

BACE-1-Hemmer Verubecestat zeigt keine messbare Wirkung bei milder bis moderater Alzheimerdemenz

Datum: 09.08.2018

Original Titel:

Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease

Fazit: Verubecestat konnte nicht das Fortschreiten der Alzheimerdemenz aufhalten - führte aber zu stärkeren Nebenwirkungen als das Placebo. Damit gilt einmal mehr ein Alzheimermedikament als nicht ausreichend wirksam, zumindest nach Ausbruch der Krankheit. Grundsätzlich stehen allerdings BACE-1-Hemmer weiterhin im Fokus der Forschung, eventuell aber eher als Mittel bei frühesten Anzeichen einer sich entwickelnden Alzheimererkrankung.

Im Verlauf der Alzheimererkrankung bilden sich Ablagerungen, die sogenannten Betaamyloid-Plaques (A β), im Gehirn. Das Betaamyloid entsteht dabei aus einer Vorläufersubstanz, die mit einem speziellen Enzym sozusagen zurechtgeschnitzt wird. Dieses Enzym heißt daher auch Beta-Ort-Amyloid-Vorläufer-Eiweiß-Schneideenzym 1, auf englisch: *β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1*, kurz BACE-1. Verubecestat ist ein oraler BACE-1-Hemmer und reduziert so die Menge an Betaamyloid in der Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit von Patienten mit Alzheimerdemenz.

BACE-1-Hemmer zur Senkung der Betaamyloid-Belastung

Wie wirksam ist dieses neue Medikament bei der Alzheimerdemenz? Dazu führten Dr. Egan und Kollegen verschiedener Alzheimerinstitute in den USA, Frankreich und Belgien in Zusammenarbeit mit der Firma Merck eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie durch, in der Patienten zufällig entweder das Medikament Verubecestat oder ein Scheinmedikament (Placebo) zugewiesen wurde und weder die Patienten noch ihre behandelnden Ärzte wussten, welches Mittel jeweils enthalten war. Die Behandlung wurde über 78 Wochen (1,5 Jahre) durchgeführt. Verubecestat wurde dabei entweder in einer Dosierung von 12 mg oder 40 mg pro Tag gegeben. Studienteilnehmer waren Patienten mit einer klinischen Diagnose einer milden bis moderaten Alzheimerdemenz. Gemessen wurde in der Studie die Veränderung der Denkleistung der Patienten nach 78 Wochen im Vergleich zum Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn. Die Denkleistung wurde dabei mit der ADAS-cog-Skala (Bewertungsskala zu kognitiven Effekten der Alzheimererkrankung) mit Werten zwischen 0 und 70 Punkten abgeschätzt, wobei höhere Werte auf schwerwiegendere Demenzsymptome deuten. Zudem wurden die Veränderungen der Alltagsfähigkeiten der Patienten mit Hilfe des ADCS-ADL-Fragebogens erfasst. In dieser Skala mit Werten zwischen 0 und 78 Punkten deuten niedrigere Werte auf schwerere Erkrankungssymptome hin.

Verbessert Verubecestat nicht nur die Betaamyloid-Menge, sondern auch Demenzsymptome?

Insgesamt 1958 Patienten wurden zufällig einer Behandlung zugeordnet. Von diesen sollten 653 Menschen Verubecestat in einer Dosis von 12 mg pro Tag erhalten. 652 Menschen erhielten

Verubecestat in einer Dosis von 40 mg pro Tag und 653 Menschen erhielten das Scheinmedikament. Nach 50 Wochen wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Die zu diesem Zeitpunkt erfassten Symptombewertungen (Denkleistung mit dem ADAS-cog und Alltagsfähigkeiten mit dem ADCS-ADL) wurden auf die wahrscheinlichen Ergebnisse in Woche 78 hochgerechnet. Dabei ergab sich ein ADAS-cog-Wert von 7,9 in der Verubecestat-Gruppe mit 12 mg pro Tag, 8,0 in der Medikamentengruppe mit 40 mg pro Tag und 7,7 in der Placebogruppe. Keine der Medikamentengruppen unterschied sich damit messbar von der Gruppe mit der Scheinbehandlung. Im Mittel nahmen also die Denkleistungen aller Patienten im Laufe der Zeit, ob mit oder ohne Behandlung, ab. Bei den Alltagsfähigkeiten (ADCS-ADL) fand sich eine Veränderung im Vergleich zum Studienbeginn von -8,4 Punkten (12 mg pro Tag) bzw. -8,2 (40 mg pro Tag) bei den behandelten Patienten und von -8,9 in der Placebogruppe. Wiederum waren die Behandlungseffekte nicht von den Effekten der Scheinbehandlung zu unterscheiden - im Mittel verloren die Patienten zunehmend Alltagsfähigkeiten, sowohl mit dem BACE-1-Hemmer als auch ohne. Allerdings litten die Patienten, die das Medikament erhalten hatten, eher unter Nebenwirkungen, wie beispielsweise Ausschlägen, Stürzen, Verletzungen, Schlafstörungen, Suizidgedanken, Gewichtsverlusten und Veränderungen der Haarfarbe.

Keine Wirkungen, aber Nebenwirkungen mit Verubecestat

Fazit: Verubecestat konnte daher nicht das Fortschreiten der Alzheimerdemenz aufhalten - führte aber zu stärkeren Nebenwirkungen als das Placebo. Damit gilt einmal mehr ein Alzheimermedikament als nicht ausreichend wirksam, zumindest nach Ausbruch der Krankheit. Grundsätzlich stehen allerdings BACE-1-Hemmer weiterhin im Fokus der Forschung, eventuell aber eher als Mittel bei frühesten Anzeichen einer sich entwickelnden Alzheimererkrankung.

Referenzen:

Egan MF, Kost J, Tariot PN, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1691-1703. doi:10.1056/NEJMoa1706441.