Randomisierte placebokontrollierte Studie bei Morbus Huntington

Modifiziertes Tetrabenazin verbessert Chorea

Fragestellung: Ziel der vorliegenden Studie war es, die Effizienz und Sicherheit von Deutetrabenazin zur Behandlung der Chorea bei Morbus Huntington zu untersuchen.

Hintergrund: Deutetrabenazin ist ein neues Molekül, das durch Hinzufügen des Isotops Deuterium anstelle von Wasserstoff bei Tetrabenazin entsteht. Durch diese Modifikation wird der CYP2D6-Metabolismus abgeschwächt und dadurch eine verlängerte Halbwertszeit des Medikaments erreicht.

Patienten und Methodik: In die randomisierte Doppelblindstudie wurden insgesamt 90 Patienten mit Morbus Huntington aufgenommen. Kriterium für den Einschluss in die Studie war ein Mindestwert von 8 Punkten auf der Chorea-Subskala der „Unified Huntington’s Disease Rating Scale“ (UHDRS) zu Studienbeginn. In dieser Subskala wird die Chorea-Ausprägung in sieben Körperregionen (Gesicht, oro-bukko-

lingual, Rumpf und die vier Extremitäten) mit 0 (keine Chorea) bis 4 Punkten (maximale Chorea; 0 bis 28 mögliche Punkte insgesamt) bewertet.

Huntington Study Group, Frank S, Testa CM, Stämmler D et al. Effect of deutetrabenazine on Chorea among patients with Huntington disease: A randomized clinical trial. JAMA 2016; 316: 40–50

wertet. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert entweder mit Placebo oder mit Deutetrabenazin behandelt. Primärer Studienendpunkt der Studie war eine Veränderung in der UHDRS nach neun und nach zwölf Wochen Behandlungsdauer. Sekundäre Endpunkte waren die Anteile von Patienten, die eine Veränderung in Skalen zum klinischen Gesamteindruck (PGIC und CGIC), in einer Skala zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) und im Berg-Balancetest zeigten.

Ergebnisse: Der Mittelwert in der Chorea-Skala verbesserte sich in der Behandlungsgruppe von 12,1 auf 7,7 und in der Placebo-Gruppe von 13,2 auf 11,3. Dies entspricht einer signifikanten Verbesserung von 4,4 versus 1,9 Punkten (entspricht 2,5 Punkten, $p < 0,001$). Auch in den sekundären Endpunkten zeigte sich mit Ausnahme des Balancetests eine signifikante Verbesserung. Die Nebenwirkungen waren in der Placebo- und Verumgruppe vergleichbar. Dies galt insbesondere auch für Depression, Ängstlichkeit und Akathisie.

Schlussfolgerungen: Deutetrabenazin führt im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung der motorischen Symptomatik bei Patienten mit einer Chorea bei Morbus Huntington. Weitere Studien sind notwendig, um die klinische Relevanz dieses Ergebnisses zu belegen.

– Kommentar von Carsten Saft, Bochum

Abwarten, ob die niedrige Dosis im Alltag wirklich ausreichend ist

Tetrabenazin als ein Medikament, das den vesikulären Monoamin-2-Transporter (VMAT2) hemmt und damit präsynaptisch antidopaminerg wirkt, und Tiaprid, das vorwiegend D2-/D3-Rezeptor antagonistisch und damit postsynaptisch wirksam ist, stellen im Moment die beiden Hauptmedikamente zur Behandlung der Chorea dar. Da beide Medikamente antidopaminerg wirksam sind, kann es dosisabhängig neben unter anderem sedierenden insbesondere auch zu extrapyramidalen Nebenwirkungen kommen, wie beispielsweise ein Parkinsonoid oder eine Akathisie. Zusätzlich stellt die Entwicklung einer Depression eine klinisch relevante mögliche Nebenwirkung von Tetrabenazin dar; eine Depression ist dementsprechend eine Kontraindikation zur Behandlung mit Tetrabenazin.

Es wird empfohlen für die Chorea-Behandlung eine möglichst niedrige Dosis der Medikamente zur Reduktion alltagsrelevanter Hyperkinesen anzustreben und nicht etwa eine vollständige Unterdrückung der Chorea, da diese von vielen Huntington-Patienten nicht als störend wahrgenommen wird. Die Verteilung auf drei bis vier Einzeldosen, gegebenenfalls mit Gabe der größten Einzeldosis zur Nacht, kann bei sedierenden Nebenwirkungen sinnvoll sein. Bei stark ausgeprägten Hyperkinesen hingegen kann die Kombination der beiden Medikamente hilfreich sein.

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie interessant, insbesondere da sich eine vergleichbare Häufigkeit von Nebenwirkungen in der Placebo- und Verumgruppe fand. Da sich der grundsätzliche Wirkmechanismus durch die Modifikation mit Deuterium aber nicht verändert haben wird, dürften die geringen Nebenwirkungen in der Studie in erster Linie durch die nur niedrigen Dosierungen bedingt sein (im Mittel 39,7 mg). Ob diese Dosierung allerdings zur Behandlung im klinischen Alltag ausreichend ist, muss abgewartet werden, sofern eine Zulassung erfolgt. Zwar zeigte sich in einer früheren Studie auch eine gute Verträglichkeit nach Umstellung von Tetrabenazin auf Deutetrabenazin (ARC-HD), jedoch liegt keine Studie zum direkten Vergleich der beiden Substanzen vor.

Prof. Dr. med. Carsten Saft, Bochum

Huntington-Zentrum NRW, Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital
E-Mail: carsten.saft@rub.de