

## Therapie der Alzheimer-Erkrankung

### Semagacestat nicht wirksam

In einer doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studie mit 1537 Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer-Erkrankung war Semagacestat, ein Gamma-Sekretase-Inhibitor, bei der Behandlung der Alzheimer-Erkrankung nicht wirksam.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener

Die Alzheimer-Erkrankung ist mit Abstand die häufigste Demenz und nimmt mit dem Alter rapide zu. In den Gehirnen von Patienten mit Alzheimer-Erkrankung gibt es Ablagerungen von *Amyloid-beta* (A $\beta$  40 und A $\beta$  42), die sogenannten Amyloid-Plaques. Diese Plaques entstehen durch einen fehlgesteuerten Abbau des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) durch Beta- und Gamma-Sekretasen (Abb. 1). Daher wurde angenommen, dass Substanzen, die entweder die Beta- oder die Gamma-Sekretase hemmen, das Fortschreiten der Alzheimer-Erkrankung verhindern könnten. Die von der Firma Eli Lilly entwickelte Substanz Semagacestat ist ein Hemmer der *Gamma-Sekretase*. In Phase-II-Studien zeigte sich ein Rückgang der Plasmaspiegel von A $\beta$  40 unter Therapie, während die Liquorspiegel von A $\beta$  40 nicht beeinflusst wurden.

#### Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Phase-III-Studie, die doppelblind und Plazebo-kontrolliert

durchgeführt wurde. In die Studie wurden 1537 Patienten mit möglicher Alzheimer-Erkrankung in drei Gruppen randomisiert:

- Semagacestat 100 mg/Tag
- Semagacestat 140 mg/Tag
- Plazebo

Die Studie erstreckte sich über 76 Wochen. Endpunkte waren die ADAS-cog (Alzheimer's disease assessment scale for cognition) und die ADCS-ADL-Skala (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living).

#### Studienergebnisse

Die Studie wurde vor dem geplanten Studienabschluss durch das Data Safety Monitoring Board abgebrochen. Zu diesem Zeitpunkt erhielten 189 Patienten Plazebo, 153 die niedrige und 121 die hohe Dosis von Semagacestat. In allen drei Behandlungsgruppen kam es zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistungen. In der Verum-Gruppe verschlechterten sich die funktionellen Fähigkeiten in den aktiven Behandlungsgruppen mehr als unter Plazebo. In der Verum-Gruppe kam es zu signi-

fikant mehr unerwünschten Ereignissen wie Infektionen oder Gewichtsverlust und außerdem zu einem Rückgang der Lymphozyten und T-Zellen, der Immunglobuline, Albumin, Protein sowie zu einer Erhöhung von Eosinophilen und Cholesterol.

Kommentar

Das Ergebnis der hier durchgeführten Studie ist frustrierend und ernüchternd. Die Behandlung mit dem Gamma-Sekretase-Hemmer hatte nicht nur *nicht* die erwünschte Wirkung, sondern führte sogar zu einer Vielzahl von (z.T. sogar signifikanten) Verschlechterungen primärer und sekundärer Endpunkte. Darüber hinaus gab es eine Vielzahl von Laborveränderungen, die darauf hinweisen, dass die Gamma-Sekretase offenbar wichtige andere Funktionen jenseits des Metabolismus des APP-Proteins hat. In der Studie zeigte sich zwar eine Abnahme der Plasmaspiegel von A $\beta$  40 und A $\beta$  42, allerdings keine Abnahme des A $\beta$ -Proteins im Liquor. Das negative Ergebnis hat nicht nur Auswirkungen für die von der Firma Eli Lilly entwickelte Substanz. Alle anderen Studien, die geplant oder derzeit mit diesem Therapiekonzept durchgeführt werden, müssen jetzt kritisch überprüft werden.

#### Quelle

Doody RS, et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Siemers E, Sethuraman G, Mohs R; Semagacestat Study Group. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;369:341–50.

#### Literatur

1. Zhang C. Natural compounds that modulate BACE1-processing of amyloid-beta precursor protein in Alzheimer's disease. *Discov Med* 2012 Sep;14(76):189-97.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen

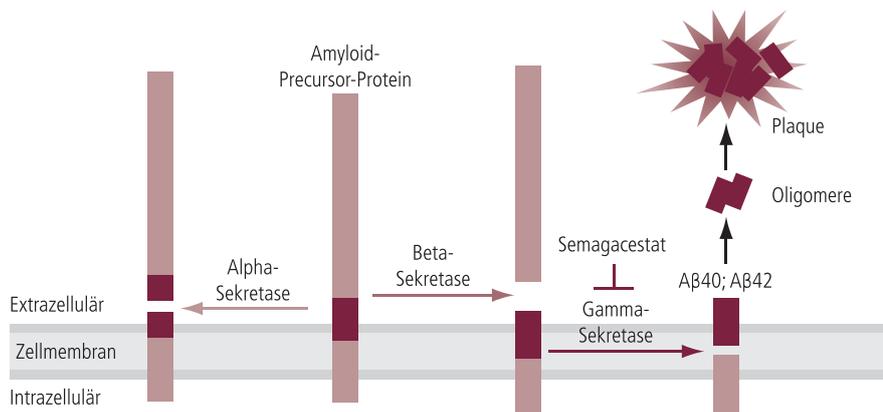


Abb. 1. Sequenzielle Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins durch Beta- und Gamma-Sekretasen führt zu Plaquebildung [mod. nach 1]

Zwangsstörungen

Verhaltenstherapie unterstützt die Wirkung von SRI besser als Risperidon

Bei Patienten mit Zwangsstörungen, die unzureichend auf einen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SRI) ansprachen, erwies sich die Augmentation mit einer kognitiven Verhaltenstherapie als wirksamer und nebenwirkungsärmer als eine Kombination aus SRI und Risperidon.

Die Zwangsstörung (Obsessive compulsive disorder, OCD) ist dadurch charakterisiert, dass Betroffene einen inneren Drang verspüren, bestimmte Dinge zu denken und/oder zu tun. Zugelassen für die Behandlung von Zwangsstörungen sind Clomipramin und mehrere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), hier zusammengefasst als Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SRI). Doch nicht bei allen Patienten reicht die Monotherapie aus, um ihre Zwangsgedanken und -handlungen ausreichend kontrollieren zu können. In diesen Fällen wird häufig eine Augmentation mit einem Antipsychotikum empfohlen, darunter Haloperidol, Risperidon, Quetiapin oder Aripiprazol. Auch die Kombination von SRI mit einer kognitiven Verhaltenstherapie scheint die Therapieergebnisse verbessern zu können.

Studienziel und -design

In der vorliegenden randomisierten klinischen Studie wurde erstmals die Kombination aus SRI und einem Antipsychotikum mit der Kombination SRI und kognitive Verhaltenstherapie ver-

glichen. Durchgeführt wurde die Studie zwischen Januar 2007 und August 2012 mit 100 Patienten im Alter zwischen 18 und 70 Jahren, die in zwei Spezialambulanzen in den USA rekrutiert wurden. Bei allen hatte eine über mindestens 12 Wochen dauernde Behandlung ihrer Zwangsstörung mit einem SRI keine ausreichende Wirkung erzielt. Die Probanden wurden randomisiert in drei Studienarme aufgeteilt:

- SRI kombiniert mit Risperidon (bis zu 4 mg/Tag) über acht Wochen, n=40 Patienten
- SRI kombiniert mit Verhaltenstherapie (17 Therapiesitzungen, durchgeführt zweimal pro Woche), n=40 Patienten
- SRI kombiniert mit einem Placebo, n=20 Patienten

Gutachter bewerteten verblindet alle Patienten zu Studienbeginn sowie nach vier und acht Wochen.

Als bevorzugte Psychotherapie wurde die Exposure and Ritual Preven-

tion (EX/RP) eingesetzt, eine Variante der kognitiven Verhaltenstherapie. Der Schweregrad der Zwangsstörungen wurde mit der Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS, **Kasten**) gemessen.

Studienergebnisse

Patienten unter der Augmentation mit der kognitiven Verhaltenstherapie erzielten in Woche 8 eine deutliche Reduktion auf der Y-BOCS (**Tab. 1**). Unter der Kombination von SRI und Risperidon wurde dagegen keine signifikante Verbesserung gegenüber dem Placebo-Arm erzielt (**Tab. 1**). Mehr Patienten mit einer Verhaltenstherapie sprachen auf die Behandlung an (Y-BOCS-Rückgang um  $\geq 25\%$ ), verglichen mit der Risperidon- und Placebo-Gruppe (**Tab. 2**). Auch eine Verbesserung hin zu nur noch geringfügigen Symptomen mit einer Y-BOCS von  $\leq 12$  wurde deutlich häufiger unter der Augmentation mit der kognitiven Verhaltenstherapie erreicht als mit Risperidon oder Placebo.

Die Überlegenheit der Verhaltenstherapie gegenüber den beiden anderen Behandlungsmethoden zeigte sich auch in Bezug auf ein verbessertes Selbstbewusstsein und Funktionieren sowie eine verbesserte Lebensqualität. Das gesamte Patientenkollektiv klagte über die bekannten unerwünschten Wirkungen von SRI wie Anorgasmie, erektile Dysfunktion und Müdigkeit. Die

Probanden waren im Durchschnitt auch übergewichtig. Während der Augmentation berichteten die Patienten, die Risperidon erhielten, häufiger über einen trockenen Mund, Müdigkeit und eine verschlechterte Libido als Pro-

Tab. 1. Primärer Endpunkt, Woche 8 [Simpson et al.]

	Risperidon vs. Placebo	Verhaltenstherapie vs. Risperidon	Verhaltenstherapie vs. Placebo
Y-BOCS-Durchschnitt (SE)	-0,38 (1,72)*	-9,72 (1,38)**	-10,10 (1,68)**

SE: Standard error of the mean; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; \*p=0,83; \*\*p<0,001

Tab. 2. Sekundäre Endpunkte, Woche 8 [Simpson et al.]

	Risperidon	Verhaltenstherapie	Placebo
Y-BOCS-Rückgang $\geq 25\%$	23%	80%*	15%
Y-BOCS < 12	13%	43%*	5%

Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; \*p=0,001 für Überlegenheit der Verhaltenstherapie (Chi-Quadrat-Test)

Yale-Brown

Obsessive Compulsive Scale (0–40)

Test zur Bewertung einer Zwangsstörung durch den Arzt.

Es werden 10 Bereiche abgefragt.

Die Bewertungsskala reicht jeweils von 0 (keine Symptome) bis 4 (extreme Symptome) [1].

Download unter:

www.stlocd.org/handouts/YBOC-Symptom-Checklist.pdf.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de