

Untersuchung eines pathogenetischen Prinzips bei der amyotrophen Lateralsklerose

Innovatives Studiendesign – keine konklusiven Ergebnisse

Fragestellung: Bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) spielen fehlgefaltete Proteine, insbesondere die Fehlfaltung des Proteins TDP-43 (transactive response DNA binding protein 43 kDa), wahrscheinlich eine pathogenetische Rolle. In dieser Studie sollte überprüft werden, ob die Steigerung des Abbaus dieser fehlgefalteten Proteine einen Effekt auf Überleben und Funktion des an ALS erkrankten Patienten hat.

Hintergrund: Eine der wesentlichen pathogenetischen Überlegungen zur ALS entsteht aus der Hypothese, dass fehlgefaltete Proteine, zum Beispiel TDP-43, intrazellulär akkumulieren und eine prionenähnliche Propagation der fehlgefalteten Proteine im Nervensystem resultiert. Der Abbau der fehlgefalteten Proteine im endoplasmatischen Retikulum und seine Regulation spielen dabei eine entscheidende Rolle.

Guanabenz, ein Agonist an Alpha-2-adrenergen Rezeptoren, interferiert mit der Synthese dieser Proteine und behindert die Akkumulation fehlgefalteter Proteine. Es wurde bei Zebrafischen, in Drosophila- und Mausmodellen, insbesondere dem SOD1G93-Mausmodell, gezeigt, dass die Applikation von Guanabenz den Beginn der Erkrankung verzögerte, das Überleben verbesserte und die motorischen Fähigkeiten länger erhielt.

Dalla Bella E, Bersano E, Antonini G et al. The unfolded protein response in amyotrophic lateral sclerosis: results of a phase 2 trial. *Brain* 2021; 144: 2635–47

Patienten und Methodik: Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblind geführte Multicenterstudie mit

einem Futility-Design. Die Studie schloss 200 Patienten ein, von denen 50 Patienten Placebo erhielten, die anderen drei Gruppen entweder 64 mg, 32 mg oder 16 mg der Substanz Guanabenz. Der primäre Studienendpunkt war der neue Score „ALS Milan-Torino Stadiensystem“. Dieser Score misst, wie schnell ein ALS-Patient ein höheres Stadium der motorischen Beeinträchtigung erreicht. In der hier vorliegenden Studie wurde verglichen, wie schnell die Patienten in ein neues Stadium der Erkrankung gerieten. Anschließend wurden diese Daten mit einer historischen Kontrollkohorte von 200 Patienten verglichen. Sekundäre Endpunkte waren der Score der Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALS-FRS), die langsame Vitalkapazität, die Zeit bis zum Tod und die Serum-Neurofilamente.

Ergebnisse: Die Intention-to-treat-Analyse zeigte, dass die Behandlungsgruppen, die 64 mg und 32 mg Guanabenz erhielten, den anderen überlegen waren, das heißt, die Anzahl der Patienten, die innerhalb von sechs Monaten in höhere Stadien der Erkrankung kamen, war kleiner als die in der Kontrollgruppe. In dieselbe Richtung wies der ALS-FRS. Nebenwirkungen traten dosisabhängig und kontrollierbar auf. Die höchste Nebenwirkungsrate wurde im 64-mg-Arm beobachtet.

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass diese Ergebnisse ein Signal dafür sind, dass Guanabenz einen möglichen dosisabhängigen Effekt auf den Verlauf der ALS hat.

– Kommentar von Albert C. Ludolph, Ulm

Die Ergebnisse haben nur Pilotcharakter

Es handelt sich zunächst um eine sehr interessante Interventionsstudie, die das pathogenetische Prinzip der Proteinefehlfaltung bei der ALS in den Mittelpunkt stellte. Allerdings weisen die Ergebnisse nur Pilotcharakter auf, da einerseits ein

neuer (innovativer) Endpunkt benutzt wurde und eine historische Kontrollgruppe eingesetzt wurde. Es wird eine weitere Studie geben müssen; historische Kontrollen waren allerdings in der Geschichte der ALS-Therapieforschung Anlass zu – auch massiven – Fehldeutungen.

SpringerMedizin.de

Genspezifische Therapieansätze bei amyotropher Lateralsklerose (ALS) in Gegenwart und Zukunft

Durch kontinuierliche Weiterentwicklung genspezifischer Ansätze ist die Therapie verschiedenen ALS-Formen kein Wunschtraum mehr. Dieser Artikel soll genspezifische Therapieentwicklungen bei der ALS, aber auch mögliche Schwachpunkte und Herausforderungen näher beleuchten. Sie finden ihn unter <https://go.sn.pub/sW7jcc>



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

Ärztlicher Direktor, Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Ulm
albert.ludolph@rku.de