten eine Reperfusion des verschlossenen Gefäßes von über 50 % des Areals oder eine Thrombolyse des Thrombus. Das ergab die EXTEND-IA-TNK-Studie.

Eine systemische Thrombolyse mit Alteplase ist seit vielen Jahren die Standardtherapie des akuten ischämischen Infarkts im Zeitfenster bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn. Alteplase wird initial als Bolus und dann als Infusion über eine Stunde verabreicht. Tenecteplase hat eine längere Halbwertszeit und kann als Bolus gegeben werden. Tenecteplase ist für die Behandlung des akuten Koronarsyndroms zugelassen, für Patienten, bei denen keine perkutane Koronarintervention (PCI) möglich ist. In einer direkten Vergleichsstudie

aus Norwegen ergab sich bei Patienten mit ischämischem Infarkt kein therapeutischer Vorteil von Tenecteplase gegenüber Alteplase. In der EXTEND-IA-TNK-Studie (Tab. 1) sollten allerdings die beiden Thrombolytika bei Patienten untersucht werden, die anschließend thrombektomiert wurden. Es handelte sich um eine randomisierte Studie bei Patienten mit ischämischem Infarkt und Verschluss der distalen Arteria carotis interna, der Arteria cerebri media oder der Arteria basilaris, die für eine Thromb-

Tab. 1. Studiendesign [nach Campbell et al.]

Erkrankung	Akuter ischämischer Infarkt
Studienziel	Wirksamkeit von Alteplase vs. Tenecteplase
Studientyp/ Studiendesign	Interventionsstudie, randomisiert, parallel, offen, Phase II
Eingeschlossene Patienten	202 Patienten
Intervention	■ Tenecteplase 0,25 mg/kg Körpergewicht ■ Alteplase 0,9 mg/kg Körpergewicht
Primäre Endpunkte	Reperfusion des verschlossenen Gefäßes von über 50 % des Areals, Thrombolyse des Thrombus
Sponsor	Firmenunabhängig
Studienregisternummer	NCT 02388061

ektomie infrage kamen. Die Patienten erhielten entweder Tenecteplase in einer Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht (KG) und einer Maximaldosis von 25 mg oder Alteplase mit 0,9 mg/kg KG und einer Maximaldosis von 90 mg. Die Behandlung musste innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn erfolgen. Der primäre Endpunkt der Studie war