

# Schwerwiegende Nebenwirkungen nach Behandlung mit Huntingtin-senkendem Medikament AMT-130, das sich derzeit in der klinischen Prüfung befindet

Nach hoher Dosis der Gentherapie von uniQure gegen Huntington traten bei einigen Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen auf, doch sie erholen sich. HDBuzz untersucht, was dies für das experimentelle Huntingtin-senkende Medikament AMT-130 bedeutet.



Von Dr Sarah Hernandez und Dr Rachel Harding

29. August 2022

Bearbeitet von Dr Rachel Harding

Übersetzt von Rebecca

Letzten Monat berichteten wir über positive Neuigkeiten aus der Studie von uniQure, in der AMT-130 getestet wurde, eine Gentherapie, die durch eine Gehirnoperation verabreicht wird, um Huntingtin (HTT) zu senken. Die von uniQure im Juni veröffentlichten Daten deuten darauf hin, dass AMT-130 sicher und in der kleinen Gruppe von Personen, die mit einer niedrigen Dosis des Medikaments behandelt wurden, gut verträglich war. Jetzt sind wir zurück, um die Ergebnisse der mit einer höheren Dosis von AMT-130 behandelten Personengruppe zu aktualisieren. Diese neuen Daten zeigen, dass die höhere Dosis des Arzneimittels möglicherweise schwerwiegende Nebenwirkungen verursacht. Dies bedeutet nicht zwangsläufig, dass AMT-130 nicht funktioniert und nicht weiterverfolgt werden kann, aber es bedeutet, dass wir eine Pause einlegen, uns die Daten genau ansehen und einen sicheren Plan für die weitere Behandlung der Patienten mit dem Medikament erarbeiten müssen.

## Trotz der Rückschläge wird die HTT-Senkung von vielen Forschern immer noch als attraktive Strategie angesehen.

Ein Vorteil, den Forscher, die sich mit der Huntington-Krankheit (HD) befassen, haben, ist, dass wir genau wissen, was HD verursacht - eine Erweiterung des HTT-Gens. Das erweiterte HTT-Gen produziert eine erweiterte HTT-Botschaft, die dann zu einer erweiterten Form des HTT-Proteins verarbeitet wird, das in den Gehirnzellen Schäden verursacht. Theoretisch könnte also eine Verringerung der Präsenz dieses expandierten HTT-Proteins die Huntington verbundenen Symptome lindern, da sie direkt auf die Ursache

der Krankheit abzielt. Das bedeutet, dass trotz der jüngsten Rückschläge bei mehreren klinischen Studien zur Senkung des HTT-Spiegels die Senkung des HTT-Spiegels von vielen Forschern immer noch als attraktive Strategie für die Behandlung von Huntington angesehen wird.



*Die Nachricht von uniQure ist enttäuschend, aber wir bleiben zuversichtlich, dass es sich dabei nur um einen kleinen Rückschlag handelt.*

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, wie Forscher versuchen, HTT zu senken. Das erste Pferd im Rennen um die HTT-Senkung waren Antisense-Oligonukleotide (ASOs). Dabei handelt es sich um kurze Sequenzen, die sich an eine bestimmte Botschaft binden und diese dann abbauen lassen. Ohne diese Botschaft kann kein Protein produziert werden. Während das Gen also intakt bleibt, wird das Protein nicht hergestellt. Diese Art der HTT-senkenden Technologie wird von Roche mit ihrem Medikament Tominersen erforscht, das einen Schritt zurückging, um die richtige Dosis und Patientengruppe zu finden. Auch Wave Life Sciences nutzt ASOs zur selektiven Senkung der erweiterten HTT-Kopie in seiner laufenden Phase-I/II-Studie für WVE-003, SELECT-HD.

Eine weitere Möglichkeit zur Senkung von HTT, die in klinischen Studien getestet wird, sind "Spleißmodulatoren". Dabei handelt es sich um Medikamente, die die Art und Weise verändern, wie die genetische Botschaft bearbeitet wird. Wie eine Geschichte hat jedes Gen einen Anfang, eine Mitte und ein Ende. Das Ende ist eine bestimmte Sequenz, die den Molekülen in der Zelle sagt, dass sie aufhören sollen, den Code für dieses Gen zu lesen. Spleißmodulatoren bearbeiten die Nachricht, indem sie den Endcode nach oben verschieben und so die Sequenz des Gens durcheinander bringen. Statt eines Anfangs, einer Mitte und eines Endes besteht die Geschichte also nur aus einem Anfang und einem Ende. Die Zelle erkennt, dass dies keinen Sinn ergibt, und stellt die Produktion des Proteins ein.

HDBuzz hat vor kurzem über den Spleißmodulator Branaplam geschrieben, der von Novartis in der VIBRANT-HD-Studie getestet wird deren Dosierung aufgrund von Sicherheitsbedenken ausgesetzt wurde. Ein weiterer Spleißmodulator, PTC-518, wird derzeit von PTC Therapeutics getestet. Obwohl PTC-518 ähnlich wie Branaplam wirkt, zeigt ein direkter Vergleich der beiden Medikamente, dass sie eigentlich recht unterschiedlich sind. Eine schlechte Nachricht für das eine bedeutet also nicht unbedingt eine schlechte Nachricht für das andere. Wir warten immer noch sehnsüchtig auf Neuigkeiten über die PTC-518-Studie!

# AMT-130 ist ein einmaliger Genterapieansatz zur Senkung der HTT

Ein dritter Weg zur Senkung von HTT ist die Genterapie, die von uniQure mit AMT-130 eingesetzt wird. Dieses Medikament arbeitet mit einem harmlosen Virus, das DNA-Anweisungen liefert, die die HTT-Botschaft zerstören. Das HTT-Gen ist noch in seiner ursprünglichen Form vorhanden, aber die Zelle enthält nun eine neue Botschaft, die die Produktion des HTT-Proteins verhindert. Da die mit dem harmlosen Virus infizierten Zellen die genetischen Anweisungen enthalten, können sie die HTT-Senkungsbotschaft ganz von selbst herstellen. Das bedeutet, dass AMT-130 ein einmaliger Ansatz ist - die Therapie wird durch einen einzigen Eingriff verabreicht, und die Zellen werden weiterhin die Anweisungen produzieren, die es ihnen ermöglichen, HTT zu senken. Dies ist sowohl aufregend als auch nervenaufreibend. Es bedeutet zwar, dass nur eine Behandlung erforderlich ist, aber es bedeutet auch, dass alle Veränderungen wahrscheinlich dauerhaft sind.

**„Die Wissenschaftler von uniQure gehen davon aus, dass die höhere Dosis des Medikaments nicht unbedingt zu einer weiteren Senkung des HTT in jeder Zelle führt, sondern dass mehr Medikament bedeutet, dass die HTT-Werte in mehr Gehirnzellen um den gleichen Betrag gesenkt werden.“**

Um AMT-130 direkt dorthin zu bringen, wo es am meisten gebraucht wird - ins Gehirn - wird es mittels einer Gehirnoperation verabreicht. Da eine Hirnoperation immer mit Risiken verbunden ist, wurde diese Studie sehr langsam durchgeführt, um so vorsichtig wie möglich zu sein. Nachdem die ersten beiden Operationen abgeschlossen waren, wurden die Teilnehmer beobachtet, um sicherzustellen, dass es keine unmittelbaren negativen Auswirkungen gab. Wenn alles gut lief, wurden die Operationen bei den übrigen Studienteilnehmern fortgesetzt.

Bei der Studie, in der AMT-130, HD-Gene-TRX1, getestet wird, handelt es sich um eine Phase I/II-Studie, in der die Sicherheit und Verträglichkeit des Medikaments geprüft und die richtige Dosis für Menschen mit Huntington gefunden werden soll. Da eines der Hauptziele dieser Studie darin bestand, die richtige Dosis zu finden, die für Menschen mit Huntington am besten geeignet ist, wurden zwei Gruppen getestet: eine Gruppe mit niedriger und eine Gruppe mit hoher Dosis. Die Wissenschaftler von uniQure gehen davon aus, dass die höhere Dosis des Medikaments die HTT-Konzentration in den einzelnen Zellen nicht unbedingt weiter senkt, sondern dass eine höhere Dosis des Medikaments bedeutet, dass die HTT-Konzentration in mehr Gehirnzellen um den gleichen Betrag gesenkt wird.

An der AMT-130-Studie von uniQure nahmen insgesamt 36 Personen teil: 10, die eine Nachahmungsoperation erhielten, die als Kontrollgruppe fungiert - ein wichtiger Teil jeder Studie - und 26 Personen in der Behandlungsgruppe. Von den 26 Personen in der Behandlungsgruppe wurden 12 mit einer niedrigen Dosis von AMT-130 behandelt und 14 waren in der Gruppe mit der hohen Dosis. Bislang wurden 12 dieser 14 Personen operiert.

Im Juni erhielten wir von uniQure einen aktuellen Bericht über die Personen, die 12 Monate nach ihren Operationen mit der niedrigen Dosis von AMT-130 behandelt wurden worüber HDBuzz schrieb. In dieser Gruppe wurden die Operationen und das Medikament gut vertragen, und es wurden keine größeren Sicherheitsprobleme berichtet. uniQure teilte mit, dass vorläufige Daten darauf hinweisen, dass die HTT in der mit AMT-130 behandelten Gruppe stärker gesenkt zu werden schien als in der Kontrollgruppe. Dies ist zwar eine aufregende Neuigkeit, weil es bedeutet, dass AMT-130 das zu tun scheint, was wir wollen, nämlich die HTT zu senken, aber dies wurde in einer sehr kleinen Gruppe von nur 4 Teilnehmern berichtet.

## Einige Teilnehmer der AMT-130-Studie litten unter schweren Nebenwirkungen



*Obwohl die Fachwelt in letzter Zeit viele enttäuschende Nachrichten von Studien zur HTT-Senkung erhalten hat, gibt es immer noch wissenschaftliche Gründe, diesen Weg zu gehen. Wir müssen mit Vorsicht vorgehen, aber die Forscher glauben, dass die HTT-Senkung ein vielversprechender therapeutischer Ansatz ist.*

Anfang August gab uniQure eine Mitteilung über Teilnehmer aus der Hochdosisgruppe der AMT-130-Studie heraus. Bei drei Teilnehmern (von 14) aus diesem Studienarm wurden von einem unabhängigen Sicherheitsausschuss schwerwiegende unerwünschte Wirkungen festgestellt. Zwei Personen, die in Europa operiert wurden, berichteten über Schwellungen, und eine dritte Person, die in den USA behandelt wurde, berichtete über starke Kopfschmerzen und damit verbundene Symptome kurz nach der Operation. Auch wenn dies eine sehr beunruhigende und enttäuschende Nachricht ist, so ist doch wichtig, dass sich alle drei Patienten entweder vollständig oder weitgehend erholt haben und inzwischen aus dem Krankenhaus entlassen wurden.

# Wie geht es mit AMT-130 weiter?

Es gibt viele Theorien darüber, warum diese Patienten diese Nebenwirkungen erlitten haben, darunter auch eine Form der Immunreaktion. Es gibt jedoch noch keine eindeutigen oder endgültigen Erklärungen, und wir müssen auf weitere Informationen warten, bevor wir voreilige Schlüsse ziehen.

Da der Sicherheitsausschuss nicht vermutet, dass die in der hochdosierten Gruppe der Studie beobachteten Wirkungen auf das Medikament selbst zurückzuführen sind, wurden die Operationen bei den verbleibenden zwei Teilnehmern in diesem Studienarm vorerst gestoppt. Der Niedrigdosis-Arm wird wie geplant fortgesetzt, und alle Studienteilnehmer - sowohl in der Niedrig- als auch in der Hochdosis-Gruppe - werden während der gesamten Studiendauer weiter beobachtet. uniQure geht nach wie vor davon aus, dass die Daten aus der Studie gemäß dem ursprünglich geplanten Zeitplan vorgelegt werden, und wir werden Anfang 2023 weitere Informationen vom Unternehmen zu dieser Studie hören.

## Was bedeutet dies für die HTT-Senkung als Ansatz zur Behandlung von HD?

**„Dies ist zwar eine sehr beunruhigende und enttäuschende Nachricht, aber das Wichtigste ist, dass sich alle drei Patienten entweder vollständig oder weitgehend erholt haben und nun aus dem Krankenhaus entlassen wurden.“**

Die Huntington-Gemeinschaft hat enttäuschende Nachrichten von vielen Studien zur HTT-Senkung erhalten, und man hat leicht das Gefühl, dass dies vielleicht keine gute Strategie ist, um Menschen mit HD zu behandeln. Es ist jedoch wichtig, sich einige Dinge vor Augen zu halten, denn noch ist nicht alles verloren. Bei all diesen Studien traten sehr unterschiedliche Probleme auf, und wir haben nur Theorien dafür, warum sie nicht den erhofften Erfolg brachten, die alle nichts mit der HTT-Senkung selbst zu tun haben könnten. In all diesen Studien werden auch Menschen mit Huntington behandelt, die bereits Symptome zeigen, und vielleicht sind diese Menschen anfälliger für mögliche Nebenwirkungen dieser Medikamente. Es ist wichtig festzuhalten, dass keine dieser Studien eine endgültige Antwort darauf gegeben hat, ob die HTT-Senkung bei Menschen mit Huntington die Symptome verbessert oder den Krankheitsverlauf verändert. Da die uniQure-Studie fortgesetzt wird, hoffen wir, dass die nächste Datenveröffentlichung etwas Licht auf diese wichtige Frage werfen wird.

---

*Rachel Harding hat keine Interessenkonflikte zu melden. Sarah Hernandez arbeitet bei der Hereditary Disease Foundation (Stiftung für Erbkrankheiten), die von den in diesem Artikel genannten Unternehmen finanzielle Unterstützung erhalten hat. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)*

---

## GLOSSAR

**Antisense** Die Hälfte der DNA-Doppelhelix, die meist als Reservekopie dient, aber manchmal Botenmoleküle produziert

**Therapie** Behandlungen

**ASOs** Eine Art von Gen-Stummschaltungs-Behandlung, in der speziell entworfene DNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten

**ALS** Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

---

© HDBuzz 2011-2025. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)

Erstellt am 16. Mai 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/329>