

den, nach deren Gabe es tatsächlich zu einem Rückgang der Amyloid-Ablagerungen im Gehirn kam. Da einige der so behandelten Patienten eine Meningoenzephalitis entwickelten, wurde dieser Therapieansatz wieder verlassen. Die Arbeitsgruppe von Roger Nitsch in Zürich ging einen anderen Weg und entwickelte einen humanen monoklonalen Antikörper gegen Aβ. Im Tiermodell ist dieser Antikörper in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, bindet im Hirnparenchym Aβ und reduziert sowohl das lösliche als auch das nicht-lösliche Aβ in einer dosisabhängigen Weise. Die Züricher Arbeitsgruppe hat in Zusammenarbeit mit der Firma Biogen jetzt die erste Dosisfindungsstudie bei Menschen durchgeführt.

Studiendesign

Es wurden Patienten im Alter zwischen 50 und 90 Jahren mit einer beginnenden Alzheimer-Erkrankung rekrutiert. Der Mini-Mental-Score musste zwischen 24 und 30 liegen. Außerdem mussten die Patienten einen globalen Demenz-Score zwischen 0,5 und 1 aufweisen, mussten über Gedächtnisstörungen klagen, durften aber nicht vollständig dement sein. Alle Patienten, die in der Kernspintomographie weitere pathologische Veränderungen hatten, wurden ausgeschlossen. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen sich im Florbetapir-PET-Scan Amyloid-Ablagerungen nachweisen ließen. Die Studie wurde als multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Dosisfindungsstudie über 12 Monate durchgeführt. Anschließend erfolgte eine offene 42-monatige Beobachtung. Ziel der Studie war, Sicherheit und Verträglichkeit von Aducanumab nachzuweisen. Der zweite Studienendpunkt war der Einfluss des Antikörpers auf die Aβ-Plaquekonzentration im Amyloid-PET nach 26 Wochen. Zur Messung der kognitiven Funktionen wurden die CDR (Clinical dementia rating-scale) und der CDR-SB (Clinical dementia rating – sum of boxes), der FCSRT (Free and cued selective reminding test) und der MMSE (Mini-mental state examination) eingesetzt.

In der Studie wurden 165 Patienten randomisiert und im Zeitraum zwischen Oktober 2012 und Januar 2014 in den Vereinigten Staaten untersucht. Sie erhielten entweder Placebo oder 1-mal monatlich intravenöse Infusionen von Aducanumab in Dosen von 1, 3, 6 oder 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Insgesamt beendeten 125 Patienten die Studie. Die Patienten waren im Schnitt zwischen 70 und 74 Jahre alt und 65 bis 70% waren Träger des APOE4-Allels.

Studienergebnisse

Die Gabe von Aducanumab reduzierte Aβ-Plaques im Gehirn, gemessen mit dem Amyloid-PET, in einer dosis- und zeitabhängigen Weise. Nach 24 Wochen war die Reduktion von Amyloid bei der 3-, 6- und 10-mg/kg-Dosierung signifikant. Bei der hohen Dosis entsprach die Amyloid-Konzentration nach einem Jahr der von Gesunden. Die kognitiven Funktionen wurden nur explorativ ausgewertet, da die Studie hierfür nicht genügend gepowert war. Auch hier fand sich eine zeit- und dosisabhängige Verlangsamung der Krankheitsprogression mit dem monoklonalen Antikörper nach 12 Monaten. Unter dem Antikörper kam es vermehrt zu Harnwegsinfekten und Erkältungen. In der Kernspintomographie zeigten die Patienten, die mit dem Antikörper behandelt wurden, mit zunehmender Konzentration ein vasogenes Ödem an den

Stellen, an denen ursprünglich Beta-Amyloid abgelagert war. Diese Veränderungen gingen im Laufe der Behandlung zurück.



Kommentar

Diese kleine, aber extrem gut durchgeführte Studie hat weltweites Aufsehen erregt. Es ist die erste positive Therapiestudie, die mit einem monoklonalen Antikörper gegen Beta-Amyloid nicht nur eine signifikante Reduktion der Konzentration von Amyloid im Gehirn bewirkt, sondern parallel dazu auch die kognitiven Funktionen stabilisiert. Begleitet wurde das Studienprogramm an Menschen mit umfangreichen Tierexperimenten. Da die Studie relativ klein war, müssen die Ergebnisse noch mit Vorsicht betrachtet werden. Allerdings sind die Dosisabhängigkeit der Wirkung und die Zeitabhängigkeit der Wirkung ein starkes Argument, dass es sich wirklich um eine wirksame Therapie handelt. Der endgültige Beweis wird allerdings erst erbracht sein, wenn die derzeit laufende Phase-III-Studie abgeschlossen ist.

Quelle

Sevigny J, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50–6.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen*

Morbus Parkinson

Opicapon bei motorischen Fluktuationen

Der lang wirksame COMT-Hemmer Opicapon kann – in Kombination mit Levodopa gegeben – die Off-Zeiten von Parkinson-Patienten reduzieren. Gleichzeitig war er gut verträglich mit einem anhaltenden Therapieeffekt. Diese Ergebnisse der doppelblinden, Placebo-kontrollierten BIPARK-II-Studie und ihrer einjährigen offenen Verlängerung wurden jetzt in JAMA Neurology veröffentlicht.

Bisher standen zwei Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-)Hemmer zur Verfügung, die bei Patienten mit motorischen Fluktuationen unter Levodopa-Therapie eingesetzt werden konnten:

Tolcapon mit dem Risiko der Hepatotoxizität und das sicherere Entacapon, das aber nur eine moderate Verbesserung der täglichen On-Zeiten bewirken konnte. Opicapon wurde als effek-

tiverer Inhibitor der COMT entwickelt mit gleichzeitig weniger toxischen Effekten. Die hohe Bindungsaffinität mit daraus resultierender langanhaltender Wirksamkeit ermöglicht die einmal tägliche Gabe.

Studiendesign

In der vorliegenden randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie sollte gefolgt von einer einjährigen Open-Label-Phase die Wirksamkeit und Sicherheit von Opicapon bei Patienten mit motorischen Fluktuationen unter Levodopa-Therapie überprüft werden.

258 Männer und 169 Frauen mit einem Durchschnittsalter von rund 63 Jahren wurden in die Studie aufgenommen und auf drei Behandlungsarme randomisiert:

- 25 mg/Tag (n=129)
- 50 mg/Tag (n=154)
- Placebo (n=144)

Augeschlossen wurden unter anderem Patienten mit mehr als drei Punkten im Item 33 der UPDRS (Behinderung), Patienten mit schweren oder schlecht vorhersehbaren Off-Perioden und solche, deren Bewegungstörung mittels tiefer Hirnstimulation behandelt wurde. Die Patienten führten ein Tagebuch zur Dokumentation der täglichen On- und Off-Phasen.

Ergebnisse

Am Ende der Doppelblind-Phase war in allen drei Gruppen die Off-Zeit gegenüber Baseline reduziert (primärer Endpunkt); um rund eine Stunde in der Placebo-Gruppe, 101,7 Minuten in der 25-mg-Gruppe und knapp zwei Stunden in der 50-mg-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Verum-Gruppen und der Placebo-Gruppe war jedoch nur für die 50-mg-Gruppe signifikant (–54,3 Minuten; 95%-Konfidenzintervall [KI] –96,2 bis –12,4 Minuten; $p=0,008$).

Auch in der Open-Label-Phase blieben die Off-Zeiten reduziert und in beiden Phasen konnten niedrigere Levodopa-Dosen eingesetzt werden als zu Beginn der Studie.

Ein sekundärer Endpunkt war unter anderem eine Verlängerung der On-Zeit um mindestens eine Stunde pro Tag, den signifikant mehr Patienten der Verum-Gruppen erreichten – 63,2% unter 25 mg und 61,9% unter 50 mg Opicapon im Vergleich zu 45,2% unter Placebo ($p=0,004$ und $p=0,006$).

Verbesserungen auf verschiedenen Skalen zur Beurteilung der Beweglichkeit, der nichtmotorischen Symptome oder der Lebensqualität unter Opicapon waren in der Doppelblind-Phase zwar nachweisbar, allerdings nicht signifikant gegenüber Placebo.

Unerwünschte Ereignisse

68,6% der Patienten litten unter mindestens einem unerwünschten Ereignis. Aufgrund des erhöhten Dopamin-Angebots traten in den Opicapon-Gruppen am häufigsten Dyskinesien, Verstopfung und Mundtrockenheit auf, wobei in der Doppelblind-Phase die Dyskinesie das Ereignis war, das am häufigsten zum Studienabbruch führte. Nicht beobachtet wurden Veränderungen der Leberfunktion sowie die häufig den COMT-Hemmern zugeschriebene Diarrhö.

Die Ergebnisse decken sich weitgehend mit einer anderen Phase-III-Studie (BIPARK I), in der Opicapon bereits mit Entacapon verglichen worden war.

Fazit

Die Behandlung mit Opicapon ist effektiv und sicher mit einem mindestens ein Jahr anhaltenden Therapieeffekt. Ein Pluspunkt sei die einmal tägliche Gabe, die ein ohnehin oft schon umständliches Therapiergime unter Levodopa nicht weiter verkompliziert, so die Studienautoren.

Quelle

Lees AJ, et al. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with parkinson disease and motor fluctuations – a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74:197–206.

Solvejg Langer, Stuttgart

Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Safinamid als Add-on-Therapie zu Levodopa verlängert die On-Zeit

Durch eine Zusatztherapie mit Safinamid lassen sich die unter Levodopa aufgetretenen motorischen Fluktuationen verbessern. In einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom, die trotz optimierter Levodopa-Therapie Off-Zeiten von mindestens 1,5 Stunden pro Tag aufwiesen, führte die Zugabe von Safinamid (50–100 mg/Tag) zu einer Verlängerung der On-Zeit ohne belastende Dyskinesien und zu einer Abnahme der Off-Zeiten. Die Ergebnisse dieser zulassungsrelevanten Studie wurden jetzt in JAMA Neurology veröffentlicht.

Safinamid (Xadago®) ist ein oral zu verabreichendes Aminoamidderivat mit dualem Wirkungsmechanismus. Neben

einer selektiven und reversiblen Hemmung der Monoaminoxidase B (MAO-B) blockiert die Substanz spannungs-

abhängige Natrium- und Kaliumkanäle und reduziert die neuronale Glutamatfreisetzung [1, 2]. In klinischen Studien führte Safinamid als Begleittherapie zu Dopaminagonisten [3, 4, 5] oder Levodopa [5] zu einer Verbesserung der motorischen Komplikationen (siehe auch *Psychopharmakotherapie* 2015;22:224–8).

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Safinamid als Add-on-Therapie zu Levodopa bei Patienten mit motorischen Fluktuationen wurde auch in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie SETTLE untersucht; deren Ergebnisse wurden jetzt von Schapira et al. publiziert. An der multizentrischen 24-wöchigen Doppelblindstudie nah-