

Huntington-Krankheit



Sicherheit und Wirksamkeit von Laquinimod bei Chorea Huntington

Prof. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Dosisfindungsstudie über 52 Wochen zeigte Laquinimod keine signifikante Wirkung auf die motorischen Symptome bei Patienten mit Chorea Huntington. In der zerebralen Bildgebung verringerte Laquinimod jedoch im Vergleich zu Placebo signifikant den Volumenverlust im Nucleus caudatus.

Chorea Huntington ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung des Gehirns. Die Erkrankung führt zu unwillkürlichen zuckenden Bewegungen von Kopf, Armen, Beinen, Händen und des Rumpfes und zu Gangstörungen. Der Begriff „Chorea“ stammt vom griechischen Wort „cho-reia“ für „Tanz“ ab. Im Lauf der Erkrankung kommen psychiatrische und kognitive Symptome hinzu. In Deutschland leiden etwa 10 000 Menschen an der Chorea Huntington. Die Krankheit beruht auf einer CAG (Cytosin-Adenosin-Guanin)-Triplet-Repeatverlängerung im Huntingtin-Gen auf Chromosom 4p16.3. Bei der Huntington-Krankheit finden sich Hinweise auf eine immunvermittelte Entzündung des ZNS, einschließlich mikroglialer und astrozytäre Aktivierung, erhöhte entzündliche Zytokine, erhöhte NF-κB-Aktivität und eine geringe BDNF(brain derived neurotrophic factor)-Transkription. Diese Entzündungsprozesse sind mit einer fortschreitenden neuronalen Dysfunktion und Degeneration des Striatums verbunden. Laquinimod ist ein oral wirksamer Immunmodulator, der die entzündliche Aktivität der monozytären, mikroglialen und astrozytären Aktivierung herunterreguliert, die NF-κB-Aktivierung unterdrückt und BDNF hochreguliert. Der Wirkstoff wurde für die Multiple-

Sklerose-(MS-)Therapie entwickelt [1]. Präklinische Studien mit Laquinimod bei transgenen Nagetiermodellen der Huntington-Krankheit zeigten Verbesserungen der motorischen Funktionen, eine Verringerung des Hirnvolumenverlusts und eine Verlängerung der Überlebenszeit. Ziel der vorliegenden Studie war daher die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Laquinimod zur Verbesserung der motorischen Funktion und der Verringerung des Hirnvolumens bei Chorea Huntington. Studiendesign LEGATO-HD war eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie, die an 48 Zentren in zehn Ländern durchgeführt wurde. An der Studie nahmen Patienten mit Chorea Huntington im Alter von 21 bis 55 Jahren teil, die folgende Einschlusskriterien aufwiesen:

- CAG-Wiederholungslänge zwischen 36 und 49
- UHDRS-TMS > 5 (motorischer Gesamtscore der Unified Huntington's Disease Rating Scale)
- UHDRS-TFC ≥ 8 (Gesamtscore der funktionellen Kapazität)

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 auf die einmal tägliche Einnahme von Laquinimod 0,5 mg, 1,0 mg oder 1,5 mg oder Placebo randomisiert. Die Rekrutierung für die 1,5-mg-Gruppe wurde vorzeitig beendet, weil sich in MS-Studien Bedenken hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ergeben hatten. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des UHDRS-TMS-Werts gegenüber dem Ausgangswert. Sekundärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung des Caudatum-Volumens in der zerebralen Bildgebung (Kernspintomographie). Für beide Endpunkte wurde die 1,0-mg-Gruppe in Woche 52 mit der Placebo-Gruppe verglichen. Für die anderen Dosierungen sowie weitere Zeitpunkte und Wirksamkeitsparameter erfolgte die Auswertung nur exploratorisch. Die Sicherheitsergebnisse umfassten die Häufigkeit und den Schweregrad unerwünschter Ereignisse sowie klinische und Laboruntersuchungen.

Ergebnisse Zwischen Oktober 2014 und 2018 nahmen 352 Erwachsene mit Chorea Huntington an der Studie teil, etwa gleich viel

Tab. 1. Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte in der LEGATO-HD-Studie [Reilmann et al.]

Endpunkt	Laquinimod 1,0 mg (n = 107)	Placebo (n = 108)	p-Wert
Veränderung des UHDRS-TMS in Woche 52 gegenüber Baseline (primärer Endpunkt)	1,98 (SE 0,83)	1,2 (SE 0,82)	
Mittlere Differenz	0,78 (95%-KI -1,42 bis 2,98)		p = 0,4853
Reduktion des Caudatum-Volumens in Woche 52 gegenüber Baseline (sekundärer Endpunkt)	3,10 % (SE 0,38)	4,86 % (SE 0,38)	
Mittlere Differenz	-1,76 % (95%-KI -2,67 bis -0,85)		p = 0,0002

KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; UHDRS-TMS: Unified Huntington's Disease Rating Scale – Total Motor Score

Männer (n=179) und Frauen (n=173). Das Durchschnittsalter betrug 43,9 Jahre. Die Diagnose lag im Mittel etwas mehr als drei Jahre (39,8 Monate) zurück. Der mittlere UHDRS-TMS-Score lag bei 24,4, der mittlere UHDRS-TFC-Score bei 11,1. Je 107 Patienten erhielten Laquinimod in der Dosierung 0,5 mg bzw. 1,0 mg und 108 Patienten Placebo.

Die statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte ergab nur für den sekundären Endpunkt einen Unterschied (Tab. 1).

Laquinimod wurde gut vertragen, und es gab keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei acht (7 %) Patienten unter Placebo, sieben (7 %) unter Laquinimod 0,5 mg, fünf (5 %) unter Laquinimod 1,0 mg und ein Ereignis (3 %) unter Laquinimod 1,5 mg beobachtet.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in allen Laquinimod-Dosierungsgruppen (0,5 mg, 1,0 mg und 1,5 mg) waren Kopfschmerzen (16 %), Durchfall (10 %), Stürze (7 %), Nasopharyngitis (8 %), Erbrechen (5 %), Arthralgie (5 %), Reizbarkeit (4 %), Müdigkeit (3 %) und Schlaflosigkeit (3 %).

Kommentar

Leider war auch diese Studie zur neuroprotektiven Therapie der Chorea Huntington negativ. Es wäre möglich, dass der Beginn der Behandlung zu einem Zeitpunkt, zu dem die Krankheit bereits manifest ist, zu spät ist. Dies wird auch bei anderen neurodegenerativen Krankheiten vermutet. Ermutigend sind allerdings die Ergebnisse der zerebralen Bildgebung. Daher wäre es wichtig, eine längere Therapiedauer als 52 Wochen zu

verfolgen. Möglicherweise ist auch Laquinimod nicht wirksam. Laquinimod hat in Europa keine Zulassung zur MS-Behandlung erhalten [2]. Leider müssen wir weiterhin auf eine Therapie warten, die das Fortschreiten der Huntington-Erkrankung verlangsamt.

Quelle

Reilmann R, et al. Safety and efficacy of laquinimod for Huntington's disease (LEGATO-HD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Neurol* 2024;23:243–55.

Literatur

1. Comi G, et al. CONCERTO: A randomized, placebo-controlled trial of oral laquinimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2022;28(4):608–19.
2. Gonzalez-Lorenzo M, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;1:Cd011381.

Spinale Muskelatrophie



Langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen bei Erwachsenen mit 5q-SMA

Prof. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Eine prospektive Langzeitstudie mit 237 erwachsenen Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA) zeigte über eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 38 Monaten die Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen bei den meisten Patienten mit SMA.

Die 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa 1 pro 7000 Lebendgeburten in Deutschland, Österreich und der Schweiz. In den meisten Fällen liegt eine homozygote Deletion im Survival-of-Motor-Neuron-1-Gen (*SMN1*) vor. Dies führt zu einer Reduktion des funktionellen SMN-Proteins und in der Folge zu einer kontinuierlichen Degeneration von Mo-

toneuronen mit fortschreitender Muskelschwäche und -atrophie. Der SMA-Phänotyp ist durch progrediente Paresen und Atrophien der Skelettmuskulatur gekennzeichnet, einschließlich Defiziten der proximalen und distalen Arm- und Beinmuskeln und der Rumpfmuskulatur. Abhängig vom Schweregrad des SMA-Typs umfasst der natürliche Krankheitsverlauf sehr unterschiedliche Phänotypen – von Neugeborenen, die nicht in der Lage sind, motorische Meilensteine

zu erreichen und/oder ohne Unterstützung zu atmen, bis hin zu Patienten, die noch im höheren Alter gehen können. Der Schweregrad ist abhängig vom Grad der Expression von *SMN2*, dessen Transkript den Mangel des *SMN1*-Proteins teilweise kompensieren kann.

Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das die Expression von *SMN2* erhöht, indem es das Splicing der *SMN2*-Prä-mRNA spezifisch blockiert. Seit der Zulassung dieser ersten genmodifizierenden Therapie für SMA im Dezember 2016 durch die FDA und im Mai 2017 durch die Europäische Kommission hat sich die phänotypische Ausprägung der SMA verändert.

Die Wirksamkeit von Nusinersen bei Erwachsenen mit 5q-assoziierter SMA war bis zu einem Zeitraum von bis zu 16 Monaten in relativ großen Kohorten nachgewiesen [1, 3]. Ob die Patienten im Laufe der Zeit unter Therapie ein stabiles Plateau erreichen, muss noch gezeigt werden. Die Autoren der vorliegenden Studie verfolgten die Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen bei Erwachsenen mit SMA über durchschnittlich