

gesamten Studienzeit nahmen die Patienten die bisher verordneten Antidepressiva weiter ein. *Primärer Endpunkt* war die Veränderung des Scores in der *Montgomery-Åsberg-Depressionsskala* (MADRS; 0–60) zwischen Baseline und Tag 8 der jeweiligen Behandlungsperiode.

### Ergebnisse

Patienten in den drei Esketamin-Gruppen erzielten in der kombinierten Periodenauswertung dosisabhängig gegenüber Placebo (Kovarianzanalyse) signifikant bessere MADRS-Werte:

- Gruppe mit Esketamin 28 mg:  $-4,2$  (SD 2,09;  $p=0,02$ )
- Gruppe mit 56 mg:  $-6,3$  (SD 2,07;  $p=0,001$ )
- Gruppe mit 84 mg:  $-9,0$  (SD 2,13;  $p<0,001$ )

Der Zusammenhang zwischen antidepressivem Effekt und steigender Do-

sis war mit  $p<0,001$  signifikant. Die Effekte blieben auch während der Reduktion der Einnahmehäufigkeit in der zweiten Studienphase erhalten ( $-7,2$ ; SD 1,84). 5% der Esketamin-behandelten Patienten in der Doppelblindphase vs. keinem unter Placebo und 2% während der offenen Phase hatten Nebenwirkungen, die zur vorzeitigen Studienbeendigung führten. Dazu gehörten Synkopen, Kopfschmerzen, Dissoziationen und eine ektopische Schwangerschaft.

### Diskussion

In einer ersten klinischen Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit von intranasalem Esketamin bei therapieresistenten Depressionen zeigte der NMDA-Rezeptorantagonist eine dosisabhängige Effektivität mit einem raschen, wahrscheinlich innerhalb von zwei Stunden einsetzenden Wirkein-

tritt unter einer zweimal wöchentlichen Applikation. In der Reduktionsphase, in der die Applikationshäufigkeit zurückgenommen wurde, blieb die Wirksamkeit auf vergleichbarem Niveau bestehen. Alle eingesetzten Esketamin-Dosierungen erwiesen sich als sicher. Die Ergebnisse ermutigen zu weiteren klinischen Studien, schreiben die Autoren. Insbesondere die robuste und lang anhaltende Wirksamkeit von 56 und 84 mg intranasal appliziertem Esketamin sollte nun in einer konfirmatorischen Phase-III-Studie dokumentiert werden.

### Quelle

Daly EJ, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* published online December 27, 2017; doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3739.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

## Demenz

### Solanezumab bei Alzheimer-Erkrankung nicht wirksam

**Der monoklonale Antikörper Solanezumab gegen Amyloid-beta (A $\beta$ ) ist bei Patienten mit leichter Alzheimer-Erkrankung nicht in der Lage, das Fortschreiten der kognitiven Störungen signifikant zu verbessern.**



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

Das neuropathologische Substrat der Alzheimer-Erkrankung sind die extrazellulären Plaques, die Amyloid-beta enthalten, und die intrazellulären Neurofibrillen, die Tau-Protein enthalten. Mittlerweile ist erwiesen, dass die Therapie bei mittelschwerer und schwerer Alzheimer-Erkrankung zu spät kommt und nicht wirksam ist.

Solanezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der ein A $\beta$ -Peptid bindet und dieses neutralisiert. Die Substanz war in zwei großen Studien an Patienten mit mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung unwirksam. In einer präspezifizierten Auswertung ergab es aber einen Therapieeffekt bei Patienten mit beginnender und leicht-

ter Alzheimer-Erkrankung. Daher sollte die Substanz noch einmal in dieser Patientengruppe untersucht werden.

### Studiendesign

Es handelte sich um eine Placebo-kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie, in die Patienten mit leichter Alzheimer-Erkrankung, definiert als ein Wert von 20 bis 26 im Mini-Mental-Status-Test (MMSE; Skala von 0 bis 30, je niedriger die Punktzahl desto stärker eingeschränkt sind die kognitiven Fähigkeiten), aufgenommen. Zum Studieneinschluss war entweder der Nachweis von Amyloid-Ablagerungen durch Positronen-Emissions-Tomographie oder der Nachweis von

A $\beta$ 1/42 im Liquor notwendig. Die Patienten erhielten entweder 400 mg Solanezumab intravenös alle vier Wochen oder Placebo über einen Zeitraum von 76 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung im Wert der kognitiven Subskala der Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-cog14, Werte zwischen 0 und 90) zwischen Studieneinschluss und der Woche 80. Außerdem wurde eine Vielzahl von sekundären Endpunkten erfasst.

### Ergebnisse

In die Studie wurden 2129 Patienten eingeschlossen, von denen 908 in der Placebo-Gruppe und 914 in Verum-Gruppe die Studie beendeten. Die Patienten waren im Mittel 73 Jahre alt und 58% waren Frauen. Die Erkrankung bestand im Mittel seit vier Jahren und die Diagnose wurde 1,5 Jahre vor Studieneinschluss gestellt. 78% (Solanezumab-Gruppe) bzw. 80% (Placebo-Gruppe) der Patienten wurden zusätzlich mit Cholinesterasehemmern oder Memantin behandelt. Der ADAS-cog14-Score betrug im Mittel 29 und der MMSE-Score 22,7. Für den primären Endpunkt ergab sich eine Verände-

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-HT<sub>6</sub>)-Rezeptor spielt eine wichtige Rolle beim Lernen und beim Gedächtnis. In Tierversuchen haben 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptorantagonisten kognitive Funktionen verbessert. Die bisher durchgeführten Studien zum Einsatz von 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptorantagonisten bei der Alzheimer-Erkrankung hatten keine positiven Effekte gezeigt. Möglicherweise könnte aber die Kombination eines 5-HT<sub>6</sub>-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"> <li>• 10, 30 oder 60 mg/Tag Idalopirdin</li> <li>• Placebo</li> </ul> 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