

Psychose bei neurodegenerativer Erkrankung

Pimavanserin bei demenzbedingter Psychose

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

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, die wegen ihrer Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen wurde, sprachen Patienten mit demenzbedingter Psychose auf eine Behandlung mit Pimavanserin, einem inversen Agonisten und Antagonisten an 5-HT_{2A}-Serotonin-Rezeptoren, an.

Bei Patienten mit Demenz aufgrund einer neurodegenerativen Erkrankung wie Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit kann es zu einer demenzbedingten Psychose kommen. Bei einigen Patienten sind klassische Neuroleptika schlecht wirksam. Bei Psychosen beim M. Parkinson oder bei der Lewy-Körper-Demenz können sie zu einer Symptomverstärkung führen. Pimavanserin ist ein oraler 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist und inverser Agonist, der in den USA zur Behandlung von psychotischen Symptomen im Rahmen einer Parkinson-Krankheit zugelassen ist. Derzeit wird untersucht, ob Pimavanserin bei Psychosen im Zusammenhang mit verschiedenen Demenzursachen wirksam ist.

Studiendesign

Es handelte sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten mit Psychosen in Zusammenhang mit einer Alzheimer-Erkrankung, Parkinson-Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, einer frontotemporalen Demenz oder vaskulären Demenz (Tab. 1).

Die Patienten erhielten zunächst offen 12 Wochen lang Pimavanserin. An der anschließenden Doppelblindphase konnten Patienten teilnehmen, die in den Wochen 8 und 12

- eine Verringerung des SAPS-H+D-Scores gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 30 % aufwiesen (SAPS-H+D ist eine Subskala der

SAPS [Scale for the assessment of positive Symptoms] zur Bewertung von Halluzinationen [7 Items] und Wahnvorstellungen [13 Items] mit maximal 100 Punkten, wobei höhere Werte auf eine stärkere Psychose hinweisen) und

- eine Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks, gemessen als CGI-I (Clinical global impression – improvement) von 1 (sehr stark verbessert) oder 2 (stark verbessert), zeigten.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten für bis zu 26 Wochen weiterhin Pimavanserin oder Placebo.

Der primäre Endpunkt war eine erneute Manifestation der Psychose, definiert durch eines der folgenden Kriterien: Anstieg des SAPS-H+D-Scores um mindestens 30 % gegenüber dem Ausgangswert bei Randomisierung und ein CGI-I-Score von 6 (viel schlechter) oder 7 (sehr viel schlechter), ein Krankenhausaufenthalt wegen demenzbedingter Psychose, Abbruch der Studie oder Ausstieg aus der Studie wegen mangelnder Wirksamkeit oder Verwendung von anderen Antipsychotika für demenzbedingte Psychosen.

Ergebnisse

In die offene Studienphase wurden 392 Patienten aufgenommen. Sie waren im Mittel 74 Jahre alt und 59 % waren Frauen. 66 % litten unter einer Alzheimer-Erkrankung (15 % Parkinson-Demenz, die weiteren Formen jeweils <10 %). Der mittlere SAPS-H+D-Score bei Studieneinschluss betrug 24,4 und der CGI-Score 4,7.

Bei der geplanten Interimsanalyse nach Einschluss von 194 Patienten zeichnete sich eine bessere Wirksamkeit von Pimavanserin ab, weshalb die Studie dann abgebrochen wurde. Für 41 Patienten lagen bei Studienabbruch noch keine Ergebnisse der Evaluation in Woche 8 oder 12 der offenen Phase vor, deshalb wurden sie aus der Auswertung herausgenommen. Weitere 134 Patienten schieden bis zu diesem Zeitpunkt wegen

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

| | |
|---------------------------|--|
| Erkrankung | Demenzbedingte Psychose |
| Studienziel | Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pimavanserin |
| Studiendesign | Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Retentionsstudie, Phase III |
| Eingeschlossene Patienten | 392 Patienten mit anhaltenden psychotischen Symptomen im Rahmen einer Demenzerkrankung unterschiedlicher Genese; MMSE(Mini-mental state examination)-Score 6–24; SAPS-H+D-Score (Scale for the assessment of positive symptoms – hallucinations and delusions) ≥ 10 |
| Intervention | Phase 1: 12 Wochen offene Behandlung mit 34 mg/Tag Pimavanserin (Anpassung auf 20 mg/Tag bis Woche 4 möglich); bei Therapieansprechen Randomisierung für: Phase 2: 26 Wochen Doppelblindphase ■ Pimavanserin in der zuletzt eingenommenen Dosis (n = 105) ■ Placebo (n = 112) |
| Primäre Endpunkte | Zeit ab Randomisierung bis zur erneuten Manifestation einer Psychose |
| Sekundäre Endpunkte | Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieabbruch |
| Sponsor | Acadia Pharmaceuticals |
| Studienregister-Nr. | NCT03325556 (ClinicalTrials.gov) |

unzureichender Wirkung (n=70) oder aus anderen Gründen aus, sodass für die Doppelblindphase 217 Patienten randomisiert wurden.

Ein Rückfall der Psychose trat bei 12/95 Patienten (13%) in der Pimavanserin-Gruppe auf und bei 28/99 (28%) in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio 0,35; 95%-Konfidenzintervall 0,17–0,73; p=0,005).

Während der doppelblinden Phase traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei 43/105 Patienten (41,0%) in der Pimavanserin-Gruppe und bei 41/112 (36,6%) in der Placebo-Gruppe auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (9,5% vs. 4,5%), Verstopfung, Harnwegsinfektionen (6,7% vs. 3,6%) und eine asymptomatische QT-Verlängerung (2,9% vs. 0%).

Kommentar

Die vorliegende Studie hatte ein ungewöhnliches Design, es handelt sich um eine Retentionsstudie. Dabei werden zunächst alle Patienten mit Verum behandelt und Patienten, die auf die Therapie ansprechen, werden dann auf eine Fortführung der Therapie oder eine Behandlung mit Placebo randomisiert. Der Abbruch der Studie ist das Zielkriterium, wobei dies entweder wegen mangelnder Wirksamkeit oder wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgen kann.

Die Studie zeigt über einen Zeitraum von bis zu 26 Wochen, dass Pimavanserin bei Patienten mit Psychosen im Rahmen einer Demenz-Erkrankung besser wirksam ist als Placebo. Eine Besonderheit der Substanz ist, dass sie

nicht zu extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen führt und daher auch bei Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt werden kann. Die Untergruppen von Patienten mit den verschiedenen Demenzformen waren allerdings zu klein, um Aussagen darüber zu machen, welche Formen der Demenz besonders ansprechen und welche weniger ansprechen. Daher wäre es wünschenswert, dass diese relativ gut verträgliche Substanz gezielt bei den einzelnen Untergruppen einer Demenz untersucht wird.

Quelle

Tariot PN, et al. Trial of pimavanserin in dementia-related psychosis. *N Engl J Med* 2021;385:309–19.

Alzheimer-Krankheit

Keine präventive Wirkung von Pioglitazon bei Menschen mit erhöhtem Alzheimer-Risiko

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

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Therapiestudie konnte Pioglitazon das Auftreten einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) bei Personen mit erhöhtem Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung nicht verhindern. Ein Biomarker-Algorithmus zeigte ein 3-faches Risiko für MCI in der Hochrisiko-Placebo-Gruppe im Vergleich zur Niedrigrisiko-Placebo-Gruppe, erreichte aber nicht die vorselektierte Signifikanzschwelle. Die Studie konnte nicht wie geplant abgeschlossen werden.

Die Identifizierung von Personen mit dem Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) ist wichtig für die Rekrutierung von Probanden für Studien zur frühen Therapie der Alzheimer-Krankheit. Die Tatsache, dass alle bisherigen Therapiestudien zum M. Alzheimer negativ waren, beruht wahrscheinlich darauf, dass in einem Stadium, in dem die Erkrankung symptomatisch wird, eine

Therapie zu spät kommt und nicht mehr wirksam ist. Es gibt eine Reihe von Biomarkern, die ein erhöhtes Risiko für eine zukünftige Alzheimer-Erkrankung voraussagen können. Zu diesen zählt unter anderem *APOE ε4* und *TOMM40*, ein Marker für mitochondriale Funktionen. Mithilfe dieser beiden Biomarker wurde ein Algorithmus zur Biomarker-gestützten Risikoermittlung (Biomarker risk assessment algorithm [BRAA]) entwickelt,

für den nur eine einmalige Blutentnahme notwendig ist. Ziel der Studie war es, diesen Biomarker-Risikozuweisungs-Algorithmus bei Personen zu testen, die ein Risiko haben, innerhalb von fünf Jahren eine leichte kognitive Beeinträchtigung aufgrund einer beginnenden Alzheimer-Krankheit zu entwickeln. Außerdem sollte die Sicherheit und Wirksamkeit von niedrig dosiertem Pioglitazon zur Verzögerung des Auftretens einer leichten kognitiven Beeinträchtigung bei diesen Risikopatienten untersucht werden.

Studiendesign

In diese multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-III-Studie wurden kognitiv gesunde, zu Hause lebende Teilnehmer im Alter von 65 bis 83 Jahren eingeschlossen, die von 57 akademischen und privaten Forschungseinrichtungen in Australien, Deutschland, der Schweiz, dem Vereinigten Königreich und den USA rekrutiert wurden. Mithilfe des BRAA-Algorithmus wurden die Teilnehmer in Gruppen mit hohem Risiko oder niedrigem Risiko für MCI eingeteilt. Teilnehmer mit hohem Ri-