

Ergebnisse

Von den 1795 Patienten waren 964 (53,7%) männlich und das mittlere Alter betrug 33 Jahre. Am Ende der Beobachtungszeit waren 1144 Patienten (63,7%) für ein Jahr oder länger anfallsfrei. Unter den Patienten, die über ein Jahr anfallsfrei waren, verwendeten 993 (86,3%) eine antiepileptische Monotherapie. 1028 (89,9%) erreichten Anfallsfreiheit mit dem ersten oder zweiten eingesetzten Antiepileptikum. 306 Patienten (50,5%) blieben mit dem ersten eingesetzten Antiepileptikum langfristig anfallsfrei. Wenn das erste eingesetzte Antiepileptikum nicht ausreichend wirksam war, konnte durch den Einsatz eines zweiten und dritten Antiepileptikum eine zusätzliche Rate an

Anfallsfreiheit von 11,6% und 4,6% erreicht werden. Über den Zeitraum von 30 Jahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen alten und neuen Antiepileptika.

Kommentar

Diese große Registerauswertung ergab, dass es bei zwei Drittel aller Patienten mit neudiagnostizierter Epilepsie gelingt, mit dem ersten Antiepileptikum Anfallsfreiheit für mindestens ein Jahr zu erzielen. Nach den Erkenntnissen dieses Registers spielt dabei für die Wirksamkeit offenbar die Wahl des Antiepileptikums keine bedeutsame Rolle. Wichtiger ist, die Auswahl anhand zu antizipierender oder erlebter Nebenwirkungen zu

treffen. Neue Antiepileptika sind besser verträglich und interagieren meist weniger mit anderen Arzneimitteln. Die Ergebnisse der Studie zeigen aber auch, dass ein Drittel der Patienten langfristig unter antiepileptischer medikamentöser Therapie nicht anfallsfrei wird. Bei diesen Patienten sollte vor allem, wenn eine fokale Epilepsie vorliegt, frühzeitig abgeklärt werden, ob ein epilepsiechirurgischer Eingriff in Frage kommt.

Quelle

Chen Z, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. JAMA Neurol 2018;75:279–86.

Alzheimer-Erkrankung



Verubecestat nicht besser als Placebo

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

In einer großen randomisierten Phase-III-Studie war der BACE-1-Hemmer Verubecestat bei Patienten mit beginnender Alzheimer-Erkrankung einer Behandlung mit Placebo nicht überlegen.

Charakteristisch für die Neuropathologie der Alzheimer-Erkrankung ist die Ablagerung von Beta-Amyloid-Aggregaten und Tau-Protein im Gehirn. Bei der Akkumulation von Beta-Amyloid spielt das *Beta-site APP-cleaving Enzyme 1* (BACE-1) eine wichtige Rolle. Die Therapie mit dem BACE-1-Hemmer Verubecestat führte bei Alzheimer-Patienten zu einer Reduktion von Beta-Amyloid im Liquor um mehr als 75%. In einer großen randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblin-

den Studie wurden nun die Effekte bei Patienten mit beginnender Alzheimer-Erkrankung untersucht.

Studiendesign

Die Teilnehmer erhielten entweder Verubecestat in den Dosierungen von 12 oder 40 mg am Tag oder Placebo (Tab. 1). Die Studie erstreckte sich über 78 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 55 bis 85 Jahren mit einem Score auf der Mini-Mental State Examination (MMSE) zwischen 15 und 26 Punk-

Tab. 1. Studiendesign [nach Egan MF et al.]

Erkrankung	Alzheimer-Demenz
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Verubecestat
Studientyp/ Studiendesign	Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie
Eingeschlossene Patienten	1958 Patienten
Intervention	Verubecestat ■ 12 mg (n = 653) ■ 40 mg (n = 652) Placebo (n = 653)
Primäre Endpunkte	Score-Veränderungen in ADAS-cog und ADCS-ADL
Sponsor	Merck
Studienregister-nummer	NCT 01739348

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment-Scale; ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory Scale

ten. Bei allen Patienten wurde eine Kernspintomographie zum Ausschluss einer anderen Demenz-Ur-

sache durchgeführt. Die Studie hatte zwei primäre Endpunkte. Der erste Endpunkt war die Veränderung in der Alzheimer's Disease Assessment-Scale (ADAS-cog). Bei dieser Skala reichen die Werte von 0 bis 70, wobei höhere Werte auf eine schwerere Demenz hindeuten. Der zweite primäre Endpunkt war die Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory Scale (ADCS-ADL) mit Werten zwischen 0 bis 70, wobei niedrigere Werte eine schwerere Funktionseinschränkung beschreiben.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1958 Patienten randomisiert. Dabei erhielten 653 Patienten die 12-mg-Dosis und 652 Patienten die 40-mg-Dosis von Verubecestat pro Tag. 653 Patienten erhielten Placebo. Die Teilnehmer waren im Mittel 72 Jahre alt. 55 % waren Frauen. Etwa die Hälfte der Patienten hatte eine leichte Alzheimer-Erkrankung. 90 % der Patienten wurden mit einem Cholinesterasehemmer oder Memantin behandelt. Bei fast allen Patienten fanden sich die für Alzheimer typischen Biomarker im Liquor. Der initiale Score auf der ADAS-cog-Skala betrug 21,5 und

auf der ADCS-ADL-Skala 63. Der mittlere MMSE-Wert betrug 20. Die Studie wurde 50 Monate nach Beginn abgebrochen, da sich keine Wirksamkeit in der aktiven Therapiegruppe abzeichnete.

Die Verschlechterung des ADAS-cog-Scores in der 78. Woche betrug 7,9 Punkte in der Niedrigdosis, 8,0 in der Hochdosis-Gruppe von Verubecestat und 7,7 in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. In der ADCS-ADL-Skala zeigte sich eine Verschlechterung von 8,4 Punkten in der Niedrigdosis-Gruppe, 8,2 in der Hochdosis-Gruppe und 8,9 in der Placebo-Gruppe. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Unter Verubecestat kam es zu vermehrten Hautausschlägen, Stürzen und Schlafstörungen, Suizidgedanken, Gewichtsverlust sowie Änderung der Haarfarbe.

Kommentar

Die große Phase-III-Studie, die von der Firma Merck finanziert wurde, war wie fast alle Studien zur Therapie der Alzheimer-Erkrankung in den letzten Jahren negativ. Es ist bemerkenswert, da der Beta-Secretase-Hemmer Verubecestat in Vorstudien

zu einer signifikanten Reduktion von Beta-Amyloid im Liquor von Alzheimer-Patienten geführt hatte. Die Studie war ausreichend groß, um die klinische Fragestellung zu beantworten und die verwendeten Messinstrumente sind gut standardisiert und zuverlässig. In die Studie wurden auch Patienten mit leichter und mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung aufgenommen, bei denen man theoretisch noch einen Therapieerfolg erwarten konnte. Neue Studien mithilfe zerebraler Bildgebung (Amyloid-PET) legen aber nahe, dass die Erkrankung wahrscheinlich 25 bis 30 Jahre, bevor die ersten klinischen Symptome auftreten, beginnt. Möglicherweise ist zu einem Zeitpunkt, in dem die Patienten kognitive Einschränkungen haben, das Stadium der Erkrankung erreicht, das einer Therapie nicht mehr zugänglich ist. Die Konsequenz dieser und anderer in letzter Zeit publizierter Studien ist, dass viele der großen Pharmafirmen aus dem Therapiebereich „Alzheimer/Demenz“ ausgestiegen sind.

Quelle

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



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin Dr. Heike Oberpichler bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

