

bietet: Dazu gehören Broschüren, die über Ursachen und Symptome der Migräne informieren, ein Leitfaden, der Betroffene beim Gespräch mit ihren Vorgesetzten und ihren Kollegen unterstützt, sowie Informationsmaterial, Newsletter-Bausteine und eine Checkliste für die Gestaltung eines Migränefreundlichen Arbeitsplatzes mit Ruhe- und ruhiger Arbeitsumgebung,

ergonomischen Arbeitsplätzen, einer angepassten Beleuchtung und Lichtverhältnissen sowie gesunden Ernährungsangeboten.

Weitere Services, die im Rahmen des Programms eingesetzt werden können, sind beispielsweise eine Medizin-App mit digitalem Kopfschmerztagebuch und Tipps rund um das Thema Migräne, ein Online-Trainingsprogramm für be-

troffene Mitarbeiter oder eine Service-Hotline, die Mitarbeiter anonym und kostenlos nutzen können.

Quelle

Dr. Peter Storch, Jena, Leonhard Schätz, Novartis Pharma Basel, Dr. Timo Rimmer, Basel, Symposium „Migräne am Arbeitsplatz“, veranstaltet von Novartis im Rahmen der 61. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), 20. März 2021.

Die MOXIe-Studie



Omaveloxolon zur Therapie der Friedreich-Ataxie

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

In der randomisierten MOXIe-Studie verbesserte der Nrf2-Aktivator Omaveloxolon bei Patienten mit Friedreich-Ataxie signifikant die neurologischen Funktionen im Vergleich zu Placebo und war gut verträglich.

Die Friedreich-Ataxie (FA) ist eine genetisch bedingte langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung mit einem Mangel an Frataxin. Sie beginnt meist im Kindesalter. Betroffen sind vor allem die Hinterstränge im Rückenmark, die spino-zerebellären Bahnen und die peripheren Nerven. Klinisch kommt es zu ausgeprägten Sensibilitätsstörungen, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Es bildet sich häufig eine Kyphoskoliose der Wirbelsäule aus und bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer hypertrophen Kardiomyopathie oder/und einem Diabetes mellitus. Bisher gibt es keine wirksame und zugelassene medikamentöse Therapie der Friedreich-Ataxie. Der Frataxin-Mangel verursacht eine Dysregulation der antioxidativen Abwehrkräfte über eine Beeinträchtigung des Transkriptionsfaktors Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) und einer verminderten Adenosintri-

phat-Produktion. Omaveloxolon ist ein Nrf2-Aktivator und verbessert die mitochondriale Funktion, stellt das Redox-Gleichgewicht wieder her und reduziert Entzündungsreaktionen in Tiermodellen der Friedreich-Ataxie.

Studiendesign

Es handelte sich um eine internationale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-II-Studie an elf Kliniken in den Vereinigten Staaten, Europa und Australien. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 16 bis 40 Jahren mit molekulargenetisch bestätigter Friedreich-Ataxie und einem Ausgangswert auf der Modified Friedreich's Ataxia Rating Skala (mFARS) zwischen 20 und 80 von maximal möglichen 93 Punkten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf Placebo oder 150 mg Omaveloxolon pro Tag randomisiert. Die Studienmedikation wurde einmal täglich oral eingenommen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des mFARS-Scores bei den mit Omaveloxolon behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten nach 48 Wochen.

Ergebnisse

103 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip der Behandlung mit Omaveloxolon (n=51) oder Placebo (n=52) zugeteilt, wobei 40 Omaveloxolon-Patienten und 42 Placebo-Patienten für die Endauswertung zur Verfügung standen (Full analysis set [FAS]). Die Patienten waren im Mittel 24 Jahre alt. Der mittlere mFARS-Score im FAS betrug 38,8 in der Verum- und 40,9 in der Placebo-Gruppe, und die Krankheit bestand im Mittel seit 4,7 bzw. 4,8 Jahren. Über 90 % der Patienten war noch gehfähig. Drei Viertel der Patienten hatten eine Skoliose der Wirbelsäule.

Die Veränderungen der mFARS-Scores von Omaveloxolon (-1,55±0,69) und Placebo (+0,85±0,64) im Vergleich zum Ausgangswert zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von -2,40±0,96 (p=0,014). Die patientenbezogenen sekundären Endpunkte zeigten einen Trend zugunsten von Omaveloxolon, waren aber statistisch nicht unterschiedlich. Vorübergehende und reversible Erhöhungen der Aminotransferase wurden unter Omaveloxolon ohne Anstieg des Gesamtbilirubins oder anderer Anzeichen einer Leberschädigung beobachtet. Kopfschmerzen, Übelkeit und Müdig-

keit traten bei Patienten, die Omaveloxolon erhielten, ebenfalls häufiger auf.

Kommentar

Diese relativ kleine Studie zeigt eine Wirksamkeit von Omaveloxolon bei Patienten mit Friedreich-Ataxie. In der Placebo-Gruppe kam es, wie zu erwarten, zu einer fortschreitenden Verschlechterung der neurologischen Ausfälle. In der Verum-Gruppe kam es im Gegensatz dazu zu einer Verbesserung. Die Friedreich-Ataxie ist eine seltene Erkrankung, und um eine mögliche

Progression mit den genannten Instrumenten sinnvoll erfassen zu können, ist es notwendig, Patienten in Therapiestudien einzuschließen, die noch gefähig sind. Dies sind allerdings nicht die Patienten mit der am schnellsten fortschreitenden Progression. Das schränkt die Aussagekraft der Studien ein. Die geringe Zahl der Patienten der Studie erklärt auch, warum die sekundären Endpunkte nicht signifikant unterschiedlich waren. Omaveloxolon führt offenbar zu einer Erhöhung der Leberenzyme, die transient ist. Strukturelle Leberschädigungen

konnten nicht nachgewiesen werden. Allerdings ist eine Behandlungsdauer von 48 Wochen zu kurz, um sicher belegen zu können, dass die Substanz nicht hepatotoxisch ist. Mit Omaveloxolon besteht aber erstmals die Aussicht auf eine wirksame medikamentöse Therapie der Friedreich-Ataxie.

Quelle

Lynch DR, et al. Safety and efficacy of omaveloxolon in Friedreich ataxia (MOXIe study). *Ann Neurol* 2021;89:212–25.

Epilepsie

Perampanel als frühe Zusatztherapie und als neue evidenzbasierte Therapie bei Kindern

Michael Koczorek, Bremen

Der AMPA-Rezeptor-Antagonist Perampanel ist als antiepileptische Zusatztherapie anhaltend wirksam und verträglich – auch bei frühem Einsatz. Nach der kürzlich erfolgten Zulassungserweiterung können nun auch Kinder ab dem 4. bzw. ab dem 7. Lebensjahr behandelt werden. Wesentliche Studienergebnisse hierzu wurden im Rahmen des von Eisai veranstalteten 14. Valentinssymposiums präsentiert.

Perampanel (Fycompa®) wird bereits seit über acht Jahren als antiepileptische Zusatztherapie bei Jugendlichen und Erwachsenen eingesetzt. Seitdem haben Studien unter Real-Life-Bedingungen die Wirksamkeit und Sicherheit des hochselektiven, nichtkompetitiven AMPA-Rezeptor-Antagonisten (AMPA: α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure) bei therapierefraktären Patienten untermauern können. So beobachteten Steinhoff et al. [8] über ein Follow-up von mindestens sechs Monaten in Bezug auf sekundär generalisierte Anfälle 50%-Responderraten (Abnahme der Anfallsfrequenz um mindestens 50%) von bis zu 57% und Anfallsfreiheit bei bis zu 32% der Patienten – bei insgesamt guter Verträglichkeit mit Somno-

lenz und Schwindel als häufigste Nebenwirkungen.

Retrospektive Analysen zeigten unter Perampanel im indirekten Vergleich mit neuen Antiepileptika wie Lacosamid oder Brivaracetam höhere Retentionsraten (70%/65%/52%), höhere Responderraten (46%/29%/28%) und höhere Anfallsfreiheit (14%/4%/7%) [5, 7, 9]. Auch Meschede et al. [6] zeigten höhere Anfallsfreiheitsraten unter Perampanel (26%) versus Lacosamid (14%); negative Einflüsse auf die Kognition wurden nicht beobachtet.

In der FYDATA-Studie wiesen Villanueva et al. nach, dass eine langsame Titrierung (2 mg/Tag alle drei bis vier Wochen) weniger allgemeine und psychiatrische Nebenwirkungen induziert

(verglichen mit 2 mg/Tag alle ein bis zwei Wochen) [10].

Perampanel als erste oder zweite Zusatztherapie

Dass Epilepsie-Patienten auch von einem frühen Einsatz von Perampanel als erste Zusatztherapie profitieren können, zeigen zwei spanische Studien.

In einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von 149 Patienten mit fokaler oder idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) aus 22 spanischen Zentren über zwölf Monate ausgewertet [1]. Das mittlere Alter war 41 Jahre, die mittlere Krankheitsdauer zehn Jahre. 86% hatten bislang nur eine Monotherapie erhalten, 14% zwei Monotherapien. Bei einer Retentionsrate von 85% sprachen 85% der Patienten auf die Zusatztherapie mit Perampanel an, insgesamt 46% wurden anfallsfrei (39% bei fokaler, 61% bei generalisierter Epilepsie). Unter Kombination mit Enzyminduktoren (Carbamazepin, Phenobarbital/Primidon, Phenytoin) war die Anfallsfreiheitsrate geringer. Die mittlere Perampanel-Dosis lag bei 6,2 mg/Tag. Nebenwirkungen waren meist leicht bis moderat, 11% der Patienten brachen die Therapie wegen unerwünschter Wirkungen ab. Bei Kombination mit bzw. ohne Levetiracetam zeigten sich keine Unterschiede in der Verträglichkeit.