

Referiert & kommentiert

Monate nach der letzten Dosis sollte aus Sicherheitsgründen eine Schwangerschaft vermieden werden. Weil es unter einer Therapie mit einem Purin-Analogon wie Cladribin theoretisch zu Missbildungen des Feten kommen kann, wird sowohl Frauen als auch Männern in diesen Therapiephasen eine sichere Kontrazeption angeraten. Mittel- und langfristig ist eine Familienplanung hingegen ohne weiteres möglich, wenn eine Therapie mit Cladribin-Tabletten in

Erwägung gezogen wird. Eine bestehende Schwangerschaft ist umgekehrt eine klare Kontraindikation für eine Cladribin-Behandlung.

Schwangerschaften, die bislang innerhalb von sechs Monaten nach Einnahme der letzten Cladribin-Tablette dennoch eingetreten sind, wurden im Rahmen eines Vigilanz-Programms eingehend untersucht und nachbeobachtet. Dabei kam es im Vergleich zu einer Placebo-Kontrollgruppe zu Lebendgeburten in

ähnlichen Raten. Ferner konnten weder bei Schwangerschaften von Studienteilnehmerinnen noch bei Schwangerschaften von Partnerinnen von Studienteilnehmern Sicherheitssignale festgestellt werden.

Quelle

Prof. Dr. med. Aiden Haghikia, Bochum, 5. MS-Presseclub „MS-Perspektiven – Aktuelle Therapien und ihr Einsatz im Praxisalltag“, Berlin, 22. Juni 2018, veranstaltet von Merck Serono.

Amyotrophe Lateralsklerose



Zusatztherapie mit Rasagilin ohne Nutzen

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

Mit einem Kommentar des Autors

Bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit Riluzol behandelt werden, ist die zusätzliche Behandlung mit Rasagilin einer Therapie mit Placebo nicht überlegen. Das ergab eine randomisierte Phase-II-Studie, die in Deutschland durchgeführt wurde.

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung, die sowohl Pyramidenzellen im motorischen Kortex als auch Motoneurone im Rückenmark betrifft. Klinisch manifestiert sich die Krankheit mit rasch progredienten Paresen und Muskelatrophien. Die mittlere Überlebenszeit beträgt zwei bis drei Jahre. Die einzige zugelassene Therapie der ALS erfolgt mit dem NMDA-Rezeptorantagonisten Riluzol (Rilutek®). Rasagilin (Azilect®) ist ein Monoaminoxidase-B-Hemmer, der für die Behandlung des Parkinson-Syndroms zugelassen ist. In einem Mausmodell der amyotrophen Lateralsklerose war Rasagilin wirksam. Daher war es angebracht eine entsprechende Therapiestudie am Menschen durchzuführen.

Studiendesign

Die Studie wurde durch das Deutsche Netzwerk für Motoneuronen-Erkrankungen (MND-NET) initiiert. An der

randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie nahmen 15 ALS-Zentren in Deutschland teil. Eingeschlossen wurden ALS-Patienten im Alter über 18 Jahren, bei denen die Krankheit seit mehr als sechs Monaten, aber weniger als zehn Jahren bestand und die noch eine Vitalkapazität von 50 % hatten. Als Studienmedikation erhielten sie zusätzlich zu ihrer bestehenden Therapie mit Riluzol 100 mg pro Tag entweder 1 mg Rasagilin pro Tag oder Placebo. Die Patienten wurden 2, 6, 12 und 18 Monate nach der Randomisierung nachuntersucht. Der funktionelle Status gemäß ALSFRS-R-Skala (ALS Functional rating scale – revised) wurde zusätzlich telefonisch nach 1, 3, 9 und 15 Monaten erhoben.

Der primäre Endpunkt war die Mortalität. Sekundäre Endpunkte waren der Wert auf der ALSFRS-R-Skala, die Änderungen der Vitalkapazität und die Änderung der Lebensqualität.

Ergebnisse

Für die Studie wurden 273 Patienten gescreent und 125 mit Placebo und 127 Patienten mit Rasagilin behandelt. Die Patienten waren im Mittel 60 Jahre alt und bei den meisten Patienten bestand eine spinale Manifestation der ALS. Die Krankheitsdauer betrug im Mittel 18,5 Monate. Die Vitalkapazität betrug 85 %.

Bis zum Studienabschluss waren 51 Patienten unter Placebo und 50 unter Rasagilin verstorben. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es zeigten sich auch keine signifikanten Unterschiede für die sekundären Endpunkte der Studie.

In einer Post-hoc-Analyse wurden Patienten danach stratifiziert, wie rasch sich der Erkrankung zu Studienbeginn gemäß ALSFRS-R-Skala verschlechterte. In der Untergruppe mit rascher Verschlechterung ließ sich ein therapeutischer Effekt von Rasagilin nachweisen.

Kommentar

Die randomisierte Studie des Motoneuron-Netzwerkes Deutschland zeigt leider, dass die Zusatztherapie mit dem Monoaminoxidase-B-Hemmer Rasagilin bei ALS-Patienten, die bereits mit Riluzol behandelt werden, keinen therapeutischen Effekt hat. Dies galt sowohl für den primären Endpunkt, nämlich die Sterblichkeit, wie für alle sekundären Endpunkte. Die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse legen nahe, dass ein therapeutischer Effekt mög-

licherweise bei Patienten mit rascher Krankheitsprogression besteht. Diese Ergebnisse reichen aber nicht aus, um eine Behandlung dieser Patienten zu

rechtfertigen; hier müsste eine weitere Studie erfolgen.

Alzheimer-Krankheit

Neue Ansätze für Diagnose und Therapie

Dr. Anja Schäfer, Heppenheim

Die Erkenntnisse zur Pathogenese der Alzheimer-Krankheit legen einen möglichst frühzeitigen Therapiebeginn nahe. An welchen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten die Firma Roche in diesem Zusammenhang forscht, wurde bei einem Pressegespräch im Rahmen des DGN-Kongresses 2018 präsentiert.

Schätzungen zufolge leiden in Deutschland etwa 1,7 Millionen Menschen an einer Demenz, wobei die häufigste Form der Demenz (50–70 %) die Alzheimer-Krankheit ist [1, 3]. Diese entwickelt sich bereits lange vor dem Auftreten sichtbarer Symptome auf molekularer Ebene durch die Aggregation von Amyloid-beta- und Tau-Proteinen [6]. Anhand klinischer, pathologischer und biochemischer Marker kann die Alzheimer-Krankheit in mehrere Stadien eingeteilt werden, die fließend ineinander übergehen. Heute wird daher von einem Kontinuum der Alzheimer-Krankheit mit einem lange vorausgehenden präklinischen Stadium ausgegangen. Werden durch die Erkrankung immer mehr Nervenzellen zerstört, wird schließlich eine klinische Schwelle überschritten und die Patienten entwickeln Symptome [6].

Frühe Diagnose durch molekulare Marker

Das Vorstadium, die prodromale Alzheimer-Krankheit, kann somit eher durch biologische Untersuchungen als durch klinische Beschreibungen detektiert werden. Beispielsweise können hirnpathologische Veränderungen über krankhafte Amyloid- und Tau-Befunde durch Liquor-Analyse oder Positronen-

Emissions-Tomographie (PET) nachgewiesen werden [3]. Neben den bereits bestehenden diagnostischen Verfahren erforscht Roche weitere Optionen zur Früherkennung der Alzheimer-Krankheit. Hierfür sollen im ersten Quartal 2019 Assays zur Detektion von Amyloid-beta-Monomeren und Tau-Proteinen zur Verfügung stehen. Außerdem werden Tau-Tracer für die Anwendung mit PET entwickelt.

Hoffnung auf neue Behandlungsoptionen

Aktuelle medikamentöse Therapien zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit können die Progression der Demenz nicht aufhalten, allenfalls den Verlust der kognitiven Funktionen temporär verlangsamen. Um die Alzheimer-Krankheit künftig nachhaltig behandeln zu können, besteht folglich ein großer Bedarf an neuen Therapieformen [5]. Derzeit befinden sich bei Roche drei Antikörper in der klinischen Prüfung bei Patienten mit früher (prodromaler oder leichter) Alzheimer-Krankheit [2, 4]:

- Der humanisierte, monoklonale Anti-Beta-Amyloid-Antikörper *Crenezumab* bindet an multiple Formen des Beta-Amyloid mit Präferenz für Oligomere. Er wird in dem Phase-III-Studienprogramm CREAD untersucht.

Quelle

Ludolph AC, et al. Safety and efficacy of rasagiline as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2018;17:681–8.

- Im Rahmen des GRADUATE-Phase-III-Programms wird der monoklonale, humane Anti-Beta-Amyloid-Antikörper *Gantenerumab* geprüft. Dieser ist gegen aggregierte Formen des Beta-Amyloid (Oligomere und Plaques) gerichtet.
- Dagegen erkennt der monoklonale Anti-Tau-Antikörper *RO7105705* Tau-Protein im extrazellulären Raum des Gehirns. Das TAURIEL-Programm analysiert die Substanz mit einer Phase-II-Studie, die im dritten Quartal 2019 beginnen soll.

Zusätzlich zu den Wirkstoffen für die Therapie der Alzheimer-Krankheit entwickelt Roche Medikamente zur Behandlung der Huntington-Krankheit, der Duchenne-Muskeldystrophie und der spinalen Muskelatrophie [4]. Die Kombination von Diagnostik und Therapie soll dabei helfen, möglichst früh in den Krankheitsprozess eingreifen zu können.

Quelle

Prof. Dr. Karl Max Einhäupl, Berlin, Prof. Dr. Lutz Frölich, Mannheim, Pressegespräch „Herausforderungen der modernen Neurologie am Beispiel der Alzheimer-Krankheit“, Berlin, 1. November 2018, veranstaltet von Roche.

Literatur

1. Bickel H und Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. Selbsthilfe Demenz. Informationsblatt 1. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen, Stand: Juni 2018, https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf (Zugriff am 22.11.2018).
2. clinicaltrials.gov: NCT03289143, NCT02670083, NCT03114657, NCT03444870, NCT03289143 (Zugriff am 22.11.2018).
3. Deuschl G, Maier W, et al. S3-Leitlinie Demenzen. 2016. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (Zugriff am 22.11.2018).
4. https://www.roche.com/research_and_development/who_we_are_how_we_work/pipeline.htm (Zugriff am 22.11.2018)
5. Hung SY, Fu WM. *J Biomed Sci* 2017;24:47.
6. Jack CR Jr, et al. *Lancet Neurol* 2013;12:207–16.