

Chorea Huntington



Sicherheit und Wirksamkeit von Valbenazin bei der Behandlung der Chorea

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

In einer randomisierten Studie bei Personen mit Chorea Huntington führte Valbenazin, ein hochselektiver Hemmstoff des vesikulären Monoamintransporters 2, im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung der Choreasympptome und war gut verträglich. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit dieses Medikaments während des gesamten Krankheitsverlaufs bei Personen mit choreatischen Symptomen im Zusammenhang mit der Huntington-Krankheit zu bestätigen.

Die Chorea Huntington ist eine unheilbare, erbliche, neurodegenerative Erkrankung des Gehirns, die durch unwillkürliche, unkoordinierte Bewegungen (Chorea) gekennzeichnet ist, mit einer Demenz einhergeht und immer zum Tod führt. Die Patienten leiden an der fortschreitenden Degeneration des Striatums. Die ersten Krankheitssymptome treten meist im vierten Lebensjahrzehnt als Störungen von Körperbewegungen und Gefühlsleben auf. Die Erkrankten sterben im Durchschnitt 15 Jahre nach Beginn der Erkrankung. Die Chorea Huntington wird autosomal-dominant vererbt. Mit wenigen Ausnahmen erkranken alle Merkmalsträger. Der Gendefekt liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4p16.3.

Die derzeitigen pharmakologischen Ansätze zielen darauf ab, die Chorea abzuschwächen, entweder durch Hemmung von postsynaptischen Dopaminrezeptoren mithilfe von Antipsychotika zur Verringerung der striatalen dopaminergen Aktivität oder durch Hemmung des präsynaptischen vesikulären Monoamintransporters 2 (VMAT2). VMAT2-Hemmer wurden gezielt zur Therapie der Chorea entwickelt. VMAT2 erleichtert den Transport von Dopamin, Noradrenalin und Sero-

tonin aus dem Zytoplasma in präsynaptische Vesikel, und infolge der Hemmung von VMAT2 sinkt die Menge des präsynaptisch freigesetzten Dopamins, was zu einer Verarmung führt.

In randomisierten Studien konnten zwei VMAT2-Inhibitoren, Tetrabenazin und Deutetrabenazin, ihre Wirksamkeit belegen. Valbenazin ist ein hochselektiver Hemmstoff von VMAT2, der bisher (in den USA) für die Behandlung von Spätdyskinesien zugelassen ist. Um den anhaltenden Bedarf einer verbesserten symptomatischen Behandlung für Menschen mit der Huntington-Krankheit zu verbessern, wurde Valbenazin zur Behandlung der mit der Huntington-Krankheit einhergehenden Chorea untersucht.

Studienprotokoll

KINECT-HD war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die an 46 Standorten

der Huntington-Studiengruppe in den USA und Kanada durchgeführt wurde. An der Studie nahmen Erwachsene mit genetisch bestätigter Huntington-Krankheit und Chorea teil. Eine Chorea war definiert als ein Wert von 8 oder höher im Total Maximal Chorea (TMC) Score der Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) (Kasten). Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) randomisiert und erhielten 12 Wochen lang doppelblind entweder Placebo oder Valbenazin (≤ 80 mg/Tag, je nach Verträglichkeit).

Der primäre Endpunkt war die mittlere Veränderung des UHDRS-TMC-Scores vom Ausgangswert (basierend auf dem Durchschnitt der Screening- und Baseline-Werte pro Teilnehmer) bis zur Erhaltungphase (Durchschnitt der individuellen Messwerte nach 10–12 Wochen) im vollständigen Analyseset unter Verwendung eines Mixed-Effects-Modells. Die Sicherheitsbewertungen umfassten behandlungsbedingte, unerwünschte Ereignisse, Vitalparameter, Elektrokardiogramme, Laboruntersuchungen, klinische Tests auf Parkinson-Symptome und psychiatrische Beurteilungen. Der doppelblinde, Placebo-kontrollierte Zeitraum von KINECT-HD ist abgeschlossen, und eine offene Verlängerungsphase läuft.

Ergebnisse

KINECT-HD wurde vom November 2019 bis Oktober 2021 durchgeführt. Von 128 zufällig zugewiesenen Teilnehmern, wurden 125 in die endgültige Analyse einbezogen, davon 64 mit Valbenazin und 61 mit Placebo. Die vollständige Analyse umfasste 68 Frauen und 57 Männer.

UHDRS-TMC(Total maximal chorea)-Score

Teil der motorischen Evaluation im Rahmen der UHDRS (Unified Huntington's disease rating scale). Mit dem TMC wird die Chorea in sieben Regionen (Gesicht, oro-bukko-lingualer Bereich, Rumpf, Arme und Beine je einzeln) beurteilt. Der TMC-Score kann Werte von 0 bis 28 annehmen, wobei eine Abnahme des Werts eine Besserung der Chorea anzeigt.

Der Ausgangswert des UHDRS-TMC-Scores war 12,2 in der Valbenazin-Gruppe und 12,1 in der Placebo-Gruppe. Die mittleren Veränderungen bis zur Erhaltungsphase betragen $-4,6$ für Valbenazin und $-1,4$ für Placebo. Das entsprach einer Mittelwertdifferenz von $-3,2$ mit einem 95%-Konfidenzintervall von $-4,4$ bis $-2,0$ ($p < 0,0001$). Für die sekundären Endpunkte CGI-C und PGI-C (Veränderung des Gesamteindrucks im Arzt- bzw. Patientenurteil) nach 12 Wochen zeigten sich Vorteile für die Valbenazin-Gruppe; in Bezug auf die Lebensqualität wurden hingegen keine Unterschiede festgestellt.

Die am häufigsten gemeldete behandlungsbedingte unerwünschte Wirkung war Somnolenz mit zehn Patienten (16%) unter Valbenazin und zwei Patienten (3%) unter Placebo. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Verände-

rungen der Vitalparameter, im Elektrokardiogramm oder bei den Labortests festgestellt. Bei den mit Valbenazin behandelten Teilnehmern wurde kein suizidales Verhalten oder eine Verschlimmerung von Suizidgedanken gemeldet.

Kommentar

Diese gut geplante und durchgeführte Phase-III-Studie zeigt eine Wirksamkeit von Valbenazin für die Behandlung von Chorea-Symptomen bei Patienten mit Morbus Huntington. Die Behandlung wurde relativ gut vertragen, die wesentlichen Nebenwirkungen waren Somnolenz und Schwindel. In sehr seltenen Fällen kann es auch zu einer Hypersensitivitätsreaktion kommen. Kritisch anzumerken ist die kurze Studiendauer. Daher ist nicht bekannt, ob die Substanz auch über längere Zeiträume wirksam ist. Ein weiterer Kritikpunkt ist der

Ausschluss der Gabe von Antipsychotika im Rahmen der Studie. Viele Patienten mit Chorea Huntington entwickeln psychotische Symptome, die einer Behandlung mit Antipsychotika bedürfen. Mit Valbenazin könnte jetzt bei entsprechender Zulassungserweiterung in den USA eine Behandlungsalternative zu Tetrabenazin zur Verfügung stehen. Vergleichende Head-to-Head-Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Valbenazin und Tetrabenazin stehen noch aus.

Quelle

Stimming EF, et al. Safety and efficacy of valbenazine for the treatment of chorea associated with Huntington's disease (KINECT-HD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2023;22:494–504.

Chronische Migräne



CGRP-Serumspiegel vor und nach Behandlung mit monoklonalen CGRP(-Rezeptor)-Antikörpern

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

Die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern ist bei Patienten mit chronischer Migräne wirksam und in der Lage, die basal erhöhten Alpha-CGRP-Spiegel zu normalisieren. Dieser Effekt korreliert mit der Wirksamkeit, was die wichtige Rolle von Calcitonin gene related peptide (CGRP) als möglichem Biomarker für die chronische Migräne unterstützt.

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) existiert in Form von zwei verschiedenen Peptiden mit einer Länge von 37 Aminosäuren, die in verschiedenen Genen des Chromosoms 11 kodiert werden. *Alpha-CGRP* befindet sich im zentralen und peripheren Nervensystem und entsteht durch gewebespezifisches alternatives Spleißen des Transkripts des Calcitonin-I-Gens. Die *Beta-Isoform* von CGRP, die sich in drei Aminosäuren

von der Alpha-Isoform unterscheidet, wird hauptsächlich im enterischen Nervensystem (ENS) exprimiert und wird im Calcitonin-II-Gen kodiert. Beide Peptide haben eine gemeinsame Struktur und ähnliche biologische Funktionen und Rezeptoraffinität.

Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass Patienten mit chronischer Migräne auch im schmerzfreien Intervall erhöhte CGRP-Spiegel im Serum haben [1].

Ziel dieser Studie war es, die Konzentration von zirkulierendem Alpha- und Beta-CGRP während der Behandlung mit monoklonalen CGRP-Antikörpern bei Patienten mit chronischer Migräne (CM) zu untersuchen.

Studiendesign

Die Autoren rekrutierten Patienten mit chronischer Migräne, die eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern begannen. Außerdem wurden geschlechts- und altersgepaarte gesunde Kontrollpersonen rekrutiert. Blutproben wurden vor sowie zwei Wochen und drei Monate nach der ersten Dosis der monoklonale Antikörper abgenommen, und zwar immer in migrärefreien Zeiten. Bei den Kontrollpersonen erfolgte nur eine Blutabnahme. Die Alpha- und Beta-CGRP-Serumspiegel wurden mit enzymatischen Immunadsorptions-Assays (ELISAs) gemessen, die für jede Isoform spezifisch sind.

Ergebnisse

Die Patienten mit chronischer Migräne waren im Mittel 50 Jahre alt und 85 %