

Amyotrophe Lateralsklerose



Mögliche protektive Effekte von Lovastatin: pharmakoepidemiologische und tierexperimentelle Erkenntnisse

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

In einer Datenbankanalyse von Medicare in den USA ging die Einnahme von Lovastatin mit einem reduzierten ALS-Risiko beim Menschen einher. In einem ALS-Mausmodell führte Lovastatin zu einem verzögerten Symptombausbruch, zu verlängertem Überleben und besserem Erhalt der Motoneuronen. Es sind aber weitere Studien zum Verständnis des potenziellen Wirkungsmechanismus erforderlich. Die Studien zeigen den potenziellen Nutzen eines kombinierten pharmakoepidemiologischen und tierexperimentellen Ansatzes.

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine rasch progrediente, neurodegenerative Erkrankung mit Verlust des ersten und zweiten Motoneurons und zunehmenden Paresen und Muskelatrophien. Die Erkrankung führt innerhalb von zwei bis fünf Jahren zum Tod. Die einzige derzeit verfügbare Therapie, die den Krankheitsverlauf etwas verlangsamt, ist die Gabe von Riluzol. Über 50 randomisierte und Placebo-kontrollierte Studien zu anderen Therapieoptionen sind bisher negativ verlaufen.

Eine neue Methode, um potenzielle medikamentöse Therapien zu identifizieren, stützt sich auf pharmakoepidemiologische Analysen. Dafür werden große Datenbanken herangezogen, in denen Diagnosen und verschriebene Arzneimittel dokumentiert sind. Es wird untersucht, ob es einen möglichen Einfluss von bestimmten Arzneimittelgruppen auf das Auftreten einer Erkrankung gibt oder Arzneimittel, die möglicherweise das Fortschreiten einer Erkrankung verlangsamen. Die so identifizierten Arzneimittel(gruppen) werden dann in präklinischen Modellen untersucht. Dieser Ansatz („bedside to bench“) wurde in der hier durchgeführten Studie in den Vereinigten Staaten gewählt.

Methodik

Ziel der Studie war es, mithilfe eines neuartigen kombinierten pharmakoepidemiologischen Ansatzes und der Verwendung eines ALS-Mausmodells Arzneistoffe zu identifizieren, die möglicherweise einen protektiven Effekt auf Motoneurone haben. Es handelte sich um eine große, bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studie zur Untersuchung von Motoneuronenerkrankungen (MND) im US-amerikanischen Medicare-Versicherungssystem.

Unter Patienten, die im Jahr 2009 ein Alter von 66 bis 90 Jahren hatten, wurden 1128 Fälle identifiziert, bei denen im Jahr 2009 eine MND-Diagnose gestellt wurde. Ihnen wurden 56 400 nach Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit übereinstimmende Kontrollen zugeordnet. Die Autoren berechneten das relative MND-Risiko für >1000 Arzneimittel, die in den Jahren 2006 bis 2007 eingenommen wurden. Es musste mindestens ein Jahr zwischen der Arzneimittelaufnahme und der Diagnose einer MND bestehen.

Nachdem einige vielversprechende Substanzen identifiziert worden waren, wurden diese an SOD1^{G93A}-Mäusen, einem Tiermodell der ALS untersucht (Kasten). Es handelte sich um Sulfasa-

lazin, Telmisartan und Lovastatin. Die Mäuse wurden vor dem Auftreten von Paresen mit einer dem Menschen äquivalenten Dosis des Arzneistoffs oder Placebo über eine subkutane osmotische Pumpe behandelt. Anschließend wurden im Verlauf Gewicht, Gangbild und das Überleben erfasst. Außerdem wurden histologische Untersuchungen durchgeführt.

Ergebnisse

Von den rund 1000 ermittelten Arzneimitteln blieben 72 übrig, für die ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Motoneuronenerkrankung und der Einnahme des entsprechenden Arzneimittels plausibel erschien. Dabei zeigte sich ein Trend für ein geringeres Risiko einer Motoneuronenerkrankung bei der Einnahme von Statinen, das bei der Einnahme von Fibraten und Ezetimib nicht beobachtet wurde. Am ausgeprägtesten war der Effekt bei der Einnahme von 40 mg Lovastatin. Dieser Effekt erreichte eine statistische Signifikanz bei Patienten, die zusätzlich unter einer ischämischen Herzerkrankung und Diabetes mellitus litten (relatives Risiko (0,65; 95%-Konfidenzintervall 0,44–0,96) Bei den SOD1^{G93A}-Mausstudien hatten Sulfasalazin und Telmisartan keinen protektiven Effekt, während die Behandlung mit Lovastatin den Ausbruch der Krankheitssymptome verzögerte

SOD1^{G93A}-Mausmodell

Aufgrund einer Mutation ist bei SOD1^{G93A}-transgenen Mäusen im Superoxiddismutase-1(SOD1)-Protein das Glycin an Position 93 durch Alanin ersetzt. Die Mäuse entwickeln einen Phänotyp, der dem Krankheitsbild der humanen ALS sehr ähnlich ist, und werden deshalb schon lange als Tiermodell in der ALS-Forschung eingesetzt.

[Julien JP, Kriz J. Transgenic mouse models of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762:1013–24.]

und das Überleben verlängerte. Mit Lovastatin behandelte Mäuse wiesen auch eine geringere Mikrogliose, weniger fehlgefaltete Superoxid-Dismutase und einen geringeren Verlust an spinalen Motoneuronen im Ventralhorn auf.

Kommentar

Die referierte Studie verfolgt ein relativ neuen Ansatz zur Identifikation von Arzneimitteln, die bei neurologischen Erkrankungen möglicherweise wirksam sind. In einem ersten Schritt wird in großen Datenbanken bei möglichst vielen Arzneimitteln überprüft, ob diese potenziell einen Einfluss auf das Auftre-

ten einer neurologischen Erkrankung haben, wenn die Therapie mehr als ein Jahr vor Erkrankungsbeginn begonnen wurde. Anschließend werden die so identifizierten Substanzen in Tiermode-llen der entsprechenden Krankheit untersucht. Die Autoren haben diesen Ansatz bei der amyotrophen Lateralsklerose gewählt. Sie fanden einen nicht signifikanten Trend dahingehend, dass unter Einnahme von Statinen das Risiko, an einer amyotrophen Lateralsklerose zu erkranken, durchschnittlich um 10 % reduziert war. Die Behauptung im Titel der Arbeit, dass Lovastatin bei der ALS protektiv wirksam sein könnte, kann al-

lerdings nicht nachvollzogen werden, da die entsprechenden Risikoreduktionen mit Ausnahme einer Untergruppe von Patienten statistisch nicht signifikant waren. Die Ergebnisse sollten aber zumindest dazu ermutigen, eine Therapiestudie bei Patienten im frühen Stadium der ALS durchzuführen.

Quelle

Kreple CJ, et al. Protective effects of lovastatin in a population-based ALS study and mouse model. *Ann Neurol* 2023;Jan 10 (Online ahead of print). DOI 10.1002/ana.26600.

Multiple Sklerose (MS)



Schwangerschaftsergebnisse nach früher fetaler Exposition gegenüber DMF oder Natalizumab

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

Im dänischen MS-Register fand sich bei Auswertung von 1009 Schwangerschaften mit fötaler Exposition gegenüber Interferon beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat (DMF) oder Natalizumab kein Zusammenhang mit unerwünschten Schwangerschaftsausgängen im Vergleich mit Schwangerschaften von Frauen mit MS ohne immunmodulatorische Therapie oder aus der allgemeinen Bevölkerung.

Die meisten Frauen mit schubförmiger MS befinden sich im gebärfähigen Alter. Bei einer hohen Schubfrequenz oder hohen Belastung mit Entmarkungsherden in der Kernspintomographie wird in der Regel eine immunmodulatorische Therapie initiiert. Immunsuppressiva mit geringem Molekulargewicht wie Teriflunomid oder Cladribin können die Plazentaschranke überwinden und sind deshalb bei Frauen mit MS, die schwanger werden oder werden wollen, kontraindiziert. Bisher ergeben sich keine Hinweise darauf, dass eine Behandlung mit Interferon beta das Risiko von Fehlbildungen bei Neu-

geborenen erhöht. Daten zu Schwangerschaftsausgängen nach fötaler Exposition gegenüber anderen krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMD [disease modifying drugs]) bei Frauen mit MS werden dringend benötigt.

Methodik

Für den Zeitraum 1997 bis 2018 wurden Daten des dänischen Multiple-Sklerose-Registers zu Schwangerschaften nach MS-Diagnose ermittelt und landesweit mit dem dänischen Gesundheitsregister verknüpft. Dies ermöglichte eine Erfassung unerwünschter Schwangerschafts-

ausgänge bei Frauen mit MS nach fötaler Exposition gegenüber Interferon beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat oder Natalizumab. Logistische Regressionsmodelle wurden verwendet, um Odds-Ratios (ORs) mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) für individuelle und kombinierte unerwünschte Ergebnisse nach Anpassung für relevante Kovariaten zu berechnen.

Ergebnisse

Ausgewertet wurden 1009 Schwangerschaften (von 704 Frauen) mit Exposition gegenüber einer immunmodulatorischen Therapie im Vergleich mit 1073 Schwangerschaften bei unexponierten Frauen mit MS sowie 91 112 Schwangerschaften in der Allgemeinbevölkerung. Die Schwangerschaften der exponierten Frauen endeten, wie in der Kontrollgruppe, in 70,2 % der Fälle mit einer Lebendgeburt. Von diesen Müttern waren 462 während der Schwangerschaft mit Interferon beta behandelt worden, 124 mit Natalizumab, 91 mit Glatirameracetat und 34 mit Dimethylfumarat. Die Verteilung der Therapien in der Gesamtgruppe der exponierten MS-Patientinnen war ähnlich.

Beim Vergleich mit den Schwangerschaften in der Allgemeinbevölkerung wurde kein Zusammenhang mit einem