

Kurzberichte aus der  
internationalen medizinischen Literatur  
und von Kongressen

## Alzheimer-Demenz

### Behandlung mit Nervenwachstumsfaktor

Ein gentherapeutischer Ansatz könnte das Fortschreiten der Alzheimer-Demenz verlangsamen: Die Ergebnisse einer Studie mit 8 Patienten, denen Nervenwachstumsfaktor-produzierende Fibroblasten in den Nucleus basalis Meynert transplantiert wurden, wurden kürzlich publiziert.

In der Vergangenheit war bereits versucht worden, das Fortschreiten der Alzheimer-Demenz durch die intraventrikuläre Gabe von Nervenwachstumsfaktoren zu verlangsamen. Diese Versuche mussten allerdings rasch aufgegeben werden, da es durch die intraventrikuläre Gabe von Nervenwachstumsfaktoren zu Schmerzen und massiver Gewichtsabnahme bei den Patienten kam.

Ein anderer Ansatz wurde kürzlich publiziert: Bei 8 Patienten mit Alzheimer-Demenz wurden zunächst Fibroblasten aus Hautbiopsien gewonnen und mit einem retroviralen Vektor dahingehend modifiziert, dass sie menschlichen Nervenwachstumsfaktor (nerve growth factor, NGF) produzieren. Anschließend wurden die so veränderten Zellen stereo-

taktisch bilateral in den Nucleus basalis Meynert injiziert.

Bei 6 Patienten konnte der weitere Krankheitsverlauf über 22 Monate verfolgt werden. Die Ergebnisse im Mini-Mental-Status-Test (MMST) und in der kognitiven Skala der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) zeigten eine *Verlangsamung* in der *Geschwindigkeit* des *kognitiven Abbaus*. In wiederholten PET-Untersuchungen mit radioaktiv markierter Fluorodesoxyglucose wurden ein Anstieg der Glucose-Aufnahme und damit ein verbesserter Hirnmetabolismus beobachtet.

Bei 2 Patienten kam es zur zerebralen Blutung, ein Patient verstarb 5 Wochen nach der Operation. Bei diesen Patien-

ten zeigten histologische Untersuchungen eine eindeutige Expression von Nervenwachstumsfaktor in den Transplantaten und ein Aussprossen cholinergischer Axone in den Bereichen, in die die gentechnisch modifizierten Fibroblasten injiziert worden waren.

Mit dieser Studie wird gezeigt, dass gentechnisch veränderte Fibroblasten, die menschlichen Nervenwachstumsfaktor produzieren, transplantiert werden können. Dies lässt die Hoffnung zu, dass auf diese Weise der Verlauf der Alzheimer-Demenz verlangsamt werden kann. Zwei schwerwiegende Blutungen bei 8 operierten Patienten sind allerdings eine nicht tolerable Rate an Nebenwirkungen. Darüber hinaus muss der Erfolg dieser Behandlung an einer größeren Zahl von Patienten belegt werden.

#### Quelle

Tuszynski MH, et al. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med* 2005;11:551–5.

Prof. Dr. med. H. C. Diener,  
Essen

## Alzheimer-Demenz

### Therapeutische Impfung?

Die A $\beta$ 1–42-Impfung von Patienten mit Alzheimer-Demenz trägt ein relativ hohes Risiko für die Entwicklung einer Meningoenzephalitis. Eine klinische Wirksamkeit bei den Patienten, die Antikörper entwickelten, konnte nicht belegt werden.

Es gibt bisher keine kausale Behandlung der Alzheimer-Demenz. Alle medikamentösen Ansätze sind symptomatisch und verbessern lediglich vorübergehend die Symptome. Neuroprotektive Eigenschaften der Cholinesterasehemmer sind bisher nicht nachgewiesen.

Ein neuer kausaler Therapieansatz ist eine *Impfung mit Beta-Amyloid (A $\beta$ )1–42 (AN1792)*. Bei transgenen Mäusen

führt diese Impfung zu einem Abbau von Amyloidplaques.

Nach einer Dosisfindungsstudie wurde eine doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-II-Studie mit 372 Patienten mit Alzheimer-Demenz initiiert, die allerdings *vorzeitig abgebrochen* werden musste, nachdem es bei 18 Patienten in der Behandlungsgruppe zu einer *Meningo-*

*enzephalitis* kam. Einschlusskriterium war ein Alter zwischen 50 und 85 Jahren, eine wahrscheinliche Alzheimer-Demenz und ein Befund in der Kernspintomographie, der mit der Diagnose vereinbar war.

Von den 372 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 299 geimpft, 73 Patienten erhielten Placebo.

Ursprünglich waren Impfungen am Tag 0 und Auffrischimpfungen nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten geplant. Patienten, die keine Antikörper gegen AN1792 entwickelten, sollten nach 8 Monaten aus der Studie herausgenommen werden. Untersuchungen erfolgten nach einer Woche, 2 und 4 Wochen und danach einmal monatlich. Primärer Endpunkt der Studie waren die Anzahl schwerwiegender

Nebenwirkungen. Sekundäre Endpunkte waren Ergebnisse in der kognitiven Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog), Veränderungen in der Kernspintomographie, Ergebnisse einer neuropsychologischen Testbatterie, der Nachweis von Tau und Aβ42 im Liquor und der Nachweis von AN1792-Antikörpern von > 1 : 1 200.

Nachdem es bei 18 der geimpften Patienten zu einer Meningoenzephalitis gekommen war, wurde die Studie abgebrochen, die Patienten wurden aber in einem *verblindeten Design weiterverfolgt*. Insgesamt wurden 2 Patienten einmal geimpft, 274 zweimal und 24 Patienten dreimal. 20% der Patienten entwickelten *Antikörper* gegen AN1792. Statistisch ergaben sich keine Unterschiede für die hier verwendeten Messparameter zwischen den Patienten, die geimpft wurden, und der Placebo-Gruppe. Es ergaben sich auch keine Unterschiede zwischen den Patienten, die Antikörper entwickelten, und den Patienten in der Placebo-Gruppe. Numerisch ergab sich allerdings ein *Trend*

*zugunsten der Patienten, die geimpft worden waren.* Bei 10 Patienten in der Placebo-Gruppe und 11 Patienten in der Verum-Gruppe konnte Tau im Liquor gemessen werden. Hier kam es zu einer signifikanten Abnahme von Tau bei den geimpften Patienten.

#### Kommentar

Dies war die erste Studie, in der eine Impfung gegen Beta-Amyloid bei Patienten mit Alzheimer-Demenz versucht wurde. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, da die Impfung bei 6% aller Patienten zu einer Meningoenzephalitis führte. Die Meningoenzephalitis war glücklicherweise bei den meisten Patienten nicht schwerwiegend. Zwei Patienten, die geimpft worden waren, starben aus anderer Ursache und wurden obduziert. Bei beiden Patienten fand sich überraschend wenig Beta-Amyloid im Gehirn, aber eindeutig Zeichen einer T-Zell-vermittelten Meningoenzephalitis. Die Fortführung der Beobachtung der Patienten nach

Abbruch der Studie im doppelblinden Design war ethisch vertretbar und zeigte lediglich einen leichten Trend zugunsten der Patienten, die Antikörper gegen Beta-Amyloid entwickelten. Die *Unterschiede* sind aber *nicht groß genug*, um eine Wirksamkeit der Impfung bei Patienten mit Alzheimer-Demenz zu belegen. Dazu müsste eine *neue Studie* durchgeführt werden mit einem Impfstoff, der keine Meningoenzephalitis erzeugt. Die Chancen hierfür sind relativ gut, da spätere Untersuchungen zeigten, dass wahrscheinlich nicht Beta-Amyloid selbst zu einer Meningoenzephalitis führte, sondern ein Zusatzstoff, der hinzugefügt wurde, um ein Ausflocken der Substanz in Lösung zu verhindern.

#### Quelle

Gilman S, et al., for the AN1792 (QS-21)-201 Study Team. Clinical effects of Aβ immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005;64:1553–62.

Prof. Dr. med. H. C. Diener,  
Essen

## Demenz

### Quetiapin – kein Effekt auf die Agitation, aber Verschlechterung der Kognition

**Der Acetylcholinesterasehemmer Rivastigmin und das atypische Antipsychotika Quetiapin hatten keinen Effekt auf die Agitation bei Demenz-Patienten. Unter Quetiapin verschlechterten sich aber die kognitiven Fähigkeiten der Patienten, so die Ergebnisse einer aktuellen Studie.**

Viele Patienten mit einer schweren Demenz entwickeln eine (behandlungsbedürftige) Agitation. In der Regel werden dann – häufig über einen längeren Zeitraum – Antipsychotika gegeben. Der erwünschte dämpfende Effekt ist bei diesen Patienten allenfalls in moderater Ausprägung vorhanden, wird aber häufig von relevanten Nebenwirkungen begleitet. In einer Beobachtungsstudie beispielsweise verschlechterten sich die kognitiven Fähigkeiten von Demenz-Patienten unter der Einnahme von klassischen Antipsychotika. Au-

ßerdem stehen die Atypika Risperidon (Risperdal®) und Olanzapin (Zyprexa®) im Verdacht, Schlaganfälle auszulösen. Klinische Studien mit anderen Atypika bei Demenz-Kranken fehlen bisher, ein publizierter Abstract weist auf einen *therapeutischen Effekt* von Quetiapin (Seroquel®) bei *agitierten Demenz-Patienten* hin. Auch Acetylcholinesterasehemmer können möglicherweise Agitationen bei den verwirrten Patienten verhindern.

Diese beiden positiven Berichte waren Anlass für eine randomisierte, dop-

pelblinde Placebo-kontrollierte Studie mit 93 in Heimen untergebrachten Patienten mit einer meist schweren Demenz und einer seit mindestens 6 Wochen bestehenden klinisch relevanten Agitation. Die Patienten erhielten entweder über mindestens 6 Wochen

- Quetiapin plus ein Rivastigmin-Placebo oder
- ein Quetiapin-Placebo plus Rivastigmin (Exelon®) oder
- ausschließlich Placebo (Double-Dummy-Verfahren).

Die Zieldosierungen lagen bei 25–50 mg Quetiapin zweimal täglich und 3–6 mg Rivastigmin zweimal täglich in Woche 12 und 50 mg Quetiapin und mehr als 9 mg Rivastigmin jeweils zweimal täglich zwischen Woche 12 und 26.

Die Agitation wurde anhand des Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) und die kognitiven Fähigkeiten anhand der Severe Impairment Battery (SIB) zu Behandlungsbeginn sowie nach 6 und 26 Wochen gemessen. Jeder Gruppe