

Sicherheit

Bei 42,2% der IPX203-Gruppe und 31,6% der IR-CD-LD-Gruppe traten unerwünschte Ereignisse auf. Dabei waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse der IPX203-Gruppe Nausea (4,3%), Angstzustände (2,7%) und Schwindelanfälle (2,3%). Die Ereignisse waren bei 3,1% der IPX203-Gruppe und bei 1,6% der IR-CD-LD-Gruppe schwerwiegend.

Fazit

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie RI-SE-PD zeigen eine signifikant verbesser-

te tägliche On-Phase unter Einnahme von IPX203 im Vergleich zu IR-CD-LD. Dies zeigt, dass eine länger aufrechterhaltene LD-Plasmakonzentration zu einem nachhaltigeren klinischen Nutzen führen kann. Limitierungen der Studie schließen ein, dass IPX203 lediglich bei Patienten mit motorischen Fluktuationen untersucht wurde und somit keine Aussage über die Wirkung bei Patienten mit früher Parkinson-Krankheit getroffen werden kann. Zusätzlich liegt kein Vergleich von IPX203 mit Placebo vor. Eine weitere Limitation liegt beispielsweise darin, dass IPX203 lediglich alle

sechs Stunden eingenommen werden durfte, sodass bei häufigerer Einnahme möglicherweise ein noch besserer Effekt eingetreten wäre.

Quelle

Hauser RA, et al. IPX203 vs immediate-release carbidopa-levodopa for the treatment of motor fluctuations in parkinson disease. *JAMA Neurol* 2023;e232679.

Literatur

1. Lees, AJ. The on-off phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:S29-S37.
2. LeWitt, P. Improving levodopa delivery: IPX203, a novel extended-release carbidopa-levodopa formulation. *Clin Park Relat Disord* 2023;8:100197.

Multiple Sklerose (MS)

Auf dem Weg zur neuroimmunologischen Präzisionstherapie

Dr. Alexander Kretzschmar, München

Das bessere Verständnis der MS-Pathologie hat zur Identifizierung zahlreicher neuer therapeutischer Targets in verschiedenen Immun-Netzwerken geführt. Zugleich scheint es mit der Entwicklung der ZNS-gängigen Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTKi) erstmals möglich, im Rahmen der Beeinflussung der Neurodegeneration eine Remyelinisierung zu erreichen. Die neuen neuroimmunologisch basierten Targets wurden auf dem 9.ECTRIMS-ACTRIMS-Kongress in einem von Sanofi veranstalteten Symposium diskutiert.

Biomarker wie Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) und die Neurofilament-Leichtketten (NfL) im Liquor und Serum (s) erlauben jetzt eine präzisere Therapiesteuerung anhand der Vorhersage der Krankheitsaktivität sowie von Behandlungseffekten. Dabei erscheint das sGFAP ein spezifischerer Prädiktor sowohl für das aktuelle wie auch für das künftige Fortschreiten der MS zu sein, während sNfL eher ein Prädiktor der generellen Behinderungsprogression ist. Mit der Entwicklung von Vakzinierungsstrategien gegen das Epstein-Barr-Virus (EBV) soll darüber hinaus ein weiterer Player in der MS-Pathologie ausgeschal-

tet werden, kündigte Prof. Bart Van Wijmeersch, Limburg, an.

Mit dem heutigen Verständnis der MS als Krankheitskontinuum mit verschiedenen immunologischen Phänotypen rückt die Verringerung der chronischen Neuroinflammation als wichtigste Ursache der schwelenden, nicht Schub-assoziierten Akkumulation von Behinderung ins Zentrum der Therapieforschung. Damit stehen auch neue Immun-Netzwerke und -Substrate des angeborenen Immunsystems im ZNS im Fokus. Eine wichtige Rolle kommt dabei auch der Mikroumgebung der proinflammatorischen Signalwege zu, berichtete Prof.

Amit Bar-Or, Philadelphia. Als mögliche therapeutische Targets untersucht werden derzeit die Chemokin-Rezeptoren CCR7 auf den Memory-T-Zellen, c-KIT für eine Inhibition der Mikroglia- und Mastzellaktivierung und -migration sowie die Aktivität der Phosphodiesterase 4 (PDE4) bei der Aktivierung von Mikroglia, Mastzellen und Astrozyten, die Inhibition der Serin/Threonin-Kinase RIPK1 in Neuroprotektionsmodellen und die CD40/CD40L-Interaktion bei der Lymphozyten-Aktivierung. Derzeit werden rund 50 Wirkstoffkandidaten in klinischen Studien untersucht, informierte Van Wijmeersch [3].

BTK: bestuntersuchtes Target in der MS-Forschung

Das wohl mit Abstand bestuntersuchte Target ist jedoch die Bruton-Tyrosinkinase (BTK), so Prof. Jiwon Oh, Toronto. Zu den vielfältigen BTK-Funktionen gehören die Mikroglia-Aktivierung und Beteiligung an der Proliferation und Reifung von B-Zellen sowie die Sekretion von Immunmediatoren und Antikörpern. BTK⁺-Zellen findet man u. a. in den ringförmigen, eisenhaltigen Läsionen als Kennzeichen der schwelenden MS-Inflammation (Smouldering Inflammation) sowie in Mikroglia von Läsionen bei sekundär progredienter MS

(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 ≥ 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 ≥ 2 Triptane zur Therapie akuter Migräneattacken versagt. Bei ≥ 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.

Triptane (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.