

Arzneimittelwirkungen registriert. Am häufigsten waren dies Stürze, Infektionen der oberen Atemwege und Schlafstörungen. Bei sechs Patienten (12%) kam es zu schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Kommentar

Es ist immer wieder erstaunlich, dass auch schlechte Studien Eingang in hochrangige Zeitschriften finden. Es ist nach-

zuvollziehen, dass dringend eine Therapie für die primär progrediente MS benötigt wird. Bisher stehen nur Rituximab und Ocrelizumab zur Verfügung. In der Vergangenheit hat sich vielfach gezeigt, dass offene Studien nicht in der Lage sind, die Wirksamkeit einer neuen Therapie bei der MS zu belegen. Es ist auch nicht verständlich, warum die Studienautoren Hydroxychloroquin nicht mit Placebo verglichen haben. Es bleibt

aber zu hoffen, dass zukünftig weitere, größere Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt werden.

Quelle

Koch MW, et al. Hydroxychloroquine for primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2021;00:1-9; doi: 10.1002/ana.26239.

Multiple Sklerose

Etablierte und neue Strategien bei der schubförmigen MS

Dr. Alexander Kretschmar, München

Die Behandlung der multiplen Sklerose (MS) entwickelt sich weiterhin dynamisch. Dabei weitet sich auch die therapeutische Perspektive, wie in einem von Sanofi Genzyme organisierten Symposium bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie deutlich wurde. Es wird absehbar, dass etablierte Therapiekonzepte durch neue ZNS-gängige Wirkstoffe ergänzt werden. Hoffnungsträger sind die oralen Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), die zurzeit in einem Phase-II/III-Studienprogramm bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie der MS untersucht werden.

Die zur Progression führenden Mechanismen werden schon früh im Krankheitsverlauf aktiviert [2]. Die neuroaxonale Schädigung erfolgt vor allem durch fokale Entmarkungsprozesse und eine diffuse Neurodegeneration. Das Ausmaß der akuten axonalen Schädigung korreliert dabei mit der Infiltration von Zellen des adaptiven und angeborenen Immunsystems. Ein wesentlicher Teil des neuronalen Axonverlusts tritt unabhängig von fokaler Entmarkung auf [4, 9]. Am deutlichsten wird der Zusammenhang zwischen axonaler Schädigung, Neurodegeneration und der Läsionsentwicklung bei den sogenannten aktiven „schwelenden“ Läsionen (smoldering lesions), vorwiegend in der weißen Substanz. Diese chronisch-dif-

fusen Entzündungsprozesse besitzen scharf begrenzte Entmarkungsherde mit einem Makrophagen-/Mikroglia-Saum und einem charakteristischen paramagnetischen Ringsaum von mit Eisen beladenen Phagozyten („Rim“). Bei den aktivierten Makrophagen/Mikroglia handelt es sich überwiegend um den neurotoxischen M1-Phänotyp. Die M2-Makrophagen/Mikroglia produzieren demgegenüber antiinflammatorische Substanzen wie Interleukin 10 (IL-10), Transforming Growth Factor beta (TGF-β), Fibronectin und Scavenger-Rezeptoren [4, 9]. In den smoldering lesions finden also gleichzeitig neurodegenerative und neuroreparative Prozesse statt. Die klinische Relevanz dieser hirnatrophischen Prozesse wird im klinischen

Alltag oft unterschätzt. Die Hirnatrophie korreliert mit der individuellen Prognose und hat große prädiktive Bedeutung für die Vorhersage der Behinderungsprogression [3, 6]. In der Phase-III-Studie TEMSO reduzierte Teriflunomid (Aubagio®) nach 12 bzw. 24 Monaten die prozentuale Änderung des Hirnvolumens signifikant um 36,9% ($p = 0,0001$) bzw. 30,6% ($p = 0,0001$) [7]. Hier müssen sich Basistherapien wie Teriflunomid auch nicht hinter hochwirksamen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT) verstecken. So wurde beispielsweise in den Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II zwischen Teriflunomid und dem Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab kein signifikanter Unterschied bei der Reduktion der jährlichen Atrophierate nach 12 und 24 Monaten gefunden [5].

Neue Targets und Therapien

Eine Option zur Weiterentwicklung der MS-Therapie ist die Beeinflussung der zentralen Inflammation, die im Verlauf der Erkrankung zunehmend kompartimentalisiert abläuft, also durch die Blut-Hirn-Schranke von peripheren Entzündungsmechanismen abgegrenzt wird. Ein therapeutischer Angriffspunkt ist die Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Die BTK spielt bei den intrazellulären Signalwegen zur Aktivierung und Proliferation von B-Zellen, aber auch von Mikrogliazellen als wichtigen ortsständigen Immunzellen eine große Rolle. Von

den ZNS-gängigen BTK-Inhibitoren (BTKI) erhofft man sich nicht nur eine Hemmung der fokalen Degeneration, sondern auch der diffusen Neuroinflammation. BTK⁺-Immunzellen finden sich auch gehäuft in dem Makrophagen-/Mikroglia-Saum der smoldering lesions [1].

Gegenwärtig werden mehrere BTKI bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen – systemischer Lupus erythematosus (SLE), rheumatoide Arthritis (RA) und MS – in einem Phase-II/III-Studienprogramm untersucht. In einer Phase-IIb-Studie zur MS-Therapie erreichte der BTKI Tolebrutinib (SAR442168) den primären Endpunkt zur Reduktion Gadolinium-anreichernder (Gd⁺) T1-Läsionen und zeigte ein günstiges Sicherheitsprofil [8]. Tolebrutinib wird

derzeit in vier Phase-III-Studien bei der schubförmigen MS (RRMS und SPMS mit Schüben) als auch den progredienten Verlaufsformen (PPMS und SPMS ohne aufgesetzte Schübe) geprüft.

Quelle

Prof. Dr. Luisa Klotz, Münster, Prof. Dr. Christine Stadelmann-Nessler, Göttingen, Prof. Dr. Mike P. Wattjes, Hannover, Prof. Dr. Martin Berghoff, Gießen/Marburg; Satellitensymposium „Den Bogen spannen: Neurodegeneration – Progression – zentrale Therapieansätze in der MS“, veranstaltet von Sanofi Genzyme im Rahmen der virtuellen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V., 3. November 2021.

Literatur

1. Absinta M, et al. Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest* 2016;126:2597–609.
2. Dendrou CA, et al. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15:545–58.
3. Filippi M, et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology* 2013;81:1759–67.
4. Frischer JM, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132:1175–89.
5. Hauser SL, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383:546–55.
6. Popescu V, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1082–91.
7. Radue EW, et al. Teriflunomide slows BVL in relapsing MS: A reanalysis of the TEMSO MRI data set using SIENA. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e390.
8. Reich D, et al. Efficacy and safety outcomes in patients with relapsing forms of MS treated with the CNS-Penetrating BTK inhibitor SAR442168: results from the phase 2b trial. *EAN* 2020; Abstract O4010.
9. Stadelmann C, et al. Myelin in the central nervous system: structure, function, and pathology. *Physiol Rev* 2019;99:1381–431.

TOP-PRO-Studie



Propranolol versus Topiramamat zur prophylaktischen Therapie der chronischen Migräne

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Propranolol (160 mg/Tag) war in der prophylaktischen Behandlung der chronischen Migräne ähnlich wirksam wie eine Therapie mit Topiramamat (100 mg/Tag). Das wurde in einer randomisierten Studie in Indien beobachtet. Das Verträglichkeitsprofil von Propranolol war dabei mit dem von Topiramamat vergleichbar.

Die chronische Migräne ist definiert als eine Migräne, bei der mindestens 15 Kopfschmerztag im Monat bestehen und von denen mindestens acht die Kriterien einer akuten Migräneattacke erfüllen müssen. Durch Studien belegt ist die prophylaktische Wirkung von Topiramamat in zwei randomisierten und Placebo-kontrollierten Studien [1, 3], OnabotulinumtoxinA [2] sowie von den vier monoklonalen Antikörpern Erenumab,

Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab. Der Betablocker Propranolol ist in der prophylaktischen Behandlung der episodischen Migräne etabliert. Seine Wirksamkeit und Verträglichkeit für die Prophylaxe der chronischen Migräne ist jedoch nicht unter Zugrundelegung der aktuellen Diagnosekriterien nachgewiesen. Das Ziel der TOP-PRO-Studie war es daher, dies im Vergleich zu Topiramamat zu untersuchen.

Studiendesign

In die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie wurden 175 Migränepatienten mit chronischer Migräne im Alter zwischen 18 Jahren und 65 Jahren ohne medikamentöse Prophylaxe eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder Topiramamat 100 mg oder Propranolol 160 mg pro Tag. Beide Medikamente wurden langsam über vier Wochen aufdosiert.

Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere Reduktion der Migränetage pro 28 Tage am Ende der 24-wöchigen Behandlungszeit gegenüber dem Ausgangswert. Ein mittlerer Unterschied von 1,5 Tagen pro vier Wochen wurde als Grenzwert für die Nichtunterlegenheit gewählt. Als sekundäre Endpunkte wurden Reduktion der Kopfschmerztag, 50%-Responderrate, Änderung der Tage mit Einnahme von Akutmedikation, Änderung im HIT (Headache Impact Test)-6-Score oder im Migraine-Specific Quality-of-Life Instrument (MSQOL) definiert. Daneben wurden auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst.