

und das Überleben verlängerte. Mit Lovastatin behandelte Mäuse wiesen auch eine geringere Mikrogliose, weniger fehlgefaltete Superoxid-Dismutase und einen geringeren Verlust an spinalen Motoneuronen im Ventralhorn auf.

Kommentar

Die referierte Studie verfolgt ein relativ neuen Ansatz zur Identifikation von Arzneimitteln, die bei neurologischen Erkrankungen möglicherweise wirksam sind. In einem ersten Schritt wird in großen Datenbanken bei möglichst vielen Arzneimitteln überprüft, ob diese potenziell einen Einfluss auf das Auftre-

ten einer neurologischen Erkrankung haben, wenn die Therapie mehr als ein Jahr vor Erkrankungsbeginn begonnen wurde. Anschließend werden die so identifizierten Substanzen in Tiermode-llen der entsprechenden Krankheit untersucht. Die Autoren haben diesen Ansatz bei der amyotrophen Lateralsklerose gewählt. Sie fanden einen nicht signifikanten Trend dahingehend, dass unter Einnahme von Statinen das Risiko, an einer amyotrophen Lateralsklerose zu erkranken, durchschnittlich um 10 % reduziert war. Die Behauptung im Titel der Arbeit, dass Lovastatin bei der ALS protektiv wirksam sein könnte, kann al-

lerdings nicht nachvollzogen werden, da die entsprechenden Risikoreduktionen mit Ausnahme einer Untergruppe von Patienten statistisch nicht signifikant waren. Die Ergebnisse sollten aber zumindest dazu ermutigen, eine Therapiestudie bei Patienten im frühen Stadium der ALS durchzuführen.

Quelle

Kreple CJ, et al. Protective effects of lovastatin in a population-based ALS study and mouse model. *Ann Neurol* 2023;Jan 10 (Online ahead of print). DOI 10.1002/ana.26600.

Multiple Sklerose (MS)



Schwangerschaftsergebnisse nach früher fetaler Exposition gegenüber DMF oder Natalizumab

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

Im dänischen MS-Register fand sich bei Auswertung von 1009 Schwangerschaften mit fötaler Exposition gegenüber Interferon beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat (DMF) oder Natalizumab kein Zusammenhang mit unerwünschten Schwangerschaftsausgängen im Vergleich mit Schwangerschaften von Frauen mit MS ohne immunmodulatorische Therapie oder aus der allgemeinen Bevölkerung.

Die meisten Frauen mit schubförmiger MS befinden sich im gebärfähigen Alter. Bei einer hohen Schubfrequenz oder hohen Belastung mit Entmarkungsherden in der Kernspintomographie wird in der Regel eine immunmodulatorische Therapie initiiert. Immunsuppressiva mit geringem Molekulargewicht wie Teriflunomid oder Cladribin können die Plazentaschranke überwinden und sind deshalb bei Frauen mit MS, die schwanger werden oder werden wollen, kontraindiziert. Bisher ergeben sich keine Hinweise darauf, dass eine Behandlung mit Interferon beta das Risiko von Fehlbildungen bei Neu-

geborenen erhöht. Daten zu Schwangerschaftsausgängen nach fötaler Exposition gegenüber anderen krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMD [disease modifying drugs]) bei Frauen mit MS werden dringend benötigt.

Methodik

Für den Zeitraum 1997 bis 2018 wurden Daten des dänischen Multiple-Sklerose-Registers zu Schwangerschaften nach MS-Diagnose ermittelt und landesweit mit dem dänischen Gesundheitsregister verknüpft. Dies ermöglichte eine Erfassung unerwünschter Schwangerschafts-

ausgänge bei Frauen mit MS nach fötaler Exposition gegenüber Interferon beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat oder Natalizumab. Logistische Regressionsmodelle wurden verwendet, um Odds-Ratios (ORs) mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) für individuelle und kombinierte unerwünschte Ergebnisse nach Anpassung für relevante Kovariaten zu berechnen.

Ergebnisse

Ausgewertet wurden 1009 Schwangerschaften (von 704 Frauen) mit Exposition gegenüber einer immunmodulatorischen Therapie im Vergleich mit 1073 Schwangerschaften bei unexponierten Frauen mit MS sowie 91 112 Schwangerschaften in der Allgemeinbevölkerung. Die Schwangerschaften der exponierten Frauen endeten, wie in der Kontrollgruppe, in 70,2 % der Fälle mit einer Lebendgeburt. Von diesen Müttern waren 462 während der Schwangerschaft mit Interferon beta behandelt worden, 124 mit Natalizumab, 91 mit Glatirameracetat und 34 mit Dimethylfumarat. Die Verteilung der Therapien in der Gesamtgruppe der exponierten MS-Patientinnen war ähnlich.

Beim Vergleich mit den Schwangerschaften in der Allgemeinbevölkerung wurde kein Zusammenhang mit einem

erhöhten Risiko für perinatale Folgen bei Neugeborenen mit fötaler Exposition gegenüber einem DMD gefunden. Dies galt für

- Frühgeburten (OR = 1,19; 95%-KI = 0,86–1,64),
 - geringes Gewicht für das Gestationsalter (OR = 1,38; 95%-KI = 0,92–2,07),
 - angeborene Fehlbildungen (OR = 0,99; 95%-KI = 0,68–1,45),
 - Apgar-Score < 7 (OR = 0,62; 95%-KI = 0,23–1,65),
 - Plazentakomplikationen (OR = 0,53; 95%-KI = 0,22–1,27),
- ebenso für
- Spontanabort (OR = 1,04; 95%-KI = 0,84–1,27),
 - Totgeburt (OR = 1,05; 95%-KI = 0,33–3,31)
 - und jedes unerwünschte Ereignis (OR = 1,10; 95%-KI = 0,93–1,30).

Beim Vergleich von Schwangerschaften unter immunmodulatorischer Therapie und Schwangerschaften bei MS-Patientinnen ohne eine solche Therapie wurden ähnliche Ergebnisse gefunden.

Kommentar

Das dänische Gesundheitssystem hat das Privileg, dass es ein nationales Gesundheitsregister gibt, in dem alle Menschen in Dänemark prospektiv erfasst werden. Dies ermöglicht große Studien zu wichtigen klinischen Fragestellungen. Im vorliegenden Fall wurden Schwangerschaften unter immunmodulatorischer Therapie der MS untersucht und der Ausgang der Schwangerschaften mit Frauen verglichen, die keine immunmodulatorische Therapie wegen ihrer MS erhielten. Wie in früheren Studien zeigte sich hier kein erhöhtes

Risiko für fetale Fehlbildungen oder komplizierte Schwangerschaftsausgänge unter einer Therapie mit Interferon beta. Beruhigend ist die neue Beobachtung, dass offenbar auch eine Behandlung mit Dimethylfumarat oder Natalizumab das Risiko von Fehlbildungen oder Schwangerschaftskomplikation nicht erhöht. Es muss allerdings eingeschränkt werden, dass bei den meisten Frauen nach Feststellung der Schwangerschaft die immunmodulatorische Therapie pausiert wurde.

Quelle

Andersen JB, et al. Pregnancy outcomes after early fetal exposure to injectable first-line treatments, dimethyl fumarate, or natalizumab in Danish women with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2023;30:162–71.

Morbus Parkinson



Deferipron zur Therapie der frühen Parkinson-Krankheit

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

Bei Patienten mit M. Parkinson im Frühstadium, die noch nie Levodopa erhalten hatten, und bei denen eine Behandlung mit dopaminergen Medikamenten aktuell geplant war, war der Eisenchelator Deferipron über einen Zeitraum von 36 Wochen mit schlechteren Werten bei der Messung der Beeinträchtigung durch die Krankheit verbunden als die Placebo-Gruppe.

Die Parkinson-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch den Verlust von Dopaminneuronen in der Substantia nigra und eine weit verbreitete Akkumulation von fehlgefaltetem Alpha-Synuclein und Lewy-Körperchen im Gehirn gekennzeichnet ist. Zusätzlich wurde ein erhöhter Eisengehalt in nigrostriatalen Neuronen mit der Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit in Verbindung gebracht.

Deferipron ist ein Eisenchelator, der bei transfusionsabhängiger Thalassämie in Tagesdosen von 75 bis 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht (KG) eingesetzt wird und in der Lage ist, die Blut-Hirnschranke zu überwinden. Eine kleine, Placebo-kontrollierte Pilotstudie zeigte, dass Deferipron die Eisenanreicherung im Gehirn, gemessen durch Magnetresonanztomographie (MRI), reduzierte und motorische Behinderungen im Ver-

gleich zu Placebo verbesserte [1]. Dem wurde nun in einer größeren Phase-II-Studie nachgegangen.

Studiendesign

In die multizentrische, randomisierte Phase-II-Doppelblindstudie wurden Teilnehmer mit neu diagnostizierter Parkinson-Krankheit aufgenommen, die noch nie Levodopa erhalten hatten. Die Teilnehmer wurden (im Verhältnis 1 : 1) einer oralen Deferipron-Dosis von 15 mg/kg KG zweimal täglich oder Placebo zugeteilt. Die Therapie erfolgte über 36 Wochen. Eine dopaminerge Therapie wurde nicht durchgeführt, es sei denn, sie wurde zur Symptomkontrolle für notwendig erachtet.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Gesamtpunktzahl auf der Movement Disorder Society Revision der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). Diese Skala hat einen Bereich 0 bis 260 Punkten, wobei höhere Punktzahlen eine stärkere Beeinträchtigung anzeigen. Zu den sekundären und explorativen Endpunkten nach bis zu 40 Wochen gehörten Messungen