

Telomeropathien: Danazol übertrifft Erwartungen in Phase 1/2-Studie

Inge Brinkmann | 31. Mai 2016

Das Testosteron-Derivat Danazol zur Behandlung von Patienten mit Telomeropathien hat in einer Phase 1/2-Studie die Erwartungen der beteiligten Wissenschaftler übertroffen. „Durch die Behandlung mit Danazol wurde nicht nur die weitere Verkürzung der Telomere bei unseren Patienten verhindert. Bei Abschluss der Studie wurde im Schnitt ein Gewinn von 386 Basenpaaren verzeichnet“, schreiben die Autoren um **Dr. Danielle M. Townsley** vom National Heart, Lung and Blood Institute in Bethesda, USA, im *New England Journal of Medicine* [1]. Die Telomerverlängerungen traten bereits früh im Behandlungsverlauf auf und gingen mit deutlichen Blutbildverbesserungen einher.

„Eine wichtige Studie“, sagt **Prof. Dr. Tim H. Brümmendorf**, Leiter der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation an der Aachener Uniklinik, gegenüber Medscape. „Vor allem weil sie dazu beiträgt, Ärzte für die seltenen Telomeropathien zu sensibilisieren.“ Denn der Nachweis einer solchen Genmutation habe weitreichende Konsequenzen für die Patienten bzw. die Wahl der besten Behandlungsstrategie.

Androgene helfen bei Aplastischer Anämie – warum, war lange Zeit unbekannt

Telomere, DNA-Komponenten mit sich wiederholender Sequenz, liegen als sogenannte Schutzkappen an den Enden eines jeden Chromosoms. Bei jeder Zellteilung verkürzen sich die Telomere der Tochterzellen bis schließlich eine kritische Telomerlänge erreicht wird. Die Zellen stellen dann ihre Teilungsaktivität ein und gehen entweder in einen Ruhezustand (Seneszenz) über oder sterben ab (Apoptose).

Telomeropathien bezeichnen ein Erkrankungsspektrum, bei dem Genmutationen zu Fehlern in der Elongation oder Erhaltung der Telomere führen. Bei Patienten ist deshalb die Länge der Telomere im Vergleich zur gesunden Bevölkerung deutlich verkürzt. Zu den Telomeropathien zählen u.a. die Multisystem-Krankheit Dyskeratosis congenita, die (einzeln oder in Kombination) mit Knochenmarksversagen (sog. Aplastische Anämie), Lungenfibrose, Leberzirrhose und einem deutlich erhöhten Krebsrisiko einhergehen kann.



Prof. Dr. Tim H. Brümmendorf

Die Aplastische Anämie (AA) gehört zu den häufigsten Erscheinungsformen einer Telomeropathie. Die Patienten bekommen seit über einem halben Jahrhundert neben den etablierten Therapien (Immunsuppression und Stammzelltransplantation) auch männliche Sexualhormone. Bei einer Reihe von Patienten führt das zu einer Besserung des Gesundheitszustandes. „Warum dies so ist und welche Patientensubgruppe von der Therapie profitiert, war lange Zeit unbekannt“, sagt Brümmendorf.

Seit einiger Zeit häufen sich die Hinweise auf die Bedeutung einer Androgen-vermittelten Regulation der Telomerase. Der Enzymkomplex wirkt einer Verkürzung der Telomere im Rahmen der Zellteilung entgegen. AA-Patienten mit einer zugrundeliegenden Telomeropathie könnten deshalb – anders als etwa Patienten mit einer autoimmunbedingten Anämie – zu den Patienten gehören, die von Danazol profitieren.

Bereits im Jahr 2012 veröffentlichte Brümmendorf mit seinen Kollegen einen entsprechenden [Fallbericht](#). Bei einem einzelnen Patienten mit mutiertem TERT (Telomerase reverse Transkriptase)-Gen verlängerten sich unter Androgentherapie die Telomere und das Blutbild besserte sich signifikant. Dass dies kein Zufall war, beweise nun auch die aktuelle, prospektive Studie, meint der Aachener Experte.

27 Patienten sollten zwei Jahre lang Danazol einnehmen

Townsley und seine Mitarbeiter nahmen zwischen August 2011 und Mai 2014 insgesamt 27 Patienten (17-66 Jahre)

mit verkürzten Telomeren ($\leq 1\%$ Perzentile gegenüber altersentsprechenden Kontrollen) und/oder Mutationen im Telomerase-Enzymkomplex in die Studie auf. Bei 21 Studienteilnehmern konnten Mutationen in den Genen TERT (n = 10), TERC (n = 7), DKC1 (n = 3) und RTEL1 (n = 1) festgestellt werden. Bei den übrigen Teilnehmern fanden die Forscher keine spezifischen Genveränderungen.

Alle Patienten mussten zudem eine Lungenfibrose und/oder zumindest einen erniedrigten Blutwert (Hämoglobin $< 9,5$ g/dl, Thrombozyten $< 30.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile Granulozyten $< 1.000/\mu\text{l}$) aufweisen.

Danazol (800 mg/Tag) sollte von allen Patienten 2 Jahre lang eingenommen werden. Der primäre Endpunkt war die Länge der Telomere (in den Leukozyten) nach 24 Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Die Wissenschaftler nahmen aufgrund von Literaturangaben an, dass die Telomerverkürzung bei Patienten mit Telomeropathien in der Regel rund 120 Basenpaare pro Jahr beträgt (normal 60 Basenpaare/Jahr). Eine biologische Effektivität der Therapie wurde ab einer Reduktion der jährlichen Verkürzungsrate um 20% angenommen.

Behandlung so erfolgreich, dass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde

Im April 2015 hatten die ersten 12 Patienten Danazol über die vollen 2 Jahre eingenommen. Die Resultate waren zu dem Zeitpunkt bereits so überzeugend, dass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde. So erfüllten nicht nur alle 12 Patienten den primären Endpunkt (Abnahme der Telomer-Verkürzungsrate um mindestens 20%). Bei 11 der Patienten wiesen die Wissenschaftler sogar eine Verlängerung der Schutzkappen um durchschnittlich 386 Basenpaare nach.

Durch die Behandlung mit Danazol wurde nicht nur die weitere Verkürzung der Telomere bei unseren Patienten verhindert. Bei Abschluss der Studie wurde im Schnitt ein Gewinn von 386 Basenpaaren verzeichnet. Dr. Danielle M. Townsley

Diese Verlängerungen dokumentierten die Forscher auch schon vor Ablauf der 2-Jahres-Frist. Unter den im Frühjahr 2015 evaluierbaren Patienten zeigten 16 von 21 (76%) bereits nach 6 Monaten bzw. 16 von 18 (89%) nach 12 Monaten verlängerte Telomere (im Schnitt 175 bzw. 360 Basenpaare mehr im Vergleich zu den Ausgangswerten).

Parallel zu den Effekten an den Schutzkappen verbesserte sich auch das Blutbild vieler Patienten. Von den 12 Patienten, die Danazol über 24 Monate eingenommen hatten, zeigten 10 hämatologische Reaktionen (83%). Nach 3 Monaten lag die hämatologische Ansprechrate bei 79% (19 von 24 Patienten), nach 6 Monaten bei 81% (17 von 21 Patienten) und nach 12 Monaten bei 78% (14 von 18). Zudem verbesserten sich die Hämoglobinwerte (bei Patienten mit Ausgangswerten $< 9,5$ g/dl) und die Menge der neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten stieg an. „Von den 13 Patienten, die vor der Verabreichung von Danazol auf Transfusionen angewiesen waren, brauchte nach der Therapie nur noch ein Patient regelmäßige Transfusionen“, schreiben Townsley und seine Mitarbeiter.

Die hämatologischen Effekte ließen nach Absetzen des Testosteron-Derivats dann zum Teil wieder nach. „Die Blutwerte von fünf Patienten verschlechterten sich“, heißt es in der Publikation. Durch die Wiederaufnahme der Therapie bzw. eine „Off Protocol“-Verordnung des behandelnden Arztes habe sich das Blutbild dieser ehemaligen Studienteilnehmer jedoch wieder verbessert.

Mit Nebenwirkungen muss gerechnet werden

Die Androgen-Therapie war allerdings auch mit Nebenwirkungen verbunden. Toxische Effekte des Sexualhormons betreffen bekanntermaßen vor allem die Leber und auch in dieser Studie wiesen 41% der Studienteilnehmer erhöhte Leberenzyme auf. Weiterhin kam es zu Muskelkrämpfen (33%), Ödemen (26%) und Lipid-Anomalien (26%). Wegen geringgradiger Nebenwirkungen (Grad 1-2) brachen 2 Patienten die Behandlung vorzeitig ab. Erheblichere Nebenwirkungen (Grad 3-4) führten bei weiteren 3 Teilnehmern zum vorzeitigen Beenden der Studie.

Die Folgen einer solchen Langzeittherapie müssten weiter beobachtet werden, betont Brümmendorf. Das an der Uniklinik Aachen geführte Register für Telomeropathien und Aplastische Syndrome sei in dem Zusammenhang ein wichtiges Instrument; bundesweit könnten darin alle Betroffenen in der Diagnostik und Therapie erfasst werden.

Ärzte sollen ihre Patienten auf Telomeropathien testen

„Die Ergebnisse von Townsley und seinen Kollegen unterstützen die Annahme, dass eine Androgen-vermittelte Erhöhung des Telomerase-Spiegels bei Patienten mit Telomeropathien zu einer moderaten Verlängerung der Leukozyten-Telomere führt“, fasst **Prof. Dr. Peter M. Lansdorp**, University of Groningen, Niederlande, und University of British Columbia, USA, in seinem Editorial zusammen [2].

Von den 13 Patienten, die vorher auf Transfusionen angewiesen waren, brauchte nach der Therapie nur noch ein Patient regelmäßige Transfusionen. Dr. Danielle M. Townsley

Brümmendorf hofft nun darauf, dass Ärzte die Publikation aufmerksam lesen werden. Zwar werde bereits in der aktuellen AA-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) darauf aufmerksam gemacht, dass die seltenen hereditären Formen der Aplastischen Anämie mit Androgenen behandelt werden können. Noch würden aber nicht alle AA-Patienten einem Telomerlängen-Screening unterzogen, sagt Brümmendorf, der an der Aachener Klinik die AG Telomer- und Stammzellbiologie der Hämatopoese leitet.

Ebenso wie die Erfassung der Patienten in spezifischen Registern sei es wichtig, die Untergruppe von Patienten mit Telomeropathie-bedingter Aplastischer Anämie des Erwachsenenalters zu identifizieren. So könne die korrekte Therapie eingeleitet und unnötige Komplikationen vermieden werden, erklärt er.

„Insbesondere muss bei diesen Patienten aufgrund des Systemcharakters der Erkrankung mit anderen und gegebenenfalls schwerer verlaufenden Komplikationen einer spezifischen Therapie gerechnet werden“, so Brümmendorf. Zudem werde vermutet, dass eine immunsuppressive Therapie, die bei der typischen AA sonst in Erstlinientherapie eingesetzt wird, bei diesen Patienten weniger gut ansprechen könnte. „Angesichts der erblichen Komponente der Telomeropathien müssen auch verwandte potentielle Stammzellspender auf eine Telomerverkürzung getestet werden“, ergänzt er.

Wegen der vielfältigen Erscheinungsformen der Telomeropathien mit Beteiligung z.B. der Haut, der Lunge und/oder Leber bräuchten die Patienten außerdem die Unterstützung von Spezialisten. In Aachen habe man deshalb im Rahmen des dortigen Zentrums für seltene Erkrankungen (ZSEA) eine interdisziplinäre Telomeropathie-Sprechstunde für die Patienten eingerichtet.

REFERENZEN:

1. Townsley DM, et al: [NEJM 2016;374:1922-31](#)
2. Lansdorp PM: [NEJM 2016;374:1978-1980](#)

MEHR

- [Tag der seltenen Erkrankungen: Drei Seltene bei einer Patientin – Exomsequenzierung führte zu Diagnosen](#)

- [Eine seltene Erkrankung, aber welche? Spezialzentren bieten Unterstützung für Hausärzte](#)
- [Wer rastet ... – Inaktivität verkürzt die Lebensdauer von Chromosomen](#)

© 2016 WebMD, LLC

Diesen Artikel so zitieren: Telomeropathien: Danazol übertrifft Erwartungen in Phase 1/2-Studie. *Medscape*. 31. Mai 2016.

This website uses cookies to deliver its services as described in our [Cookie Policy](#). By using this website, you agree to the use of cookies.

[close](#)