

Kausale Therapie der Huntington-Erkrankung?

Mutiertes Huntingtin im Fokus

Fragestellung: Führt die intrathekale Gabe eines Antisense-Oligonukleotids, das die Huntingtin messenger RNA inhibiert, zu einer Reduktion des mutanten Huntingtins?

Hintergrund: Der Aufbau eines weltweiten Netzwerks zur Registrierung von Huntington-Patienten ist in den letzten 15 Jahren vorangetrieben worden. Daher besteht jetzt die Möglichkeit neuartiger Therapieformen, hier die Reduktion des toxischen Huntingtins, bei der Huntington-Erkrankung systematisch zu erproben.

Patienten und Methodik: Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Phase-I/IIa-Studie, die Erwachsene mit früher Huntington-Erkrankung einschloss. Dabei wurden multiple Dosissteigerungen vorgenommen und das Medikament intrathekal alle vier Wochen mit vier Dosen appliziert. Der primäre Endpunkt war die Sicherheit der Substanz, der sekundäre Endpunkt die Pharmakokinetik des Huntingtins im Liquor.

Ergebnisse: 34 Patienten erhielten unterschiedliche Dosen des Antisense Oligonukleotids und zwölf Patienten erhielten Placebo. Es traten keine schweren Nebenwirkungen auf. Die Behandlung mit Antisense-Oligonukleotiden führte zu einer dosisabhängigen Reduktion der Konzentration des mutanten Huntingtins im Liquor. Diese betrug je nach Dosis (10–120 mg) zwischen 20 % und 42 %.

Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB et al. Targeting huntingtin expression in patients with Huntington's disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2307–16

Schlussfolgerung: Diese interessante, möglicherweise zukunftsweisende Therapie war nicht mit Nebenwirkungen verknüpft. Wichtig ist, dass eine dosisabhängige Reduktion der Konzentration des mutanten Huntingtins aufgetreten ist.

– **Kommentar** von Albert Ludolph, Ulm

Erfolg versprechender Ansatz

Diese Studie zeigt aus meiner Sicht zweierlei: Einerseits die Wichtigkeit der internationalen Zusammenarbeit bei seltenen Erkrankungen wie der Chorea Huntington. Dies ist der Huntington Community über 15 Jahre in hervorragender und vorbildlicher Weise gelungen. Es ist kein Problem mehr, eine ausgewählte Kohorte von Patienten zusammenzustellen, hier Erwachsene zu Beginn ihrer Erkrankung, und innovative Therapieformen zu erproben. Andererseits zeigt die Studie, dass das Prinzip der Therapie mit Antisense-Oligonukleotiden wie es bei der spinalen Muskelatrophie bereits von bemerkenswerter Effektivität gekrönt ist, auch bei der Huntington-Erkrankung Erfolg verspricht.



Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph, Ulm

Ärztlicher Direktor, Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Ulm
E-Mail: albert.ludolph@rku.de

Hier steht eine Anzeige.

