

Anti-Tau gegen Alzheimer? Semorinemab unwirksam

Datum: 13.11.2023

Original Titel:

Safety and Efficacy of Semorinemab in Individuals With Prodromal to Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial

Kurz & fundiert

- Gehirn-Ablagerungen bei Alzheimerkrankheit: Beta-Amyloid-Plaques und Tau-Proteine in neurofibrillären Bündeln
- Anti-Tau-Antikörper zum Bremsen des Krankheitsfortschritts?
- Phase-2-Studie über 73 Wochen mit Semorinemab gegen Tau-Proteine versus Placebo
- 422 Patienten mit prodromaler oder milder Alzheimerkrankheit
- Kein Effekt des Wirkstoffs auf die Alzheimerkrankheit
- Gut verträgliches Sicherheitsprofil des Antikörpers

MedWiss - Viele Medikamente wurden gezielt zum Abbau von Beta-Amyloid-Plaques entwickelt und geprüft - Medikamente gegen Tau-Proteine sind hingegen seltener untersucht worden. Die vorliegende Studie untersuchte Sicherheit und Wirksamkeit des monoklonalen Anti-Tau-Antikörpers Semorinemab bei prodromaler oder milder Alzheimererkrankung über 73 Wochen mit 422 Teilnehmern. Der Wirkstoff verlangsamte die Erkrankung nicht im Placebo-Vergleich, war aber gut verträglich. Weitere Studien müssen ermitteln, ob Anti-Tau-Strategien klinisch relevant sein können.

Ansammlungen von Beta-Amyloid-Plaques und Tau-Proteinen in neurofibrillären Bündeln stellen zentrale neuropathologische Kennzeichen der Alzheimererkrankung dar. Sind mehr solcher Ablagerungen zu sehen, korreliert dies mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung. Viele Medikamente zum Abbau von Beta-Amyloid-Plaques wurden daher entwickelt und geprüft - Medikamente gegen Tau-Proteine sind hingegen seltener untersucht worden. Speziell monoklonale Antikörper gegen Tau könnten den Krankheitsfortschritt bei der Alzheimererkrankung bremsen oder gar die weitere Akkumulierung pathologischer Tau-Proteine unterbinden, so die Hoffnung.

Ziel der vorliegenden Studie war die Ermittlung der Sicherheit und Wirksamkeit des monoklonalen Anti-Tau-Antikörpers Semorinemab bei prodromaler oder milder Alzheimerkrankheit.

Die klinische Studie der Phase 2 wurde randomisiert mit Placebo-Kontrolle im Doppelblind-Verfahren in 97 Studienzentren in Nordamerika, Europa und Australien durchgeführt. Teilnehmer zwischen 50 und 80 Jahren mit prodromaler oder milder Alzheimerkrankheit wurden zwischen Oktober 2017 und Juli 2020 in parallelen Gruppen der Behandlung mit Semorinemab oder dem Placebo zugeteilt. Zur Sicherstellung der Diagnose dienten symptomatische Tests (Mini-Mental Status Test, MMST, zwischen 20 und 30) und die Bestätigung einer Beta-Amyloid-Pathologie im

bildgebenden Verfahren Positron-Emissionstomographie oder Liquor.

Die Intervention erfolgte über 73 Wochen. Teilnehmer erhielten 3 anfängliche Infusionen alle 2 Wochen mit folgend monatlichen Infusionen. Semorinemab wurde in den Dosierungen 1 500 mg, 4 500 mg und 8 100 mg geprüft.

Vorrangige Studienergebnisse waren Veränderungen in der Demenzsymptomatik (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes) ab Studienbeginn bis Woche 73 sowie Sicherheit und Verträglichkeit von Semorinemab im Vergleich zu Placebo.

Insgesamt konnten Daten von 422 Teilnehmern im durchschnittlichen Alter von 69,6 Jahren (davon 235 Frauen, 55,7 %) analysiert werden. Die Wissenschaftler stellten ähnliche Zunahmen in der Demenzsymptomatik in Placebo- und Semorinemab-Gruppen fest.

- Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes-Score
 - Placebo: Differenz: 2,19; 95 % Konfidenzintervall, KI: 1,74 - 2,63; n = 126
 - Semorinemab 1 500 mg: Differenz: 2,36; 95 % KI: 1,83 - 2,89; n = 86
 - Semorinemab 4 500 mg: Differenz: 2,36; 95 % KI: 1,92 - 2,79; n = 126
 - Semorinemab 8 100 mg: Differenz: 2,41; 95 % KI: 1,88 - 2,94; n = 84

Die Patientengruppe zur Ermittlung der Sicherheit umfasste 441 Personen. Ein ähnlich großer Anteil der Teilnehmer in allen Behandlungsgruppen berichtete unerwünschte Ereignisse.

- Adverse Ereignisse:
 - Placebo: n = 130 (93,1 %)
 - Semorinemab 1 500 mg: n = 89 (88,8 %)
 - Semorinemab 4 500 mg: n = 132 (94,7 %)
 - Semorinemab 8 100 mg: n = 90 (92,2 %)

Zusammenfassend zeigte der Anti-Tau-Antikörper Semorinemab in drei Dosierungen über 73 Wochen keinen nachweisbaren Effekt auf prodromale oder milde Alzheimerkrankheit. Der Krankheitsfortschritt wurde im Placebo-Vergleich weder verlangsamt noch aufgehalten. Der Wirkstoff wies jedoch ein gut verträgliches Sicherheitsprofil auf. Weitere Studien mit Wirkstoffen gegen pathologische Tau-Proteine müssen ermitteln, ob dieser therapeutische Ansatz einen klinischen Nutzen hat.

Referenzen:

Teng E, Manser PT, Pickthorn K, Brunstein F, Blendstrup M, Sanabria Bohorquez S, Wildsmith KR, Toth B, Dolton M, Ramakrishnan V, Bobbala A, Sikkes SAM, Ward M, Fuji RN, Kerchner GA; Tauriel Investigators. Safety and Efficacy of Semorinemab in Individuals With Prodromal to Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022 Aug 1;79(8):758-767. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1375. PMID: 35696185; PMCID: PMC9194753.