

Ergebnisse

In die Studie wurden 1454 Patienten aufgenommen und 1:1:1 randomisiert. Sie waren im Mittel 71 Jahre alt. Der mittlere CDR-SB-Score bei Studieneinschluss betrug 2,65. Die Studie wurde abgebrochen, nachdem 704 Patienten die 104 Wochen der Studienzeit abgeschlossen hatten. Die geschätzte mittlere Veränderung von der Basislinie bis zur Woche 104 im CDR-SB-Score betrug

- 1,65 in der 12-mg-Gruppe
- 2,02 in der 40-mg-Gruppe
- 1,58 in der Placebo-Gruppe
- $p=0,67$ für den Vergleich zwischen der 12-mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe und $p=0,01$ für den Vergleich zwischen der 40-mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe

Dies bedeutete ein signifikant schlechteres Ergebnis in der Gruppe mit der 40-mg-Dosis als in der Placebo-Gruppe. Die geschätzte Häufigkeit des Fortschreitens der Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit betrug 24,5, 25,5 und 19,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre in der 12-mg-Gruppe, der 40-mg-Gruppe und der

Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio für 40 mg vs. Placebo 1,38; 97,5%-Konfidenzintervall 1,07–1,79) zugunsten von Placebo. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren in den Verubecestat-Gruppen häufiger als in der Placebo-Gruppe.



Kommentar

Die hier vorliegende Studie reiht sich in die lange Liste der Studien ein, die bisher bei der Alzheimer-Erkrankung durchgeführt wurden und die alle negativ waren. Ursprünglich wurden neue Medikamente mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen beim Vorbild der Erkrankung untersucht und es zeigte sich, dass diese Medikamente alle unwirksam waren. Dies liegt entweder an einem verfehlten Behandlungskonzept oder daran, dass die Krankheit im fortgeschrittenen Stadium einer Therapie nicht mehr zugänglich ist. Daher war es vernünftig, einen Ansatz zu untersuchen, bei dem Patienten im Prodromalstadium der Erkrankung eingeschlossen und behandelt werden. Die Einschlusskri-

terien hier waren kognitive Störungen und eine erhöhte kortikale Ablagerung von Beta-Amyloid im Amyloid-PET. Die Studie war ebenfalls negativ und wurde deshalb vorzeitig abgebrochen. In der Unterstudie mit Positronenemissionstomographie nahm die Konzentration von Beta-Amyloid im Cortex unter Placebo zu und unter Verubecestat ab. Der Unterschied erreichte allerdings kein Signifikanzniveau. Erwartungsgemäß waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Verubecestat häufiger. Dies hat allerdings keine Bedeutung, da die Substanz sicher in weiteren Studien nicht mehr eingesetzt wird.

Quelle

Egan MF, et al. Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2019;380:1408–20.

Literatur

1. Egan MF, et al. Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2018;378:1691–703.

Morbus Huntington



Hat die Therapie mit Antisense-Oligonukleotiden eine Zukunft?

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

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-I-IIa-Studie wurde die intrathekale Gabe eines Antisense-Oligonukleotids gegen Huntingtin-Messenger-RNA gut vertragen. Es kommt zu einer dosisabhängigen Reduktion der Konzentration des mutierten Huntingtins im Liquor.

Die Huntington-Erkrankung ist eine schwere, autosomal dominante, neurodegenerative Erkrankung

des Gehirns, die mit choreatiformen Bewegungsstörungen, progredienten kognitiven Einschränkungen bis

zur Demenz und psychologischen und psychiatrischen Auffälligkeiten wie Depressionen, Psychosen oder Störungen der Impulskontrolle einhergeht. Im Jahr 1983 wurde das entsprechende Gen auf dem Chromosom 4 identifiziert. In der Folgezeit stellte sich heraus, dass es sich bei dieser Erkrankung um eine CAG-Trinukleotid-Repeat-Expansion im Huntington-Gen handelt. Dieses Gen kodiert das Huntingtin-Protein (HTT). Der Gendefekt führt zur Produktion eines mutierten Proteins und zum Untergang von Neuronen und letztendlich zum Tod. Bisher gibt es keine kausale Therapie dieser Erkrankung. Eine Reihe von neurologischen Erkrankungen wird in der Zwischenzeit erfolgreich mit Antisense-Oligonukleotiden behandelt. Eine Arbeits-

Tab. 1. Studiendesign [Tabrizi et al. 2019]

Erkrankung	Morbus Huntington
Studienziel	Dosisfindung für das Antisense-Oligonukleotid HTT _{RX}
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Phase I/IIa
Patienten	46
Intervention	■ 10, 30, 60, 90 oder 120 mg HTT _{RX} ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Sicherheit der Therapie
Sponsor	Ionis Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT 02519036 (ClinicalTrials.gov)

gruppe am Queens Square Institute of Neurology in London hat jetzt ein Antisense-Oligonukleotid entwickelt, das die HTT-Messenger-RNA hemmt und auf diese Weise die Konzentration von mutiertem Huntingtin-Protein reduziert.

Methodik

Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde Dosisfindungsstudie, in die erwachsene Patienten mit beginnender Huntington-Erkrankung eingeschlossen wurden (Tab. 1).

Die Patienten wurden im Verhältnis 3:1 randomisiert und erhielten entweder das Antisense-Oligonukleotid (HTT_{RX}) oder Placebo. Die Gabe erfolgte in Dosierungen von 10, 30, 60, 90 oder 120 mg als intrathekale Bolusgabe alle vier Wochen über vier Monate. Die Substanz wurde in fünf verschiedenen Dosierungen untersucht und mit Placebo verglichen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Sicherheit der Therapie. Der sekundäre Endpunkt war die Pharmakokinetik von HTT_{RX} im Liquor. Außerdem wurden die Konzentrationen des mutierten Huntingtin im Liquor untersucht.

Ergebnisse

Die Studie schloss 46 Patienten ein. Die Patienten waren im Mittel 49 Jahre alt und die Zahl der CAG-Repeats betrug im Mittel 44. Während der Studie gab es keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Behandlung mit den Antisense-Oligonukleotiden führte zu einer dosisabhängigen Reduktion der Konzentrationen des mutierten Huntingtins im Liquor. Die Reduktion betrug 10 % in der Placebo-Gruppe und zwischen 20 und

42 % bei den Dosierungen zwischen 10 mg und 120 mg.



Kommentar

Die vorliegende Studie könnte einen Durchbruch in der Therapie der Huntington-Erkrankung darstellen. Ob das Therapiekonzept tatsächlich trägt, wird im Moment in einer größeren Phase-III-Studie untersucht, in die 660 Patienten mit Morbus Huntington eingeschlossen und über zwei Jahre behandelt werden sollen. Erst wenn die Ergebnisse dieser Studie vorliegen, kann entschieden werden, ob es sich bei dem hier vorgestellten Therapieansatz um eine wirksame Behandlung dieser schwerwiegenden neurodegenerativen Erkrankung handelt.

Quelle

Tabrizi SJ, et al. Targeting Huntingtin expression in patients with Huntington's disease. *N Engl J Med* 2019;380:2307-16.

Akute Migräneattacken

Der orale CGRP-Antagonist Rimegepant

Dr. Sabine Fischer, Stuttgart

Dem Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) wird eine zentrale Rolle bei der Pathogenese von Migräneattacken zugeschrieben. In der vorliegenden Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass der oral verabreichte niedermolekulare CGRP-Antagonist Rimegepant bezüglich der Schmerzlinderung Placebo überlegen ist.

Migräne ist eine häufige chronische neurologische Erkrankung,

von der weltweit fast eine Milliarde Menschen betroffen sind. Serotonin-

5-HT_{1B}- und -5-HT_{1D}-Rezeptoragonisten (Triptane) sind seit Jahrzehnten die am häufigsten verschriebenen Medikamente zur Behandlung akuter Migräneattacken. Jedoch kommt es bei einigen Patienten zum Therapieversagen. Darüber hinaus sind Triptane aufgrund ihrer vasokonstriktorisches Wirkung bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen riskant. CGRP-Antagonisten könnten diesen Patienten von Nutzen sein. Die aktuelle Phase-III-Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit des CGRP-Antagonisten Rimegepant (bei einer oralen