

Friedreich-Ataxie

Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen

Die Friedreich-Ataxie (FA), eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung, führt zu zunehmender Immobilität und vorzeitigem Tod. Seit Februar 2024 ist mit Omaveloxolon erstmals ein Medikament für FA-Patientinnen und -Patienten ab 16 Jahren in der Europäischen Union zugelassen.

Ursache der FA sind Mutationen im FXN-Gen, die zu einem Mangel des für den mitochondrialen Eisenstoffwechsel wichtigen Proteins Frataxin führen, so Dr. Ivan Karin, München. Dadurch kommt es zu oxidativem Stress und vermehrtem Zelluntergang. Omaveloxolon (Skyclarys™) wirkt über eine Aktivierung des Nrf2 (Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2)-Signalwegs antioxidativ.

Studie MOXle-2

Die Zulassung des neuen Medikaments basiert auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie MOXle-2 mit 103 FA-Patientinnen und -Patienten, die über 48 Wochen entweder Omaveloxolon oder Placebo erhielten [1]. In der offenen Verlängerung der Studie bekamen alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer die aktive Substanz. Primärer Endpunkt war die Veränderung

der modifizierten FA-Bewertungsskala mFARS am Ende der Doppelblindphase. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen: Während der mFARS-Wert zu Woche 48 im Placeboarm im Schnitt um +0,85 Punkte höher lag als zur Baseline, hatte er sich unter Verum im gleichen Zeitraum um -1,55 Punkte verbessert. Dieser Vorteil blieb auch in der Erweiterungsstudie nach 72 Wochen erhalten. Nach drei Jahren hatte sich der mFARS außerdem deutlich weniger verschlechtert als in einer Studie zum natürlichen Erkrankungsverlauf (+3 Punkte versus +6 Punkte) [2].

Laut Karin sei das Nebenwirkungsprofil gut handhabbar gewesen. Wegen des häufigen transienten Anstiegs der Leberenzyme seien jedoch monatliche Kontrollen obligat.

Frühe Diagnose und Therapie anstreben

Wie Prof. Dr. Andreas Hahn, Universität Gießen, betonte, profitieren die Betroffenen am meisten von der neuen Option, wenn die Zellfunktion noch relativ intakt ist. Deshalb ist eine frühe Diagnosestellung und Therapie entscheidend. Bei den Leitsymptomen „Gangataxie, Skoliose und hypertrophe Kardiomyopathie“ sollte deshalb eine molekulargenetische Diagnostik veranlasst werden.

Literatur

1. Lynch DR et al., Ann Neurol 2021, 89:212–225
2. Lynch DR et al., Ann Clin Transl Neurol 2024, 11:4–16

Virtuelle Launch-Pressekonferenz „Skyclarys™ (Omaveloxolon): die erste Therapie der Friedreich-Ataxie in Europa“, 22.03.2024; Veranstalter: Biogen GmbH, München; Bericht: Dr. Martina-Jasmin Utzt, Fürstenfeldbruck

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie

Neue subkutane Therapieoption zur Erhaltungstherapie

Seit Januar 2024 ist eine Immunglobulin-Infusion 10 % mit rekombinanter humaner Hyaluronidase als Erhaltungstherapie nach Stabilisierung mit IVIg für Erwachsene, Jugendliche und Kinder (0–18 Jahre) mit chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) zugelassen.

Die CIDP ist eine seltene, immunologisch vermittelte Erkrankung mit progredientem und teilweise schubförmigem Verlauf. Die CIDP muss differentialdiagnostisch von anderen Polyneuropathien im peripheren Nervensystem abgegrenzt werden. „Oft wird die Diagnose verschleppt, denn die Varianten der Symptome sind sehr bunt. Deshalb muss eine intensive Diagnostik zeitnah durchgeführt werden“, appellierte Prof. Dr. Alexander Grimm, Universitätsklinikum Tübingen. Eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersu-

chung, Elektroneurographie mit Messung der Nervenleitgeschwindigkeit und eine Lumbalpunktion sind wichtige Komponenten der Diagnosestellung.

Vorteil der subkutanen Behandlung

„Eine Alternative für die Erhaltungstherapie der CIDP bietet HyQvia®, der die Wirksamkeit intravenöser Immunglobuline mit der Flexibilität einer Hyaluronidase-unterstützten subkutanen Infusion verbindet“, berichtete Prof. Dr. Jens Schmidt,

Klinik Rüdersdorf, Berlin. Basis für die Zulassung waren die Ergebnisse der klinischen Phase-III-Studie ADVANCE-CIDP 1 [1]. Diese zeigten eine klinisch signifikante Reduktion der Rezidivrate mit der Immunglobulin-Infusion 10 % mit rekombinanter humaner Hyaluronidase im Vergleich zu Placebo (9,7 % versus 31,4 %; $p=0,0045$) [1]. Weitere Analysen belegten, dass sich auch die Zeit bis zum Rezidiv unter Verum im Vergleich zu Placebo verlängerte [1].

Zu den häufigsten kausal bedingten systemischen Neben-

Impressum

Redaktion:
Dr. Friederike Holthausen

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

News & Views in „DGNeurologie“
Band 7, Heft 4, Juli 2024

Die Herausgeberinnen und Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Rubrik.

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin
Geschäftsführung: Fabian Kaufmann,
Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pügge

Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vor der Anwendung im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

wirkungen (>5 % der Patientinnen und Patienten) gehörten Kopf-schmerzen, Übelkeit, Müdigkeit und Pruritus. Die Experten sehen

in der Möglichkeit der subkutanen Behandlung zu Hause einen großen Vorteil: Weniger Infusionen senken die Behandlungslast.

Literatur

1. Brill V et al., J Peripher Nerv Syst (JPNS) 2023, 28:436–449

Presse-Talk „HyQvia® in der Neurologie: Fortschritte und Vorteile für CIDP-Patient:innen“, 12.03.2024; Veranstalter: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin; Bericht: Martina Eimer, Nürnberg

Multiple Sklerose

Vierversprechender neuer Ansatz

Für die Behandlung der nicht schubförmigen sekundär progredienten Multiplen Sklerose (nrSPMS) besteht ein hoher medizinischer Bedarf.

Im Verlauf der MS kann es auch unabhängig von Schüben zu einer Zunahme der Symptomatik und der Behinderungsprogression kommen; dies wird auf schwelende neuroinflammatorische Prozesse im Gehirn zurückgeführt. Ein vielversprechender neuer Ansatz für die Therapie der nrSPMS ist die Gabe von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTKi) wie Tolebrutinib. Der BTKi hat sich präklinischen Ergebnissen zufolge in ausreichenden Konzentrationen als ZNS-gängig gezeigt und kann möglicherweise die entzündliche Aktivierung von B-Zellen, Makro-

phagen und Mikroglia sowie deren Interaktion herunterregulieren. Damit könnte die schubunabhängige Progression der MS (Progression Independent of Relapse Activity, kurz PIRA), die für einen Großteil der Behinderungszunahme auch bei Betroffenen mit schubförmiger MS verantwortlich ist, vermieden werden, erklärte Prof. Dr. Simon Faissner, Translationale Neuroimmunologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum.

Studie HERCULES

Derzeit wird Tolebrutinib in der Phase-III-Studie HERCULES unter-

sucht. Die randomisierte, doppelblinde, Ereignis-gesteuerte Studie schließt 1.131 Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose ein (35 % Therapie-naiv; 65 % vorbehandelt), die 2:1 randomisiert Tolebrutinib (60 mg oral, eine Tablette täglich) oder Placebo erhalten. Die Teilnehmenden sind überwiegend weiblich (61,5 %), im Mittel 49 Jahre alt und bekamen ihre Diagnose vor 8,1 Jahren. Der EDSS (Expanded Disability Status Scale)-Score zu Baseline war im Median 6,0.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die 6-Monats-CDP

(Confirmed Disability Progression) gewählt, definiert als Anstieg um $\geq 1,0$ vom Baseline-EDSS (bei Baseline-Score ≤ 5) beziehungsweise um $\geq 0,5$ (bei Baseline-Score > 5). Wichtige sekundäre Endpunkte sind eine 3-Monats-CDP, neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen sowie Veränderungen im Hirnvolumen, der kognitiven Funktion und der Lebensqualität.

Die Rekrutierung für die Studie ist abgeschlossen. Von den Auswertungen der Daten werden wichtige neue Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Tolebrutinib erwartet.

Virtuelle Pressekonferenz „MS-Therapie jenseits von Schüben: Die verborgene Herausforderung der schwelenden Neuroinflammation“, 11.03.2024; Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt/Main; Bericht: Michael Koczorek, Bremen

Neuromyelitis-Optica-Spectrum-Erkrankungen

Wie gut greift die zielgerichtete Therapie mit Inebilizumab?

Vor zwei Jahren wurde mit Inebilizumab der erste zielgerichtete Antikörper gegen CD19-positive-B-Zellen zugelassen. Wie hat sich der Wirkstoff in der Praxis bewährt?

Neuromyelitis-Optica-Spectrum-Erkrankungen (NMOSD) gehen oft mit einer schwer verlaufenden Sehnerv-Entzündung einher. Die seltenen Autoimmunerkrankungen sind mit wiederholten und folgenschweren ZNS-Schüben verbunden [1]. NMOSD-Patientinnen und -Patienten weisen eine erhöhte Zahl reifer CD19+ B-Zellen auf, die vermehrt pathogene AQP4 (Aquaporin4)-Autoantikörper (AQP4-IgG) freisetzen [1]. AQP4-IgG passieren dann die Blut-Hirn-Schranke und binden an AQP4-Kanäle auf Astrozyten, was das Komplementsystem aktiviert [2]. Die Folgen sind eine Komplement-abhängige Zytotoxizität und ein Antikörper-abhängiger

Zelltod. Durch den Astrozytenverlust und Zytokin-getriggerte Entzündungsprozesse kommt es schließlich zur Degeneration von Oligodendrozyten und Demyelinisierung, verbunden mit dem Verlust von Nervenzellen [2]. Als wirksame Strategie, um die Entzündungsreaktion, die Entstehung von Läsionen und den Verlust von Astrozyten aufzuhalten, hat sich die Depletion der CD19+ B-Zellen bewährt [2, 3].

Zulassungsstudie N-MOMentum und Verlängerungsphase

Die multizentrische, doppelblinde, randomisierte und placebo-kontrollierte Studie der Phase

II/III schloss 230 AQP4-IgG+ Patientinnen und Patienten aus 25 Ländern ein und ermöglichte nach der randomisierten, kontrollierten Phase von 197 Tagen den Übergang in die offene Verlängerungsphase [3]. Die Teilnehmenden erhielten nach 3:1-Randomisierung entweder Inebilizumab 300 mg i.v. (Uplizna®) oder Placebo [3]. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten eines NMOSD-Schubs bis Tag 197. In den ersten sechs Monaten waren 89 % der mit Inebilizumab behandelten Patientinnen und Patienten schubfrei, was einer relativen Reduktion des Schubrisikos um 77 % im Vergleich zu Placebo entspricht [3]. Zudem führte die

Behandlung mit Inebilizumab zu einem weniger schweren Schubprofil [4]. Bei der Verlängerungsphase konnte gezeigt werden: Die über vier Jahre anhaltende B-Zell-Depletion durch Inebilizumab führte nach 2,5 Jahren zu einer Reduktion der annualisierten Schubrate um 97 % im Vergleich zu Placebo [3]. 83 % blieben über mehr als vier Jahre schubfrei [5].

Literatur

1. Chihara N et al., Proc Natl Acad Sci USA 2011, 108:3701–3706
2. Prasad S, Chen J, Semin Neurol 2019, 39:718–731
3. Cree BAC et al., Lancet. 2019, 394:1352–1363
4. Weinschenker BG et al., 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Stockholm, Schweden, 11.–13.09.2019, Poster 358
5. Rensel M et al., Mult Scler 2022, 28:925–932

Industriesymposium „Individuelle Therapieentscheidungen bei NMOSD“, Frankfurt/Main, 07.03.2024; Veranstalter: Horizon Therapeutics, jetzt ein Teil von Amgen; Bericht: Elke Engels, Bad Vilbel

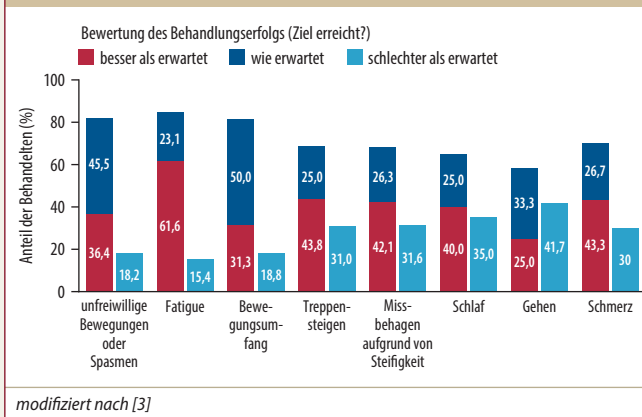
Multiple Sklerose

Mit Cannabinoiden gegen die Begleitsymptome der Spastik

Welche Wirkung hat Nabiximols als Add-on-Behandlung zu anderen Antispastika bei an Multipler Sklerose (MS) Erkrankten auf die Spastik und auch auf Begleitsymptome?

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Nabiximols Oromukosalspray (Sativex®) bei MS-bedingter Spastik und begleitenden Symptomen wurde in der randomisierten placebo-kontrollierten Doppelblindstudie SAVANT [1] demonstriert und durch Anwendungsdaten aus mehr als 150.000 Therapiejahren bestätigt [2], so Prof. Dr. Mathias Mäurer, Klinikum Würzburg Mitte. Zusammen mit Mäurer führte Prof. Dr. Michael Haupts, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, die GAIMS-Studie [3] durch, eine offene, nichtinterventionelle Studie, die 51 von MS-Spastik Betroffene aus 17 deutschen Behandlungszentren einschloss. Als primärer Endpunkt diente die Symptomlinderung, gemessen als Anstieg des Goal-Attainment-Scale (GAS)-Scores. Der GAS berücksichtigt die von den Betroffenen individuell gewichteten Behandlungsziele.

Abb. GAIMS-Studie: Erreichen der individuell gewichteten spastizitätsbezogenen Behandlungsziele unter Nabiximols



Während der zwölfwöchigen Behandlungsphase stieg der GAS-Score um 46 % an [3].

Wirkung auf Fatigue

Etwa zwei Drittel der spastizitätsbezogenen Behandlungsziele

wurden in GAIMS erreicht. In vielen Fällen übertraf die Symptomlinderung die Erwartungen der Betroffenen. Besonders ausgeprägt war dies bei der Verringerung der Fatigue (**Abb.**) [3]. Mäurer erklärte, die Reduktion der Fatigue habe ver-

Generalisierte Myasthenia gravis

Die Therapie wird personalisierter

Für Patientinnen und Patienten mit schwer verlaufender generalisierter Myasthenia gravis (gMG) wurden zwei neue Add-on-Therapien zugelassen.

Das klinische Bild der gMG ist vielfältig und fluktuierend. Dies sorgt im Umfeld der Betroffenen für Unverständnis und Unsicherheit, erklärte Prof. Dr. Andreas Meisel, Centrum für Schlaganfallforschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Charakteristisch für eine gMG ist eine teils schwere Muskelschwäche, die zu Doppeltsehen, hängenden Augenlidern, Schwierigkeiten beim Schlucken und Sprechen sowie zu einer lebensbedrohlichen Schwäche der Atemmuskeln führen kann. Die Symptomatik wird durch Funktionsstörungen und Schäden an der neuromuskulären Endplatte

ausgelöst. Ursache sind gegen Immunglobulin G (IgG) gerichtete Autoantikörper. Die Therapie der gMG orientiert sich neben der Krankheitsaktivität zunehmend am Antikörper-Status.

Komplementinhibitor Zilucoplan ...

Bei Erwachsenen mit AChR-Antikörper-positiver gMG kann nun der Peptid-Inhibitor Zilucoplan (Zilbrysq®) als Zusatztherapie eingesetzt werden. Das makrozyklische Peptid hemmt die Wirkung des Komplementproteins C5 durch einen dualen Wirkmechanismus, erklärte Prof. Dr.

Christiane Schneider-Gold, Neurologische Klinik des St. Josef-Hospitals, Ruhr-Universität Bochum. In der zulassungsrelevanten RAISE-Studie hatten die mit Zilucoplan Behandelten nach Woche 12 eine signifikant stärkere Verringerung des Werts auf der Skala Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) erreicht als die mit Placebo Behandelten ($p=0,0004$) [1].

... und FC-Rezeptor-Antikörper Rozanolixizumab

Rozanolixizumab (Rystiggo®), ein Antikörper gegen den neonatalen FC-Rezeptor (FcRn), ist für

mutlich mit der unter Nabiximols verbesserten Schlafqualität zu tun. Die Aussagekraft der Studie ist den Autoren zufolge u. a. dadurch begrenzt, dass sie als nichtinterventionelle Studie mit einem möglichen Selektionsbias sowie fehlenden oder unvollständigen Daten einherginge und keine Kontrollgruppe mitführte. Ebenfalls limitierend wirkte die kleine Zahl rekrutierter Personen und die Tatsache, dass nicht alle die Endpunkt-Fragebögen ausfüllten. Bei Studieneinschluss waren dies 71 % der Kohorte, nach vier Wochen 69 % und nach zwölf Wochen 57 %. Die Autoren werten das als „nicht ungewöhnlich für eine Beobachtungsstudie bei Menschen mit einer chronischen Erkrankung“ [3].

Literatur

1. Marková J et al., Int J Neurosci 2019, 129:119–128
2. Chan A et al., Neurodegener Dis Manag 2022, 12:141–154
3. Haupts MR et al., Neurodegener Dis Manag 2024, 14:1–20

Digitales Pressegespräch „Patientenperspektive positiv: neue Studiendaten zu Sativex® in der symptomatischen MS-Therapie“, 26.03.2024; Veranstalter: Almirall Hermal GmbH, Reinbek; Bericht: Dr. Thomas M. Heim, Freiburg i. Br.

Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG oder MuSK-Antikörper-positiver gMG zugelassen. Durch die Blockade des FcRn werden IgG vermehrt abgebaut. Das gilt auch für Autoantikörper, was die Wirkung bei gMG erklärt. In der Studie MycarinG wurde Rozanolixizumab in zwei verschiedenen Dosierungen im Vergleich mit Placebo untersucht. In beiden Dosierungen verringerte Rozanolixizumab den MG-ADL-Score bis Tag 43 signifikant stärker als Placebo (beide $p<0,0001$) [2].

Literatur

1. Howard JF Jr et al., Lancet Neurol 2023, 22:395–406
2. Bril V et al., Lancet Neurol 2023, 22:383–394

Launch-Presseveranstaltung „Zilucoplan und Rozanolixizumab – Neue Therapieoptionen in der Behandlung von Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis“, Hannover, 07.03.2024; Veranstalter: UCB Pharma GmbH, Monheim am Rhein; Bericht: Dr. Kirsten Westphal, Heimstetten