Kreatin bei Morbus Huntington

Funktionelle Verschlechterung nicht verzögert

Fragestellung: Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob die Hochdosisbehandlung mit Kreatin die Krankheitsprogression bei Morbus Huntington verlangsamen kann.

Hintergrund: Experimentelle Daten deuten auf einen gestörten Energiestoffwechsel bei Morbus Huntington hin. Kreatin ist ein Nahrungsergänzungsmittel, das in Phosphokreatin umgewandelt als hochenergetische Phosphatquelle wirken soll. Kreatin zeigte positive Effekte in experimentellen Modellen der Erkrankung. Die CREST-HD-Studie hatte gezeigt, dass die Einnahme von Kreatin 8 g/Tag signifikant den 8-Hydroxy-2-Desoxyguanosin(8OH2'dG)-Spiegel reduziert. 8OH2'G ist ein Marker für oxidative DNA-Schäden. In einer weiteren Studie mit Einnahme von Kreatin 35 g/Tag konnte bei prämanifesten Huntington-Mutationsträgern eine reduzierte Hirnatrophie im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. In der jetzt publizierten Studie sollte untersucht werden, ob durch Kreatin eine Verlangsamung der progressiven funktionellen Verschlechterung bei früh erkrankten Huntington-Patienten erreicht werden kann. Eine 25%ige Verlangsamung in der Skala für die Gesamtfunktionalität (Total Functional Capacity, TFC) wurde als klinisch signifikant angesehen.

Hersch SM, Schifitto G, Oakes D et al. Huntington Study Group CREST-E Investigators and Coordinators. The CREST-E study of creatine for Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2017; 89: 594–601

Patienten und Methodik: Von den initial geplanten 650 Teilnehmern waren zum Zeitpunkt einer ersten Zwischenanalyse 553 randomisiert (275 dosiert bis maximal 40 g Kreatin und 278 Placebo). Von 151 Teilnehmern, die eine Behandlung über 36 Monate beendet hatten, stimmten 110 zu, an einer Folgeuntersuchung über zwölf Monate teilzunehmen. Primärer Endpunkt war ein Unterschied in der TFC-Skala.

Ergebnisse: Die Ergebnisse in der TFC-Skala verschlechterten sich um 0,82 Punkte pro Jahr in der Kreatin-Gruppe und um 0,70 Punkte pro Jahr in der Kontrollgruppe. Der Rückgang in der TFC-Skala war im Laufe der Zeit fast linear in beiden Gruppen, außer für den längsten Follow-up-Zeitpunkt. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich ein negativer Effekt der Kreatin-Behandlung für Frauen, ein positiver Trend für Männer. Von den 41 sekundären Endpunkten zeigte keiner einen nominal signifikanten Gruppenunterschied. Der Gesamt-Motor-Score und der maximale Chorea-Score zeigten ein ähnliches Muster wie der TFC-Score, mit etwas größerer Verschlechterung für die Kreatin-Gruppe. In der Kontrollgruppe traten mehr schwere Nebenwirkungen auf, in der Verumgruppe mehr gastrointestinale Nebenwirkungen und eine vorübergehende Kreatinin- und CK-Erhöhung.

Schlussfolgerung: Die Daten rechtfertigen nicht den Einsatz von Kreatin zur Behandlung der funktionellen Verschlechterung bei Morbus Huntington.

– **Kommentar** von Carsten Saft, Bochum

Auch die dauerhafte Kreatin-Einnahme scheint leider nicht sinnvoll

Dies ist die zweite große Studie, mit sicherlich ausreichender Power und Studiendauer, in der ein Einfluss auf den Krankheitsverlauf durch die Einnahme von Nahrungsergänzungssubstanzen wie Kreatin oder Coenzym Q10 leider nicht bestätigt werden konnte [1]. Es muss offen bleiben, ob Kreatin unter Umständen in prodromalen Stadien der Erkrankung hilfreich sein könnte, jedoch gibt es auch Arbeiten, die sogar einen möglicherweise negativen Effekt einer höheren mitochondrialen Aktivität durch die vermehrte Freisetzung von Sauerstoffradikalen diskutieren [2]. Zusammenfassend erscheint damit die weitere Einnahme von Kreatin- oder Coenzym-Q10-Präparaten unter der Vorstellung eines neuroprotektiven Effekts nicht sinnvoll.

Zum besseren Verständnis der Pathophysiologie und des Krankheitsverlaufs rekrutiert derzeit eine große, globale Beobachtungsstudie (<https://www.enroll-hd.org/>). In verschiedenen Studien werden andere, potenziell protektive Ansätze zur Behandlung der Huntington-Erkrankung untersucht, unter anderem auch ein erster „Gen-Silencing“-Ansatz mithilfe eines Antisense-Oligonukleotid(ASO)-Präparates. Eine weitere ASO-Studie mit Allel-selektivem Ansatz wurde soeben

angekündigt. Die Vorstellung von Huntington-Patienten an einem Zentrum (siehe Enroll-HD Homepage) wird daher empfohlen. Informationen für Ihre Patienten zum gegenwärtigen Stand der Forschung gibt es unter: <https://de.hdbuzz.net/>

Referenzen

1. McGarry A et al. *Neurology* 2017; 88: 152–9
2. Arning L et al. *J Mol Med* 2010; 88: 431–6

Prof. Dr. med. Carsten Saft, Bochum

Huntington-Zentrum NRW, Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital
E-Mail: Carsten.Saft@ruhr-uni-bochum.de