

Spätingfantile Neuronale Ceroid-Lipofuszinose vom Typ 2 (CLN2)

Enzymersatztherapie mit Cerliponase alfa verzögert die Progression¹

Bei der CLN2 – eine Form der Kinderdemenz – wird das Enzym Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1) nicht oder nicht ausreichend gebildet. Einen innovativen therapeutischen Ansatz bietet die intracerebroventrikuläre Infusion von Cerliponase alfa (Brineura[®], BioMarin)², das im Juni 2017 zugelassen wurde. In einer aktuellen internationalen Studie zeigte sich, dass das Enzym die Progredienz der Erkrankung maßgeblich verringern oder sogar vollständig aufhalten kann.

Die autosomal rezessiv vererbte lysosomale Speichererkrankung CLN2 (Prävalenz 0,0037/10 000) manifestiert sich zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr. Aufgrund eines Gendefekts im CLN2-Gen ist nicht ausreichend TPP1 vorhanden, und Ceroid Lipofuscin lagert sich im Hirngewebe ab. Die Neuronen verlieren ihre Funktion und sterben ab. Die Kinder leiden zunächst unter epileptischen Anfällen, am Ende kommt es zum vollkommenen Verlust aller sprachlichen, motorischen und visuellen Funktionen. Sie sterben im Alter von 10 bis 12 Jahren.

Brineura[®] ist das erste Medikament zur Behandlung der CLN2. Es enthält den Wirkstoff Cerliponase alfa, die rekombinante Form des menschlichen TPP1.

Studie belegt Wirksamkeit

Eine internationale multizentrische Dosis-Eskalationsstudie zeigt nun erstmals, dass Cerliponase alfa das rasante Fortschreiten der Krankheit aufhalten kann.¹ 24 Kinder (3 bis 16 Jahre) mit CLN2 hat-

ten über mindestens 96 Wochen alle 14 Tage eine intraventrikuläre Infusion mit 300 mg Cerliponase alfa erhalten. Die Studie wurde auf 240 Wochen erweitert. Primärer Endpunkt war die Verschlechterung bzw. die Verschlechterungsrate.

Cerliponase alfa bremst Progress

Verglichen mit einer historischen Kontrollgruppe von 42 unbehandelten Kindern verschlechterten sich die motorischen und sprachlichen Funktionen unter Cerliponase alfa signifikant langsamer: Ein Rückgang um 2 Punkte auf der modifizierten Hamburg-Skala* (CLN2-Skala) wurde bei den behandelten Patienten signifikant seltener beobachtet als bei den Kontrollen (Hazard Ratio: 0,08, $p < 0,001$).

Die mediane Zeit bis zum historisch erwarteten Verlust von 2 Punkten auf der CLN2-Skala erreichten die behandelten Kinder auch in der Extensionsphase der Studie nicht, die Kinder der Vergleichsgruppe dagegen bereits nach 49,3 Wochen (s. Abb.). Die durchschnittliche Ver-

Erste Symptome

- Verzögerte Sprachentwicklung
- Krampfanfälle
- Ataxie³

Für eine frühe Diagnose der CLN2 finden Sie hier weitere Informationen zum genetischen Test. Scannen Sie den QR-Code oder folgen Sie diesem Link: <https://blue-printgenetics.com/beyondpaediatricsepilepsy/Code>



schlechterungsrate pro 48 Wochen betrug unter Cerliponase alfa $0,27 \pm 0,35$ Punkte ($n = 23$), in der Kontrollgruppe $2,12 \pm 0,98$ (Differenz: $1,85 \pm 0,21$).

Unerwünschte Ereignisse

In die Sicherheitsanalyse gingen alle 24 Patienten ein. Es gab keine Todesfälle. Kein Patient beendete die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE). Am häufigsten wurden Krämpfe (96%), Pyrexie (71%), Erbrechen (63%), Überempfindlichkeitsreaktionen (63%) sowie Infektionen der oberen Atemwege (54%) beobachtet. UE des Grades 1 oder 2 wurden bei 10 Patienten (42%) beobachtet, 14 Patienten (58%) hatten mindestens eine UE Grad 3 oder höher, 12 Patienten (50%) gerätespezifische UE.

Fazit: Die intraventrikuläre Gabe von Cerliponase alfa verlangsamte im Vergleich zu historischen Kontrollen den Rückgang motorischer und sprachlicher Funktionen signifikant. Eine frühe Diagnose, zum Beispiel durch ein Neugeborenen Screening, ist notwendig, da einmal zerstörte Neuronen nicht wieder ersetzt werden können.

*Die CLN2-Skala umfasst die Domänen Gehfähigkeit und Sprache. Für jede Domäne können 0 (vollständiger Verlust) bis 3 Punkte (normal) vergeben werden.

Literatur

1. Schulz A et al., NEJM 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1712649 (epub ahead 24.04.2018); 2. Brineura[®] Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Online unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004065/WC500229798.pdf, Letzter Aufruf am 30.08.2018; 3. Nickel M et al., Neuropediatrics 2016; 47-FV04-03

Mit finanzieller Unterstützung der BioMarin Deutschland GmbH, Kronberg/Ts.

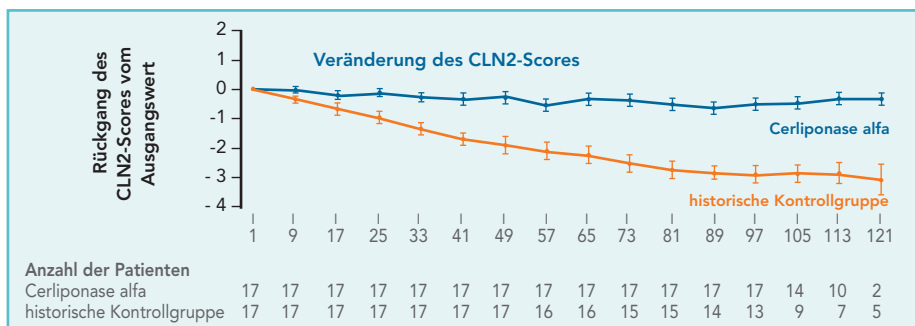


Abb.: Unter Cerliponase alfa verringerten sich der CLN2-Score signifikant langsamer und signifikant schwächer als bei den historischen Kontrollen [nach 1]

Die vollständigen Verschreibungsinformationen zu Brineura[®] finden Sie in der Zusammenfassung der Produkteigenschaften. ▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.