

Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

## Kein Effekt von Tilavonemab bei PSP

**Fragestellung:** Ist eine passive Immunisierung mit Antikörpern gegen das Tau-Protein bei Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP) sicher und wirksam?

**Hintergrund:** Die PSP ist ein seltenes atypisches Parkinson-Syndrom mit einer Prävalenz von 1,7–2,7 pro 100.000 Personen. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine vertikale Blickparese sowie progrediente Parkinson-Symptome. Pathologisch handelt es sich um eine Tauopathie, assoziiert mit einer abnormalen Faltung und Aggregation des Tau-Proteins. Tau ist ein hochlösliches, ungefaltetes und hitzestabiles Protein, das eine wichtige Rolle beim Aufbau und bei der Stabilisierung von Mikrotubuli spielt. Es gibt sechs Isoformen von Tau, die durch alternatives Spleißen der mRNA im Gehirn entstehen. Bei der PSP findet sich insbesondere die 4R-Tau-Isoform. Derzeit steht keine adäquate symptomatische oder krankheitsmodifizierende Therapie für dieses Krankheitsbild zur Verfügung. Vor diesem Hintergrund wurde der humanisierte monoklonale Antikörper Tilavonemab entwickelt, der eine aggregierte, extrazelluläre Form von pathologischem Tau erkennt und der gegen den N-Terminus gerichtet ist.

Höglinger GU, Litvan I, Mendonca N et al. Safety and efficacy of tilavonemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2021; 20: 182–92

**Patienten und Methodik:** In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Parallelgruppenstudie der Phase II wurden 377 Personen an 66 Studienzentren mit mindestens einer Dosis Tilavonemab (2.000 mg bzw. 4.000 mg) oder Placebo behandelt. Der Behandlungszeitraum umfasste 52 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von  $\geq 40$  Jahren, die die klinischen Kriterien (NINDS-SPSP) für mögliche oder wahrscheinliche PSP erfüllten und deren Symptome weniger als fünf Jahre bestanden, die mindestens fünf Schritte mit minimaler Hilfe gehen konnten und einen zuverlässigen Studienpartner hatten. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS) vom Ausgangswert bis Woche 52.

**Ergebnisse:** Die mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 52 in der PSPRS war in allen drei Gruppen ähnlich ausgeprägt und war nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo. Die überwiegende Anzahl der Teilnehmer berichtete mindestens über ein unerwünschtes Ereignis, am häufigsten Stürze.

**Schlussfolgerungen:** Es konnte kein Unterschied auf den primären Endpunkt zwischen den beiden Behandlungsgruppen und der Placebogruppe nachgewiesen werden. Dies traf auch für die sekundären Endpunkte zu. Aufgrund der Ergebnisse wurde das Studienprogramm für PSP mit Tilavonemab inzwischen beendet.

– **Kommentar** von Richard Dodel, Essen

## Forschung zu neurodegenerativen Erkrankungen muss weiter gehen

Warum scheitern krankheitsmodifizierende Ansätze für neurodegenerative Erkrankungen oder entfalten nur geringe klinische Effekte, wie es bei den Antikörpern in klinischen Studien an Patienten mit Alzheimer-Demenz beobachtet wurde? Gründe hierfür wurden bereits ausgiebig vor etwa zehn Jahren, nach den ersten gescheiterten krankheitsmodifizierenden Studien, diskutiert:

- ▶ Sind die präklinischen Modelle den Krankheitsbildern nicht angemessen?
- ▶ Behandeln wir die falsche Studienpopulation?
- ▶ Sind die gewählten Studiendesigns nicht adäquat für neurodegenerative Erkrankungen?
- ▶ Ist die den Ansätzen zugrundeliegende Amyloid-Hypothese falsch?
- ▶ Müssen verschiedene Pathways behandelt werden?
- ▶ Handelt es sich um solche komplexen Erkrankungen, dass sie nicht mit einem therapeutischen Ziel behandelt werden können?

Derzeit fokussieren die Studien auf Punkt 2, basierend auf einem hypothetischen Modell des Biomarkernachweises bereits Jahre vor dem Ausbruch der klinischen Symptomatik. Sind wir mit dem Einsatz in frühen Stadien der klinischen Symptomatik immer noch zu spät, um in den determinierenden Krank-

heitsprozess eingreifen zu können, oder ist dieser Ansatz überhaupt nicht zielführend? Aufgrund der derzeit vorliegenden Studienergebnisse kann dies nicht entschieden werden.

Es muss aber nochmals betont werden, dass das Scheitern der klinischen Studien dennoch nicht umsonst war; wir haben in den letzten Jahren wesentliche Erkenntnisse über die neurodegenerativen Erkrankungen erhalten, viel über die Pathogenese, den klinischen Verlauf gelernt. Das Wichtigste ist uns aber noch nicht gelungen: unsere Patienten von den Folgen dieser unheilbaren Erkrankungen zu befreien. Eine allgemeine Abkehr – auch aus der Industrie – von weiterer Forschung für neurodegenerative Erkrankungen darf deshalb jetzt nicht stattfinden.



Prof. Dr. med. Richard Dodel, Essen

Lehrstuhl für Geriatrie, Universität Duisburg-Essen, Geriatrie-Zentrum Haus Berge, Katholische Kliniken Essen  
E-Mail: richard.dodel@uk-essen.de