

Persönliche PDF-Datei für Kolac C, Burggraf L, Zwick Y, Engels E, Willen C, Heim T, Baierl B, Wolf K, Eiden P.

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

Kongressnachlese

Nervenheilkunde

2024

63–73

10.1055/a-2207-9807

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *Nervenheilkunde* ist Eigentum von Thieme.
Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 0722-1541

Aktuelles zu MOGAD, Schlaganfall und Alzheimer

Europas größter Fachkongress der Neurologie empfing im November 2023 mehr als 7000 Teilnehmer aus Deutschland und den deutschsprachigen Nachbarländern vor Ort in Berlin und per Live-Stream. Der Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) ermöglichte rege Diskussionen und den Wissenstransfer zu neurologischen Erkrankungen, wie MOGAD (MOG-Antikörper assoziierte Erkrankungen), Schlaganfall und Alzheimer.

Im Rahmen des DGN-Kongresses wurden die neuen Konsensus-Kriterien zur Diagnose von MOGAD vorgestellt, die Dr. Judith Bellmann-Strobl, Universitätsmedizin Berlin, in ihrem Vortrag zusammenfasste.

Neue Konsensus-Kriterien zur Diagnose von MOGAD

Das Konsensus-Papier ist eine Aktualisierung der Diagnose-Kriterien aus dem Jahr 2018, bei der ein erweiterter Kreis an Experten mitgewirkt hat, erläuterte die Expertin. Serumantikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) werden bei Patienten mit erworbenen demyelinisierenden ZNS-Syndromen gefunden, die sich von Multipler Sklerose (MS) und Aquaporin-4-seropositiver Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) unterscheiden lassen. Daher schlagen die Konsensus-Papier-Autoren als einen wichtigen diagnostischen Parameter die MOG-IgG-Bestimmung vor. Die MOG-IgG-Testung sollte per Live-Cell-Assay erfolgen und gilt bei deutlich positiven Befunden als diagnosebestimmend, bei der keine zusätzlichen unterstützenden Hinweise erforderlich wären. Allerdings sollten zuvor andere Differenzialdiagnosen wie MS explizit ausgeschlossen werden, betonte Bellmann-Strobl [1].

Die häufigste klinische Manifestation bei Kindern ist ADEM (akute disseminierte Enzephalomyelitis) und bei Erwachsenen die Sehnerventzündung (NNO, Optikusneuritis). Bei Erstmanifestation ist eine bila-

terale NNO häufig, die oft mit einem Papillenödem (45–95 %) und mit Blutungen einher geht. Eine fundoskopische Analyse des Augenhintergrunds wird durch eine MRT-Bildgebung ergänzt. Charakteristische MRT-Merkmale unterstützen die Diagnose und gehen mit einer Kontrastmitelanreicherung an der Sehnervenscheide und longitudinaler Sehnerven (> 50 %) einher. Das Sehvermögen der Patienten ist zwar oft stark vermindert, geht aber nur selten mit einem kompletten Visusverlust einher. Medikamentös sprechen NNO gut auf Hochdosis-Steroide an, nannte die Expertin. Die Myelitis ist eine Manifestation, die isoliert oder in Zusammenhang mit ADEM oder in Kombination mit NNO auftritt. Meistens ist eine gute Remission der motorischen Funktion möglich. Jedoch können Beschwerden, wie Blasen-Mastdarm- und Sexualfunktionsstörungen persistieren, gab Bellmann-Strobl zu bedenken.

Endovaskuläre Thrombektomie bei akutem BAO

Zum Thema Schlaganfall referierte Dr. Bettina Göricke, Klinik für Neurologie an der Universitätsmedizin Göttingen. Schlaganfälle werden am häufigsten durch intrakranielle Blutungen oder durch Sinusvenenthrombosen, beidseitige ACI-Verschlüsse (Arteria carotis interna) und durch Basilarisverschlüsse (BAO) verursacht. Nur etwa 1 % aller Schlaganfälle treten in Folge von BAO auf, sagte Göricke. Zur Therapie des akuten BAO liefert die Datenlage eher heterogene und zum Teil widersprüchliche Ergebnisse, berichtete Göricke. Daher wurde in einem Review die Datenlage zur Sicherheit und Wirksamkeit der endovaskulären Thrombektomie (EVT) im Vergleich zur medizinischen Behandlung (MM) bei akutem BAO mit randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) gescreent und zusammengefasst.

Die Analysen ergaben, dass EVT im Vergleich zu MM mit einer verringerten Mortalität bei Patienten mit BAO bis zu 24 Stunden nach den Schlaganfallsymptomen ein-

her ging. „Intrakranielle Blutungen traten zwar häufiger unter EVT auf als unter MM, was jedoch nicht mit einer erhöhten Mortalität einher ging“, kommentierte Göricke. In dieser Metaanalyse wurde eine signifikant bessere Prognose unter interventioneller und kombinierter Therapie beobachtet. Menschen mit NIHSS < 10 (National Institutes of Health Stroke Scale) profitierten nicht signifikant, ergänzte Göricke [1].

Drogenassoziierte Schlaganfälle nehmen zu

Außerdem wies Göricke darauf hin, dass drogenassoziierte Schlaganfälle (z. B. nach Konsum von Kokain) eine steigende Inzidenz aufweisen. Hierzu zitierte die Expertin eine Übersichtsarbeit, in der die klinischen Merkmale und Ergebnisse bei Schlaganfällen zusammengefasst wurden, die im Zusammenhang mit dem Konsum von Kokain auftreten. Die Auswertung von 36 Studien ergab, dass Schlaganfälle, die mit Kokainkonsum in Verbindung gebracht wurden, häufiger in jüngeren Bevölkerungsgruppen und bei Menschen afroamerikanischer Herkunft verzeichnet wurden [3]. Neben den klassischen Präsentationen wie ICB (intrazerebrale Blutung), ischämischer Schlaganfall und Subarachnoidalblutung (SAB) sind progressive Schlaganfälle aufgrund von Koagulopathien und Vasospasmen möglich, nannte die Expertin. Schlaganfälle, die mit Kokainkonsum in Verbindung gebracht werden, gehen mit einer erhöhten Mortalität einher. Kokain kann zu schwerwiegenden kardiovaskulären Komplikationen wie Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen und Schlaganfällen führen. Zu den Risikokonstellationen zählen junge Menschen, vorbekannter Substanzkonsum und unklare Vigilanzminderungen, resümierte Göricke [3].

Frühdiagnostik bei Alzheimer-Erkrankungen

Außerdem wurden die Voraussetzungen für bessere Therapieergebnisse bei der Therapie der Alzheimer-Erkrankung diskutiert. Weil sich die Erkrankung schon Jahre,

sogar Jahrzehnte, bevor die ersten klinischen Symptome sichtbar werden, entwickeln, sei Alzheimer keine Alterserscheinung, sondern viel mehr eine Erkrankung des mittleren Lebensalters, so die Auffassung von Prof. Michael Heneka, Universität Bonn. Die Erstdiagnose erfolge in der Regel erst im „Endstadium“ anhand der klinischen Symptome im höheren Alter, dem ein langsamer, aber stetiger Abbauprozess von Nervenzellen vorausging. Dieser Umstand kann auch erklären, warum Therapien oft nicht mehr greifen, wenn klinische Symptome vorliegen und sich der Zustand der Betroffenen zunehmend verschlechtert. „Denn je früher Therapie und Sekun-

därprävention bei Alzheimer einsetzen, also Maßnahmen zur Verlangsamung des Krankheitsprozesses früh ergriffen werden, desto erfolgsversprechender sind sie“, erklärte die Kongress-Präsidentin Prof. Daniela Berg, Universität Kiel. In Hinblick auf die Früherkennung von Alzheimer wird es in naher Zukunft wahrscheinlich neue diagnostische Möglichkeiten geben. Für Alzheimer und Parkinson werden Bluttests für die Früherkennung entwickelt, die in wenigen Jahren in die Klinik überführt werden könnten. „Damit hat man die Möglichkeit, diese Erkrankungen bereits in den Frühstadien zu behandeln und früher in die Erkrankungskaskade einzugreifen – und damit effek-

tiver zu bekämpfen“, so die Einschätzung von Berg.

Dr. Christine Willen, Cloppenburg

Literatur

- [1] Banwell B, et al. *Lancet Neurol* 2023; 22(3): 268–282
- [2] Abdalkader M, et al. *J Stroke* 2023; 25(1): 81–91
- [3] Rendon LF, et al. *J Clin Med* 2023; 12(16): 5207

Quelle: Jahrestagung der DGN vom 8. bis 11. November 2023, Berlin

Fortgeschrittener Morbus Parkinson

Unterversorgung mit gerätegestützten Therapien in Deutschland?

Experten konstatieren eine Unterversorgung von Parkinsonerkrankten in fortgeschrittenen Stadien mit gerätegestützten Therapien. Ob die Markteinführung von Foslevodopa/Foscarbidopa zur kontinuierlichen subkutanen Infusion wohl etwas daran ändern kann?

Menschen mit fortgeschrittener Parkinsonkrankheit erhalten laut Prof. Brit Mollenhauer, Kassel, in Deutschland zu selten eine gerätegestützte medikamentöse Therapie, wie tiefe Hirnstimulation oder kontinuierliche intestinale oder subkutane Applikation über eine Medikamentenpumpe. Die Registerstudie OBSERVE-PD habe gezeigt, dass in Deutschland 58 % der von fortgeschrittener Parkinsonkrankheit Betroffenen eine gerätegestützte Behandlung bräuchten, aber nur 41 % eine solche erhalten [1]. Dass der Anteil der fortgeschrittenen Erkrankungen unter allen von Morbus-Parkinson-Betroffenen hoch und die Versorgung mit gerätegestützten Therapien niedrig ist, konnten Dr. Odette Fründt, Potsdam, und Mitforschen-

de anhand der bundesweiten Erhebung Care4PD [2] bestätigen. Nur 12 % der teilnehmenden Parkinsonbetroffenen waren mit einer gerätegestützten Therapie versorgt, 79 % davon mit tiefer Hirnstimulation, 20 % mit duodenal oder jejunally applizierten Levodopa-Carbidopa-Intestinalgel(LCIG)-Infusionen und 5 % mit kontinuierlicher subkutaner Apomorphininfusion. Mehr als die Hälfte der Teilnehmenden ohne gerätegestützte Therapie erfüllten mindestens ein Kriterium für eine fortgeschrittene Erkrankung [2].

PD Dr. Florin Gandor, Beelitz, wies darauf hin, dass mit der Markteinführung von kontinuierlich s. c. zu infundierendem Foslevodopa/Foscarbidopa (Produodopa®) eine pharmakokinetisch überzeugende Variante der nach wie vor als Goldstandard geltenden Therapie mit L-Dopa/Carbidopa zur Verfügung stehen werde. Die Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments wurde in der randomisiert kontrollierten Studie M15-736 im Vergleich zur oralen Therapie

mit L-Dopa/Carbidopa nachgewiesen [3]. Basis für die Zulassung von Foslevodopa/Foscarbidopa in der EU im August 2022 war die einarmige Phase-III-Studie M15-741 mit primärem Endpunkt Sicherheit [4].

Dr. Thomas Heim, Freiburg

Literatur

- [1] Pedrosa DJ et al. *Neurol Res Pract* 2022; 4(1): 9
- [2] Fründt O et al. *Brain Sci* 2023; 13(5): 736
- [3] Soileau MJ et al. *Lancet Neurol* 2022; 21: 1099–1109
- [4] Aldred J et al. *Neurol Ther* 2023; 12: 1937–58

Quelle: Industriesymposium „Lebensqualität Tag und Nacht trotz Parkinson – geht das?“ am 9. November 2023 anlässlich des Kongresses der DGN, Berlin; Veranstalter: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden

Levodopa optimierende Strategien früh erwägen

Unter einer Therapie mit Levodopa (L-Dopa) kann es zu Schwankungen oder Fluktuationen motorischer Symptome im Tagesverlauf kommen. Etwa 40% der Parkinson-Patienten entwickeln nach 2,5 Jahren der Erkrankung Wearing-Off-Zustände, die auch mit motorischen Fluktuationen einhergehen.

„Das Beschwerdebild umfasst typischerweise eine Zunahme der Gangstörung zu meist gegen 11 Uhr und gegen 17 Uhr“, berichtete Prof. Karsten Witt, Evangelisches Krankenhaus in Oldenburg. Um motorische Fluktuationen möglichst frühzeitig durch eine Optimierung der Levodopa-Pharmakokinetik zu adressieren, empfahl Witt z. B. eine Add-on-Therapie mit Opicapon (Ongentys®). Gepoolte Sicherheitsdaten aus den Bipark-1- und Bipark-2-Studien zeigten Dyskinesien, Obstipation und Schlafstörungen als häufigste medikamenteninduzierte Nebenwirkung unter Opicapon 50 mg.

Die von Entacapon bekannten Nebenwirkungen, wie Diarrhoe oder verfärbter Urin, treten unter Opicapon kaum auf, ergänzte der Experte [1].

Außerdem stellte der Experte Studiendaten aus der koreanischen ADOPTION-Studie vor. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, 2-armige, multizentrische, offene, Phase-IV-Studie zur Bewertung der Add-on-Wirkung von Opicapon 50 mg oder Levodopa 100 mg als erste Therapiestrategie für die Behandlung des Wearing-offs bei Patienten mit Parkinson. Bei Behandelten mit 3-mal 100 mg Levodopa täglich war die Add-on-Gabe von Opicapon einer zusätzlichen Gabe von 100 mg Levodopa/DDCI (Dopa-decarboxylase) deutlich überlegen. So wurde unter Ongentys eine signifikante zusätzliche Reduktion der absoluten Off-Zeit (primärer Endpunkt) um –45,4 Minuten nach 4 Wochen Therapie erzielt (–62,1 min vs. –16,7 min; $p = 0,0015$).

Die On-Zeit konnte durch Opicapon signifikant um zusätzliche 34,5 Minuten gesteigert werden (70,2 min vs. 35,6 min; $p = 0,0338$). Daher wäre der frühe Einsatz von Opicapon schon bei ersten Anzeichen von motorischen Fluktuationen sinnvoll, schlussfolgerte Witt [2].

Dr. Christine Willen, Cloppenburg

Literatur

- [1] Rocha JF, et al. Front Neurol 2021; 12: 754016
- [2] Lee JY et al. Poster 8th Edition of International Conference on Neurology and Brain Disorders; 2023; Boston

Quelle: Symposium „Von den Grundlagen zu den symptomatischen und krankheits-modifizierenden Therapien bei Morbus Parkinson“ am 9. November 2023 anlässlich des DGN, Berlin; Veranstalter: BIAL Deutschland GmbH, Mörfelden-Walldorf

Interdisziplinäre Diagnostik

Hinweise auf ATTR-Amyloidose aus neurologischer Sicht

Die Detektion der hereditären Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose) erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen zwischen Neurologen, Kardiologen und Hausärzten. Welche Symptomkonstellationen in der neurologischen und kardiologischen Sprechstunde von Bedeutung sind, wurde anlässlich des DGN vorgestellt.

Eine ATTR kann durch hereditäre oder Wildtyp-Varianten ausgelöst werden und weist bei kardialer Beteiligung eine schlechte Prognose auf, berichtete PD Dr. Daniel Messroghli, Charité Berlin. Der Krankheitsverlauf einer ATTR ist geprägt durch eine anfängliche Abnahme der körperlichen Belastbarkeit und zunehmender Hypotonie. Der weitere Verlauf ist gekennzeichnet durch rezidivierende kardiale Dekompensationen, die mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion einher gehen können



Foto: ©A. Borchers, Stuttgart

und letztendlich zum Tod durch terminales Pumpenversagen führen, schilderte Messroghli. Ein typischer Wildtyp-ATTR-Patient ist männlich und über 70 Jahre alt. Patienten berichten z. B. über eine unklare Gangunsicherheit und Luftnot bei Belastung (z. B. Treppen steigen). Typische Begleiterscheinungen sind Neuropathien (rasch progrediente Polyneuropathien), ein beidseitiges Karpaltunnelsyndrom (ggf. schon in der Vorgeschichte), Aortensstenose und bradykarde Herzrhythmusstörungen. Weitere Hinweise geben Konstellationen, wie periphere Ödeme trotz Diuretika und guter linksventrikulärer Funktion

oder Hypertonie bei ehemaligen Hypertonikern, nannte Messroghli. Da in den meisten Fällen auch eine neurologische Beteiligung gegeben sei, wäre diesbezüglich ein Screening mit Ausschlussdiagnosen beim Neurologen möglich.

Vutrisiran (Amvuttra®) ist ein auf Transthyretin gerichtetes Small Interfering Ribonukleinsäure (siRNA)-Therapeutikum zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie. Utrisiran verbesserte signifikant mehrere krankheitsrelevante Parameter für ATTRv-Amyloidose im Vergleich zu

externem Placebo bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil, berichtete PD Dr. Katrin Hahn, Charité Berlin [1].

Dr. Christine Willen, Cloppenburg

Literatur

- [1] Adams D et al. *Amyloid* 2023; 30(1): 1–9
Quelle: Symposium „ATTRv-Amyloidose in der Praxis – kennen, erkennen und behandeln“ anlässlich des DGN am 8. November 2023, Berlin; Veranstalter: Alnylam Germany GmbH, München

Bald verfügbar

REN – Medikamentenfreie Therapie und Prophylaxe bei Migräne

Für das Management der Migräne werden trotz wirksamer Medikamente neue Therapieverfahren gesucht. Längst nicht alle Patienten sprechen auf die zur Verfügung stehenden Optionen ausreichend an. Die Remote Electrical Neuromodulation (REN), eine physikalische Anwendung, könnte frischen Wind in die Behandlung der Migräne bringen.

Zwar wird das neue Verfahren erst im Frühjahr 2024 zur Verfügung stehen. Jedoch wurden das Wirkprinzip und erste Erfahrungen mit REN im Rahmen des DGN-Kongresses vorgestellt. REN lässt sich sowohl zur Schmerzreduktion bei akuten Migräneattacken als auch präventiv zur Verringerung der Migränetage ab einem Alter von 12 Jahren einsetzen. Das Neuromodulations-Armband wird am Oberarm befestigt und über eine App mit dem Mobiltelefon gesteuert. Es werden elektrische Impulse ausgesendet, die die Reizschwelle der C- und A δ -Nervenfasern überwinden. Der Schmerz soll dabei subjektiv nicht empfunden werden. Jedoch erfolgt die Reizweiterleitung bis in den Thalamus und Kortex, wie Prof. Stefan Evers, Copenbrügge, erläuterte. Der körpereigene Mechanismus der Conditioned

Pain Modulation (CPM), der durch REN aktiviert wird, führe zu einer Linderung der Migränekopfschmerzen und zur Schmerzfreiheit [1]. Bei einer akut einsetzenden Migräneattacke kann das Gerät sofort eingesetzt werden. Ein Behandlungszyklus dauert 45 Minuten – unabhängig davon, ob es zur Akuttherapie oder präventiv jeden zweiten Tag verwendet wird.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der REN-Methode wird seit 2017 in einem Studienprogramm evaluiert [1–4]. Es konnte gezeigt werden, dass REN für Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne geeignet ist. Die Anwendung verringerte bei Betroffenen nicht nur die Schmerzintensität, sondern die Patienten berichten auch über weniger Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Licht- oder Lärmempfindlichkeit [3, 4]. Die Therapie ist gut verträglich.

Wie PD Dr. Charly Gaul, Frankfurt am Main, erklärte, sei er sehr dankbar für jeden neuen Therapieansatz zur Behandlung der Migräne. Mehr als jeder zehnte Patient in seinem auf Kopfschmerz spezialisierten Zentrum spreche auf mindestens 2 Triptane nicht an. Die prophylaktische Medikation mit Topira-

mat brechen knapp 40 % der Patienten aufgrund unzureichender Verträglichkeit ab. Viele Betroffene würden nicht pharmakologische Verfahren präferieren. Das verschreibungspflichtige Migränetherapiegerät Nervivio®, welches das REN-Verfahren nutzt, ist in den USA seit 2019 zugelassen. Dort wird das Device vorrangig zur Prophylaxe genutzt, zunehmend aber auch zur Akuttherapie. In Deutschland steht die Markteinführung in diesem Jahr an.

Dr. Corinna Koloc, Schöffengrund

Literatur

- [1] Yarnitsky D et al. *Headache* 2019; 59: 1240–1252
[2] Yarnitsky D et al. *Neurology* 2017; 88(13): 1250–1255
[3] Nierenburg H et al. *Pain Ther* 2020; 9: 531–543
[4] Grosberg B et al. *Pain Rep* 2021; 6(4): e966

Quelle: Online-Presskonferenz „REN – die neue medikamentenfreie Therapieoption für Menschen mit Migräne“ am 7. November 2023 im Rahmen der DGN-Tagung, Veranstalter: Betapharm Arzneimittel GmbH, Augsburg

Multiple Sklerose

Therapieziel Krankheitsprogression heute und morgen

Progressionsverzögerung und Stabilität des Krankheitsverlaufs liegen im Fokus eines Behandlungsmanagements der Multiplen Sklerose (MS). Die heterogene Gruppe aus RMS- und PPMS-Patienten kann erfolgreich mit monoklonalen Antikörpern behandelt werden. Zukünftig könnte mit der neuen Gruppe an der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren eine weitere effektive Alternative zur Verfügung stehen.

Sie ist eines der relevanten Therapieziele im Management der MS: die Krankheitsprogression. Viele Fortschritte konnten in den letzten Jahren verzeichnet werden. Wie PD Dr. Jan Dörr, Oberhavel, aufzeigte, profitieren Patienten mit schubförmiger MS (RMS) oder früher primär progredienter MS (PPMS) von Ocrelizumab (Ocrevus®). Langzeitdaten belegen, dass der selektiv gegen CD20-positive B-Zellen gerichtete Antikörper die Krankheitsprogression unabhängig

von Schüben verzögern kann. Frühzeitig eingesetzt kann das progressionsfreie Intervall bei RMS im Vergleich zu einer DMT auf fast 10 Jahre ausgedehnt werden, unterstrich der Experte. Um den Zeit- und Behandlungsaufwand zu reduzieren, die Ressourcennutzung zu verbessern sowie eine größere Flexibilität in der Patientenversorgung zu bieten, steht mit einer subkutanen Anwendungsmöglichkeit eine neue Applikationsform zur Verfügung. Ergebnisse der OCARINA-II-Studie belegen, dass die s. c. Anwendung von Ocrelizumab ein vergleichbares Profil aufweist, wie die i. v. Gabe. Die s. c. Injektion führte zu einer vergleichbar schnellen und anhaltenden B-Zell-Depletion bei konsistentem Sicherheitsprofil, sodass eine Zulassungserweiterung beantragt wurde, fasste Dörr zusammen.

Die Relevanz der B-Zell-Depletion im ZNS für die Krankheitsprogression der MS nahm PD Dr. Klarissa Stürner, Kiel, genauer unter

die Lupe. Eine zentrale Rolle in der Aktivierung spielt dabei die Brutonsche Tyrosinkinase (BTK). Diese zu hemmen ist Forschungsgegenstand des BTK-Inhibitors Fenebrutinib. Daten der Phase-II-Studie FENopta bei RMS zeigen, dass die Läsionslast im MRT nach 12 Wochen um mehr als 90 % gegenüber Placebo reduziert werden konnte. Darüber hinaus kann der Inhibitor die Blut-Hirn-Schranke überwinden und somit direkt dort angreifen, wo die chronischen Entzündungsprozesse entstehen. Zukünftig könnten BTK-Inhibitoren eine nicht zelldepletierende Alternativen zur Modulation von B-Zellen darstellen.

Leoni Burggraf, Hamburg

Quelle: Symposium „neuro journal MS-Pipeline Spezial: MS-Therapie heute und morgen – Navigation in die Zukunft“ anlässlich des DGN-Kongresses am 9. November 2023, Berlin; Veranstalter: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Morbus Parkinson

Mit inhalativem Levodopa gastrointestinale Barrieren umgehen

Der Einsatz von Levodopa in der Parkinson-Therapie hat Tradition. PD Dr. David Weise, Asklepios Fachklinikum Stadroda, stufte die für Bewegungskontrolle wichtige Dopaminvorstufe sogar als Platinstandard der Parkinsontherapie ein. Jetzt ist mit dem inhalativen Levodopa ein Levodopa-Trockenpulver verfügbar, das mit Hilfe eines speziellen Inhalators bei Bedarf eingeatmet werden kann.

Lang ist der Weg für orales Levodopa bevor es im Striatum in Dopamin umgewandelt werden kann. Erst muss es verschiedene Hürden überwinden, die die Wirksamkeit der Therapie beeinträchtigen können, erläuterte Weise. Die häufigste Ursache motorischer Wirkungsfluktuationen ist ihm zufolge die Tatsache, dass Levodopa nicht kontinuierlich im Gehirn ankommt. Daher

sollte die Therapie dahingehend optimiert werden, dass möglichst viel Wirkstoff rasch dort ankommt, wo es gebraucht wird, um eine schnelle und langanhaltende Verbesserung der Krankheitssymptome zu ermöglichen. Insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsstadium sind nahezu alle Parkinsonpatienten von Off-Episoden betroffen und trotz Optimierung der Basistherapie verbringen Betroffene, auch mit Pumpentherapie, immer noch bis zu 4 Stunden ihres Tages im Off, erläuterte Prof. Alexander Storch, Universitätsklinikum Rostock. Effektive, verlässliche und einfach anzuwendende Bedarfsmedikamente zur Unterbrechung der Off-Episoden sind daher dringend erwünscht.

Hierfür gibt es inhalatives Levodopa (Inbrija®), das für die intermittierende Behandlung von episodischen motorischen Fluktu-

ationen bei erwachsenen Parkinsonpatienten zugelassen ist, die Levodopa zusammen mit einem Dopa-Decarboxylase-Inhibitor erhalten. Prof. Karla Eggert, Universitätsklinikum Gießen-Marburg, schlug vor, Patienten für eine On-demand-Therapie zu identifizieren und in der sicheren und frühzeitigen Erkennung von Off-Phasen zu schulen. Sie plädierte für den rechtzeitigen Einsatz von Bedarfstherapien, denn je milder die Off-Phase, desto einfacher deren Behebung. Im beginnenden Off/partiellen Off ist der Patient noch in der Lage die Applikation selbst durchzuführen.

Dr. Yvette Zwick, München

Quelle: Symposium „Levodopa – Blick zurück nach vorne“ am 8. November 2023 im Rahmen des DGN-Kongresses, Berlin; Veranstalter: Esteve Healthcare, Berlin

Innovative Multiple Sklerose-Forschung

14. Oppenheim-Förderpreis

Zum 14. Mal fördert Novartis kreative Projektideen junger Forscher im Bereich der Multiplen-Sklerose(MS)-Forschung sowie angrenzender Disziplinen. Unter dem weit gefassten Thema „Multiple Sklerose – forschen und verstehen“ hatte Novartis junge Wissenschaftler dazu aufgerufen, ihren Ideen freien Lauf zu lassen und Förderanträge einzureichen.

In diesem Jahr entschied sich die Jury für die Anträge für die Projektideen von Dr. Rittika Chunder, Bonn, und Dr. Tabea Seeliger, Hannover, die mit jeweils 50 000 Euro gefördert werden. Anspruchsvoll und hoch relevant: diese Forscherinnen überzeugten die Jury. Inwiefern Pathologien des enterischen Nervensystems (ENS) und des zentralen Nervensystems (ZNS) zusammenhängen und welche Rolle Kuhmilch dabei spielen kann, untersucht Chunder. Die Beteiligung des ENS an Autoimmunerkrankungen wie der MS steht zunehmend im Fokus. Zudem legen frühere Studien nahe, dass der Verzehr von Kuhmilch die Pathogenese der MS verschlimmern könnte, z. B. bedingt durch eine Kreuzreaktivität zwischen Milchproteinen und ZNS-gerichteten Antigenen [1, 2]. Die Ziele des Projekts sind zum einen die Charakterisierung der CD3⁺-T-Zell-Population im Plexus myentericus von Mäusekohorten, die mit unterschiedlichen Kuhmilch-Antigenen immunisiert wurden. Worin unterscheiden sich zentralnervöse Manifestationen des Sjögren-Syndroms von der MS, und welche Bedeutung hat dieses Wissen für die Gestal-



Dr. Rittika Chunder, Bonn (l.), gewinnt den 14. Oppenheim Förderpreis für Multiple Sklerose 2023 in der Kategorie „Prälinik“. Dr. Tabea Seeliger, Hannover (r.), erhält den Oppenheim-Förderpreis für Multiple Sklerose 2023 für ihr Projekt in der Kategorie „Klinik“. Fotos: ©privat

tung gegenwärtig verfügbarer Therapiestrategien und die Entwicklung künftiger Behandlungsoptionen? Diesen Fragen widmet sich Seeliger. Anhand von Kohorten mit Patienten mit Sjögren-Syndrom mit neurologischen Manifestationen sowie MS-Patienten erfolgen in Zusammenarbeit mit Kollegen aus den Bereichen Neuroradiologie und Immunologie/Rheumatologie Analysen, um Muster sowohl in der Bildgebung als auch mögliche Biomarker zu identifizieren. Ziel ist es, die Unterscheidung zwischen der MS als häufigster chronisch entzündlicher Erkrankung des ZNS und den zentralen Manifestationen des Sjögren-Syndroms zu verbessern. Die Erkennt-

nisse liefern eine Grundlage sowohl für die Therapieentscheidung als auch für die Gestaltung von Studien zu zukünftigen medikamentösen Ansätzen für beide Entitäten.

red.

Literatur

- [1] Chunder R et al. Proc Natl Acad Sci USA 2022; 119(10): e2117034119
- [2] Chunder R et al. Front Immunol 2023; 14:1202006

Quelle: Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

Morbus Pompe

Ein Jahr Avalglucosidase alfa

Morbus Pompe ist eine seltene, progressive und tödlich verlaufende lysosomale Speicherkrankheit, bei der sich bei gesichertem Mangel an saurer α -Glucosidase (GAA) die Enzyersatztherapie (EET) bewährt hat. Mittlerweile ist die zweite Generation zugelassen.

Die EET der zweiten Generation zeichnet sich im Vergleich zu Alglucosidase alfa durch einen etwa 15-mal höheren Anteil an Mannose-6-Phosphat (M6P)-Resten sowie einer daraus resultierenden 1000-fach höheren Bindungsaffinität an M6P-Rezeptoren auf der Zelloberfläche aus. Dadurch

kommt es zu einer verbesserten Aufnahme des Wirkstoffs in die Zelle und eine 5-fach höhere intralysosomale Glykogen-Clearance [1]. „Diese Weiterentwicklung kann therapierelevant sein, denn unter Alglucosidase kann es nach 2–6 Jahren wieder zu einer Verschlechterung kommen“, so Dr.

Alexander Mensch, Neurologische Universitätsklinik Halle/Saale. „Als Ursache wird unter anderem die suboptimale Aufnahme des ERT-Enzyms in die Skelettmuskulatur diskutiert. Die Phase-III-COMET-Studie mit Avalglucosidase zeigt Verbesserungen bei der Aufnahme in die Muskelzelle, was sich beispielsweise in Bezug auf die Atmungsfunktion oder das Gehvermögen versus der Standardtherapie mit Alglucosidase auswirkt“, so Mensch [2]. So sei die Nichtunterlegenheit bei der Studie signifikant gewesen, allerdings wurde der primäre Endpunkt in Bezug auf die forcierte Vitalkapazität knapp verfehlt.

In Bezug auf die Verträglichkeit seien dem Experten zufolge beide Therapien gleich si-

cher. Wichtig sei eine frühe medizinische Intervention mit EET. So zeigen Langzeitdaten der Phase-I/II-Studien mit Avalglucosidase, dass der Therapieerfolg vom Funktionsniveau und Alter bei Therapiebeginn abhängt. „Unter 45-Jährige haben aufgrund dieser Studiendaten mit guter 6-Minuten Gehstrecke eine bessere Stabilität im Langzeitverlauf der EET-Therapie als ältere Patienten mit stärker eingeschränkter Mobilität bei Therapiebeginn [3]. „Aus meiner Sicht sind das Argumente, mit Avalglucosidase direkt und rechtzeitig zu starten“, so Mensch.

Elke Engels, Bad Vilbel

Morbus Parkinson

Levodopa-Äquivalenzdosis von Medikationen

Für den Vergleich von Medikationsregimen in klinischen Studien bei Morbus Parkinson wurden Umrechnungsformeln zwischen Antiparkinsonmitteln entwickelt. Diese werden in Bezug auf Levodopa als Referenzmedikament in der Pharmakotherapie als „Levodopa-Äquivalentdosis“ (LED) angegeben. Bislang werden überwiegend die von Tomlinson et al. von 2010 auf der Grundlage einer systematischen Überprüfung vorgeschlagenen LED-Umrechnungsformeln verwendet [1].

Mittlerweile gibt es jedoch viele neue Arzneimittel mit etablierten und neuartigen Wirkmechanismen sowie neue Formulierungen von Arzneimitteln. Untersuchungen haben die LED von verschiedenen Parkinson-Medikamenten neu ermittelt und bieten Hilfestellung an [2].

Auf einem Symposium stellte Prof. Wolfgang Jost aus Wolfach die aktuelle Arbeit von Cilia et al. vor. In dieser longitudinalen retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden 500 Parkinson-Patienten untersucht, um die Wirksamkeit und LED von Safinamid (Xadago®), einem MAO-B-Hemmer, in den Dosierungen 50 mg und 100 mg sowie Rasagilin 1 mg zu erforschen. Safinamid zeichnet sich durch seine duale Wirk-

weise aus und kann sowohl motorische als auch nicht motorische Symptome verbessern. Daher gilt es als vielversprechende Add-on-Therapieoption für fortgeschrittene Parkinson-Patienten. Die Nachbeobachtungszeit von 8,8–10,1 Monaten zeigte, dass Patienten unter Safinamid 50 mg und 100 mg eine signifikante Verbesserung im UPDRS-III-Score ($p < 0,001$) sowie im UPDRS-IV-Score ($p = 0,23$) im Vergleich zu Patienten unter Rasagilin oder der Kontrollgruppe ohne MAO-B-Hemmer aufwiesen. Insgesamt entsprach die Wirksamkeit von Safinamid 50 mg in etwa einer LED von 100 mg. Doch in der höheren Dosierung von 100 mg erreichte Safinamid eine LED von 125 mg. Dieser Unterschied zwischen den beiden Safinamid-Dosierungen und dem höher dosierten Safinamid im Vergleich zu Rasagilin sollte bei der Anpassung der Levodopa-Dosis berücksichtigt werden, betonte Jost. Durch die überlegene Wirkung von 100 mg Safinamid ergibt sich ein Einsparpotenzial von 25 % bei Levodopa. Eine stärkere Reduzierung der Levodopa-Dosis ermöglicht es dem Patienten, von den Effekten von Safinamid zu profitieren, während gleichzeitig das Risiko minimiert wird, das therapeutische Fenster zu verlassen, fasste Jost zusammen.

Dr. Anja Borchers, Stuttgart

Literatur

- [1] Pena LDM et al. *Neuromuscul Disord* 2019; 29(3): 167–186
- [2] Diaz-Manera J et al. *Lancet Neurol* 2021; 20(12): 1012–1026
- [3] Dimachkie MM et al. NEO1/NEO-EXT. ePoster 17th WORLDSymposium™ Virtual Meeting, 2021

Quelle: Symposium „Diagnostische Umwege bei Muskelerkrankungen und ein Jahr Erfahrung mit Avalglucosidase alfa“ am 9. November 2023 im Rahmen des DGN-Kongresses, Berlin; Veranstalter Sano-fi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main



Foto: ©A. Borchers, Stuttgart

Literatur

- [1] Tomlinson CL et al. *Mov Disord* 2010; 25(15): 2649–2653
- [2] Jost ST et al. *Mov Disord* 2023; 38(7): 1236–1252
- [3] Cilia R et al. *Mov Dis Clin Prac* 2023; 10 (4): 625–635

Quelle : Symposium „M. Parkinson und ALS – Was gibt es Neues?“ am 10. November 2023, Berlin; Veranstalter: Zambon GmbH, Berlin

Ofatumumab

Neue Daten bestätigen Sicherheit in der Praxis

Im Rahmen des DGN-Kongresses wurden neue Daten zur Anwendung des Anti-CD20-Antikörpers Ofatumumab bei schubförmiger Multipler Sklerose (MS) präsentiert. Real-World-Daten bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil und belegen die Wirksamkeit. Des Weiteren konnten Daten zeigen, dass Serum Neurofilament Light Chain (sNFL) als zukünftiger Biomarker für eine präzisere Prognose des Krankheitsverlaufes in Frage kommen könnte.

MS betrifft überwiegend Frauen im gebärfähigen Alter und die postnatale Phase ist oft mit einer erhöhten Krankheitsaktivität verbunden. Deshalb ist es wichtig, bei der Therapiewahl auch die möglichen Gefahren für das Kind durch Stillen zu berücksichtigen. Prof. Ralf Gold, Bochum, präsentierte die Daten einer Analyse des deutschen MS und Kinderwunschregisters (DMSKW), bei

der die Konzentrationen von Ofatumumab (Kesimpta®) in der Muttermilch bei MS-Patientinnen, die nach der Geburt eine Therapie mit dem Antikörper begonnen hatten [1]. Die Ergebnisse zeigen, dass bei allen Proben die Konzentration des Wirkstoffes deutlich unter den zugelassenen Grenzwerten liegen. Nach Aussage von Gold steht mit Ofatumumab Patientinnen mit MS auch in der Stillzeit eine hochwirksame Therapie mit einem günstigen Sicherheitsprofil zur Verfügung.

Nach wie vor ist eine frühe Diagnose bei MS von Bedeutung. Ideal wäre es, wenn Biomarker zur Verfügung stehen würden, sagte Prof. Christoph Kleinschnitz, Essen. Als ein eventueller zukünftiger Biomarker könnte sNFL dienen. Neurofilamente kommen nur in Neuronen vor und spiegeln akute Schädigungen im ZNS, wie diese z. B. bei MS stattfinden, direkt wider [2]. Das sNFL reagiert sehr empfindlich auf neuro-

nale Schädigungen und die Konzentrationen korrelieren in Echtzeit mit dem Ausmaß axonaler Schädigung. Laut Kleinschnitz könnten sNFL zukünftig als ein Baustein zur Therapieoptimierung genutzt werden. Therapienaive Patienten könnten z. B. vom Einsatz standardisierter Testungen vor Behandlungsbeginn profitieren, aber auch Patienten bei einem Therapiewechsel.

Dr. Anja Borchers, Stuttgart

Literatur

- [1] Witt L et al. Poster ECTRIMS 2023
- [2] Mak G et al. J Neurol Sci 2022; 441: 120380

Quelle: Fachpressegespräch „Frühstart in die Therapie der aktiven schubförmigen Multiplen Sklerose“ am 8. November 2023, Berlin; Veranstalter: Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

Therapie der Narkolepsie im klinischen Alltag

Leitlinienempfehlungen und Stand des Managements

Die Narkolepsie ist eine Hypersomnie zentralnervösen Ursprungs, deren Pathologie nicht im Detail geklärt ist. Die exzessiv gesteigerte Tagesschläfrigkeit, häufig in Kombination mit einer Kataplexie, ist der Hauptansatzpunkt möglicher Therapien. Der Histamin-H₃-Rezeptorantagonist Pitolisant ist für die Behandlung im Alter ab 6 Jahren zugelassen.

Narkolepsie ist eine Erkrankung, die mit einer Verminderung hypokretinerner Neurone im dorsolateralen Hypothalamus assoziiert ist. 98 % der kaukasischen Narkolepsie-Patienten weisen zudem einen HLA vom Typ DRB1*1501 oder DQB1*0602 auf. In genomweiten Assoziationsstudien konnte ein protektiver Effekt von HLA-Klasse-II-Typen nachgewiesen werden. Obwohl belegt werden konnte, dass CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen die Antigene auf hypokretinergen Zellen attackieren, sind noch viele Fragen zur

Pathophysiologie der Erkrankung offen. Die S3-Leitlinie Narkolepsie empfiehlt ein individuelles, auf die Symptome abgestimmtes Behandlungsmanagement. Darüber hinaus sollten Komorbiditäten, vor allem eine arterielle Hypertonie, sowie eine mögliche Toleranzentwicklung berücksichtigt werden. Hierbei ist es wichtig, Medikamenteninteraktionen im Blick zu behalten, unterstrich PD Dr. Yaroslav Winter, Mainz. Bei Effektverlust könnten Drug Holidays in Betracht gezogen werden und Kombinationsbehandlungen können sinnvoll sein. Ist dennoch eine Toleranzentwicklung zu beobachten, sollte auf Überbrückungsstrategien zurückgegriffen werden. Bei exzessiver Tagesschläfrigkeit stehen die Wirkstoffe Natriumoxybat, Modafinil, Pitolisant und Solriamfetol zur Verfügung. Natriumoxybat kann zudem auch bei Kataplexie, fragmentiertem Nachtschlaf und Schlafparalyse bzw. hypnagogen Halluzinationen eingesetzt werden. Auch Pitolisant (Wakix®)

kann bei Kataplexie angewendet werden. Der Antagonist bzw. inverse Agonist von Histamin-H₃-Rezeptoren hat sich seit 2016 im Therapiemanagement für Erwachsene etabliert. Seit März 2023 ist es für die Behandlung von Kindern ab 6 Jahren zugelassen. Das spezifisch für die Narkolepsie-Behandlung entwickelte Präparat verbesserte die Symptome wie Schläfrigkeit und Kataplexie bei Kindern effektiv und zeigte nur leichte unerwünschte Ereignisse. Das Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Leoni Burggraf, Hamburg

Quelle: Symposium „Behandlung der Narkolepsie: Von Leitlinien in den praktischen Alltag und darüber hinaus“ im Rahmen des 96. Kongress der DGN am 10. November 2023, Berlin; Veranstalter: Bioprojekt Deutschland GmbH, Berlin

Hoch aktive Erkrankung von Anfang an zielgerichtet behandeln

Neue, wirksamere Medikamente erlauben eine neue Herangehensweise bei der generalisierten Acetylcholinrezeptor-Antikörper(AChR-Ak)-positiven Myasthenia gravis (MG). Bei hoher Krankheitsaktivität ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Behandlung mit zielgerichteten Substanzen, zusätzlich zur Standardtherapie, meist Kortikosteroide und/oder Azathioprin, angezeigt.

Die Herangehensweise in der Behandlung der MG hat sich laut Dr. Sophie Lehnerer, Charité Berlin, in den letzten Jahren grundlegend geändert. Das vermitteln die in 2022 aktualisierten Leitlinien zur Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome [1]. Während man früher grundsätzlich mit einer niedrig potenten Therapie begann und erst nach lange ausbleibender Krankheitskontrolle eskalierte, orientiert man Lehnerer zufolge die Auswahl zwischen unterschiedlich potenten medikamentösen Therapien heute grundsätzlich an der Krankheitsaktivität.

Mit den C5-Komplementinhibitoren Eculizumab und Ravulizumab sowie dem FcRn-Modulator Efgartigimod stünden, so Lehnerer, erstmalig 2 zielgerichtete Therapieprinzipien für die Add-on-Behandlung der generalisierten AChR-Ak-positiven MG mit hoher Krankheitsaktivität zur Verfügung. In klinischen Studien zeigten diese Medikamente Überlegenheit gegenüber Placebo, unter anderem hinsichtlich der Reduktion des im Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) gemessenen Funktionsdefizits. Die verfügbaren Komplementinhibitoren werden i. v. appliziert, Eculizumab in 2-wöchentlichen, Ravulizumab in 2-monatlichen Abständen. Lehnerer wies auf eine nachträgliche Subgruppenanalyse [2] der für Ravulizumab zulassungsrelevanten Studie CHAMPION-MG [3] hin. Sowohl in der Subgruppe der Teilnehmenden, bei denen die Myasthenie erst in den letzten 2 Jahren diagnostiziert wurde, als auch in der Subgruppe mit längerer Erkrankungs-dauer war die Reduktion des MG-ADL-Gesamtscores unter Verum größer als unter Placebo. Es zeigte sich dabei ein statistisch

nicht signifikanter Trend zu einem geringeren Effekt hinsichtlich der MG-ADL-Senkung bei den länger Erkrankten im Vergleich zu denen mit kürzerer Krankheitsdauer [2]. Lehnerer wertet das als möglichen Hinweis auf Vorteile einer früh begonnen hoch potenten Therapie.

Dr. Thomas Heim, Freiburg

Literatur

- [1] Deutsche Gesellschaft für Neurologie. AWMF-Leitlinie Nr. 030–087. S2k
- [2] Howard JF et al. Muscle Nerve 2022; 65(suppl 1): S1
- [3] Meisel A et al. J Neurol 2023; 270(8): 3862–75

Quelle: Industriesymposium „Aktuelle Chancen und Herausforderungen in der Therapie seltener neuroimmunologischer Erkrankungen“ am 8. November 2023 anlässlich des 96. Kongresses der DGN, Berlin; Veranstalter: Alexion Pharma Germany GmbH, München

Multipler Sklerose

Progression und schwelende Neuroinflammation

Trotz zahlreicher Therapieoptionen und effektiver Reduzierung der Schubrate können Patienten mit Multipler Sklerose (MS) eine Behinderungsakkumulation erfahren. Das hat zu dem Konzept einer MS-Progression unabhängig von Schubaktivität geführt.

Im Fokus steht der Begriff Smoldering MS, welcher Prozesse einer schwelenden Neuroinflammation als Treiber für die Akkumulation von Behinderungen adressiert. Smoldering MS ist ein Überbegriff für chronische, pathologische Prozesse, die im ZNS neben den akuten fokalen Entzündungen auftreten, und mit einer Neurodegeneration assoziiert sind, was letztlich zu einer klinischen Verschlechterung bei MS-Patienten führt. Es wird vermutet, dass die Prozesse

der Smoldering MS schon früh im Krankheitsverlauf beginnen und während des gesamten Krankheitsverlaufs andauern können [1, 2]. Die biologischen Mechanismen sowie klinische und radiologische Manifestationen einer Smoldering MS sind nicht vollständig verstanden. Die klinische Manifestation und die Symptome der Smoldering MS selbst wie beispielsweise körperliche Funktionseinschränkungen werden als PIRA (Progression independent of relapse activity) bezeichnet.

Ein Wirkprinzip, dass womöglich die Smoldering MS modulieren kann, ist die Hemmung der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Mit den potenziell ZNS-gängigen BTK-Inhibitoren befindet sich eine neue Generation von MS-Wirkstoffen in der klinischen

Phase der Entwicklung. Die BTK-Inhibitoren (Tolebrutinib, Evobrutinib und Fenebrutinib) werden auf ihr Potenzial zur Schubratenreduktion und zur Reduktion der Behinderungsakkumulation untersucht. Das klinische Phase-III-Studienprogramm zu Tolebrutinib (60 mg/Tag, oral) z.B. untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit in einem breiten MS-Krankheitsspektrum: für die Behandlung der non-relapsing sekundär progredienten MS (nrSPMS; HERCULES Studie, NCT04411641), der primär progredienten MS (PPMS; PERSEUS-Studie, NCT04458051) und der schubförmig-remittierenden MS (RRMS; GEMINI I & II, NCT04410978 und NCT04410991). 2023 wurden Studienergebnisse aus der Verlängerungsphase der Dosisfindungsstudie zu Tolebrutinib (NCT03996291) bei RRMS

vorgestellt (Follow-up bis zu 3 Jahre). Diese Phase-IIb-Daten deuten darauf hin, dass Tolebrutinib eine breite Wirksamkeit und Verträglichkeit bei relevanten MS-Subgruppen erzielen kann [3–5].

Bettina Baierl, Berlin

Literatur

- [1] Scalfari A et al. EPO-643, EAN 2023
- [2] Scalfari A et al. P437,ECTRIMS/ACTRIMS 2023
- [3] Oh J et al. EPO-508, EAN 2023
- [4] Reich et al. P684,ECTRIMS/ACTRIMS 2023
- [5] Fox R et al. EPO-318, EAN 2023

Quelle: Symposium „Smoldering MS – der Progression der MS auf der Spur“ im Rahmen des Kongresses der DGN am 8. November 2023, Berlin; Veranstalter: Sanofi Deutschland GmbH, Frankfurt am Main

MS-Therapie

Keine Zeit verlieren

Die der Progression zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen bei Multipler Sklerose (MS) werden früh aktiviert. Neuroaxonale Schädigungen sind dabei das wesentliche Korrelat bleibender Behinderung, erklärte die Neuropathologin Prof. Christine Stadelmann-Nessler, Göttingen. Bereits früh in der Läsionsphase sind sie nur partiell reversibel.

So dominieren zwar zunächst aus der Peripherie rekrutierte Entzündungszellen das Geschehen im ZNS. Dennoch können ausgeprägte akute axonale Schädigungen in frühen Läsionen auftreten. Im chronischen Krankheitsstadium dominieren dagegen Mikrogliaaktivierung und chronisch-lymphozytäre Infiltration (z. B. meningeal). Die neuroaxonale Schädigung ist zum Teil läsionsunabhängig. Eine frühe axonprotektive antiinflammatorische Therapie ist daher notwendig. Aber auch in späteren Krankheitsstadien korreliert die akute axonale Schädigung mit entzündlicher Aktivität, sodass die Therapie fortgesetzt werden sollte. Von einer möglichst frühen Therapie profitieren MS-Patienten ebenfalls in Bezug auf kognitive Beeinträchtigun-

gen. Diese stehen in Zusammenhang mit einer großflächigen Abnahme der kortikalen grauen Substanz und betreffen bis zu 70 %, aber auch bei CIS und „gutartiger“ MS sind 20–40 % beeinträchtigt. Folgen sind erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität, Berufstätigkeit und den Erfolg einer Rehabilitation, so der Neuroimmunologe Prof. Friedemann Paul, Charité Berlin.

Ozanimod (Zeposia®), ein selektiver Modulator der Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptoren 1 und 5, zeigte in den Zulassungsstudien SUNBEAM und RADIANCE im Vergleich zu Interferon beta-1a eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate bei RRMS-Patienten um 48,5% bzw. 38,5%, wie Dr. Jochen C. Ulzheimer, niedergelassener Neurologe in Aschaffenburg, vorstellte. Auch die Zahl der gadoliniumanreichernenden Läsionen nahm im Vergleich um 63 % bzw. 53 %, neue/sich vergrößernde T2-Läsionen um 48% bzw. 42 % und der Verlust an Gesamthirnvolumen um 31% bzw. 26 % ab. Die offene Extensionsstudie (OLE) DAYBREAK unterstrich: Unter Ozanimod blieben 68 % der Patienten > 5 Jahre schubfrei, 84,1 % ohne Behinderungsprogression und

73 % hatten stabile oder verbesserte kognitive Funktionen im Symbol Digit Modalities Test (SDMT) [1, 2]. Die OLE und Daten aus dem Real-World-Setting (OZEAN-Studie) untermauern langanhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit. Bekannte Sicherheitsaspekte sind schwerwiegende Infektionen (ca. 4 % in der OLE) und Varicella-zoster-Infektionen (1,4%), daher sollte vor Therapiebeginn eine entsprechende Impfung erfolgen, sowie Lymphopenien (1,2%) und Makulaödem (0,4%). Leberwerterhöhungen waren selten und meist transient, schloss Ulzheimer.

Dr. Katrin Wolf, Eitorf

Literatur

- [1] Selmaj KW et al.ECTRIMS 2022; Poster P334
- [2] DeLuca J et al. ACTRIMS 2023; Poster P074

Quelle: Satellitensymposium „Brain Matters: Neue Erkenntnisse optimal in die MS-Behandlungspraxis übersetzen“ am 9. November 2023, Berlin; Veranstalter: BMS GmbH, München

Multiple Sklerose

Krankheitsaktivität korreliert mit Anzahl von Memory-B-Zellen

Neue Erkenntnisse aus einer Post-hoc-Analyse zur Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten (Mavenclad®) verdeutlichen den Zusammenhang zwischen MRT-Aktivität und Anzahl an Memory-B-Zellen. Die Einnahme von Cladribin-Tabletten bewirkte bei Patienten

mit aktiver schubförmiger MS jedoch nicht nur eine nachhaltige Verringerung dieser Gedächtniszellen, sondern auch eine anhaltende Reduktion eines Biomarkers für neuroaxonale Schäden im Serum.

Erstmalig konnte anhand dieser Auswertung, die neue Einblicke in die Wirkung des Medikaments lieferte und das Konzept der selektiven Impulstherapie unterstützt, ein Zusammenhang zwischen der Kontrolle der Krankheitsaktivität und der anhaltenden Reduktion von Memory-B-Zel-

len nach Einnahme von Cladribin-Tabletten gezeigt werden [1]. Hierzu wurden MS-Patienten anhand ihrer bildgebenden Befunde in 3 Gruppen unterteilt, entweder ohne, mit stabilisierter bzw. verbesserter, oder mit erhöhter MRT-Aktivität. Anschließend wurde die Anzahl an Memory-B-Zellen zu Beginn der Studie, im dritten und sechsten Monat sowie nach einem und 2 Jahren bestimmt. Die Resultate zeigten in allen Gruppen eine deutliche Verringerung der Anzahl an Memory-B-Zellen nach der ersten Behandlungsphase mit Cladribin-Tabletten. Nach einem Jahr war die mediane Anzahl an diesen Gedächtniszellen bei Patienten mit erhöhter MRT-Ak-

tivität signifikant höher als in den anderen Gruppen.

Prof. Christoph Kleinschnitz, Essen, berichtete, dass der Cladribin-Spiegel im Liquor cerebrospinalis 25 % der Blutkonzentration entspricht. Er betonte, dass das Medikament eine moderate und passagere Reduktion der T-Zellzahlen und eine rasche Abnahme der B-Zellzahl erziele, gefolgt von zeitnaher, jedoch nicht überschießender Repopulation. Die Rekonstitution weiterer B-Zell-Subgruppen bei anhaltender Reduktion der Memory-B-Zellen liefert eine Erklärung für die Aufrechterhaltung der Immunkompetenz [2]. Dies wäre auch

eine mögliche Erklärung für den beobachteten Impferfolg [3].

Dr. Yvette Zwick, München

Literatur

- [1] Hodgkinson T et al. ECTRIMS 2023; P141
- [2] Wiendl H et al. ACTRIMS 2023; S16.006
- [3] Rolfes I et al. Cells 2023; 12: 1243

Quelle: Symposium „Zu lange unter dem Radar – Relevanz der frühen Krankheitsaktivität“ am 9. November 2023 beim 96. Kongress der DGN, Berlin; Veranstalter: Merck Healthcare Germany GmbH, Weiterstadt

Antikoagulation

Positive Effekte von NOAK im Alltag

In Deutschland hat die leitliniengerechte Antikoagulation nach den Ergebnissen einer retrospektiven Beobachtungsstudie, in der die Daten von etwa 600 000 Krankenversicherten mit Vorhofflimmern ausgewertet wurden, in den Jahren 2011 bis 2016 deutlich zugenommen. Einhergehend sei die Häufigkeit von Schlaganfällen effektiv gesenkt worden, ohne die Blutungsrate zu erhöhen, betonte Prof. Dierk Thomas, Heidelberg.

Eine retrospektive Real-World-Studie basierend auf Krankenkassendaten von 450 000 Versicherten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern aus den USA lieferte ergänzende Hinweise, dass die NOAK Apixaban (Eliquis®), Dabigatran und Rivaroxaban bei verschiedenen Endpunkten günstiger abschnitten als der Vitamin-K-Antagonist Warfarin, wobei die Häufigkeit von

schweren extrakraniellen Blutungen unter Apixaban am geringsten war [1]. In einer retrospektiven europäischen Studie wiesen Krankenkassendaten aus Deutschland ebenfalls darauf hin, dass bei Versicherten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern das Risiko für schwere Blutungen unter dem jeweiligen NOAK im Vergleich zu einem Vitamin-K-Antagonisten bei Apixaban günstiger sein könnte als unter Dabigatran und Rivaroxaban [2].

Eine weitere retrospektive Beobachtungsstudie mit mehr als 580 000 Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren, die ein neu diagnostiziertes, nicht valvuläres Vorhofflimmern hatten, zeigte sich beim kumulativen primären Endpunkt, der Ischämien und Blutungen umfasste, ein Signal für eine mögliche Überlegenheit von Apixaban gegenüber Rivaroxaban [3]. Die Daten seien mit Vorsicht zu interpretieren, weil

es sich nicht um confirmatorische Studien handle, doch sie könnten Signale aus dem Alltag liefern, die für den täglichen Einsatz von Antikoagulantien wichtig seien, so das Fazit von Thomas.

Petra Eiden, Berlin

Literatur

- [1] Graham DJ et al. Am J Med 2019; 132: 596–604
- [2] Souverein PC et al. Br J Clin Pharmacol 2021; 87: 988–1000
- [3] Ray WA et al. JAMA 2021; 326: 2395–2404

Quelle: Symposium „Akte X-Inhibitoren 2023 – Herzessache Hirn“ im Rahmen des Kongresses der DGN am 9. November 2023, Berlin; Veranstalter: Pfizer GmbH, Berlin, und BMS GmbH, München