

In einer früheren Studie konnte kein Nutzen einer Therapie mit bis zu 10 000 I.E. täglich im Hinblick auf die Konversion von einem klinisch isolierten Syndrom zu einer MS gezeigt werden [1]. Für diese Untersuchung vermuten jedoch die Studienautoren der aktuellen Analyse mangelnde Aussagekraft aufgrund drei verschiedener Dosierungen, der geringeren Probandenzahl, der Probandenzusammensetzung, der kürzeren Behandlungsdauer und höheren Abbrecherquoten. Die Einnahme von hohen Colecalciferol-Dosen benötigt in jedem Fall weitere Forschung.

Quelle

Thouvenot E, et al. High-dose vitamin d in clinically isolated syndrome typical of multiple sclerosis: the D-lay ms randomized clinical trial. JAMA 2025, published online March 10, 2025. doi: 10.1001/jama.2025.1604 (Zugriff am 3. April 2025).

Literatur

1. Butzkueven H, PREVANZ Investigators, et al. Vitamin D did not reduce multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome. Brain 2024;147(4):1206-15. doi: 10.1093/brain/awad409.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Verlangsamt Vitamin D die Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose im Frühstadium? Pressemitteilung vom 17.03.2025.
3. Hemmer B, et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien (Zugriff am 3. April 2025).

4. Thouvenot E, et al. Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2015;22(3):564-9. doi: 10.1111/ene.12617.

Multiple Sklerose

Vergleichbare Schubratenreduktion mit Tolebrutinib und Teriflunomid

Dr. Alexander Pensler, Braunschweig

In einer aktuellen Studie konnte Tolebrutinib die Schubrate bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) ähnlich stark senken wie Teriflunomid. Dabei könnte Tolebrutinib das Fortschreiten des Behinderungsgrades besser aufhalten.

Multiple Sklerose (MS) ist eine neurologische Erkrankung, die mit Entzündungen im Gehirn und Rückenmark einhergeht und zu fortschreitenden Behinderungen führen kann. Neben verschiedenen Biologika, die in der Regel subkutan verabreicht werden, ist das oral verabreichte Teriflunomid eine gängige Therapieoption. Mit dem neuen Bruton-Tyrosinkinase-Hemmer Tolebrutinib durchläuft nun der erste oral verabreichte und hirngängige Wirkstoff zur Behandlung der MS die Phase III der klinischen Prüfung [1]. Tolebrutinib kann auch im zentralen Nervensystem die Immunaktivierung durch B-Zellen und Mikroglia beeinflussen, während Teriflunomid ausschließlich entzündliche Prozesse in der Peripherie

verringert. Die Wirkung von Tolebrutinib bei nicht schubförmiger sekundär progredienter MS wurde bereits in der HERCULES-Studie untersucht. In die-

ser Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass Tolebrutinib im Vergleich zu Placebo das Fortschreiten der Behinderung verzögert [2]. In den beiden parallelen Studien GEMINI 1 und GEMINI 2 sollte nun die Wirkung von Tolebrutinib und Teriflunomid bei schubförmig remittierender MS verglichen werden.

Studiendesign

An den beiden randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien GEMINI 1 und GEMINI 2 konnten Personen mit schubförmig remittierender multipler Sklerose teilnehmen. Die Probanden erhielten im Rahmen einer 1 : 1-Randomisierung entweder Tolebrutinib in einer Dosierung von 60 mg einmal täglich

Tab. 1. Studiendesign im Überblick [Oh et al. 2025]

Studiendesign/-typ	Zwei randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien (GEMINI 1 und GEMINI 2)
Eingeschlossene Patienten	Insgesamt 1873 Patienten (GEMINI 1:974 Personen, GEMINI 2:899 Personen) mit schubförmig remittierender multipler Sklerose
Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tolebrutinib (60 mg einmal täglich) ■ Teriflunomid (14 mg einmal täglich) jeweils mit zugehörigem Placebo der alternativen Medikation (Double-Dummy)
Primärer Endpunkt	■ Verringerung der jährlichen Schubrate [ARR]
Sekundärer Endpunkt	■ Verschlechterung einer Behinderung über mindestens sechs Monate (wichtigster sekundärer Endpunkt)
Sponsor	Sanofi
Studienregisternummer	NCT04410978 und NCT04410991

oder Teriflunomid in bekannter Dosierung (14 mg einmal täglich). Als primären Endpunkt wählte das Studienteam die Reduktion der jährlichen Schubrate (Annualized relapse rate [ARR]), als wichtigsten sekundären Endpunkt die Verschlechterung der Behinderung über mindestens sechs Monate (Tab. 1).

Ergebnisse

Insgesamt konnten 1873 Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose in die Parallelstudien eingeschlossen werden (GEMINI 1: 974 Personen, GEMINI 2: 899 Personen). In der GEMINI-1-Studie war die jährliche Schubrate in der Tolebrutinib-Gruppe mit der in der Teriflunomid-Gruppe vergleichbar (Tolebrutinib: 0,13; Teriflunomid: 0,12; Ratenverhältnis [RR] 1,06; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,81 bis 1,39; $p=0,67$). In der GEMINI-2-Studie war dieser Wert sogar identisch (0,11; RR 1,00; 95%-KI 0,75–1,32; $p=0,98$). Beim sekundären Endpunkt, der Verschlechterung der Behinderung nach

sechs Monaten, deutete sich ein Vorteil für Tolebrutinib an: Nur 8,3% der Personen in der Tolebrutinib-Gruppe zeigten in einer Poolanalyse eine Verschlechterung des Behinderungsgrads. In der Teriflunomid-Gruppe waren es 11,3% (Hazard-Ratio 0,71; 95%-KI 0,53–0,95). Die Sicherheit der beiden Wirkstoffe, gemessen an unerwünschten Ereignissen, war vergleichbar (Tolebrutinib: 84,9%; Teriflunomid: 86,3%). Unter Teriflunomid trat vermehrt Haarausfall auf, unter Tolebrutinib Petechien und verstärkte Regelblutungen. Ein Anstieg der Leberenzyme war ebenfalls bei beiden Präparaten vergleichbar, trat in den ersten drei Monaten der Therapie auf und bildete sich immer komplikationslos zurück.

Fazit der Autoren

Die Autoren der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 konnten keine Überlegenheit von Tolebrutinib gegenüber Teriflunomid hinsichtlich der jährlichen Schubrate bei multipler Sklerose feststellen. Ebenso zeigte sich unter der Be-

handlung mit Tolebrutinib keine niedrigere Rate an Entzündungsaktivität in der Magnetresonanztomographie. Die positiven Ergebnisse dieser Parallelstudien in Bezug auf die Verschlechterung der Behinderung müssen in Folgestudien bestätigt werden.

Quelle

Oh J, et al. Tolebrutinib versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2025. Apr 8. doi: 10.1056/NEJMoa2415985.

Literatur

1. Neue Ergebnisse zu BTKi – das Tolebrutinib Studienprogramm (<https://www.ms-docblog.de/multiple-sklerose/neue-ergebnisse-zu-btki-das-tolebrutinib-studienprogramm/>, Stand: 28. Januar 2025, letzter Abruf: 23.04.2025).
2. Sanofi; Positive Phase-III-Ergebnisse: Tolebrutinib erreicht primären Endpunkt bei nicht-schubförmiger MS (<https://www.journalmed.de/news/medizin/phase-iii-studie-tolebrutinib-erreicht-primären-endpunkt>, Stand: 05.09.2024, letzter Abruf: 23.04.2025)

Schlaganfall



Wirksamkeit und Sicherheit von Nerinetid

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

In zwei randomisierten Placebo-kontrollierten Studien sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit des Neuroprotektivums Nerinetid bei Patienten mit frischem Schlaganfall untersucht werden. Die erste Studie schloss Patienten innerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters ein und die zweite Studie rekrutierte Patienten, bei denen ein Verschluss einer hirnversorgenden Arterie im vorderen Kreislauf vorlag, die mit einer Thrombektomie behandelt wurden. In beiden Studien zeigte sich keine Wirksamkeit von Nerinetid. Die Substanz wurde gut vertragen.

Die einzig bisher wirksame und zugelassene medikamentöse Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls ist die systemische Thrombolyse mit Alteplase und Tenecteplase. In den letzten 30 Jahren wurden darüber hi-

naus fast 150 Studien durchgeführt, um die potenzielle Wirksamkeit einer neuroprotektiven Therapie nachzuweisen. Alle diese Studien zeigten keine Wirksamkeit. Kritik an diesen Studien umfasste den Zeitraum bis zum Stu-

dieneinschluss, der meist länger als drei Stunden war, und die Tatsache, dass bei den meisten Patienten vor Gabe des Neuroprotektivums keine rekanalisierende Therapie durchgeführt worden war.

Nerinetid ist ein synthetisches Peptid, das als Neuroprotektivum entwickelt wurde. Es bindet an das Membranprotein PSD-95 (postsynaptic density protein-95) in neuronalen Synapsen des zentralen Nervensystem und stört die Verknüpfung zwischen N-Methyl-D-Aspartat-Glutamat-Rezeptoren (NMDAR) und nachgeschalteten Signalproteinen, die die Exzitotoxizität vermitteln, einschließlich der neuronalen Stickstoffmonoxid-Synthase. Nerinetid war in tierexperimentellen Modellen der zerebralen Ischämie wirksam. Nerinetid sollte jetzt in zwei klinischen Studien im Vergleich zu Placebo untersucht werden. Die erste Studie schloss