



aktuell

Newsletter der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft

AutorInnen

im Namen der
Österreichischen Parkinsongesellschaft



Beatrice Heim, beatrice.heim@i-med.ac.at
Univ. Klinik für Neurologie, Med. Uni Innsbruck



Greta Hemicker, greta.hemicker@i-med.ac.at
Univ. Klinik für Neurologie, Med. Uni Innsbruck



Klaus Seppi, klaus.seppi@i-med.ac.at
Univ. Klinik für Neurologie, Med. Uni Innsbruck

Neues zur Huntington-Krankheit

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege,

wir freuen uns, Ihnen eine neue Ausgabe von P-Aktuell präsentieren zu dürfen, in der die Huntington-Krankheit im Mittelpunkt steht. Der Beitrag bietet eine aktualisierte und praxisnahe Übersicht – von der klinischen Präsentation über die genetischen Grundlagen bis hin zu etablierten und sich entwickelnden Biomarkern sowie zu aktuellen symptomatischen und potenziell krankheitsmodifizierenden Therapieansätzen. Die Autor:innen blicken vorsichtig, zugleich aber zuversichtlich nach vorn: Aus heutiger Sicht erscheint es realistisch, dass in den kommenden Jahren wirksame krankheitsmodifizierende Therapieoptionen verfügbar werden und die Versorgung von Betroffenen zunehmend durch Biomarker unterstützt werden kann.

Die Autor:innen bringen langjährige Erfahrung aus Versorgung und Forschung ein. Diese Ausgabe sticht durch eine Verknüpfung von Wissen aus Erfahrung und Evidenz heraus und bietet damit eine fundierte Unterstützung für Neurolog:innen in der Betreuung von Menschen mit der Huntington-Krankheit.

Unser besonderer Dank gilt den Autor:innen für ihre Expertise und ihr Engagement, die diese Ausgabe maßgeblich geprägt haben.

Als Herausgeber:innen sind wir Ihnen wie immer für Ihre Anregungen und konstruktive Kritik dankbar.

Mit besten Grüßen,

Petra Katschnig-Winter und Florian Krismer



1. Einleitung und Übersicht zur Huntington-Krankheit

Die Huntington-Krankheit (HK) ist eine autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung, die durch eine pathologische Expansion von CAG-Triplets im HTT-Gen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4 verursacht wird (4p16.3). Das entsprechende Genprodukt, das Huntingtin (HTT-Protein), ist ein ubiquitär exprimiertes und für die neuronale Entwicklung sowie die Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase wichtiges Protein.

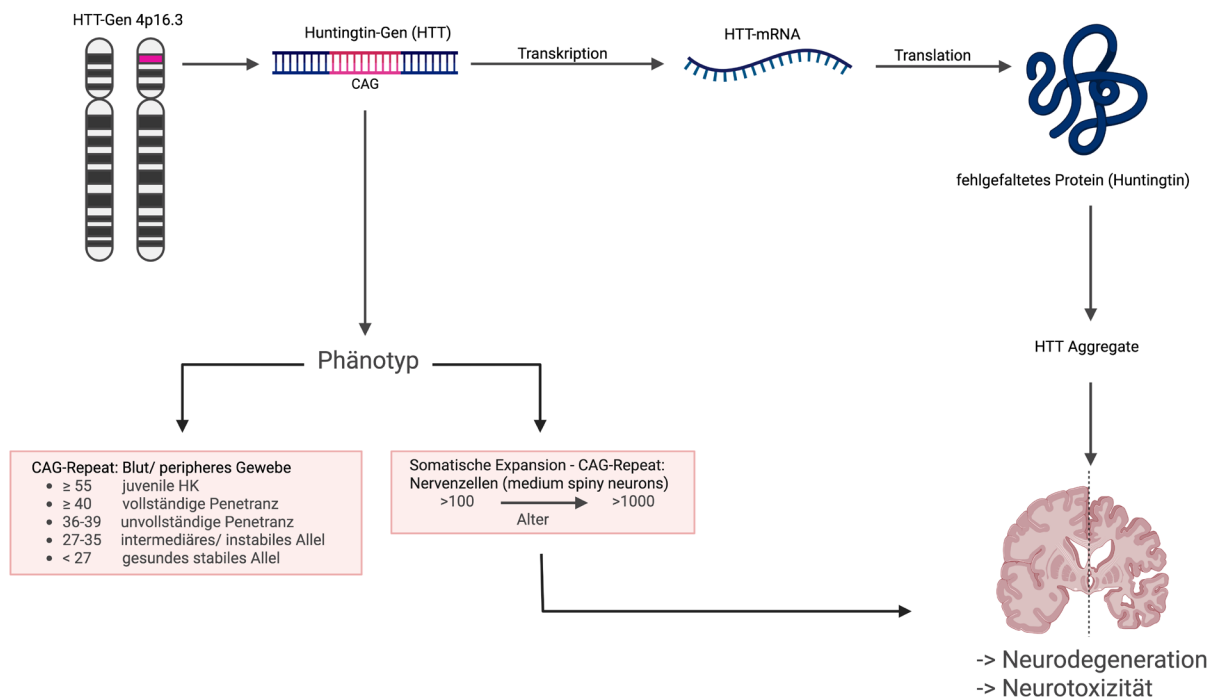
Die krankheitsverursachende Mutation im HTT-Gen führt zu einer übermäßigen Verlängerung von CAG-Trinukleotid-Repeats am 5'-Ende von Exon 1 (HTT/IT-15). Das Codon CAG kodiert

für die Aminosäure Glutamin und bedingt die Ausbildung einer Polyglutamin-kette (PolyQ-Kette) innerhalb des Proteins. Das daraus resultierende mutierte HTT-Protein (mHTT) entfaltet eine toxische Wirkung, die zu Funktionsstörungen und letztlich zu selektivem Zelltod besonders vulnerabler Neurone führt, insbesondere der GABAergen, mittelgroßen Projektionsneurone im Striatum; im weiteren Verlauf werden auch kortikale Areale zunehmend mitbetroffen.

Ältere epidemiologische Studien aus Europa und den USA ergaben eine Prävalenz der Huntington-Erkrankung von etwa 10–13/100.000 Einwohner,

wobei die Prävalenz regional deutlich schwankt. Neuere systematische Analysen zeigen deutliche regionale Unterschiede: Ein rezenter Review beschreibt eine Inzidenz von 0,48/100.000 für die Jahre 2011–2022, mit Werten zwischen 0,38 in Europa und 1,21 in Nordamerika. Die kombinierte weltweite Prävalenz beträgt 4,88/100.000 und schwankt von 0,25 in Afrika bis 11,42 in Südamerika.

Klinisch ist die Huntington-Krankheit durch eine Trias aus motorischen, kognitiven und psychiatrischen Symptomen gekennzeichnet. Der Verlauf ist progredient; im Mittel führt die Erkrankung etwa 15–20 Jahre nach



Graphik 1 — Genetik und Pathologie der Huntington Krankheit.
Created in BioRender. Hemicker, G. (2025) <https://BioRender.com/a3zy7oc>

der Diagnose zum Tod; meist infolge krankheitsbedingter Komplikationen wie Pneumonien oder Suizid.

Gesunde Personen haben typischerweise weniger als 35 CAG-Repeats. Bei 36–39 Triplets ist die Penetranz inkomplett: Es gibt Mutationsträger:innen, die im Verlauf eine Huntington-Krankheit entwickeln, und solche, die lebenslang klinisch unauffällig bleiben. Ab ≥ 40 CAG-Repeats besteht eine praktisch vollständige Penetranz der Mutation.

Im sogenannten Intermediärbereich (Prämutation, ca. 27–35 Repeats) treten in der Regel keine klinischen Symptome auf, selten nur sehr milde. Eine Auswertung des Registers des European Huntington's Disease Network (EHDN) zeigte, dass knapp 8 % der Personen mit einer Prämutation eine milde Chorea entwickeln. Zudem scheint bei Träger:innen einer Prämutation ein stärkerer kognitiver Abbau vorzuliegen als bei Personen mit weniger als 27 Repeats. In einem systematischen Review aus 455 Publikationen konnte eine Prävalenz dieser Prämutation von $>0,45\%$ in der kaukasischen Bevölkerung ermittelt werden.

Weitere genetische Faktoren können Pathogenese und Erkrankungsalter modifizieren. Die bislang größte genomweite Assoziationsstudie (GWAS) identifizierte mehrere Genloci als potenzielle genetische Modifikatoren des Krankheitsbeginns, die insbesondere mit DNA-Reparaturmechanismen assoziiert sind.

Nachfolgende Generationen betroffener Huntington-Patient:innen weisen häufig eine veränderte CAG-Repeat-Länge auf, da es bei der Gametogenese zu Veränderungen der Repeatzahl kommen kann. Bei der Vererbung kann es zu einer Zunahme der Triplets von

Generation zu Generation kommen. Dieses Phänomen eines früheren und zum Teil schwereren Erkrankungsbeginns wird als Antizipation bezeichnet und ist überwiegend bei paternaler Vererbung zu sehen, da es aufgrund einer instabilen Spermatogenese häufig zu einer Zunahme der CAG-Repeat-Expansion kommt. Mechanistisch wird dies u. a. durch ein Verrutschen der DNA-Polymerase und die Bildung von Haarnadelstrukturen repetitiver Sequenzen erklärt; zusätzlich werden Gen-Imprinting und unterschiedliche Methylierungsmuster diskutiert.

Neben der Keimbahninstabilität spielt die somatische Expansion – eine fortschreitende Verlängerung der CAG-Repeats in verschiedenen Körperzellen – eine zentrale Rolle: Die Expansion ist zelltypspezifisch und besonders ausgeprägt in den Projektions-Neuronen des Striatums, wo ab etwa 150 Wiederholungen der Zelltod durch Apoptose auftritt. Geschwindigkeit und Ausmaß hängen stark von der Ausgangslänge der Expansion ab.

Schließlich sind auch Modifikationen der Repeat-Sequenz relevant: CAA-Unterbrechungen innerhalb der CAG-Wiederholungen (sogenannter „CAA-Block“) stabilisieren die DNA-Struktur und reduzieren die Neigung zu Expansionen. Obwohl CAA ebenfalls für Glutamin kodiert, ist das Vorhandensein eines CAA-Blocks im Vergleich zu dessen Fehlen mit einer günstigeren Krankheitsdynamik und einem verzögerten Symptombeginn assoziiert.

Das Genprodukt des HTT-Gens, das Huntingtin, wird ubiquitär und nahezu im gesamten Gehirn exprimiert und findet sich in Neuronen sowohl im Zytoplasma als auch im Zellkern. Die pathologische Erweiterung des Polyglutamin-(PolyQ-)Segments führt

zu Fehlfaltung und Aggregatbildung sowie zu gestörter Interaktion von Huntingtin mit zellulären Partnern, die u. a. am intrazellulären Transport, an der mitochondrialen Funktion, an der Transkriptionsregulation, an Autophagieprozessen und an der DNA/RNA-Überwachung beteiligt sind.

Im Zellkern bilden sich charakteristische Einschlusskörper, die als zytopathologisches Kennzeichen der Huntington-Krankheit gelten und neben Huntingtin u. a. Ubiquitin, Synuclein und Amyloid enthalten. Bei Vorliegen der mutierten PolyQ-Form scheint die Spaltung (Cleavage) des mutierten Proteins durch zelluläre Proteasen, insbesondere Caspase-6, einen entscheidenden Schritt darzustellen. Definiert geschnittene Fragmente (v. a. Exon-1-Fragmente) sind potenziell neurotoxisch, translozieren in den Zellkern und aggregieren dort oder im Zytoplasma. Ein aberrantes RNA-Transkript, das ausschließlich aus Exon 1 des HTT-Gens mit verlängerter CAG-Repeat besteht, gilt als zentraler Akteur des neurodegenerativen Prozesses.

Die Proteindysfunktion führt u. a. zu einer mitochondrialen Dysfunktion mit vermehrter Produktion reaktiver Sauerstoffspezies und daraus resultierenden Schäden (z. B. Lipidperoxidation) sowie zu neuroinflammatorischen Prozessen mit übermäßiger Mikroglia-Aktivierung, Astrozytose, Hemmung der Oligodendrozyten-Migration, erhöhter Expression inflammatorischer Zytokine und übermäßiger Aktivität des Semaphorin-4D-Pathways.

Neuropathologisch lässt sich die Degeneration von Neuronen am ausgeprägtesten im Nucleus caudatus und Putamen nachweisen, in geringerem Ausmaß auch im Globus pallidus, Nucleus subthalamicus, der Substantia

nigra, im Thalamus und im Kleinhirn. Die striatale Atrophie beginnt zunächst medial und dorsal und schreitet nach lateral und ventral fort. Auf zellulärer Ebene kommt es zu einer progredienten Degeneration vor allem kleiner und mittelgroßer GABA-/enkephalinerger Projektionsneurone, die vom Striatum in den Globus pallidus externus (GPe) projizieren (indirekter Pfad des Basalganglien-Schaltkreises), wohingegen die langen direkten Projektionsfasern initial weitgehend verschont bleiben und erst im weiteren Verlauf zunehmend betroffen sind.

Auch in den meisten kortikalen Regionen konnte ein zunehmender Neuronenverlust nachgewiesen werden, besonders in den Schichten III-V der okzipitalen, orbitofrontalen und lim-

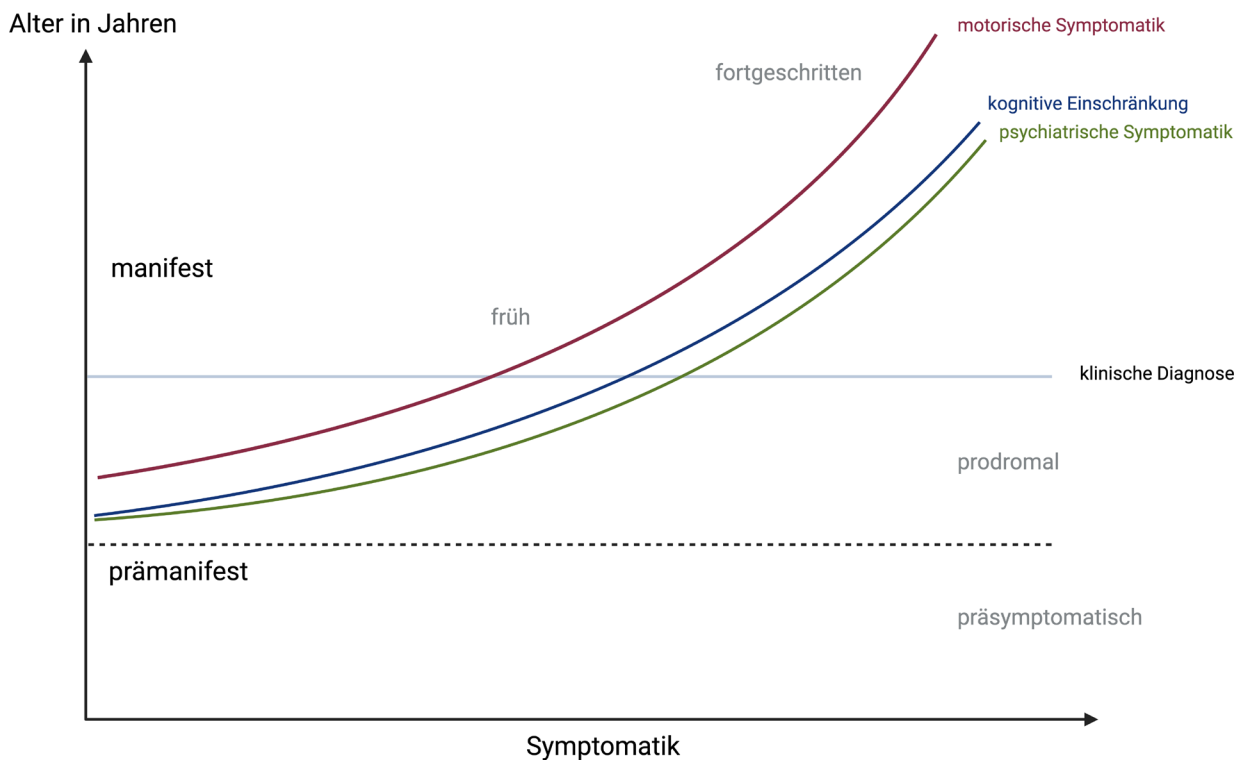
bischen Regionen. Histologisch zeigt sich ein Bild aus Neuronenverlust mit ausgeprägter astrozytärer Gliose. Typische Einschlusskörper mit Huntingtin, Ubiquitin, Synuclein, Amyloid und weiteren Proteinen nehmen im Verlauf zu und können bereits im prämanifesten Stadium nachgewiesen werden; ähnliche Aggregate finden sich auch in peripheren Geweben (Fibroblasten, Lymphozyten).

Das Krankheitsbild zeichnet sich durch eine typische Kombination von motorischen, psychiatrischen und kognitiven Symptomen aus. Meist treten die ersten Symptome im Erwachsenenalter zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf. Die klinische Präsentation ist altersabhängig, sodass neben der klassischen adulten Form, eine juvenile

(Westphal-Variante) und eine Spätform unterschieden werden.

Das markanteste klinische Merkmal ist die Chorea, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Mit zunehmender Krankheitsprogression geht das initial choreatische Bild in ein akinetisch-rigides und dystones Syndrom über. Insbesondere bei der juvenilen Form (Westphal-Variante) dominieren früh Parkinson-ähnliche akinetisch-rigide Symptome sowie schwerwiegende psychiatrische und kognitive Veränderungen.

Im Verlauf kommt es zu zunehmenden Gang- und Gleichgewichtsstörungen mit Stürzen sowie zu progredienter Dysarthrie und Dysphagie. Im Endstadium der Erkrankung überwiegt ein



Graphik 2 — Schematischer Verlauf der Huntington-Krankheit.
Created in BioRender. Hemicker, G. (2025) <https://BioRender.com/gx5mm89>

akinetisch-rigides und dystones Bewegungsmuster, häufig mit schwerer Immobilität.

Zur standardisierten Beurteilung motorischer und neuropsychologischer Auffälligkeiten sowie des Funktionsniveaus sollte die Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) verwendet werden, insbesondere der Total Motor Score (TMS) und die Total Functional Capacity (TFC) (<https://huntingtonstudygroup.org/tools-resources/uhdrs/>). Die klassische Stadieneinteilung erfolgt nach Shoulson und Fahn anhand der funktionellen Beeinträchtigung. Neuere Klassifikationen wie das Integrated Staging System (HD-ISS) kombinieren genetische, bildgebende und klinische Marker, sind jedoch derzeit nur für wissenschaftliche Zwecke empfohlen.

Die Diagnose wird durch eine Kombination aus Anamnese, klinisch-neurologischer Untersuchung und molekulargenetischer Testung gestellt. Die Verdachtsdiagnose ergibt sich bei Vorliegen einer progredienten choreo-dystonen Bewegungsstörung, kombiniert mit kognitiver Beeinträchtigung und/oder psychiatrischen Symptomen. Das Vorliegen einer positiven Familienanamnese für ähnliche Krankheitsbilder ist ein zusätzlicher Hinweis, bei bis zu einem Viertel der neu diagnostizierten Patient:innen findet sich jedoch eine negative Familienanamnese. Die definitive Sicherung der Diagnose erfolgt durch eine molekulargenetische Testung (PCR und Fragmentlängenanalyse) mit einer Treffsicherheit von nahezu 100 %. Die Erhebung der Familienanamnese kann erschwert sein, etwa bei frühem Tod oder fehlendem Kontakt zu Elternteilen, wenn der rechtliche Vater nicht der leibliche Vater ist oder bei Neumutationen. Letztere entstehen durch eine instabile Expansion der CAG-Repeats im HTT-Gen während der Keimzellbil-

dung, meist bei väterlicher Vererbung, wodurch ein zuvor nicht pathologisches Allel aus dem Bereich der Nicht-Penetranz oder Prämutation in den krankheitsverursachenden Bereich übergehen kann. Zudem kann eine vermeintliche Neumutation auch durch frühes Versterben eines betroffenen Elternteils vor Krankheitsbeginn oder durch unvollständige familiäre Angaben vorgetäuscht sein. Aufmerksamkeit ist daher geboten, wenn Betroffene von „verschwundenen“ Vorfahren oder ungeklärten Todesfällen berichten, was auf Suizide oder frühere Einweisungen in psychiatrische Institutionen hindeuten kann. Daher sollte auch bei negativer Familienanamnese bei einem klinisch mit der HK vereinbaren Krankheitsbild stets eine HK ausgeschlossen werden. Tatsächlich weisen bis zu 25 % der neu diagnostizierten Patient:innen mit HK eine negative Familienanamnese auf.

Aus differentialdiagnostischen Gründen ist eine genaue Medikamentenanamnese wichtig (insbesondere antidopaminerge Medikamente); bei initial vorherrschender psychotischer Symptomatik kann die HK klinisch einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis ähneln und neurologische Zeichen können übersehen werden. Laboruntersuchungen (Elektrolyte, Leber-/Nierenfunktion, Entzündungsparameter, Autoantikörper etc.) dienen primär der Abgrenzung gegenüber anderen Ursachen einer Chorea (autoimmun, paraneoplastisch, metabolisch etc.).

Die Bildgebung spielt aufgrund der genetischen Diagnostik eine untergeordnete Rolle für die Sicherung der Diagnose, ist aber wichtig zur differentialdiagnostischen Abklärung anderer Ursachen einer Chorea. Methode der Wahl ist hierfür die zerebrale MRT (cMRT). Typisch für die HK ist dabei

eine progrediente, symmetrische striatale Atrophie mit Atrophie des Nucleus caudatus und entsprechender Erweiterung der Vorderhörner der Seitenventrikel. Die MR-Volumetrie zeigt eine mittlere jährliche Volumenreduktion des Caudatus von 2–7 %, abhängig vom Krankheitsstadium. Bereits zehn Jahre vor dem berechneten Erkrankungsbeginn lassen sich bei Mutationsträger:innen prodromale Veränderungen der Kognition sowie eine Atrophie cerebraler Strukturen nachweisen.

Mutiertes Huntingtin (mHTT) ist im Liquor nachweisbar und eignet sich insbesondere zur Messung der biologischen Wirkung von HTT-senkenden Therapien; zur Verlaufsbeurteilung ist es weniger geeignet, da sich im zeitlichen Verlauf keine konsistente stadienabhängige Zunahme zeigt.

In den letzten Jahren hat sich zudem der Nachweis der Neurofilament-Leichtketten (NfL) als sensitivere Biomarker für Neurodegeneration etabliert und wird als Surrogatmarker für Therapiestudien häufig angewendet. Nuklearmedizinische Verfahren (SPECT, PET) und neurophysiologische Untersuchungen (SEP, ENMG, Blinkreflex) haben in der Routinediagnostik derzeit keinen Stellenwert und bleiben Forschungsfragestellungen vorbehalten.

2. Therapie

2.1 – Allgemeine Therapieprinzipien

Derzeit stehen in der Routineversorgung keine krankheitsmodifizierenden Therapien zur Verfügung. Die Behandlung zielt primär auf die symptomatische Kontrolle, die Erhaltung von Selbstständigkeit und Lebensqualität, sowie die Prävention sekundärer Komplikationen ab.

Die Versorgung sollte interdisziplinär strukturiert erfolgen und umfasst hausärztliche und neurologische Betreuung, sozialmedizinische Unterstützung, neuorehabilitative Maßnahmen (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie), ernährungsmedizinische Interventionen (Management von Gewichtsverlust

und Dysphagie), sowie kontinuierliche psychosoziale Betreuung für Patient:innen und Angehörige.

2.2 – Symptomatische medikamentöse Therapie der motorischen Symptome

Insbesondere im Frühstadium sind choreatische Hyperkinesien nicht immer behandlungsbedürftig. Die Therapieindikation sollte bei funktionell relevanter Beeinträchtigung, Sturzgefahr, sowie deutlicher sozialer oder subjektiver Belastung gestellt werden.

In Österreich sind zur Behandlung der Chorea Tetrabenazin (VMAT2-Inhibitor) und Tiaprid (Dopaminrezeptor-antagonist) zugelassen. Entsprechend den DGN-Leitlinien Chorea/Morbus Huntington werden empfohlen:

- **Tiaprid**
3 × 50 mg bis 4 × 300 mg/Tag,
- **Tetrabenazin**
3 × 12,5–75 mg/Tag.

Die Kombination beider Präparate kann dosisreduzierend wirken, ist aber nicht in randomisierten Studien geprüft.

Alternativ oder ergänzend kommen Antipsychotika der neueren Generation (NGAs, New Generation Antipsychotic Drugs) infrage: Sulpirid, Amisulprid, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon, Zotepin, Aripiprazol. Aripiprazol zeigt in kleinen Studien eine antichoreatische Wirksamkeit vergleichbar mit Tetrabenazin. Klassische hochpotente Antipsychotika (First-Generation Antipsychotics, FGAs) zeigen einen durchwegs positiven Effekt auf die Chorea. Allerdings sind relevante Nebenwirkungen zu berücksichtigen, darunter Antriebsminderung, extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen wie akute dystone Reaktionen, tardive Dyskinesien und Parkinson-Symptome, sowie eine mögliche Verschlechterung von Gang- und Schluckstörungen.

Trotz der grundsätzlichen Wirksamkeit dieser Substanzen zur Unterdrückung der Chorea sollten typische hochpo-

tente Antipsychotika daher nur als Ultima Ratio eingesetzt werden, etwa bei schwerer, anderweitig nicht beherrschbarer Chorea oder psychiatrischen Ausnahmezuständen.

Weitere Substanzen mit geringer oder inkonsistenter Evidenz sind Amantadin (gering- bis mäßiggradige antichoreatische Effekte), Levetiracetam (positive Effekte in kleinen offenen Studien), oder auch Cannabinoide.

Die Behandlung von Dystonien ist häufig schwierig. Versucht werden können u. a. niedrig dosiertes Tetrabenazin, Amantadin, Baclofen, Tizanidin, Clonazepam oder Cannabinoide.

Bei einem ausgeprägt akinetisch-rigidem Zustandsbild (z.B. Westphal-Variante) kann ein vorsichtiger Therapieversuch mit L-DOPA oder Dopaminagonisten unternommen wer-

Tabelle 1

Aktuell verfügbare symptomatischen Therapieoptionen in Österreich (adaptiert nach Saft C. et al., S2k-Leitlinie Chorea/Morbus Huntington, DGN 2022)

Symptom	Wirkstoff
Chorea	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dopaminrezeptorantagonisten: u.a. Tiaprid, Sulpirid, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon, Amisuprid, Aripiprazol ➤ Dopamin-depletierende Substanzen: Tetrabenazin
Depression	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) ➤ Venlafaxin ➤ Mirtazapin ➤ Sulpirid
Psychosen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antipsychotika
Zwangssymptome	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antidepressiva mit überwiegender Hemmung der 5-HT-Aufnahme ➤ SSRI ➤ Antipsychotika
Schlafstörungen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pflanzliche Mittel: Baldrian, Melisse, etc. ➤ Melatonin ➤ Mirtazapin ➤ Benzodiazepinrezeptoragonisten
Angststörungen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ SSRI
Reizbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antipsychotika ➤ Stimmungsstabilisierer

den, wobei die Gefahr einer Zunahme der hyperkinetischen Bewegungsstörungen (z.B. bei der Westphal-Variante vor allem Dystonien) besteht.

Einzelne Fallberichte beschreiben eine Besserung schwerer Chorea durch tiefe Hirnstimulation (THS) im Bereich des Globus pallidus internus (GPi) bzw. GPi/GPe; diese Option bleibt spezialisierten Zentren und ausgewählten Einzelfällen mit therapierefraktären Symptomen vorbehalten.

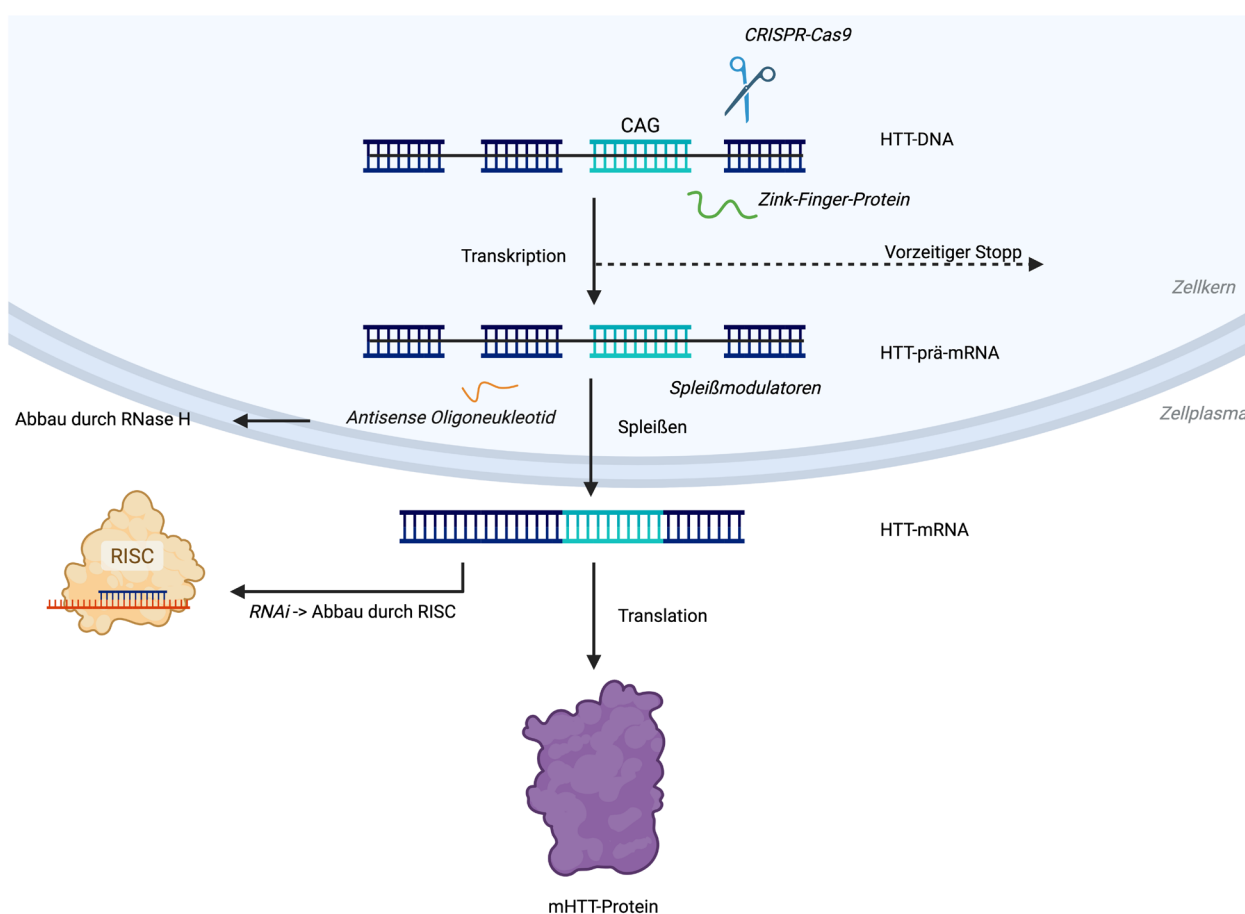
2.3 – Neue symptomatische Therapieansätze

Neue symptomatische Therapieansätze umfassen unter anderem Pridopidin, einen Agonisten des Sigma-1-Rezeptors. Pridopidin wurde in mehreren randomisiert klinischen Studien (u. a. MermaiHD, PRIDE-HD, PROOF-HD) hinsichtlich einer möglichen Verbesserung motorischer und funktioneller Parameter untersucht. Während das Präparat in diesen Studien insgesamt ein günstiges Sicherheitsprofil zeigte, konnten die jeweiligen primären Endpunkte nicht erreicht werden. Post-hoc-Analysen deuteten jedoch in ausgewählten Subgruppen auf potenzielle funktionelle Vorteile

hin. Vor diesem Hintergrund wurde in der Phase-3-Studie PROOF-HD (NCT04556656) primär die Erhaltung der funktionellen Kapazität untersucht. Der vordefinierte primäre Endpunkt wurde auch hier nicht erreicht, explorative Subgruppenanalysen (insbesondere unter Ausschluss dopaminmodulierender Begleitmedikation) zeigten jedoch mögliche Signale in funktionellen und kognitiven Sekundärparametern. Pridopidin ist bislang weder in den USA noch in Europa zugelassen. Eine neue globale, Phase-3-Studie bei Patient:innen mit früh manifestierter HK ist geplant und soll

voraussichtlich 2026 beginnen.

Deutetrabenazin und Valbenazin, zwei VMAT2-Inhibitoren, sind in den USA durch die FDA zugelassen, jedoch in Europa bislang noch nicht verfügbar. Sie sind Weiterentwicklungen von dem bereits zugelassenen Medikament Tetrabenazin und sollen ein besseres Wirksamkeitsprofil aufweisen. Diese beiden Wirkstoffe wurden in den Zulassungsstudien FIRST-HD und KINECT-HD in jeweils 90 bzw. 128 Patient:innen gegen Placebo getestet. Beide Derivate konnten in den Studien eine Verringerung der Chorea



Graphik 3 – Therapeutische Ansatzpunkte bei der Huntington Krankheit.
Created in BioRender. Hemicker, G. (2025) <https://BioRender.com/7819a35>

im Vergleich zu Placebo erzielen und wurden somit in den USA zugelassen. Unterschiede bestehen vor allem in der Halbwertszeit, die zu einer jeweils unterschiedlichen Applikationsfrequenz führt: im Vergleich zu Tetrabenazin (dreimal täglich oder mehr) müssen Deutetrabenazin (zweimal täglich) und Valbenazin (einmal täglich) seltener verabreicht werden. Für Deutetrabenazin wurde zudem eine Retardformulierung entwickelt, die in einer ersten Untersuchung eine vergleichbare Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik wie die sofort freisetzen Form zeigte; eine erneute Zulassungsstudie musste aufgrund dessen nicht durchgeführt werden.

Ein weiterer neuer Ansatz in der symptomatischen Therapie der Huntington-Krankheit ist SOM3355 (Bevantolol-Hydrochlorid), ein ursprünglich als Betablocker für kardiovaskuläre Indikationen entwickeltes Medikament, das nun hinsichtlich seines Potenzials zur Behandlung der Chorea bei der Huntington-Krankheit untersucht wird. In einer klinischen Phase-2a-Studie (NCT03575676) wurden 32 Patient:innen mit unterschiedlichen Dosierungen (100mg bzw. 200mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo behandelt. Dabei zeigte sich in den Verumgruppen eine signifikante Reduktion der Chorea-Symptomatik bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.

Der Wirkmechanismus von SOM3355 umfasst eine kombinierte VMAT2-Inhibition und β -adrenerge Blockade, was zu einer Modulation dopaminergischer Transmission beitragen könnte. Eine Phase-2b-Studie (NCT05475483) wurde im August 2025 abgeschlossen und soll Fragen zu optimaler Dosierung, Langzeitwirksamkeit und Sicherheit klären; Ergebnisse stehen derzeit noch aus. Ein potentieller Vorteil von SOM3355 könnte ein günstigeres Nebenwirkungsprofil insbesondere im Hinblick auf psychiatrische Nebenwirkungen im Vergleich zu den etablierten VMAT2-Inhibitoren sein.

2.4 – Krankheitsmodifizierende Therapieansätze

Die physiologische Funktion von Wildtyp-HTT ist für neuronale Entwicklung und Homöostase zentral. Therapeutische Strategien zielen daher entweder allel-unspezifisch auf eine Reduktion des Gesamt-HTT oder allel-spezifisch auf mHTT ab.

Darüber hinaus lassen sich neue Therapieformen anhand ihres therapeutischen Ansatzes, der zur Reduktion des mutierten Proteins genutzt wird, wie folgt einteilen: Antisense-Oligonukleotide, Splicing-Modulatoren, RNA-basiert, immunmodulatorisch und stammzellbasiert.

2.4.1 – RNA-zielgerichtete Therapien

Diese stehen derzeit im Zentrum der Entwicklung potenziell krankheitsmodifizierender Strategien bei der HK.

Hierzu zählen nukleinsäurebasierte Verfahren (z. B. Antisense-Oligonukleotide [ASO], siRNA/RNA-Interferenz sowie AAV-vermittelte microRNA-Ansätze) sowie kleine Moleküle, die RNA-Prozessierung/Splicing modulieren.

2.4.1.1 – Antisense-Oligonukleotide (ASO)

Antisense-Oligonukleotide (ASOs) adressieren HTT-mRNA sequenzspezifisch und senken dadurch HTT-Proteinlevel; abhängig vom Targeting können sie nicht-allel-selektiv beide Allele oder allel-selektiv bevorzugt das mutierte Allel reduzieren, typischerweise über RNase-H-vermittelten Abbau des mRNA/ASO-Hybrids bzw. sterische Blockade.

Tominersen ist ein nicht-allel-selektives ASO zur Absenkung von HTT. In frühen klinischen Studien führte

die intrathekale Gabe – abhängig von Dosis und Applikationsintervall – zu einer deutlichen Reduktion von mHTT-Protein im Liquor (Größenordnung ~40%). Die nachfolgende Phase-3-Studie GENERATION-HD1 wurde aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles, insbesondere im häufig dosierten Arm (q8-Wochen), vorzeitig beendet. Aktuell wird GENERATION-HD2 als randomisierte, doppelt verblindete Phase-2-Studie fortgeführt (NCT05686551). Nach einer geplanten Zwischenanalyse (April 2025) wurde die 60-mg-Dosis beendet und Teilnehmende auf 100mg alle 16 Wochen umgestellt; die Studie bleibt verblindet und soll planmäßig 2026 abgeschlossen werden.

Die Wirkstoffe WV-120101 und WV-120102 stellen allel-selektive ASOs dar, die gezielt auf die Single-Nucleotide-Polymorphismen (SNP) 1 beziehungsweise 2 ausgerichtet sind. Beide Substanzen wurden in

den PRECISION-HD1- und PRECISION-HD2-Studien evaluiert. Da keine klinisch überzeugende bzw. keine signifikante mHTT-Reduktion im Liquor erzielt werden konnte, wurden beide Programme vorzeitig eingestellt. Als Weiterentwicklung wird WV-003, das gegen SNP3 gerichtet ist in der SELECT-HD untersucht. Eine Zwischenanalyse nach 28 Wochen zeigte eine gute Verträglichkeit ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, sowie eine Reduzierung des mHTT im Liquor um 44%. Es zeigte sich allerdings eine steigende Tendenz der Neurofilament Leichtketten im Liquor, ähnlich wie bei Tominersen, was weiter sorgfältig monitiert wird. Zu berücksichtigen ist, dass SNP-basierte allel-selektive Strategien

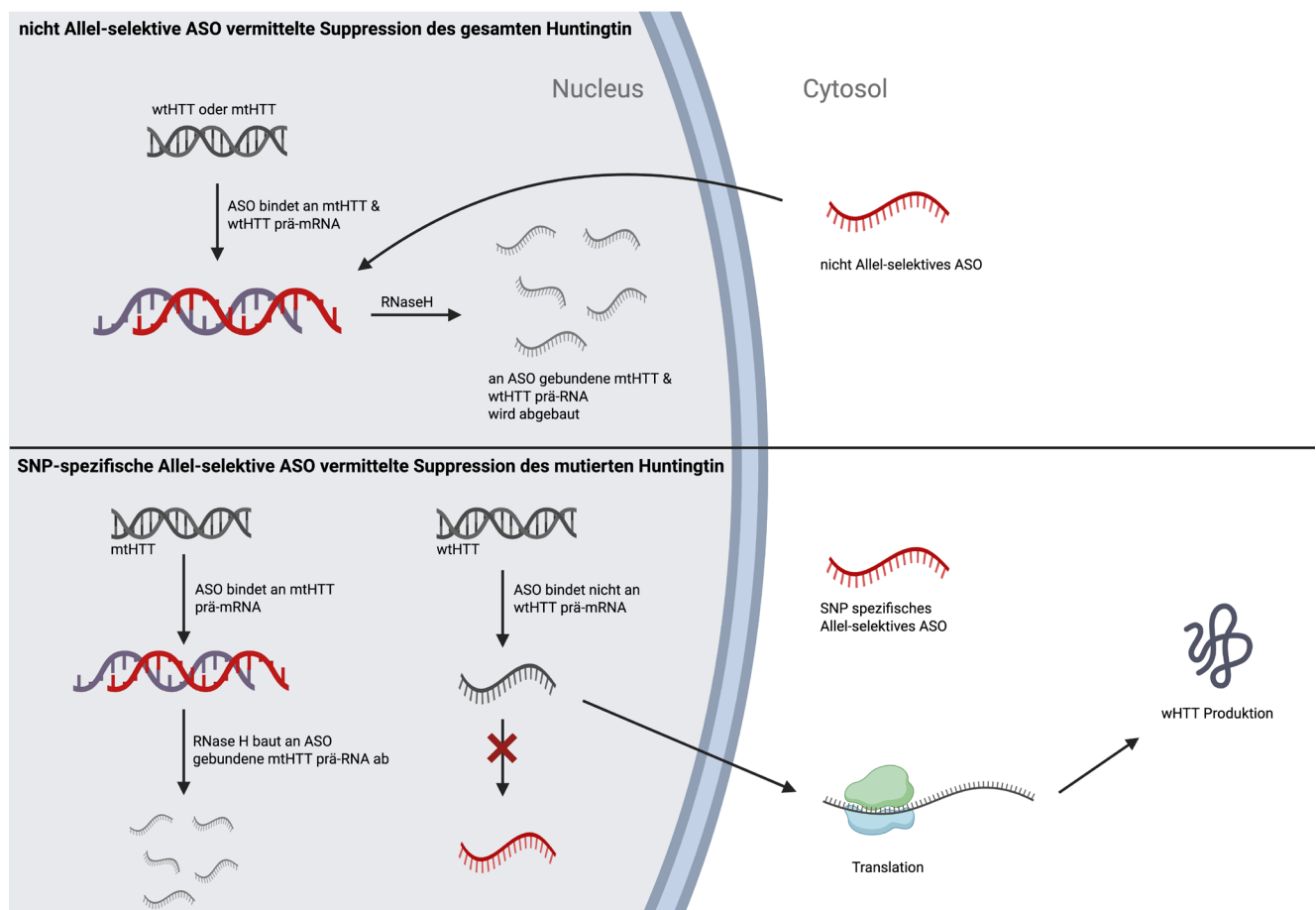
prinzipiell nur für einen Teil der Mutationsträger:innen (je nach SNP-Verteilung etwa 40%) geeignet sind.

2.4.1.2 – Splicing-Modulatoren (“small molecules“)

Splicing-Modulatoren beeinflussen als small molecules die Prozessierung der HTT-prä-mRNA (u. a. über eine Interaktion mit dem Spleißapparat) und senken dadurch – nicht-allel-selektiv – die Bildung von HTT-mRNA und nachfolgend die Huntingtin-Proteinexpression.

PTC518 (Votoplam), ein nicht-allel-selektiver, oral verabreichter

Spleiß-Modulator, wird derzeit in der Phase-2-Studie PIVOT-HD untersucht (NCT05358717). PTC518 senkte die Konzentration von (Gesamt-) Huntingtin in peripheren Blutzellen dosisabhängig; nach 12 Wochen lag die mittlere Reduktion im 10-mg-Arm bei etwa 30%. In 12-Monats-Zwischenanalysen wurden für mHTT-Protein im Blut Reduktionen von etwa 22% (5 mg) bzw. 43% (10mg) berichtet. Darüber hinaus wurden eine ausreichende Wirkstoffexposition im Liquor sowie entsprechende Biomarkerbefunde beschrieben; insbesondere traten keine behandlungsassoziierten Spitzen der Neurofilament-Leichtkette im Liquor auf und in frühen Auswertungen zeigte sich eine tendenzielle Abnahme der



Graphik 4 — Nicht Allel-selektive; allel-selektive ASO-vermittelte Suppression des HTT
Created in BioRender. Hemicker, G. (2025) <https://BioRender.com/jlof0s9>

Neurofilament-Leichtkette im Liquor. Die Studie erreichte ihren primären pharmakodynamischen Endpunkt (Senkung von Huntingtin in peripheren Blutzellen nach 12 Wochen). Auf Grundlage der bisherigen Daten wird eine Phase-3-Studie vorbereitet.

SKY-0515 ist ebenfalls ein oral verabreichter Splicing-Modulator, der die Verarbeitung von HTT-mRNA beeinflusst und dadurch sowohl das mutierte als auch das Wildtyp-Huntingtin-Protein senken soll. Erste Ergebnisse einer Phase-1-Studie deuten auf eine gute Verträglichkeit und eine dosisabhängige Reduktion von Huntingtin hin. Zusätzlich wurden Effekte auf PMS1 beschrieben, ein Gen, das mit der somatischen CAG-Expansion in Verbindung gebracht wird. Damit ergibt sich konzeptionell ein potentiell zweifacher Ansatz: Reduktion des toxischen mHTT-Protein und mögliche Beeinflussung der CAG-Dynamik. Die

vollständigen Phase-1-Daten werden 2026 erwartet; eine Phase-2/3-Studie (FALCON-HD; NCT06873334) zur Prüfung von Wirksamkeit und funktionellem Nutzen läuft.

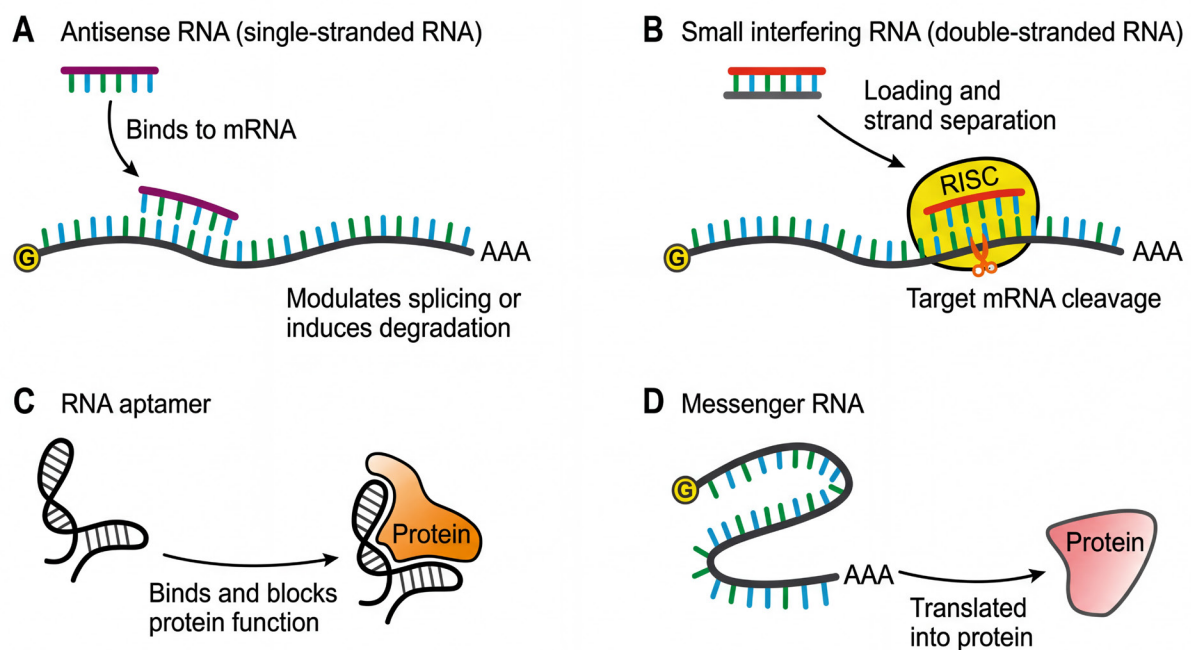
2.4.1.3 – RNA-Interferenz und gentherapeutische HTT-Senkung

RNA-Interferenz- und gentherapeutische Ansätze verfolgen das Ziel, die Expression von HTT zu senken – entweder durch sequenzspezifische Inaktivierung der HTT-Boten-RNA oder durch langfristige Expression regulatorischer RNA-Konstrukte im zentralen Nervensystem.

Ein experimenteller Ansatz zur Senkung der HTT-Expression wird derzeit mit ALN-HTT02 in einer klinischen Phase-1b-Studie untersucht (NCT06585449). ALN-HTT02 beruht

auf dem Prinzip der RNA-Interferenz und bindet an Exon 1 der HTT-Boten-RNA, wodurch die HTT-Proteinproduktion (und damit auch mHTT) reduziert werden soll. In der laufenden Studie stehen Sicherheit und Verträglichkeit sowie pharmakodynamische Effekte (u.a. Veränderungen von Huntingtin-Parametern im Liquor) im Vordergrund. Geplant ist der Einschluss von bis zu 54 Patient:innen mit HK in Stadium 2 oder frühem Stadium 3. Die Verabreichung erfolgt als einmalige intrathekale Injektion. Teilnehmende, die initial Placebo erhalten, können im weiteren Verlauf im Rahmen eines offenen Studienteils eine verzögerte Wirkstoffgabe erhalten. Aussagen zur klinischen Wirksamkeit sind auf Grundlage dieser frühen Phase nicht möglich.

Ein gentherapeutischer Ansatz zur HTT-Senkung ist AMT-130, eine AAV5-basierte Gentherapie, die ein künstliches microRNA-Konstrukt zur



Graphik 5 – Überblick über RNA-basierte Therapieansätze zur Senkung der HTT-Expression
Übernommen aus: Kim et al. Chonnam Medical Journal 2020;56(2):87–93. Lizenz: CC BY-NC 4.0.

langfristigen Absenkung von HTT im Gehirn exprimieren soll. AMT-130 wird einmalig über eine bilaterale, MRT-gestützte stereotaktische intraparenchymale Infusion in Nucleus caudatus und Putamen appliziert. Das Programm wird in den USA sowie in Europa im Rahmen einer Phase-1b/2-Studie fortgeführt (NCT05243017), in welcher verschiedene Dosierungen evaluiert werden. Im September 2025 wurden ermutigende Verlaufsdaten einer kleinen mit AMT-130 offen behandelten Patient:innen mit HK im Vergleich zu einer externen Natural-History-Kontrollgruppe berichtet (u.a. eine im Mittel verlangsamte Krankheitsprogression um 75%); die Interpretation muss aufgrund des nicht-randomisierten externen Vergleichs jedoch zurück-

haltend erfolgen. Nachfolgend teilte die US-Zulassungsbehörde FDA mit, dass die bislang vorliegenden Daten nicht als ausreichend für die Einreichung eines Zulassungsantrags auf Basis des vorgesehenen externen Kontrollansatzes bewertet wurden. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat AMT-130 den Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Status) verliehen. Diese Einstufung für Therapien seltener oder lebensbedrohlicher Erkrankungen kann die Entwicklung und Zulassung beschleunigen.

Ein weiterer gentherapeutischer Ansatz wird mit RG6662 (SPK-10001) in einer laufenden Phase-1/2-Studie untersucht (NCT06826612). Dabei handelt es sich um eine einmalige AAV-basier-

te intrazerebrale Gentherapie, die über ein exprimiertes microRNA-Konstrukt eine langfristige Absenkung von HTT (mutiert und Wildtyp) anstrebt. Die Verabreichung erfolgt stereotaktisch in striatale Zielregionen (insbesondere Nucleus caudatus und Putamen). Geplant sind 53 Studienteilnehmer:innen in frühen Erkrankungsstadien. Primäre Ziele sind Sicherheit und Dosisfindung; funktionelle, bildgebende und biomarkerbasierte Parameter werden exploratorisch erhoben. Erste Teilnehmende wurden bereits behandelt. Aussagen zur klinischen Wirksamkeit sind derzeit nicht möglich.

2.4.2 – Immunmodulatorische Ansätze

Immunmodulatorische Therapieansätze zielen darauf ab, krankheitsrelevante neuroinflammatorische Prozesse und gliale Dysfunktionen zu beeinflussen und so potenziell den Krankheitsverlauf zu modulieren.

Pepinemab (VX15/2503) ist ein in-

travenös applizierter monoklonaler Antikörper gegen Semaphorin-4D (SEMA4D). In der randomisierten, placebokontrollierten Phase-2-Studie SIGNAL (NCT02481674) wurden die vordefinierten co-primären klinischen Endpunkte nicht erreicht. Explorative Analysen ergaben jedoch Hinweise auf

einen möglichen Effekt auf die Kognition bei früh manifester Erkrankung, insbesondere in Subgruppen mit bereits nachweisbaren kognitiven Einschränkungen zu Studienbeginn; zudem wurden günstige Signale in bildgebenden Parametern berichtet.

2.4.3 – Stammzellbasierte Therapien

Stammzellbasierte Therapien werden als innovativer Ansatz untersucht, um über neurotrophe und immunmodulatorische Effekte funktionelle Defizite zu verbessern und möglicherweise neurodegenerative Prozesse zu beeinflussen.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2-Studie aus Brasilien wurde eine allogene Zelltherapie aus humanen Zahnpulpa-Stammzellen (NestaCell®) über neun intravenöse Infusionen über

11 Monate in zwei Dosierungen geprüft. Die Behandlung zeigte ein günstiges Sicherheitsprofil; behandelte Gruppen wiesen gegenüber Placebo signifikante Verbesserungen motorischer Parameter (UHDRS-Gesamtmotorik) auf und in der höheren Dosis wurden zudem Vorteile in der funktionellen Kapazität (UHDRS-Funktionsskala) berichtet. Gleichzeitig ist die Evidenz aufgrund der kleinen Stichprobe (n=35) und des insgesamt frühen Entwicklungsstands als vorläufig einzustufen; eine Bestä-

tigung in größeren, unabhängigen und längerfristigen Studien ist erforderlich, bevor eine krankheitsmodifizierende Relevanz angenommen werden kann. Der Wirkmechanismus beim Menschen ist zudem nicht abschließend geklärt, da nach intravenöser Gabe nur ein begrenzter Anteil der Zellen das ZNS erreichen dürfte und eher parakrine/neuroimmunologische Effekte diskutiert werden.

3. Schlussfolgerungen

Die HK bleibt eine hochbelastende, progrediente neurodegenerative Erkrankung, bei der die interdisziplinäre, symptombezogene Versorgung im Zentrum steht. Gleichzeitig erweitert sich

das diagnostische Feld durch Biomarker und strukturierte Staging-Konzepte, und mehrere krankheitsmodifizierende Ansätze haben klinisch relevante Signale gezeigt. Vor diesem Hintergrund ist

ein vorsichtig zuversichtlicher Blick in die Zukunft gerechtfertigt: Krankheitsmodifizierende Therapien könnten in den nächsten Jahren klinische Realität werden.

Literatur / weiterführende Links

Alle
Literaturangaben
liegen beim
Verfasser vor.

Folgende
10 Referenzen
sind zur Lektüre
empfohlen:

1. Farag M, Tabrizi SJ, Wild EJ. Huntington's disease clinical trials update: March 2025. J Huntingtons Dis. 2025 May;14(2):191-206.
2. Sartorelli J, Ng J, Rahim AA et al. Genetic therapies for movement disorders - current status. J Neurol. 2025 Feb 22;272(3):220.
3. Cattaneo E, Scalzo D, Zobel M et al. When repetita no-longer iuvant: somatic instability of the CAG triplet in Huntington's disease. Nucleic Acids Res. 2025 Jan 7;53(1):gkae1204.
4. Massey TH, McLauchlan DJ. Huntington's disease: A clinical primer for acute and general physicians. Clin Med (Lond). 2024 Mar;24(2):100200.
5. Duan W, Urani E, Mattson MP. The potential of gene editing for Huntington's disease. Trends Neurosci. 2023 May;46(5):365-376.
6. Tabrizi SJ, Estevez-Fraga C, van Roon-Mom WMC, et al.. Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. Lancet Neurol. 2022 Jul;21(7):645-658.
7. Ferreira JJ, Rodrigues FB, Duarte GS, et al.. An MDS Evidence-Based Review on Treatments for Huntington's Disease. Mov Disord. 2022 Jan;37(1):25-35.
8. Saft C, Burgunder JM, Dose M et al.. Symptomatic treatment options for Huntington's disease (guidelines of the German Neurological Society). Neurol Res Pract. 2023 Nov 16;5(1):61.
9. Saft C, Burgunder JM, Dose M. et al. S2k-Leitlinie Chorea/ Morbus Huntington. 2022. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
10. Seppi K, Heim B, Brugger F. Chorea. 2020. Seiten 357-415. in: Deuschl (Hrsg.) u.a., Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen (ISBN 9783132415508)

Tabelle 2

Überblick über aktuelle symptomatische und krankheitsmodifizierende Therapieansätze

Kategorie	Wirkstoff / Programm	Wirkprinzip	Ziel / Pathway
Symptomatisch	SOM3355 (Bevantolol-HCl)	VMAT2-Hemmung + β -Blockade	Dopaminerge Transmission (Chorea)
Symptomatisch	Pridopidine	Sigma-1-Rezeptor-Agonist	Zelluläre Stressantwort
Krankheitsmodifizierend – ASO	Tominersen	ASO, nicht allel-selektiv (HTT \downarrow)	HTT-mRNA
Krankheitsmodifizierend – ASO	WV-003 (Wave)	ASO, allel-selektiv (SNP3)	mHTT (SNP-getriggert)
Krankheitsmodifizierend – Splicing-Modulator	PTC518 (Votoplam)	Splicing-Modulator	HTT pre-mRNA
Krankheitsmodifizierend – Splicing-Modulator	SKY-0515 (Skyhawk)	Splicing-Modulator (totales HTT \downarrow); evtl. PMS1 \downarrow	HTT-mRNA; DNA-Repair (PMS1)
Krankheitsmodifizierend – RNAi	ALN-HTT02 (Alnylam)	RNA-Interferenz (Exon 1)	HTT-mRNA
Krankheitsmodifizierend – Gentherapie (AAV-miRNA)	AMT-130 (uniQure)	AAV5-miHTT (total HTT \downarrow)	HTT-mRNA (Exon 1)
Krankheitsmodifizierend – Gentherapie (AAV-miRNA)	RG6662 / SPK-10001 (Roche/Spark)	AAV-miRNA (total HTT \downarrow)	HTT-mRNA
Immunmodulatorisch	Pepinemab (VX15/2503)	Anti-SEMA4D-mAb	Neuroinflammation
Stammzellbasiert	NestaCell (Zahnpulpa-Stammzellen)	Parakrine Effekte (hypothetisch)	Neuroprotektion/ Entzündung (unklar)



Applikation	Phase / Studien-ID	Status (Stand 2025)	Kernaussagen
oral	Phase 2a (NCT03575676); Phase 2b (NCT05475483)	2a positiv (Chorea↓), gute Verträglichkeit; 2b Aug 2025 abgeschlossen, Ergebnisse ausständig	Signifikante Chorea- Reduktion in 2a; potenziell günstigeres psychiatrisches Nebenwirkungsprofil
oral	Phase 3 (PROOF-HD; NCT04556656)	Primärer Endpunkt verfehlt; EMA-Antrag Juli 2025 abgelehnt	Explorative Subgruppen- Signale; weiteres Vorgehen unklar
intrathekal	GENERATION HD2 (Phase 2 OLE; NCT05686551)	Laufend; 100mg q16w; finale Daten 2026 erwartet	mHTT im Liquor in frühen Phasen ~40%↓; enges Sicherheitsmonitoring
intrathekal	SELECT-HD	Zwischenanalyse: Liquor mHTT ~44 %; NfL-Anstiegstendenz	SNP-abhängig (~40 % tragen Ziel-SNPs)
oral	Phase 2b (PIVOT; NCT05358717)(Votoplam; NCT06254482)	Primärer Endpunkt erreicht (Blut mHTT ~30 %↓); Phase 3 geplant (Novartis)	Orale HTT-Senkung; Liquor- NfL tendenziell↓
oral	Phase 1 (Teil C); Phase 2/3 FALCON-HD (NCT06873334)	Sicher; dosisabhängige HTT-Senkung; Phase 2/3 gestartet	Potenziell Zwei-Wege- Mechanismus (HTT + somatische Expansion)
intrathekal (Einzeldosis)	Phase 1 (NCT06585449)	Rekrutierung/Behandlung läuft; primär Sicherheit/PK/ PD	Liquor-HTT & weitere Biomarker explorativ
intrazerebral, bilateral (Caudatus/Putamen)	Phase 1/2 (USA NCT04120493); Phase Ib/II (EU NCT05243017)	Primärer Endpunkt erreicht; cUHDRS ~75 %↓; Liquor-NfL↓	Positive klinische & Biomarker-Signale; Fortsetzung v. a. USA
intrazerebral (Striatum)	Phase 1 Part A (NCT06826612)	Erste Teilnehmende dosiert; Sicherheit & Dosis-Eskalation	Einmalige Gentherapie; langfristige HTT-Senkung angestrebt
intravenös	Phase 2 (SIGNAL; NCT02481674)	Primäre Endpunkte nicht erreicht	Explorative kognitive Signale; keine aktive Zulassungsstrategie
intravenös (wiederholt)	Phase 2 (randomisiert, DB, PBO-kontrolliert)	Sicherheit gut; geringe Verbesserungen; Mechanismus unklar	Vorläufig; größere unabhängige Studien nötig



ÖSTERREICHISCHE
PARKINSONGESELLSCHAFT
GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ERFORSCHUNG DER PARKINSON-KRANKHEIT
UND ANDERER BEWEGUNGSSTÖRUNGEN



Einladung zum

WELT PARKINSON TAG 2026

10. April 2026 im Festsaal des
Neuen Rathauses der Stadt Linz
Hauptstraße 1-5, 4041 Linz

Von 11.00 bis 15.00 Uhr
Mit
Vorträgen
ab 11:30

www.parkinson.at

