

Presseinformation

## **Phase 1-2a-Studie zur kausalen Therapie der Chorea Huntington gibt Anlass zur Hoffnung**

**07.05.2019 – Im New England Journal of Medicine wurde gestern eine wegweisende Studie [1] zur Therapie der Chorea Huntington publiziert. Bei dieser erblichen, neurodegenerativen Erkrankung entwickelt sich eine progrediente Bewegungsstörung mit unkoordinierten Muskelkontraktionen. Eine wirksame Therapie gibt es derzeit nicht. Nun konnte gezeigt werden, dass mit sogenannten Antisense-Oligonukleotiden das mutierte Gen quasi stillgelegt werden kann. Das sei ein durchaus vielversprechendes Zeichen. Ob sich das Ergebnis auch in einen bedeutsamen klinischen Nutzen übersetzt, soll nun eine internationale Multicenter-Phase 3-Studie klären, an der sich auch fünf Zentren in Deutschland beteiligen.**

Die Chorea Huntington beginnt schleichend und wird typischerweise mit 35 bis 40 Jahren symptomatisch (möglich aber auch schon im Kindesalter). In Westeuropa sind ca. 7-10/100.000 Menschen betroffen [2]. Der unaufhaltsame Untergang von Gehirnzellen (Neuronen) führt zu einer Bewegungsstörung, bei der ausfahrende, unkoordinierte bzw. unwillkürliche Muskelkontraktionen auftreten – bei gleichzeitig schlaffem Muskeltonus (– daher der Name „Chorea“, er stammt aus dem Griechischen und bedeutet „Tanz“). Zu Beginn stehen eine motorische Verlangsamung sowie unterschiedlich ausgeprägte psychische Veränderungen im Vordergrund. Die Erkrankung ist chronisch fortschreitend, es kommt schließlich zur völligen Pflegebedürftigkeit, Demenz und nach durchschnittlich 15 Jahren zum Tod der Patienten.

Das Huntington-Gen wird über den monogenen, autosomal-dominanten Erbgang weitergegeben, das Erkrankungsrisiko für die Kinder der Patienten beträgt 50%. Wenn das mutierte Gen vererbt wurde, kommt die Krankheit auch immer zum Ausbruch. Die ursächliche Genmutation liegt auf dem Chromosom 4; dort findet sich eine pathologisch häufige Wiederholung einer Dreibasen-Abfolge, wodurch die DNA im Zellkern nicht richtig abgelesen werden kann: Im Genprodukt, dem Huntingtin-Protein, kommt es zur fehlerhaften Molekülstruktur.

Für die Huntington-Erkrankung gibt es bislang keine Therapie, die den Krankheitsverlauf aufhalten kann. Das zunehmende Verständnis der komplexen molekulargenetischen Pathomechanismen hat jedoch endlich zur Entwicklung verschiedener neuer Therapieansätze geführt, von denen derzeit viele erprobt werden. „Die Therapien setzen an bestimmten Stellen des DNA-Ableseprozesses bzw. der Huntingtin-Expression, also der Bildung des fehlerhaften Proteins, an“, erläutert Frau Prof. Christine Klein, Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und u.a. auch Mitglied der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung. Beim DNA-Ableseprozess wird im Zellkern immer zunächst messenger-RNA (mRNA) gebildet, die sozusagen als

Matrize für die Proteinsynthese dient. Bei dem Therapieansatz mit sogenannten Antisense-Oligonukleotiden (ASOs) wird diese Matrize und somit die Bildung von Htt-Protein durch synthetisch hergestellte spiegelbildliche (komplementäre) mRNA-Bausteine (Antisense-Oligonukleotide) spezifisch gehemmt. Das mutante Htt-Gen wird praktisch stillgelegt („gene silencing“). Da ASOs die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können, müssen sie intrathekal (d. h. in den Liquorraum) injiziert werden.

Im New England Journal of Medicine wurde gestern eine Phase-1-2a-Studie [1] mit dem Oligonukleotid HTRX publiziert (auch RG6042). Beteiligt waren weltweit Zentren in Kanada, U.K. und Deutschland (Berlin, Bochum, Ulm). 46 erwachsene Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium wurden 3:1 doppelblind randomisiert. 34 Patienten erhielten viermal, jeweils im Abstand von vier Wochen verschiedene Dosierungen HTRX intrathekal (10, 30, 60, 90 oder 120 mg), zwölf erhielten Placebo. Primärer Endpunkt war die Sicherheit der Substanz, sekundär wurde im Liquor die Pharmakokinetik von HTRX sowie die Konzentrationen von Huntingtin ermittelt. Die Substanz wurde insgesamt gut vertragen, alle Patienten durchliefen die Studie vollständig ohne Studienabbrüche. Ernste Nebenwirkungen traten nicht auf.

Im Ergebnis führte die Behandlung mit HTRX dosisabhängig zur Absenkung der Htt-Konzentrationen im Liquor: Während in der Placebogruppe die Konzentration um 10% zunahm, sank sie in den HTRX-Gruppen mit steigender HTRX-Dosierung um -20%, -25%, -28%, -42% und -38% ab. Funktionelle neurologische, kognitive und psychiatrische Tests zeigten keine Unterschiede vom Studienbeginn bis zum Ende; auch nicht zwischen Placebo- und den Verumgruppen. Eine (nicht-präspezifizierte) Posthoc-Analyse verglich den Verlauf des cUHDRS-Scores („composite Unified Huntington Disease Rating Scale“) als Maß der Krankheitsprogression mit den Htt-Liquorkonzentrationen: In zwei von vier Teilergebnissen gab es dabei positive Korrelationen zwischen sinkenden Htt-Werten und einer Verbesserung des cUHDRS-Scores. Die Autoren weisen jedoch ausdrücklich darauf hin, dass die Studie statistisch nicht für diese Analyse konzipiert war und daher keine validen Aussagen zu einer klinischen Wirksamkeit hinsichtlich einer Progressionshemmung gemacht werden können.

„Es ist durchaus ein vielversprechendes Zeichen, dass die Expression des fehlerhaften Huntingtin-Proteins im Liquor reduziert werden konnte. Noch wissen wir aber nicht abschließend, in wie weit die Htt-Konzentration krankheitsauslösend ist oder nur einen Surrogatparameter darstellt“, erklärt Prof. Dr. med. Alexander Münchau, Leiter des Lübecker Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZSE), einer fachübergreifenden Einrichtung der Universität zu Lübeck und des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein - Campus Lübeck. „Es muss betont werden, dass bislang der sichere Beleg dafür fehlt, dass es durch die Senkung von Huntingtin im Liquor auch zu einer Verbesserung des klinischen Bildes kommt. Die Patientenzahl und die Studiendauer waren in dieser Phase-2-Studie dafür einfach noch nicht ausreichend.“

Ende letzten Jahres begann weltweit (in 15 Ländern, 46 Standorte, davon fünf deutsche Zentren) die Phase-3-Studie „GENERATION-HD1“ [3], die bis 2022 laufen soll. Insgesamt sollen 660 symptomatische Patienten eingeschlossen werden und verschiedene Dosen RG6042 (RO7234292)

gegen Placebo getestet werden. „Das Studienprotokoll sieht neben umfangreichen Laboruntersuchungen auch eine Reihe klinischer Tests zum motorischen, kognitiven und psychosozialen Krankheitsverlauf vor“, erklärt Prof. Münchau, „so dass wir hoffentlich in absehbarer Zeit wissen, ob die Therapie auch die dringend erhofften klinischen Wirkungen zeigt.“

#### Literatur

- [1] Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer BD et al. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington`s Disease. N Engl J Med 2019 May 6 [epub]. DOI: 10.1056/NEJMoa1900907
- [2] <https://www.dgn.org/presse/pressemitteilungen/55-pressemitteilung-2017/3519-huntington-sche-krankheit-neurologische-leitlinie-bewertet-neue-therapieansaetze>
- [3] A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intrathecally Administered RO7234292 (RG6042) in Patients With Manifest Huntington's Disease. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03761849

#### **Pressestelle der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

c/o albersconcept, Jakobstraße 38, 99423 Weimar

Tel.: +49 (0)36 43 77 64 23

Pressesprecher: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

E-Mail: [presse@dgn.org](mailto:presse@dgn.org)

#### **Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)**

sieht sich als neurologische Fachgesellschaft in der gesellschaftlichen Verantwortung, mit ihren über 9500 Mitgliedern die neurologische Krankenversorgung in Deutschland zu sichern. Dafür fördert die DGN Wissenschaft und Forschung sowie Lehre, Fort- und Weiterbildung in der Neurologie. Sie beteiligt sich an der gesundheitspolitischen Diskussion. Die DGN wurde im Jahr 1907 in Dresden gegründet. Sitz der Geschäftsstelle ist Berlin. [www.dgn.org](http://www.dgn.org)

Präsidentin: Prof. Dr. med. Christine Klein

Stellvertretender Präsident: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Past-Präsident: Prof. Dr. Gereon R. Fink

Generalsekretär: Prof. Dr. Peter Berlit

Geschäftsführer: Dr. rer. nat. Thomas Thiekötter

Geschäftsstelle: Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin, Tel.: +49 (0)30 531437930, E-Mail: [info@dgn.org](mailto:info@dgn.org)