

Punkten und in der Placebo-Gruppe bei 97,7 Punkten. Nach den fünf Wochen zeigte die Wirkstoffkombination eine Senkung des Scores um 21,2 Punkte, während es bei Placebo 11,6 Punkte waren. Damit zeigt sich ein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt, der einer Effektstärke (Cohen's *d*) von 0,61 entspricht. Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte zeigte Xanomelin-Trospium eine Überlegenheit gegenüber Placebo (Tab. 2).

Mindestens ein unerwünschtes Ereignis trat in der Verum-Gruppe bei 75 % der Patienten auf und in der Placebo-Gruppe bei 58 %. Die häufigste Nebenwirkung war Obstipation mit 21 % und 10 %, gefolgt von Dyspepsie (19 % und 8 %), Kopfschmerzen (14 % und 12 %), Übelkeit (19 % und 6 %), Erbrechen (14 % und 1 %) und erhöhtem Blutdruck (10 % und 1 %). Die meisten Nebenwirkungen traten dabei in den ersten zwei bis drei Wochen der Behandlung auf und nahmen zum Ende des Untersuchungszeitraums wieder ab.

Fazit der Autoren

In der Studie zeigte Xanomelin-Trospium gegenüber Placebo eine signifikante

Tab. 2. Ergebnisse von EMERGENT-2 mittels mITT [nach Kaul et al.]

	Xanomelin-Trospium (n = 117)	Placebo (n = 119)	Unterschied (95%-KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt				
PANSS-Score	-21,2 (1,7 %)	-11,6 (1,6 %)	-9,6 (-13,9 bis -5,2)	< 0,0001
Sekundärer Endpunkt				
PANSS-Positiv-Subscore	-6,8 (0,5 %)	-3,9 (0,5 %)	-2,9 (-4,3 bis -1,5)	< 0,0001
PANSS-Negativ-Subscore	-3,4 (0,5 %)	-1,6 (0,5 %)	-1,8 (-3,1 bis -0,5)	0,0055
PANSS-Marder-Negativfaktor-Score	-4,2 (0,2 %)	-2,0 (0,5 %)	-2,2 (-3,6 bis -0,8)	0,0022
CGI-S-Score	-1,2 (0,1)	-0,7 (0,1 %)	-0,6 (-0,9 bis -0,3)	< 0,0001
PANSS-Responder	51/93 (55 %)	28/99 (28 %)	27 % (13 bis 39)	< 0,0001

mITT: modified intention-to-treat; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; CGI-S: Clinical Global Impression-Severity; KI: Konfidenzintervall

Verbesserung der Positiv- und Negativsymptome bei den Patienten mit akuter Psychose. Typische Nebenwirkungen zugelassener Antipsychotika traten unter der Therapie mit Xanomelin-Trospium nicht auf. Laut den Autoren hat Xanomelin-Trospium damit das Potenzial, der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse in der Behandlung der Schizophrenie zu sein. Zur Bestätigung dieser These müssen die Ergebnisse der gleichartigen Studie EMERGENT-3 und der offenen EMERGENT-4 und -5 (Therapiedauer bis 52 Wochen) sowie der ARISE-Studie (Xanomelin-Trospium

als Zusatztherapie bei Menschen mit unzureichendem Ansprechen auf antipsychotische Therapie) abgewartet werden.

Quelle

Kaul I, et al. Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomelin-trospium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial. *Lancet* 2023 Dec 14;S0140-6736(23)02190-6.

Demenz



Zwei Phase-III-Studien mit Gantenerumab bei früher Alzheimer-Krankheit

Prof. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Bei Personen mit früher Alzheimer-Krankheit führte die Anwendung von Gantenerumab in zwei Placebo-kontrollierten Studien nach 116 Wochen zu einer geringeren Amyloid-Plaques-Belastung als Placebo, war aber nicht mit einem signifikant langsameren, klinischen Fortschreiten der Erkrankung verbunden.

Monoklonale Antikörper, die gegen Amyloid-beta (Aβ) gerichtet sind, haben das Potenzial, den kognitiven

und funktionellen Abbau bei Personen mit früher Alzheimer-Krankheit zu verlangsamen. Dies konnte für Lecanemab

[1] und Donanemab gezeigt werden [2, 3]. Gantenerumab ist ein subkutan verabreichter, vollständig humaner monoklonaler Anti-Aβ-IgG1-Antikörper mit höchster Affinität für aggregiertes Aβ, der hier zur Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit getestet wurde.

Studiendesign

Es wurden zwei Phase-III-Studien, GRADUATE I und GRADUATE II, an 288 Standorten in 30 Ländern durchgeführt. Aufgenommen wurden Teilnehmer im Alter von 50 bis 90 Jahren mit leichter kognitiver Beeinträchtigung oder leichter Demenz aufgrund einer Alzheimer-Krankheit und mit Nachweis von Amyloid-Plaques in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Infokasten 1. Clinical Dementia Rating Scale (CDR)

Skala zur Fremdbeurteilung des Schweregrads einer Demenz, basierend auf einem strukturierten Interview mit dem Patienten und einem „sachkundigen Informanten“ (z. B. enger Angehöriger, Pflegepersonal)

Die Domänen Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösung, Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbies sowie Körperpflege werden jeweils auf einer fünfstufigen Skala beurteilt (0 = keine Beeinträchtigung, 0,5 = fragliche, 1 = leichte, 2 = moderate, 3 = schwere Demenz).

Die Ergebnisse der sechs Domänen werden zum CDR-SB-Wert („sum of boxes“) summiert.

[<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/clinical-dementia-rating>]

oder Nachweis von Biomarkern in der Liquoruntersuchung. Die Teilnehmer wurden randomisiert und doppelblind mit Gantenerumab oder Placebo behandelt. Die Gantenerumab-Dosis wurde über 36 Wochen stufenweise von 120 mg alle vier Wochen auf 510 mg alle zwei Wochen erhöht und dann beibehalten. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Punktzahl der Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes (CDR-SB) in Woche 116. Die CDR-SB hat einen Bereich 0 bis 18, wobei höhe-

re Werte eine stärkere kognitive Beeinträchtigung bedeuten (Infokasten 1).

Ergebnisse

Insgesamt wurden 985 bzw. 980 Teilnehmer in die GRADUATE-I- und GRADUATE-II-Studien aufgenommen. Die Patienten waren im Mittel 71,7 Jahre alt und 55 % waren weiblich. 55 % hatten eine leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment [MCI]) und 45 % eine beginnende Alzheimer-Erkrankung. Der Ausgangswert der CDR-SB betrug 3,7 in der GRADUATE-I-Studie und 3,6 in der GRADUATE-II-Studie.

In Woche 116 betrug die Veränderung des CDR-SB-Werts gegenüber dem Ausgangswert in der GRADUATE-I-Studie 3,35 mit Gantenerumab und 3,65 mit Placebo. Dies entspricht einer Differenz von -0,31 mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) von -0,66 bis 0,05 ($p=0,10$). In der GRADUATE-II-Studie betrug die Veränderung des CDR-SB-Werts 2,82 mit Gantenerumab und 3,01 mit Placebo; die Differenz betrug demnach -0,19 (95 %-KI, -0,55 bis 0,17; $p=0,30$).

Die PET-bestimmte Amyloid-Konzentration im Gehirn lag zu Studienbeginn in allen Gruppen bei mehr als 90 Zentiloide (Infokasten 2). Die Gantenerumab-Behandlung führte zu einer deutlichen Senkung, während es unter Placebo zu einer weiteren Zunahme kam. In Woche 116 betrug der Unterschied zwischen der Gantenerumab-

Gruppe und der Placebo-Gruppe -66,44 (GRADUATE I) bzw. -56,46 Zentiloide (GRADUATE II). Ein Amyloid-negativer Status im PET wurde in den beiden Studien bei 28,0 % bzw. 26,8 % der Teilnehmer erreicht, die Gantenerumab erhielten. In beiden Studien hatten die Teilnehmer, die Gantenerumab erhielten, niedrigere Liquorwerte von phosphoryliertem Tau 181 und höhere Werte von A β 42 als die Teilnehmer, die Placebo erhielten. Die Anreicherung von aggregiertem Tau im PET war in beiden Gruppen ähnlich. Amyloid-bezogene bildgebende Anomalien mit Ödemen (ARIA-E) traten bei 24,9 % der Teilnehmer auf, die Gantenerumab erhielten, und symptomatische ARIA-E traten bei 5,0 % auf.

Kommentar

Es ist überraschend, dass zwei Phase-III-Studien mit Gantenerumab keinen signifikanten Nutzen zeigten, wenn man berücksichtigt, dass Gantenerumab mit Aducanumab und Lecanemab vergleichbar ist: Die drei Antikörper binden an sich überschneidende Konformationsepitope in der N-terminalen Region von A β , erkennen verschiedene Oligomere und reduzieren deutlich die Ablagerung von Amyloid-Plaques im PET. Gantenerumab hatte in der vorliegenden Studie auch positive Wirkungen auf die Biomarker der Alzheimer-Krankheit, die mit denen der anderen monoklonalen Anti-amyloid-Antikörper vergleichbar waren. Die Anwendung von Gantenerumab führte zu einer wesentlich geringeren Amyloid-Belastung in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als Placebo sowie zu einer geringeren Anhäufung von phosphoryliertem Tau, Gesamt-Tau und Neurogranin im Plasma und im Liquor.

Die Bewertung des primären Endpunkts der CDR-SB-Skala in Woche 116 ergab allerdings nur einen Unterschied zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe von -0,31 Punkten und -0,19 Punkten in den beiden Studien, wobei diese Ergebnisse nicht signi-

Infokasten 2. Zentiloide

Ergebnis eines Verfahrens zur Standardisierung der Werte, die bei der Messung von Amyloid-Plaques im Gehirn mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gewonnen werden. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Labore zu verbessern, wurde eine Standardisierung auf sogenannte Zentiloide entwickelt. Dabei wird der Amyloidmesswert bezogen auf Standardmesswerte bei jungen Kontrollpersonen (0 Zentiloide) und typischen Alzheimer-Erkrankten (100 Zentiloide) ausgedrückt.

[Klunk WE et al. The Centiloid Project: Standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement* 2015;11:1–15.e4.]

fikant waren. Nimmt man beide Studien zusammen mit 1965 Teilnehmern, wäre der Unterschied zwischen den Gruppen für den primären Endpunkt möglicherweise statistisch signifikant geworden [4]. Es ist bisher unmöglich zu erklären, warum monoklonale Antikörper mit einem identischen Angriffspunkt unterschiedliche Ergebnisse auf die klinische Entwicklung zur Alzheimer-Demenz erbringen.

Quelle

Bateman RJ, et al. Two phase 3 trials of gantenerumab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023;389:1862–76.

Literatur

1. van Dyck CH, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023;388:921. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
2. Sims JR, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:512–27. doi: 10.1001/jama.2023.13239.

3. Söderberg L, et al. Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab – Binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2023;20:195–206. doi: 10.1007/s13311-022-01308-6.
4. Schneider L. What the gantenerumab trials teach us about Alzheimer's treatment. *N Engl J Med* 2023;389:1918–20.

ADHS im Erwachsenenalter

Multimodale Therapie und deren praktische Umsetzung

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

Erwachsene mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) sind zum einen durch die Kernsymptome und zum anderen durch häufige koexistierende, psychische Störungen in mehreren Lebensbereichen beeinträchtigt. Eine leitliniengerechte Behandlung setzt auf die Linderung der Kernsymptome durch eine Pharmakotherapie, eingebettet in ein Gesamtkonzept mit Psychoedukation, Psychotherapie und weiteren psychosozialen Maßnahmen. Die Optionen wurden bei einem von Medice veranstalteten Symposium im Rahmen des DGPPN-Kongresses 2023 diskutiert.

ADHS zeichnet sich durch eine komplexe Symptomatik aus, die bei einem Großteil der betroffenen Kinder und Jugendlichen bis ins Erwachsenenalter persistiert [1]. Nach der aktuell gültigen S3-Leitlinie von 2017 basiert das Management der ADHS auf einem individualisierten, multimodalen therapeutischen Gesamtkonzept – unter Berücksichtigung der Symptomschwere, Komorbiditäten und Präferenzen der Betroffenen [1]. Eine medikamentöse Therapie sollte von psychoedukativen, psychotherapeutischen und psychosozialen Maßnahmen flankiert werden. Neben dem Zulassungsstatus sind die erwünschte Wirkdauer, das zu erwartende Wirkprofil und das Nebenwirkungsprofil wesentliche Kriterien für die Wahl der medikamentösen Therapie

[1]. Bei Erwachsenen mit ADHS sollen initial Stimulanzien, wie Methylphenidat (MPH), oder Atomoxetin eingesetzt werden.

Individuelle Dosisanpassung passend zur Lebenssituation

Mit retardiertem MPH (Medikinet® adult) steht eine speziell für die adulte ADHS zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die bereits in niedrigen Dosisbereichen zu einer über bis zu 16 Stunden anhaltenden Symptomlinderung führen kann [2]. Das MPH-Präparat ist in sieben verschiedenen Dosisstärken (5, 10, 20, 30, 40, 50 und 60 mg) erhältlich, was die individuelle Dosisfindung erleichtert. Es besteht jeweils zur Hälfte aus schnell und verzögert freizusetzendem Wirkstoff [2]. Durch die Möglich-

keit zur zweimal täglichen Einnahme ermöglicht es den Patienten ein hohe Flexibilität im Alltag. Nach optimaler medikamentöser Einstellung des Vormittags kann der Patient bei Bedarf mit oder nach dem Mittagessen eine zweite Kapsel (gegebenenfalls in einer niedrigeren Wirkstärke) einnehmen, um auch am Nachmittag von der Symptomreduktion zu profitieren. „Wichtig ist, dem Patienten zu erklären, dass das Präparat gezielt eingenommen werden kann, um eine verbesserte Fokussierungsfähigkeit des Gehirns zu erreichen“, erläuterte Dr. Carolin Zimmermann, München. Seit Kurzem ist MPH auch als Matrixtablette (Kinecteen®) mit 25 % schnell und 75 % verzögert freigesetztem Wirkstoff zur Initialtherapie von Erwachsenen mit ADHS zugelassen [3]. Die Matrixtablette löst sich langsam auf, was nach morgendlicher Einnahme eine über 10 bis 12 Stunden anhaltende Symptomkontrolle ermöglicht [3].

Schnell freisetzende MPH-Präparate sind für Erwachsene nicht zugelassen, unterstrich die Nervenärztin. Retardiertes MPH werde von ihren Patienten im Allgemeinen gut vertragen. Bei Appetitstörungen sei es ratsam, vor der Arzneimittelaufnahme zu essen. Schlafstörungen lassen sich durch die Einnahme retardierter MPH-Präparate in der ersten Tageshälfte weitgehend verhindern. Im Falle eines Blutdruckanstiegs sei eine Dosisreduktion und gegebenenfalls eine antihypertensive Behandlung in Erwägung zu ziehen.