

(SPMS) [1, 5]. Die BTK-Hochregulation ist mit einer verstärkten Mikrogliose, insbesondere bei progressivem MS-Verlauf, assoziiert [2].

Zu den gegenwärtig in Phase-II/III-Studien untersuchten Kandidaten gehört der kovalente BTKi Tolebrutinib, der die BTK irreversibel hemmt. In-vitro- und in-vivo-Daten zeigen eine schnelle und ausreichend hohe Penetration ins ZNS, so Oh. Auf demECTRIMS-ACRIMS-Kongress 2023 wurden neue Daten aus der Langzeit-Extensionsstudie der Phase IIb (NCT03889639) vorgestellt [4]. In einer Zwischenauswertung wurden Effektivität und Sicherheit der Therapie mit Tolebrutinib 60 mg über bis zu 144 Wochen beurteilt. Zum Zeitpunkt des Cut-off am 14. Februar 2023 befanden sich noch 82,4% (103/125) der für die Langzeitstudie rekrutierten Patienten in Behandlung. 68,5% der Teilnehmer waren schubfrei, die jährliche Schubrate betrug 0,23 (Kernstudie:

1,23). Der mittlere Expanded Disability Status Score (EDSS) als Marker für den Schweregrad der Behinderung blieb bis zur Woche 144 stabil.

Bei den bisher für BTKi vorliegenden Daten sorgten in den frühen Studien insbesondere Fälle von erhöhter Leberenzymaktivität, vor allem der Alanin-Aminotransferase (ALT), für Aufmerksamkeit. In den Phase-II/III-Studien betraf dies rund 5% der Teilnehmer. Dagegen waren Infektionen bislang kein größeres Sicherheitssignal. Das Sicherheitsprofil von Tolebrutinib stimmte laut den Studienärzten mit demjenigen in früheren Studien überein. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren COVID-19-Erkrankungen (34,4%), Erkältungssymptome (16%), Kopfschmerzen (13,6%), Infektionen der oberen Atemwege (11,2%) und Rückenschmerzen (9,6%). Leberenzym erhöhungen  $\geq 3$ fach des oberen Grenzwerts wurden bei 4,8% der Teilnehmer gemessen.

#### Quelle

Prof. Bart Van Wijmeersch, Limburg (Belgien), Prof. Amit Bar-Or, Philadelphia (USA), Prof. Jiwon Oh, Toronto (Kanada), Symposium „Approaching Precision Neurology: New Targets Bridging Immunology, Neuroinflammation and Neurodegeneration“, Mailand, 12. Oktober 2023, veranstaltet von Sanofi-Aventis Gruppe im Rahmen des 9.ECTRIMS-ACRIMS-Kongresses.

#### Literatur

1. Garcia-Merino A. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: A new generation of promising agents for multiple sclerosis therapy. *Cells* 2021;10:2560.
2. Gruber RC, et al. Central effects of BTK inhibition in neuroinflammation. *Neurology* 2020;94(Suppl 15):808.
3. Lubetzki C, et al. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *Lancet Neurol* 2020;19:678–88.
4. Oh J, et al. Safety and clinical efficacy outcomes from the long-term extension study of tolebrutinib in participants with relapsing multiple sclerosis: 3-year results. *ECTRIMS-ACRIMS 2023*; Abstract 1470/P278.
5. Pal Singh S, et al. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer* 2018;17:57.

#### Migräne



## Triptan-Non-Responder: Querschnittsdaten aus dem DMKG-Kopfschmerz-Register

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

**Im Rahmen einer Erhebung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) bei 2284 erwachsenen Migränepatienten hatten bei 13,1% der Patienten  $\geq 2$  Triptane zur Therapie akuter Migräneattacken versagt. Bei  $\geq 3$  Triptanen betrug diese Quote nur noch 3,9%. Das Versagen von Triptanen war mit einem erhöhten Schweregrad der Migräne verbunden, was die Bedeutung einer wirksamen und verträglichen Akutmedikation bei Migräne unterstreicht. Die Optimierung der Akutbehandlung könnte die Umstellung auf ein Triptan mit den höchsten Ansprechraten oder auf eine andere Klasse von Akutmedikamenten umfassen.**

**T**riptane (Serotonin-1B/1D-Agonisten) sind bei vielen Migränepatienten wirksam. Bei einigen Patienten ist aber die Wirksamkeit nicht ausreichend und die Verträglichkeit kann proble-

matisch sein. Die European Headache Federation (EHF) hat vorgeschlagen, dass Patienten mit mangelnder Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit von mindestens zwei Triptanen („Triptan-

Resistenz“) für eine Behandlung mit den neuen Medikamenten aus den Gruppen der Ditane und Gepante infrage kommen [5]. Es gibt nur wenige prospektiv erhobene Daten über die Häufigkeit einer tatsächlichen „Triptan-Resistenz“.

#### Patienten und Methodik

Die Autoren verwendeten Patientenselbstauskünfte aus dem seit Juni 2020 bestehenden Kopfschmerzregister der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), an dem zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Mai 2023) 22 Zentren beteiligt waren [4]. Erfasst wurde das Ansprechen auf Triptane und deren Verträglichkeit. Triptan-Non-Response oder -Versagen wurde konstatiert, wenn eine frühere Triptan-Therapie wegen Nebenwirkungen oder unzureichender Wirkung abgebrochen wurde oder wenn für eine aktuelle Triptan-Therapie die Wirkung oder Verträglichkeit auf einer 6-Punkte-Likert-Skala schlechter als „gut“ eingestuft wurde.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 2284 erwachsene Migränepatienten, davon 85,4% Frauen, mit einem mittleren Alter von  $39,4 \pm 12,8$  Jahren eingeschlossen. Bei 42,5% ( $n=970$ ) hatte  $\geq 1$  Triptan nicht gewirkt oder wurde nicht vertragen, bei 13,1% ( $n=300$ )  $\geq 2$  Triptane und bei 3,9% ( $n=88$ ) war dies bei  $\geq 3$  Triptanen der Fall. Im Vergleich zu Triptan-Respondern ( $n=597$ ) wiesen Triptan-Non-Responder eine signifikant schwerere Migräne mit höherer Häufigkeit ( $p < 0,001$ ), Intensität der Kopfschmerzen ( $p < 0,05$ ) und einen höheren Behinderungsgrad ( $p < 0,001$ ). Der Schweregrad der Migräne war umso höher, je mehr Triptane versagt hatten. Die Ansprechraten waren am höchsten bei nasalem und oralem Zolmitriptan, oralem Eletriptan und subkutanem Sumatriptan.

## Kommentar

Die extrem teuren neuen Medikamenten zur Behandlung akuter Migräneattacken, Rimegepant und Lasmiditan, suchen nach einer Marktlücke für die Etablierung im Arzneimittelmarkt. Eine

Patientenpopulation, die hier ins Auge gefasst wurde, sind sogenannte Triptan-Nonresponder. In mehreren der Publikationen zu Rimegepant und Lasmiditan wird unterstellt, dass bis zu 40% aller Migränepatienten nicht oder nicht ausreichend auf Triptane ansprechen [2, 3]. Dies liegt ganz überwiegend daran, dass entweder Triptane mit geringer Wirksamkeit wie Naratriptan oder Frovatriptan verwendet wurden anstelle von Rizatriptan und Eletriptan, oder dass die Triptane zu spät eingenommen wurden, nämlich zu einem Zeitpunkt, zu dem der Kopfschmerz bereits das Maximum erreicht hat.

Die Studie aus dem prospektiven Register der deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft ist hier sehr hilfreich, da sie zeigt, dass sehr wahrscheinlich nur 4% echte Nonresponder für orale Triptane sind, wenn den Patienten die Option gegeben wird, drei verschiedene Triptane auszuprobieren. Dabei konnte allerdings nicht berücksichtigt werden, dass die Wirksamkeit der Triptane noch verbessert werden kann, wenn sie mit nichtsteroidalen Antirheumatika kombiniert werden [1].

Zurzeit fehlen auch prospektive randomisierte Studien zum Vergleich von Rimegepant und Lasmiditan bei Patienten, die tatsächlich Triptan-Nonresponder sind.

## Quelle

Ruscheweyh R, et al. Triptan non-response in specialized headache care: cross-sectional data from the DMKG Headache Registry. *J Headache Pain.* 2023;24(1):135.

## Literatur

- Diener HC, et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), editor. <https://dgn.org/leitlinien2022> (Zugriff am 02.11.2023).
- Lipton RB, et al. Efficacy of rimegepant for the acute treatment of migraine based on triptan treatment experience: Pooled results from three phase 3 randomized clinical trials. *Cephalalgia.* 2023;43(2):3331024221141686.
- Reuter U, et al. Lasmiditan efficacy in the acute treatment of migraine was independent of prior response to triptans: Findings from the CENTURION study. *Cephalalgia.* 2022;42(1):20–30.
- Ruscheweyh R, et al. The headache registry of the German Migraine and Headache Society (DMKG): baseline data of the first 1,351 patients. *J Headache Pain.* 2022;23(1):74.
- Sacco S, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain.* 2022;23(1):133.

## Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

# Ravulizumab als Komplementsystem-Inhibitor gegen ALS

Annika Harsch, Stuttgart

**Patienten mit amyotropher Lateralsklerose weisen häufig erhöhte Plasmakonzentrationen der Komplementkomponente C5 auf. In einer Studie wurde nun die Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen Antikörpers Ravulizumab, der eine hohe Affinität für C5 aufweist, untersucht. Sie zeigt, dass eine C5-Inhibition im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die Krankheitsprogression bei ALS-Patienten hat.**

**A**LS geht mit einer starken Bewegungseinschränkung bis hin zu Lähmungen der Atemmuskulatur und Atemnot einher, ausgelöst durch eine Rückbildung der Motoneuronen im

Rückenmark und im Gehirn. Während die US Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung dreier Arzneimittel für die ALS-Therapie genehmigt hat, ist in Deutschland lediglich das Arznei-

mittel Riluzol zugelassen [1], das das Fortschreiten der ALS allerdings nur verlangsamen kann. Die Pathogenese von ALS ist noch nicht ausreichend erforscht, jedoch deuten Studien der letzten Jahre vermehrt an, dass eine Dysregulation des Immunsystems und Neuroinflammation an der Entstehung von ALS beteiligt sind [4]. Da die Plasmakonzentrationen der Komplementkomponente C5 und dessen Spaltprodukte C5a und C5b bei ALS-Patienten erhöht sind, wird vermutet, dass das Komplementsystem der angeborenen Immunantwort eine Schlüsselrolle in der ALS-Pathogenese spielt. Als möglicher Wirkstoff wurde daher der monoklonale Antikörper Ravulizumab herangezogen, der bereits für andere Indikationen wie paroxysmale nächt-