

Forschung & Entwicklung

Alzheimer-Erkrankung



Verubecestat bei beginnender Alzheimer-Demenz nicht wirksam

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

Verubecestat, ein BACE-1-Inhibitor, hat den Übergang der Prodromalphase der Alzheimer-Erkrankung in das Vollbild der Krankheit im Vergleich zu Placebo nicht beeinflusst. Einige der kognitiven Funktionen waren bei Patienten, die mit der hohen Dosis von Verubecestat behandelt wurden, sogar schlechter als unter Placebo. Damit muss das Konzept der Hemmung der Amyloid-beta-Ablagerung im Gehirn als Therapieprinzip der Alzheimer-Erkrankung hinterfragt werden.

Es gibt eine Reihe von Medikamenten, die die Ablagerung von Amyloid beta im Gehirn verhindert. Diese Medikamente wurden bisher bei der leichten oder klinisch manifesten Alzheimer-Erkrankung eingesetzt. Wahrscheinlich ist dieser Zeitpunkt aber zu spät, um einen krankheitsmodifizierenden Effekt zu erzielen. Verubecestat ist ein oral zu applizierender

BACE-1 (Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1)-Inhibitor, der die Produktion und Ablagerung von Amyloid beta blockiert. Diese Substanz sollte jetzt bei der Prodromalphase der Alzheimer-Erkrankung untersucht werden. In der Therapie der manifesten Alzheimer-Krankheit war Verubecestat nicht wirksam [1] (Kasten „Es stand in der AMT“).

Tab. 1. Studiendesign [Egan et al. 2019]

| | |
|---------------------|---|
| Erkrankung | Morbus Alzheimer |
| Studienziel | Wirksamkeit und Sicherheit von Verubecestat bei Patienten mit prodromaler Alzheimer-Krankheit |
| Studientyp/Design | Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, interventionell, Phase III |
| Patienten | 1454 |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> ■ Verubecestat 12 mg (n = 485) ■ Verubecestat 40 mg (n = 484) ■ Placebo (n = 485) |
| Primärer Endpunkt | Veränderung im Vergleich zu Baseline im „Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes“ (CDR-SB) |
| Sponsor | Merck Sharp & Dohme |
| Studienregister-Nr. | NCT 01953601 (ClinicalTrials.gov) |



Es stand in der AMT

Alzheimer-Erkrankung – Verubecestat nicht besser als Placebo.
Arzneimitteltherapie
2018;36:260–1.



Methodik

Es handelte sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie mit einem Zeitraum von 104 Wochen. Verubecestat wurde in Dosierungen von 12 mg oder 40 mg/Tag mit Placebo bei Patienten mit prodromaler Alzheimer-Krankheit verglichen (Tab. 1). Die Patienten hatten seit mindestens einem Jahr eingeschränkte Gedächtnisfunktion und erhöhte Amyloidspiegel im Gehirn (gemessen mit dem Amyloid-PET), sie erfüllten allerdings nicht die Kriterien für eine Demenz. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung im Vergleich zur Baseline im Score der Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes (CDR-SB), der von 0 bis 18 reicht, wobei höhere Punktzahlen eine schlechtere Kognition und Einschränkungen der Funktionsfähigkeit im Alltag bedeuten. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Volumen des Hippocampus in der Kernspintomographie und die kortikale Ablagerung von Amyloid im PET.

Ergebnisse

In die Studie wurden 1454 Patienten aufgenommen und 1:1:1 randomisiert. Sie waren im Mittel 71 Jahre alt. Der mittlere CDR-SB-Score bei Studieneinschluss betrug 2,65. Die Studie wurde abgebrochen, nachdem 704 Patienten die 104 Wochen der Studienzeit abgeschlossen hatten. Die geschätzte mittlere Veränderung von der Basislinie bis zur Woche 104 im CDR-SB-Score betrug

- 1,65 in der 12-mg-Gruppe
- 2,02 in der 40-mg-Gruppe
- 1,58 in der Placebo-Gruppe
- $p=0,67$ für den Vergleich zwischen der 12-mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe und $p=0,01$ für den Vergleich zwischen der 40-mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe

Dies bedeutete ein signifikant schlechteres Ergebnis in der Gruppe mit der 40-mg-Dosis als in der Placebo-Gruppe. Die geschätzte Häufigkeit des Fortschreitens der Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit betrug 24,5, 25,5 und 19,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre in der 12-mg-Gruppe, der 40-mg-Gruppe und der

Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio für 40 mg vs. Placebo 1,38; 97,5%-Konfidenzintervall 1,07–1,79) zugunsten von Placebo. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren in den Verubecestat-Gruppen häufiger als in der Placebo-Gruppe.



Kommentar

Die hier vorliegende Studie reiht sich in die lange Liste der Studien ein, die bisher bei der Alzheimer-Erkrankung durchgeführt wurden und die alle negativ waren. Ursprünglich wurden neue Medikamente mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen beim Vorbild der Erkrankung untersucht und es zeigte sich, dass diese Medikamente alle unwirksam waren. Dies liegt entweder an einem verfehlten Behandlungskonzept oder daran, dass die Krankheit im fortgeschrittenen Stadium einer Therapie nicht mehr zugänglich ist. Daher war es vernünftig, einen Ansatz zu untersuchen, bei dem Patienten im Prodromalstadium der Erkrankung eingeschlossen und behandelt werden. Die Einschlusskri-

terien hier waren kognitive Störungen und eine erhöhte kortikale Ablagerung von Beta-Amyloid im Amyloid-PET. Die Studie war ebenfalls negativ und wurde deshalb vorzeitig abgebrochen. In der Unterstudie mit Positronenemissionstomographie nahm die Konzentration von Beta-Amyloid im Cortex unter Placebo zu und unter Verubecestat ab. Der Unterschied erreichte allerdings kein Signifikanzniveau. Erwartungsgemäß waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Verubecestat häufiger. Dies hat allerdings keine Bedeutung, da die Substanz sicher in weiteren Studien nicht mehr eingesetzt wird.

Quelle

Egan MF, et al. Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2019;380:1408–20.

Literatur

1. Egan MF, et al. Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2018;378:1691–703.

Morbus Huntington



Hat die Therapie mit Antisense-Oligonukleotiden eine Zukunft?

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

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-I-IIa-Studie wurde die intrathekale Gabe eines Antisense-Oligonukleotids gegen Huntingtin-Messenger-RNA gut vertragen. Es kommt zu einer dosisabhängigen Reduktion der Konzentration des mutierten Huntingtins im Liquor.

Die Huntington-Erkrankung ist eine schwere, autosomal dominante, neurodegenerative Erkrankung

des Gehirns, die mit choreatiformen Bewegungsstörungen, progredienten kognitiven Einschränkungen bis

zur Demenz und psychologischen und psychiatrischen Auffälligkeiten wie Depressionen, Psychosen oder Störungen der Impulskontrolle einhergeht. Im Jahr 1983 wurde das entsprechende Gen auf dem Chromosom 4 identifiziert. In der Folgezeit stellte sich heraus, dass es sich bei dieser Erkrankung um eine CAG-Trinukleotid-Repeat-Expansion im Huntington-Gen handelt. Dieses Gen kodiert das Huntingtin-Protein (HTT). Der Gendefekt führt zur Produktion eines mutierten Proteins und zum Untergang von Neuronen und letztendlich zum Tod. Bisher gibt es keine kausale Therapie dieser Erkrankung. Eine Reihe von neurologischen Erkrankungen wird in der Zwischenzeit erfolgreich mit Antisense-Oligonukleotiden behandelt. Eine Arbeits-