

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 Magnetresonanztomographie (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 eingeschlossenen 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 Christof Diener,
Essen*