

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-

Tab. 1. Studiendesign von TOMMORROW [nach Burns et al.]

Erkrankung	Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) als Frühstufe einer Alzheimer-Demenz
Studienziel	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nutzen eines Biomarker-gestützten Algorithmus (BRAA) zur Vorhersage des MCI-Risikos</li> <li>■ Sicherheit und Wirksamkeit von Pioglitazon zur Verzögerung der MCI bei Menschen mit erhöhtem Risiko</li> </ul>
Studientyp	Phase-III-Interventionsstudie
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Probanden	3494 Männer und postmenopausale Frauen im Alter von 65 bis 83 Jahren und mit einem MMSE(Mini-mental state examination)-Score $\geq 25$ , davon 3061 mit hohem und 433 mit niedrigem MCI-Risiko gemäß BRAA
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pioglitazon 0,8 mg/Tag (n = 1545 Probanden mit hohem MCI-Risiko)</li> <li>■ Placebo (n = 1516 Probanden mit hohem Risiko und alle Probanden mit niedrigem MCI-Risiko)</li> </ul>
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Zeit bis zur MCI-Diagnose bei hohem Risiko gemäß BRAA</li> <li>■ Zeit bis zur MCI-Diagnose bei Placebo-behandelten Probanden mit hohem vs. niedrigem Risiko gemäß BRAA</li> </ul>
Sponsor	Takeda, Zinfandel Pharmaceuticals
Studienregister-Nr.	NCT01931566 (ClinicalTrials.gov)

siko wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder orales retardiertes Pioglitazon (0,8 mg/Tag) oder Placebo. Alle Teilnehmer mit niedrigem Risiko erhielten Placebo (Tab. 1). Die Prüfarzte, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor und die Studienteilnehmer waren hinsichtlich Genotyp, Risikozuweisung und Behandlungszuweisung verblindet. Die geplante Studiendauer war die Zeit bis zum Erreichen von 202 Ereignissen einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI), auf die halbjährlich geprüft wurde. Die primäre Analyse umfasste alle Teilnehmer, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und mindestens eine gültige Nachuntersuchung hatten. Die Sicherheitsanalyse schloss alle Teilnehmer ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten. Eine Analyse der Wirksamkeit war geplant, wenn etwa 33 % der erwarteten Ereignisse in der Hochrisikogruppe aufgetreten waren.

**Ergebnisse**

Von August 2013 bis Dezember 2015 wurden 3494 Teilnehmer rekrutiert und gemäß Studienprotokoll randomisiert (Tab. 1). 1104 Teilnehmer beendeten die Behandlung vorzeitig (464 in der

Pioglitazon-Gruppe, 501 in der Placebo-Hochrisikogruppe und 139 in der Placebo-Niedrigrisiko Gruppe). In die Wirksamkeitsanalyse wurden 3399 Teilnehmer eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen und an mindestens einer Nachuntersuchung nach der Baseline teilgenommen hatten. Die Sicherheitsanalyse umfasste 3465 Teilnehmer.

Die Studie wurde im Januar 2018 abgebrochen, nachdem der vorab definierte Schwellenwert für die Wirksamkeit nicht erreicht wurde (futility). Zu diesem Zeitpunkt hatten die Teilnehmer ihre Studienmedikation im Durchschnitt knapp zweieinhalb Jahre lang eingenommen.

Eine leichte kognitive Beeinträchtigung aufgrund einer vermuteten Alzheimer-Krankheit fand sich

- bei 46 (3,3 %) von 1406 Teilnehmern mit hohem Risiko, die Placebo erhielten, gegenüber
- vier (1,0 %) von 402 Teilnehmern mit niedrigem Risiko, die Placebo erhielten (Hazard-Ratio [HR] 3,26; 99%-Konfidenzintervall [KI] 0,85–12,45; p = 0,023) und unter den Teilnehmern mit hohem Risiko
- bei 39 (2,7 %) der 1430 Teilnehmer, die Pioglitazon erhielten, gegenüber

- 46 (3,3 %) von 1406 Teilnehmern, die Placebo erhielten (HR 0,80; 99%-KI 0,45–1,40; p = 0,307).

Während der Studie starben von den Teilnehmern mit hohem MCI-Risiko sieben (0,5 %) von 1531 Teilnehmern unter Pioglitazon gegenüber 21 (1,4 %) von 1507 Teilnehmern unter Placebo. Die Sicherheitsanalyse ergab keine weiteren Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen zwischen den beiden Gruppen.

**Kommentar**

Die hier referierte Studie ist in allen Aspekten gescheitert. Der Versuch, mithilfe von zwei Biomarkern die Verschlechterung kognitiver Funktionen bei gesunden älteren Probanden vorauszusehen, war nicht erfolgreich. In der Zwischenzeit liegen aber sehr viel empfindlichere Biomarker sowohl im Liquor wie im Serum vor, die auch in aktuellen Studien zur frühen Therapie der Alzheimer-Erkrankung benutzt werden [1]. Das Amyloid-PET war zu der Zeit, als die Studie begonnen wurde, noch nicht weit verbreitet.

Auch der Therapieteil der Studie war nicht erfolgreich und die Studie musste wegen mangelnder Wirksamkeit von Pioglitazon vorzeitig beendet werden. Die biologische Basis auf der Pioglitazon, ein Antidiabetikum, für die Indikation Alzheimer-Erkrankung untersucht werden sollte, war spärlich. Es gibt keine guten präklinischen Modelle, die eine Wirksamkeit von Pioglitazon zur Prävention kognitiver Störungen bei Menschen ohne Diabetes mellitus voraussa-gen würden.

**Quelle**

Burns DK, et al. Safety and efficacy of pioglitazone for the delay of cognitive impairment in people at risk of Alzheimer’s disease (TOMMORROW): a prognostic biomarker study and a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2021;20:537–47.

**Literatur**

1. Zetterberg H, et al. Biomarkers for Alzheimer’s disease – preparing for a new era of disease-modifying therapies. *Mol Psychiatry* 2021;26: 296–308.