

## Dimethylfumarat (BG-12)

Athina Papadopoulou, Marcus D'Souza, Ludwig Kappos

Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel

Das Universitäts-  
spital Basel  
als Anstellungs-  
behörde von  
L. Kappos,  
A. Papadopoulou  
und M. D'Souza  
hat in den letzten  
5 Jahren finanzielle  
Zuwendungen  
erhalten und  
ausschliesslich für  
die Unterstützung  
der Forschung  
eingesetzt im  
Rahmen von  
direkten  
Forschungs-  
gutsprachen sowie  
Zahlungen für  
Tätigkeiten von  
L. Kappos in  
Beratergremien,  
Leitungsausschüs-  
sen internationaler  
Studien und  
Vorträgen bei natio-  
nalen und  
internationalen  
Tagungen.  
Diese Zahlungen  
erfolgten von  
Actelion, Advancell,  
Allozyne, BaroFold,  
Bayer HealthCare  
Pharmaceuticals,  
Bayer Schering  
Pharma, Bayhill,  
Biogen Idec,  
Biotica, CLC  
Behring, Elan,  
Genmab, GeNeuro  
SA, Genmark,  
GlaxoSmithKline,  
Genzyme, John-  
son & Johnson,  
Lilly, Merck  
Serono, Novartis,  
Novonordisk,  
Octapharma,  
Peptimmune,  
Roche, sanofi-  
aventis, Santhera,  
Teva, UCB,  
Xenoport und  
Wyeth.

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), deren Genese noch nicht geklärt ist. Es wird von einer Kombination von genetischer Prädisposition und Einfluss von Umweltfaktoren ausgegangen, die dann zu einer Veränderung des Immunsystems im Sinn einer Autoimmunerkrankung führen. Obwohl die genaue Ursache noch nicht bekannt ist, wurden in den letzten 20 Jahren wesentliche Fortschritte im Bereich von Frühdiagnose und Therapie erreicht.

Nach dem Einsatz von sehr breit wirksamen und wenig spezifischen Immunsuppressiva wie Azathioprin (Imurek<sup>®</sup>) konnten in den 90er Jahren vor allem für den schubförmigen Verlauf der MS spezifischere Medikamente eingesetzt werden, sogenannte Immunmodulatoren. Dies sind zum einen Interferon-beta-Präparate (Betaferon<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>, Avonex<sup>®</sup>) und zum anderen Glatiramerazetat (GAA, Copaxone<sup>®</sup>). Diese ausschliesslich injizierbaren Präparate zeigten eine ca. 30%-ige Reduktion der jährlichen Schubrate und sind verbunden mit lokalen Reaktionen an der Applikationsstelle, wobei bei den Interferonen grippale Nebenwirkungen hinzukommen.

Der Anfang dieses Jahrhunderts erstmals für die Behandlung der schubförmig verlaufenden MS eingesetzte monoklonale Antikörper Natalizumab (Tysabri<sup>®</sup>) ist zwar deutlich effektiver (ca 70%-ige Reduktion der jährlichen Schubrate), jedoch mit dem geringen Risiko des Auftretens einer Progressiven Multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) assoziiert, die tödlich verlaufen kann. Zu erwähnen ist noch das seit Jahren für schubförmige und sekundär progrediente MS genutzte Mitoxantron (Novantron<sup>®</sup>), mit einem jedoch erhöhten Risiko für Kardiopathie und Neoplasien des Blutsystems.

Dieser Überblick zeigt deutlich den Bedarf an neuen Präparaten mit einer höheren Wirksamkeit, aber auch einem attraktiveren Profil bezüglich Sicherheit und Applikation. Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>) war 2011 das erste für die schubförmige MS zugelassene orale Präparat; es zeigte in Phase-III-Studien eine ca. 50%-ige Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo, aber auch gegenüber Interferon-beta 1a i.m. [1]. Nun wurden in kurzer Folge zwei weitere orale Präparate zur Behandlung der schubförmig verlaufenden MS durch die FDA zugelassen: Bereits Ende 2012 Teriflunomid (Aubagio<sup>®</sup>) und im März 2013 Dimethylfumarat (BG-12; Tecfidera<sup>®</sup>). Nach positiven

Voten der entsprechenden Gremien wird für beide Präparate eine baldige Zulassung in der EU und voraussichtlich noch im Jahr 2013 in der Schweiz erwartet.

### Geschichte und Wirkmechanismus

Dimethylfumarat ist ein Präparat, das seine Entwicklung zur jetzigen Indikation bei MS nicht in erster Linie systematischer Laborforschung, sondern glücklichen Zufällen und der sorgfältigen klinischen Beobachtung verdankt. Es handelt sich um einen Ester der Fumarsäure, die in der Natur in verschiedenen Pflanzen und Pilzen vorkommt und ein Zwischenprodukt von verschiedenen Stoffwechselreaktionen ist. So findet man sie zum Beispiel im Zitratzyklus und bei der Biosynthese von Purinen. Nach ersten Beobachtungen einer positiven Wirkung auf die Psoriasis bei lokaler Applikation oblag es einem Schweizer Apotheker, Hans-Peter Strebel, eine Mischung von gereinigten Fumarsäure-Estern als orales Präparat zu produzieren [2, 3]. Anschliessend entwickelte er mit einem eigens gegründeten Pharma-Unternehmen (Fumapharm) ein entsprechendes Medikament (Fumaderm<sup>®</sup>). Dieses wurde 1994 in Deutschland offiziell zur Behandlung der moderaten und schweren Psoriasis zugelassen. Dermatologen in Bochum beobachteten bei Betroffenen mit Psoriasis, die gleichzeitig an MS erkrankt waren, dass scheinbar auch die Symptome der MS besserten. H. Przuntek und S. Schimrigk führten eine kleine unkontrollierte Beobachtungsstudie durch, bei der neben einer verminderten Schubhäufigkeit auch eine Reduktion kontrastmittelaufnehmender Läsionen im MRI auffiel [4]. Diese ersten ermutigenden Befunde waren Anlass für die erste multizentrische Phase-II-Studie, die zunächst Fumapharm, dann der jetzige Hersteller Biogen Idec gemeinsam mit der MS-Forschungsgruppe am Universitätsspital Basel plante und durchführte [5, 6]. Die positiven Ergebnisse waren Ausgangspunkt für zwei anschliessende, grosse Phase-III-Studien [7, 8].

Der genaue Wirkmechanismus vom Dimethylfumarat bei MS bleibt unbekannt. Im Anschluss an die klinischen Beobachtungen durchgeführte tierexperimentelle und In-vitro-Untersuchungen deuten auf immunmodulatorische, aber auch möglicherweise direkt neuroprotektive Effekte hin. So kommt es über die Bildung des Transkriptionsfaktors Nrf2 («nuclear factor E2-related transcription factor 2») zur Aktivierung verschiedener, der Reduktion von oxidativem Stress in glialen und neuronalen Zellen dienender Stoffwechselwege [9, 10]. Darüber hinaus zeigt sich eine Blockade des Transkriptionsfaktors NF-kappaB («nuclear factor kappa B») mit der

Folge einer Reduktion von inflammatorischen Zytokinen und Adhäsionsmolekülen sowie einer Apoptose von T- und B-Lymphozyten [11]. Die anti-entzündlichen und möglicherweise neuroprotektiven Wirkungen von Dimethylfumarat konnten in verschiedenen Varianten der experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis (EAE), dem Tiermodell für MS, nachgewiesen werden [12–14].

## Resultate der klinischen Studien: Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen

In der erwähnten doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-II-Studie unter Einschluss von 257 Betroffenen mit schubförmiger MS wies Dimethylfumarat (3× 240 mg/Tag per os) eine deutliche Reduktion der im MRI nachweisbaren Aktivität gegenüber Plazebo auf (bis zu 69% weniger kontrastmittelaufnehmende und bis zu 48% weniger neu auftretende Läsionen) [5–6]. Darüber hinaus fand sich in Sekundäranalysen ein gegenüber Plazebo signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten von chronischen T1-hypointensen Läsionen («T1-black holes»), ein möglicher Beleg für den angenommenen zytoprotektiven Effekt des Präparats [15].

In beiden 2012 publizierten Phase-III-Studien wurde Dimethylfumarat in zwei Dosierungen (2× 240 mg und 3× 240 mg/Tag) mit Plazebo verglichen. In der DEFINE-Studie konnte in beiden Dosierungen eine mit ca. 50%

**Dimethylfumarat ist ein Präparat, das seine Entwicklung zur jetzigen Indikation bei MS in erster Linie glücklichen Zufällen und der sorgfältigen klinischen Beobachtung verdankt**

signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate nachgewiesen werden; ausserdem kam es zu einer 30%-Verminderung der Behinderungsprogression und einer Reduktion der subklinischen Krankheitsaktivität im MRI [7]. Die CONFIRM-Studie, die auch einen (offenen) Therapiearm mit GAA mitführte, konnte gegenüber Plazebo etwa gleich ausgeprägte Effekte auf die Schubhäufigkeit, aber nicht auf die Behinderungsprogression bestätigen [8]. Gegenüber GAA fand sich ein nichtsignifikanter Trend zugunsten von Dimethylfumarat.

Bezüglich der Verträglichkeit von Dimethylfumarat sind in allen klinischen Studien ein Flushing (Hitzegefühl, vorübergehende Hautrötung oder Juckreiz) sowie gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Bauchschmerzen beschrieben worden. Diese Nebenwirkungen waren in der Regel jedoch nur mild ausgeprägt und nach den ersten Behandlungsmonaten rückläufig. Darüber hinaus wurde regelmässig eine Reduktion der

Lymphozyten beobachtet, die bei bis zu 5% der Patienten unter die Schwelle von  $0,5 \times 10^9/l$  sanken (entsprechend einer Lymphopenie, Grad 3 oder höher).

Kürzlich wurden vier Fälle von PML nach langjähriger Einnahme von Fumaderm® und einem anderen Fumar-

**Bezüglich der Verträglichkeit von Dimethylfumarat sind in allen klinischen Studien ein Flushing (Hitzegefühl, vorübergehende Hautrötung oder Juckreiz) sowie gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Bauchschmerzen beschrieben worden**

säure-Mischpräparat bei Psoriasis publiziert, die am ehesten im Zusammenhang mit einer bei diesen Patienten aufgetretenen, lang anhaltenden und ausgeprägten Lymphopenie erklärt wurden [16–18]. Gemäss den Resultaten der klinischen Studien sowie der langjährigen Erfahrung mit Fumaderm® bei Psoriatikern (ca 140 000 Patientenjahre) gibt es keine Hinweise auf eine Zunahme von Infektionen mit opportunistischen Keimen, generell Infektionen oder Neoplasien unter Dimethylfumarat.

## Zulassung

Dimethylfumarat (Tecfidera® 2× 240 mg/Tag) ist zurzeit nur in den USA zugelassen. Die Genehmigung in der EU und der Schweiz wird vor Ende 2013 erwartet.

Zusammenfassend ist Dimethylfumarat (BG-12) ein neues orales Medikament für schubförmige MS, mit einem attraktiven Profil bezüglich klinischer Wirksamkeit, oraler Applikation und längerfristiger Sicherheit. Eine Studie, die BG-12 direkt mit dem bereits in der Schweiz zugelassenen Fingolimod oder dem ebenfalls zur Zulassung anstehenden Teriflunomid vergleicht, gibt es bisher nicht. Aufgrund des in den klinischen Studien gezeigten Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils und des neuen, wenn auch nur teilweise verstandenen Wirkmechanismus steht aber schon jetzt fest, dass dieses Präparat eine wertvolle Erweiterung des therapeutischen Arsenal bei schubförmig verlaufender MS ist.

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Ludwig Kappos  
Chefarzt Neurologische Klinik und Poliklinik  
Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[Ludwig.Kappos\[at\]usb.ch](mailto:Ludwig.Kappos[at]usb.ch)

### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).