

Demenz

PBT2 zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit: Eine Phase-II-Therapiestudie

PBT2 ist ein Komplexbildner, der Kupfer- und Zink-Ionen abfängt und so die bei der Alzheimer-Krankheit relevante, durch Kupfer und Zink vermittelte Oligomerisierung von Amyloid-beta (A β) hemmt. Sicherheit und Verträglichkeit von PBT2 sowie dessen Einfluss auf verschiedene Biomarker der Alzheimer-Krankheit wurden in einer kleinen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie untersucht.

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Ursache einer Demenz. Die derzeit verfügbaren Therapien sind rein symptomatisch und können die zugrundeliegende Erkrankung nicht beeinflussen. Die Krankheit ist unter anderem durch die Akkumulation neurotoxischer Amyloid- β (A β)-Peptide charakterisiert. Da die Oligomerisierung dieser Amyloid-Proteine zum Teil durch Zink- und Kupfer-Ionen gefördert wird, besteht ein therapeutischer Ansatz darin, durch den Komplexbildner PBT2 die Zink- und Kupfer-Ionen abzufangen und dadurch die Bildung von A β -Oligomeren zu hemmen.

Studiendesign

In die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie, die im Dezember 2006 begann, wurden Patienten > 55 Jahre aufgenommen. Voraussetzungen waren ein frühes Alzheimer-Stadium (MMSE[Mini-mental state examination]-Score: 20 bis 26 Punkte; ADAS-cog[Alzheimer's disease assessment scale – cognitive subscale]-Score: 10 bis 25 Punkte), die Einnahme einer seit mindestens 4 Monaten konstanten Dosis eines Cholinesterasehemmers, ≤ 4 Punkte auf der modifizierten Hachinski-Skala und ein entsprechender Befund in der Magnetresonanz- (MRT) oder Computertomographie (CT). Die symptomatische Behandlung mit Cholinesterasehemmern durfte während der Studie nicht verändert werden.

Die Patienten erhielten 12 Wochen lang entweder 50 mg PBT2 (n=20), 250 mg PBT2 (n=29) oder Placebo (n=29). Primäre Endpunkte der Studie waren Si-

cherheit und Verträglichkeit. Sekundäre Endpunkte waren Biomarker für Alzheimer-Krankheit in Plasma und Liquor sowie die kognitive Leistungsfähigkeit.

Ergebnisse

Von den 78 in die Studie eingeschlossen Patienten beendeten 74 die 12-wöchige Behandlungsphase.

Mit 50% entsprach die Nebenwirkungsrate bei Einnahme von 50 mg PBT2 der unter Placebo (48%) und war niedriger als unter 250 mg PBT2 (62%). Die häufigste Nebenwirkung von PBT2 waren Kopfschmerzen. Schwere Nebenwirkungen traten während der Einnahme von PBT2 nicht auf.

Die Plasma-Biomarker für Alzheimer-Krankheit sowie die Plasmakonzentrationen von Kupfer und Zink wurden durch PBT2 nicht beeinflusst. Allerdings kam es im Liquor zu einer dosisabhängigen signifikanten Reduktion der Konzentration von A β_{42} , einem Marker für drohende Alzheimer-Krankheit.

Schmerztherapie

Capsaicin-Pflaster bei der Behandlung der postherpetischen Neuralgie wirksam

In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie führte die 60-minütige Anwendung eines hoch dosierten Capsaicin-Pflasters (NGX-4010, Qutenza™) bei postherpetischer Neuralgie zu einer schnellen und lang anhaltenden Schmerzreduktion. Mit Ausnahme von Lokalreaktionen zeigten sich keine relevanten Nebenwirkungen.

Bei der postherpetischen Neuralgie handelt es sich um chronisch neuropathische Schmerzen, die als Komplikation eines Zosters (Gürtelrose) auf-

treten. Die postherpetische Neuralgie kommt vor allem bei älteren und abwegeschwächten Personen vor und ist schwierig zu behandeln. Üblicherweise

Kommentar

Die relativ kleine Phase-II-Studie legt nahe, dass PBT2 bei Patienten mit beginnender Alzheimer-Krankheit mit einem guten Sicherheitsprofil eingesetzt werden kann. Die Tatsache, dass ein wichtiger Biomarker der Alzheimer-Krankheit im Liquor positiv beeinflusst wurde, rechtfertigt die Durchführung weiterer, größerer Studien. Da die Fallzahl der Studie sehr klein gewählt wurde und darüber hinaus auch die Studiendauer sehr kurz war, sind die Ergebnisse jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen und längerer Studiendauer sind erforderlich, um die hier gezeigten Effekte auf Biomarker und kognitive Fähigkeiten noch weiter zu untersuchen.

Quelle

Lannfelt L, et al. on behalf of the PBT2-201-EURO study group. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:779–86.

*Prof. Dr. Hans Christopf Diener,
Essen*

se werden Membranstabilisatoren wie Carbamazepin oder Gabapentin, trizyklische Antidepressiva oder retardierte Opioide angewendet.

Capsaicin ist eine Substanz, die agonistisch am Vanilloidrezeptor Typ I ansetzt. Die kontinuierliche Stimulation der Rezeptoren bewirkt eine Desensibilisierung der Nozizeptoren und dadurch eine Schmerzreduktion. Erfahrungen mit der therapeutischen Anwendung wurden bereits bei Schmerzsyndromen (z. B. bei Polyneuropathie) gesammelt.

Studiendesign

Die vorliegende multizentrische, doppelblinde Parallelgruppenstudie wurde an 402 Patienten mit postherpetischer Neuralgie durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren zwischen 18 und 90 Jahre alt und litten seit mindestens sechs Monaten unter einer postherpetischen Neuralgie. Die mittlere Schmerzintensität auf einer Skala von 0 bis 10 lag zwischen 3 und 9.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder eine einmalige 60-minütige Anwendung eines hoch dosierten Capsaicin-Pflasters (NGX-4010 [Qutenza™] 640 µg/cm² Capsaicin) oder eines nied-

rig dosierten Pflasters (3,2 µg/cm² Capsaicin).

Primärer Endpunkt war die prozentuale Änderung des Schmerzscores zwischen Studienbeginn und den Wochen 2 bis 8.

Ergebnisse

Die Patienten, die mit NGX-4010 behandelt wurden (n=206), hatten während der Wochen 2 bis 8 eine signifikant größere Schmerzreduktion als Patienten, die die niedrige Capsaicin-Dosis erhielten (n=196). In der NGX-4010-Gruppe nahm der Schmerzscore im Mittel um 29,6%, in der Gruppe mit dem niedrig dosierten Capsaicin-Pflaster um 19,9% ab (Differenz: -9,7%, 95%-Konfidenzintervall -15,47 bis -3,95; p=0,001). Eine mindestens 30%ige Reduktion des Schmerzscores hatten 42% der Patienten, die NGX-4010 erhielten, und 32% der Patienten in der Kontrollgruppe.

Typische Nebenwirkungen von NGX-4010 waren mit der Veränderung des Schmerznieaus assoziierte Blutdruckschwankungen am Behandlungstag und eine vorübergehende Rötung sowie leichte bis mäßige Schmerzen im Bereich der Applikationsstelle.

Kommentar

Die Studie zeigt, dass durch eine einzige 60-minütige Anwendung eines hoch dosierten Capsaicin-Pflasters die Schmerzen einer postherpetischen Neuralgie für einen längeren Zeitraum signifikant reduziert werden können. Abgesehen von lokalen Reaktionen im Bereich der Applikationsstelle und schmerzassozierten Blutdruckschwankungen am Behandlungstag traten während des Untersuchungszeitraums keine Nebenwirkungen auf. Einschränkend muss allerdings angemerkt werden, dass das Pflaster bislang weder über einen längeren Zeitraum noch im Rahmen einer Kombinationstherapie mit anderen wirksamen Substanzen getestet wurde.

NGX-4010 ist derzeit in Deutschland kommerziell nicht erhältlich.

Quelle

Backonja M, et al. for the NGX-4010 C116 Study Group. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008;7:1106-12.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

Lennox-Gastaut-Syndrom im Erwachsenenalter

Kein Grund für therapeutischen Nihilismus

Diagnostische Hürden sowie eine fluktuierende Anfallsfrequenz, die oft wenig mit dem Therapieregime korreliert, lassen viele Ärzte und Patienten vorschnell resignieren. Therapeutisch im Vordergrund stehen bei erwachsenen Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom die Verringerung behindernder Anfälle, die Besserung der Psychopathologie und Prävention von (Sturz-)Komplikationen sowie die Stärkung der sozialen Autonomie der Patienten, so der Tenor beim 3. Valentinsymposium der Firma Eisai im Februar 2009.

Die Diagnose des Lennox-Gastaut-Syndroms im Erwachsenenalter ist eine klinische Herausforderung. Die Patienten können sich nicht oder nur wenig äußern; die nötige Aufmerksamkeit erfahren sie oft erst nach einem Betreuerwechsel. Erschwerend kommen kognitive Defizite und eine hohe neuro-

psychiatrische Komorbidität hinzu. Die Diagnosekriterien sind mit fortgeschrittenem Alter sehr viel unklarer und teilweise umstritten. Derzeit werden drei Ätiologien unterschieden. Allgemein akzeptiert ist das „gealterte typische“ Lennox-Gastaut-Syndrom. Lange Zeit sehr umstritten war dagegen die Hypo-

these einer Spätmanifestation. Dahinter verbirgt sich wahrscheinlich eine Reihe anderer Syndrome. Eine dritte Möglichkeit ist das sekundäre Lennox-Gastaut-Syndrom, beispielsweise nach einer generalisierten idiopathischen Epilepsie oder infolge einer diffusen Enzephalopathie nach (mehrmaliger) Reanimation.

Meist sind Stürze der Anlass, bei diesen Patienten eine Spät- oder eine Sekundärmanifestation zu diagnostizieren. Diese Diagnosen sollten regelmäßig kritisch überprüft werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn der Beginn der Epilepsie aus der eigenen Verlaufsbeobachtung nicht bekannt ist. Hinter vielen Stürzen verbergen sich Anfälle, die initial oft tonisch verlaufen, während man in der Folgezeit zunehmend auch atonische Anfälle beobachtet. Im EEG findet sich