

zung des ADAS-cog14-Scores von 6,65 in der Solanezumab-Gruppe und von 7,44 in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Da der primäre Endpunkt verpasst wurde, wurden die sekundären Endpunkte nicht statistisch ausgewertet.



Kommentar

Diese negative Studie reiht sich leider in eine Vielzahl von negativen Studien

ein, die in den letzten Jahren zur Therapie der Alzheimer-Erkrankung durchgeführt wurden. Alle Therapieansätze, die sich entweder gegen Amyloid-beta oder Tau-Protein richten, sind beim Menschen gescheitert. In der vorliegenden Studie ist auch das Konzept gescheitert, einen Therapieerfolg zu erzielen, solange die Erkrankung noch relativ gering ausgeprägt ist. Die Konsequenz der negativen Studien ist, dass eine ganze Reihe von großen Pharma-Firmen die

Durchführung klinischer Studien für die Behandlung der Alzheimer-Erkrankung eingestellt hat bzw. auf diesem Gebiet nicht mehr weiter forscht.

Quelle

Honig LS, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2018;378:321–30.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Morbus Alzheimer

Idalopirdin in Kombination mit Cholinesterasehemmern nicht wirksam

Bei Patienten mit beginnender bis mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung ist der selektive Serotonin-6-Rezeptorantagonist Idalopirdin zusätzlich zu Cholinesterasehemmern nicht in der Lage, kognitive Funktionsstörungen zu verbessern. Das zeigen die Ergebnisse von drei randomisierten klinischen Studien.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. H.-C. Diener, Essen

Im Moment sind für die symptomatische Behandlung der Alzheimer-Erkrankung nur die Cholinesterasehemmer Donepezil, Rivastigmin und Galantamin sowie der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonist Memantin zugelassen. Diese Substanzen können nicht beliebig hoch dosiert werden, da es dann zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommt. Der Serotonin-6(5-HT₆)-Rezeptor spielt eine wichtige Rolle beim Lernen und beim Gedächtnis. In Tierversuchen haben 5-HT₆-Rezeptorantagonisten kognitive Funktionen verbessert. Die bisher durchgeführten Studien zum Einsatz von 5-HT₆-Rezeptorantagonisten bei der Alzheimer-Erkrankung hatten keine positiven Effekte gezeigt. Möglicherweise könnte aber die Kombination eines 5-HT₆-Antagonisten und eines Cholinesterasehemmers die Kognition bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung verbessern.

Aus diesem Grund wurden drei randomisierte klinische Studien mit insgesamt 2525 Patienten im Alter über

50 Jahren mit beginnender Alzheimer-Erkrankung durchgeführt (Tab. 1). Die Studien erstreckten sich jeweils über 24 Wochen. Idalopirdin wurde in Dosierungen von 10, 30 oder 60 mg pro Tag zusätzlich zu Cholinesterasehemmern gegeben. In der Vergleichsgruppe erhielten die Patienten Placebo. Der primäre Endpunkt war die Änderung kognitiver Funktionen zwischen Studieneinschluss und einer Verlaufsbeobachtung von 24 Wochen gemessen mit der „11 Punkte kognitiven Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale“ (ADAS-Cog). Darüber hinaus wurde die „Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change Scale“ und die „23 Punkte Activities of Daily Living Inventory Scores“-Skala benutzt. Die Patienten waren im Mittel 74 Jahre alt und der mittlere Wert auf der ADAS-Cog-Skala betrug 26.

Für keinen der primären und sekundären Endpunkte ergab sich eine therapeutische Wirkung von Idalopirdin 10, 30 oder 60 mg im Vergleich zu Place-

Tab. 1. Studiendesign [nach Atri et al. 2018]

Erkrankung	Morbus Alzheimer
Studienziel	Wirksamkeit von Idalopirdin in Kombination mit Cholinesterasehemmern
Studientyp/Design	Randomisiert, interventionell, Phase III
Patienten	2525 Patienten > 50 Jahre mit beginnender Alzheimer-Erkrankung
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • 10, 30 oder 60 mg/Tag Idalopirdin • Placebo Jeweils plus 10 mg Donepezil
Primärer Endpunkt	Änderung kognitiver Funktionen innerhalb von 24 Wochen
Sponsor	H. Lundbeck, Otsuka
Studienregisternummer	NCT01955161, NCT02006641, NCT02006654 (ClinicalTrials.gov)

bo. Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass der Serotonin-6-Antagonist Idalopirdin in Kombination mit Cholinesterasehemmern die kognitiven Funktionen von Patienten mit beginnender Alzheimer-Erkrankung nicht positiv beeinflusst.



Kommentar

Die in der Zeitschrift JAMA publizierte Studie reiht sich in die Vielzahl negativer Studien ein, die in den letzten Jahren zur symptomatischen oder kausalen Behandlung der Alzheimer-Erkrankung durchgeführt wurden. Im vorliegenden Fall handelt es sich um eine symptomatische Therapie, da versucht wurde, durch die Kombination eines Serotonin-6-Rezeptorantagonisten mit

Cholinesterasehemmern das cholinerge Defizit der Alzheimer-Erkrankung positiv zu beeinflussen. Die drei großen Studien, die unterschiedliche Dosierungen der Substanz Idalopiridin untersuchten, waren im Vergleich zu Placebo

alle negativ und zeigten keinen Effekt der Kombinationstherapie auf kognitive Funktionen bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung.

Quelle

Atri A, et al. Effect of idalopirdine as adjunct to cholinesterase inhibitors on change in cognition in patients with Alzheimer disease: three randomized clinical trials. JAMA 2018;319:130–42.

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

Demenz

Behandlung der Apathie bei Patienten mit leichter Alzheimer-Erkrankung

Bei männlichen Patienten mit Apathie im Rahmen einer leichten Alzheimer-Erkrankung verbessert eine 12-wöchige Behandlung mit Methylphenidat die Symptome der Apathie und den funktionellen Status.



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

Antriebschwäche und Apathie sind häufige Symptome bei der beginnenden Alzheimer-Erkrankung. Subgruppenanalysen der Studien zur Wirkung der Cholinesterasehemmer und zu Memantin zeigten eine geringe Wirkung der Cholinesterasehemmer aber keine Wirkung von Memantin auf das Symptom Apathie. Einige Studien fanden eine Verbesserung der Apathie mit dopaminergen Substanzen. Daher sollte jetzt eine doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studie mit Methylphenidat (Ritalin®) durchgeführt werden. Das Präparat wird normalerweise zur Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizits-/Hyperaktivitätssyndroms und bei Narcolepsie eingesetzt.

Studiendesign

Es handelte sich um eine 12-wöchige prospektive doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studie bei 60 männlichen Patienten mit leichter Alzheimer-Erkrankung in den USA. Der primäre Endpunkt wurde mit der *Apathy Evaluation Scale – Clinician* erfasst und sekundäre Endpunkte umfassten Kognition gemessen mit der MMSE-Skala, der funktionelle Status gemessen mit Activities of Daily Living, die Schwere der Symptomatik mit Clini-

cal Global Impression Scale und der Belastung durch die Angehörigen mit der Zarid Burden Caregiver Scale sowie die Depression mit der Cornell Scale for Depression in Dementia. Diese Tests wurden bei Studieneinschluss sowie nach vier, acht und zwölf Wochen durchgeführt.

Die initiale Dosierung von Methylphenidat betrug 5 mg 2-mal täglich mit Aufdosierung auf 10 mg 2-mal täglich nach zwei Wochen.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel 76 Jahre alt und etwa zwei Drittel wurden mit Cholinesterasehemmern behandelt. Die Hälfte der Patienten erhielt zusätzlich Antidepressiva. Nach zwölf Wochen ergaben sich signifikante positive Ergebnisse für den primären Endpunkt sowie für den funktionellen Status und den global-klinischen Eindruck. Die übrigen sekundären Endpunkte waren nicht signifikant unterschiedlich.

Dreizehn Patienten in der aktiven Behandlungsgruppe und neun in der Placebo-Gruppe berichteten über Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Methylphenidat-Gruppe waren unsystematischer Schwindel, Schlafstörungen und Schmerzen in den Extremitäten.



Kommentar

Es handelt sich hier um eine relativ kleine, aber gut durchgeführte Studie zum Einsatz von Methylphenidat zur Behandlung der Apathie bei männlichen Patienten mit leichter Alzheimer-Erkrankung. Die Studie lässt unbeantwortet, ob eine längere Behandlungsdauer zu einem anhaltenden Therapieeffekt führt. Gemessen am Alter der Patienten wurde Methylphenidat relativ gut vertragen. Bei einigen wenigen Patienten führten die Schlafstörungen zum Absetzen der Medikation. Kritisch berücksichtigt werden muss, dass sehr viele Patienten in der Studie eine Komedikation mit Cholinesterasehemmern und Antidepressiva hatten.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Quelle

Padala PR, et al. Methylphenidate for apathy in community-dwelling older veterans with mild Alzheimer's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry published online September 15, 2017; doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17030316.