

RAGE-Hemmer derzeit in klinischer Studie der Phase 3: Warum es Grund zur Hoffnung gibt

Datum: 20.07.2018

Original Titel:

Development of Azeliragon, an Oral Small Molecule Antagonist of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts, for the Potential Slowing of Loss of Cognition in Mild Alzheimer's Disease

Fazit: die klinische Studie der Phase 2b mit der Substanz Azeliragon (TTP488), einem sogenannten ein RAGE-Hemmer zur Behandlung der Alzheimerdemenz, schloss vielversprechend ab. Derzeit läuft eine Phase 3-Studie, deren Ergebnisse abzuwarten bleiben. Andere Wirkstoffe sind bereits in fortgeschrittenen klinischen Studien an der Realität der Alzheimerdemenz gescheitert - es bleibt zu hoffen, dass sich der RAGE-Hemmer hier vielseitiger, effektiver und wirksamer zeigt.

Seit der Zulassung von Memantin im Jahr 2003 gab es keine neue Behandlung gegen die Alzheimerdemenz, die über frühe klinische Studien hinausgingen. Allerdings besteht großer Bedarf an Behandlungen, die den wachsenden Zahlen von Betroffenen helfen können, ihre Erkrankung zu verlangsamen. Eine Substanz, die derzeit erforscht wird, ist ein Medikament, das auf einen speziellen Rezeptor im Gehirn einwirkt: den *receptor for advanced glycation endproducts* (RAGE). RAGE scheint eng mit der Entwicklung der Alzheimerdemenz zusammenzuhängen - mit dem Transport und Herstellung von Betaamyloid, mit entzündlichen Prozessen der Nervenzellen, mit Auffälligkeiten der Tau-Phosphorylierung (Tau ist ein am Aufbau der inneren Stützstruktur von Zellen beteiligtes Eiweiß) und mit Veränderungen der Blutgefäßfunktionen, wie sie bei dieser schweren neurodegenerativen Erkrankung auftreten.

Vielseitig in Alzheimerdemenz involviertes Enzym als Ansatzpunkt für RAGE-Hemmer

Es liegt also nahe, dass ein RAGE-Hemmer zur Behandlung der Alzheimerdemenz beitragen könnte. Eine solche Substanz ist Azeliragon (TTP488), ein oral einzunehmendes kleines Molekül, das an das RAGE-Enzym bindet und so seine Funktion stört. Studien im Tiermodell zeigten, dass Azeliragon die Menge an Betaamyloid-Plaques im Gehirn der erkrankten Tiere senken konnte. Auch die Gesamtmenge an Betaamyloid nahm im Gehirn messbar ab und stieg stattdessen im Blutplasma an - RAGE konnte also nicht mehr seine Betaamyloid-Transportfunktion ausüben. Auch ein Vorläufereiweiß des Betaamyloid wurde seltener in den schädlichen Baustein der Alzheimerplaques umgebaut: RAGE aktiviert eigentlich das Enzym Beta-Sekretase, das diesen Umbau vornimmt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Mittel eine Abnahme der entzündungsfördernden Zytokine bewirkte, also vermutlich auch den nervenentzündlichen Prozessen entgegenwirkte. Bei den untersuchten Tieren konnte eine Verlangsamung des Krankheitsfortgangs (verlangsamter Abbau der Denkleistung) bei gleichzeitig verbessertem Blutfluss im Gehirn demonstriert werden. Andere Medikamentenentwicklungen mit vielversprechenden Ergebnissen im Tiermodell scheiterten allerdings bei den ersten klinischen Tests mit menschlichen Patienten.

Könnte der RAGE-Hemmer Azeliragon auch bei erkrankten Menschen wirken?

Die Tierstudien zeigten, dass eine Konzentration von 6 ng/ml (im Blutplasma) mit der niedrigsten wirksamen Dosis von Azeliragon (0,3 mg/kg) erreicht wurde. Diese Werte wurden anschließend als Zielwerte klinischer Studien genommen. Nach einer ersten grundlegenden Verträglichkeitsstudie wurden 399 Alzheimerpatienten mit milder bis moderat ausgeprägten Krankheitsstadien in einer klinischen Studie der Phase 2b über 18 Monate mit Azeliragon (in Dosierung von 5 oder 20 mg pro Tag) behandelt. Die Behandlung erfolgte zusätzlich zur Standardbehandlung mit Cholinesterase-Hemmern (z. B. Rivastigmin), teils auch mit gleichzeitig eingenommenem Memantin. Ziel der Studie war es, die Einbußen in der Denkleistung, im Vergleich zum Studienbeginn vor der Behandlung, zu verlangsamen. Die höhere Dosis von 20 mg Azeliragon zeigte sich nicht gut verträglich. Dieser Teil der Behandlungsstudie wurde daher vorzeitig abgebrochen und nur der Teil mit der niedrigeren Dosis fortgeführt, die gut verträglich war. Die Studie wurde im Detail 2014 von Galasko und Kollegen in der medizinwissenschaftlichen Zeitschrift *Neurology* veröffentlicht.

Klinische Studie der Phase 2b zeigte einen verzögerten Abbau der Denkleistung beim Patienten

Die Untersuchung ergab, dass laut der ADAS-cog-Skala Patienten mit Azeliragon zum Studienende gegenüber scheinbehandelten Patienten eine bessere Denkleistung zeigten (Vorteil von 3,1 Punkten). Der Abbau der Denkleistung war noch deutlicher verlangsamt, wenn eine Untergruppe der Patienten mit noch milder Alzheimerdemenz (MMST 21-26 Punkte) betrachtet wurde: in ADAS-cog-Skala standen diese Patienten um 4 Punkte besser da, nachdem sie mit Azeliragon behandelt worden waren, als die Vergleichsgruppe mit Placebo. Azeliragon in einer Dosierung von 5 mg/Tag verzögerte damit messbar den Abbau der Denkleistung.

Klinische Studien bis Phase 2b zeigen Verträglichkeit und erste Anzeichen von Wirksamkeit bei aktiver Alzheimerdemenz

Fazit: die klinische Studie der Phase 2b mit der Substanz Azeliragon (TTP488), einem sogenannten ein RAGE-Hemmer zur Behandlung der Alzheimerdemenz, schloss vielversprechend ab. Derzeit läuft eine Phase 3-Studie, deren Ergebnisse abzuwarten bleiben. Andere Wirkstoffe sind bereits in fortgeschrittenen klinischen Studien an der Realität der Alzheimerdemenz gescheitert - es bleibt zu hoffen, dass sich der RAGE-Hemmer hier vielseitiger, effektiver und wirksamer zeigt.

Referenzen:

Burstein AH, Sabbagh M, Andrews R, et al. Development of Azeliragon, an Oral Small Molecule Antagonist of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts, for the Potential Slowing of Loss of Cognition in Mild Alzheimer's Disease. *J Prev Alz Dis.* 2018;55(22):149-154. doi:10.14283/jpad.2018.18.