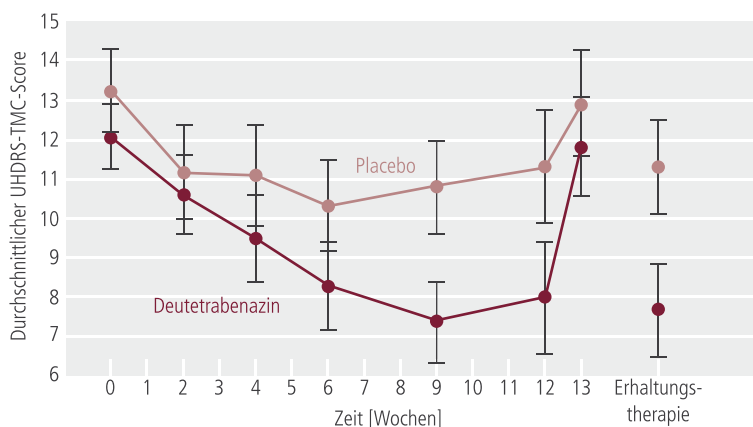


Tab. 1. Studiendesign von FIRST-HD [nach Huntington Study Group, 2016]

Erkrankung	Huntington-Erkrankung
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Deutetrabenazin bei choreatischen Symptomen
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	90 Patienten
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Deutetrabenazin (n = 45) • Placebo (n = 45)
Primäre Endpunkte	Veränderung des totalen maximalen Chorea Scores
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die einen Therapieerfolg nach dem Patient Global Impression of Change (PGIC) aufweisen • Anteil der Patienten, die einen Therapieerfolg nach dem Clinical Global Impression of Change (CGIC) aufweisen • Veränderungen beim SF-36 • Veränderungen beim Berg Balance Test
Studienregisternummer	NCT01795859 (ClinicalTrials.gov)



Patienten	0	2	4	6	9	12	13
Deutetrabenazin	45	45	44	44	45	45	44
Placebo	45	45	45	44	42	43	43

Abb. 1. Maximaler Score der choreatischen Bewegungsstörung [nach 2]
TMC: total maximum chorea; UHDRS: Unified Huntington's Disease Rating Scale

die Gesamtbeurteilungen sowohl der Patienten als auch der Kliniker deutlich besser in der Deutetrabenazin-Gruppe als in der Placebo-Gruppe. Lediglich im Berg Balance Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Unerwünschte Wirkungen wie Depressionen, Angst und Akathisie (psychomotorische Unruhe) waren unter Deutetrabenazin und Placebo ähnlich häufig.

Geringere Einnahmefrequenz vorteilhaft

First-HD zeigt eine signifikante Verbesserung choreatischer Bewegungsstörungen gegenüber Placebo. Gleichzeitig muss Deutetrabenazin im Gegensatz zu Tetrabenazin nur zweimal täglich eingenommen werden. Dies ist insbe-

sondere für Huntington-Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken, mit

Demenz

Aducanumab: Die Therapie der Zukunft des Morbus Alzheimer?

Aducanumab ist der erste monoklonale Antikörper, der die Blut-Hirn-Schranke überwindet und bei Menschen mit beginnender Alzheimer-Erkrankung die Konzentration von Beta-Amyloid im Gehirn reduziert. Einhergehend mit dieser Reduktion kommt es zu einer Stabilisierung der kognitiven Funktionen.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

In der Pathophysiologie der Alzheimer-Erkrankung spielen Amyloid-beta (Aβ)-Plaques und Neurofibrillen eine wichti-

Verhaltensauffälligkeiten oder kognitiven Defiziten von Vorteil.

Offene Fragen bleiben

Über eine vergleichende Bewertung von Deutetrabenazin und Tetrabenazin lässt sich jedoch anhand First-HD keine sichere Aussage treffen. Ebenso ist unklar, ob die positiven Wirkungen von Deutetrabenazin auch über einen längeren Zeitraum als zwölf Wochen anhalten. Diese Fragen sollen in der zurzeit laufenden Studie ARC-HD (Alternatives for reducing chorea in huntington disease) geklärt werden. In dieser Open-Label-Studie werden Patienten eingeschlossen, die von Tetrabenazin auf Deutetrabenazin wechseln oder die Deutetrabenazin als Erstlinientherapie erhalten [1].

Quelle

1. Geschwind MD, Paras N. Deutetrabenazine for treatment of chorea in huntington disease. JAMA 2016;316:33–5.
2. Huntington Study Group: Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with huntington disease. A randomized clinical trial. JAMA 2016;316:40–50.

Literatur

3. Poon LH Role of tetrabenazine for Huntington's disease-associated chorea. Ann Pharmacother 2010;44:1080–9.

Dr. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn

den, nach deren Gabe es tatsächlich zu einem Rückgang der Amyloid-Ablagerungen im Gehirn kam. Da einige der so behandelten Patienten eine Meningoenzephalitis entwickelten, wurde dieser Therapieansatz wieder verlassen. Die Arbeitsgruppe von Roger Nitsch in Zürich ging einen anderen Weg und entwickelte einen humanen monoklonalen Antikörper gegen Aβ. Im Tiermodell ist dieser Antikörper in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, bindet im Hirnparenchym Aβ und reduziert sowohl das lösliche als auch das nicht-lösliche Aβ in einer dosisabhängigen Weise. Die Züricher Arbeitsgruppe hat in Zusammenarbeit mit der Firma Biogen jetzt die erste Dosisfindungsstudie bei Menschen durchgeführt.

Studiendesign

Es wurden Patienten im Alter zwischen 50 und 90 Jahren mit einer beginnenden Alzheimer-Erkrankung rekrutiert. Der Mini-Mental-Score musste zwischen 24 und 30 liegen. Außerdem mussten die Patienten einen globalen Demenz-Score zwischen 0,5 und 1 aufweisen, mussten über Gedächtnisstörungen klagen, durften aber nicht vollständig dement sein. Alle Patienten, die in der Kernspintomographie weitere pathologische Veränderungen hatten, wurden ausgeschlossen. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen sich im Florbetapir-PET-Scan Amyloid-Ablagerungen nachweisen ließen. Die Studie wurde als multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Dosisfindungsstudie über 12 Monate durchgeführt. Anschließend erfolgte eine offene 42-monatige Beobachtung. Ziel der Studie war, Sicherheit und Verträglichkeit von Aducanumab nachzuweisen. Der zweite Studienendpunkt war der Einfluss des Antikörpers auf die Aβ-Plaquekonzentration im Amyloid-PET nach 26 Wochen. Zur Messung der kognitiven Funktionen wurden die CDR (Clinical dementia rating-scale) und der CDR-SB (Clinical dementia rating – sum of boxes), der FCSRT (Free and cued selective reminding test) und der MMSE (Mini-mental state examination) eingesetzt.

In der Studie wurden 165 Patienten randomisiert und im Zeitraum zwischen Oktober 2012 und Januar 2014 in den Vereinigten Staaten untersucht. Sie erhielten entweder Placebo oder 1-mal monatlich intravenöse Infusionen von Aducanumab in Dosen von 1, 3, 6 oder 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Insgesamt beendeten 125 Patienten die Studie. Die Patienten waren im Schnitt zwischen 70 und 74 Jahre alt und 65 bis 70% waren Träger des APOE4-Allels.

Studienergebnisse

Die Gabe von Aducanumab reduzierte Aβ-Plaques im Gehirn, gemessen mit dem Amyloid-PET, in einer dosis- und zeitabhängigen Weise. Nach 24 Wochen war die Reduktion von Amyloid bei der 3-, 6- und 10-mg/kg-Dosierung signifikant. Bei der hohen Dosis entsprach die Amyloid-Konzentration nach einem Jahr der von Gesunden. Die kognitiven Funktionen wurden nur explorativ ausgewertet, da die Studie hierfür nicht genügend gepowert war. Auch hier fand sich eine zeit- und dosisabhängige Verlangsamung der Krankheitsprogression mit dem monoklonalen Antikörper nach 12 Monaten. Unter dem Antikörper kam es vermehrt zu Harnwegsinfekten und Erkältungen. In der Kernspintomographie zeigten die Patienten, die mit dem Antikörper behandelt wurden, mit zunehmender Konzentration ein vasogenes Ödem an den

Stellen, an denen ursprünglich Beta-Amyloid abgelagert war. Diese Veränderungen gingen im Laufe der Behandlung zurück.



Kommentar

Diese kleine, aber extrem gut durchgeführte Studie hat weltweites Aufsehen erregt. Es ist die erste positive Therapiestudie, die mit einem monoklonalen Antikörper gegen Beta-Amyloid nicht nur eine signifikante Reduktion der Konzentration von Amyloid im Gehirn bewirkt, sondern parallel dazu auch die kognitiven Funktionen stabilisiert. Begleitet wurde das Studienprogramm an Menschen mit umfangreichen Tierexperimenten. Da die Studie relativ klein war, müssen die Ergebnisse noch mit Vorsicht betrachtet werden. Allerdings sind die Dosisabhängigkeit der Wirkung und die Zeitabhängigkeit der Wirkung ein starkes Argument, dass es sich wirklich um eine wirksame Therapie handelt. Der endgültige Beweis wird allerdings erst erbracht sein, wenn die derzeit laufende Phase-III-Studie abgeschlossen ist.

Quelle

Sevigny J, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50–6.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen*

Morbus Parkinson

Opicapon bei motorischen Fluktuationen

Der lang wirksame COMT-Hemmer Opicapon kann – in Kombination mit Levodopa gegeben – die Off-Zeiten von Parkinson-Patienten reduzieren. Gleichzeitig war er gut verträglich mit einem anhaltenden Therapieeffekt. Diese Ergebnisse der doppelblinden, Placebo-kontrollierten BIPARK-II-Studie und ihrer einjährigen offenen Verlängerung wurden jetzt in JAMA Neurology veröffentlicht.

Bisher standen zwei Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-)Hemmer zur Verfügung, die bei Patienten mit motorischen Fluktuationen unter Levodopa-Therapie eingesetzt werden konnten:

Tolcapon mit dem Risiko der Hepatotoxizität und das sicherere Entacapon, das aber nur eine moderate Verbesserung der täglichen On-Zeiten bewirken konnte. Opicapon wurde als effek-