

Neurologie: Neue Medikamente zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose

Christian P. Kamm, Heinrich P. Mattle

Departement Neurologie, Inselspital, Universitätsspital, und Universität, Bern

Unter den vielen Fortschritten in der Neurologie lenken wir unser diesjähriges Augenmerk auf die Behandlung der Multiplen Sklerose (MS). Im vergangenen Jahr wurden in der Schweiz weitere Medikamente zur Behandlung der schubförmigen MS zugelassen oder deren Wirksamkeit in Phase-III-Studien gezeigt.

Im Oktober 2013 wurde Teriflunomid (Aubagio®) zur Behandlung der schubförmigen MS zugelassen, welches 1×/Tag peroral in einer Dosierung von 14 mg eingenommen wird. Teriflunomid ist der aktive Metabolit von Leflunomid, das seit längerem zur Behandlung der Rheumatoiden und der Psoriasis-Arthritis zugelassen ist. Es inhibiert selektiv die Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) und führt hierdurch zu einer verminderten *De novo*-Pyrimidin-Synthese und konsekutiv zu einer reduzierten Proliferation von autoreaktiven T- und B-Zellen. In zwei grossen Phase-III-Studien (TEMSO, TOWER) konnte die jährliche Schubrate (primärer Endpunkt) durch Teriflunomid 14 mg im Vergleich zu Placebo signifikant um 31,5 bzw. 36% reduziert werden. Auch die Behinderungsprogression und die Zunahme von Läsionen im Schädel-MRI verminderten sich signifikant. Die Therapie wird insgesamt gut vertragen. Meist vorübergehender Durchfall, Übelkeit, eine verminderte Haardichte sowie Leberenzym erhöhungen waren die relevantesten Nebenwirkungen. Die Zahl der Therapieabbrucher in der Behandlungs- und in der Placebogruppe unterschieden sich nicht, und Hinweise auf vermehrte Tumoren oder Infektionen fehlen.

Im August 2014 wurde Dimethylfumarat (Tecfidera®) zur Behandlung der schubförmigen MS zugelassen, welches in einer Dosis von 2× 240 mg pro Tag peroral eingenommen wird. Neben einer immunomodulatorischen Wirkung wird Tecfidera® auch ein neuroprotektiver Effekt durch die Aktivierung des «Nuclear Factor (Erythroid-Derived 2)-Related»-Factor 2 (Nrf2) und hierdurch erhöhte antioxidativen Antwort zugeschrieben. In der DEFINE-Studie senkte Tecfidera® die jährliche Schubrate (primärer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo signifikant um 53% und war bezüglich Behinderungsprogression und Zunahme von Läsionen im Schädel-MRI ebenfalls überlegen. Als relevant und oft vorübergehende Nebenwirkungen traten insbesondere bei Therapiebeginn gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Bauchschmerzen und Übelkeit sowie Hautrötungen («Flushing») auf. Infektionsrate oder Tumorgenese waren unter Tecfidera® nicht erhöht, jedoch kam es kürzlich zu einem Fall einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie. Diese betraf eine Patientin mit prolongierter Lymphopenie und zeigt die Wichtigkeit einer regelmässigen Kontrolle des Differentialblutbildes.

Weitere Medikamente zeigten in Phase-III-Studien positive Ergebnisse, so dass ihre baldige Zulassung erwartet werden kann.

In der DECIDE-Studie zeigte Daclizumab (Zinbryta®), ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-2-Rezeptoren (CD25) einmal pro Monat subkutan injiziert, im Vergleich zu Avonex® eine überlegene Wirksamkeit. Die jährliche Schubrate wurde im Vergleich zu Avonex® um 45% gesenkt, und in Bezug auf die Behinderungsprogression und MRI-Endpunkte zeigte sich ebenfalls eine überlegene Wirksamkeit. Nebenwirkungen wie schwerwiegende Infektionen (4 vs. 2%), kutane Nebenwirkungen (37 vs. 19%) sowie erhöhte Leberenzyme (>5× der oberen Norm; 6 vs. 3%) waren unter Daclizumab im Vergleich zu Avonex® erhöht.

Die ADVANCE-Studie verglich pegyliertes Interferon beta-1a 125 µg (Plegridy®) mit Placebo bei schubförmiger MS. Pegyliertes Interferon muss nur alle zwei Wochen subkutan injiziert werden. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate (primärer Endpunkt) von 36%, und auch bezüglich Behinderungsprogression und MRI-Endpunkten erwies sich das pegylierte Interferon dem Placebo als überlegen. Bezüglich Verträglichkeit gab es bis auf die bekannten Nebenwirkungen von Interferon-β-Präparaten wie Injektionsnebenwirkungen oder grippale Nebenwirkungen keine Auffälligkeiten.

Alemtuzumab (Lemtrada®) ist ein humanisierter monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der spezifisch an das Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche von T- und B-Lymphozyten bindet. Alemtuzumab ist bereits in Europa für die aktive MS zugelassen, von Swissmedic aber noch nicht. Alemtuzumab wird fünf Tage in Folge intravenös appliziert und nach einem Jahr erneut an drei konsekutiven Tagen. In zwei Phase-III-Studien (CARE MS-1 und CARE MS-2) zeigte Alemtuzumab in der Behandlung der schubförmigen MS Überlegenheit gegenüber Rebif®, einem subkutan injizierten Interferon-β-1a-Präparat. So konnte die jährliche Schubrate um 54,9 bzw. 49,4% gesenkt werden. Auch auf die weiteren Endpunkte zeigte Alemtuzumab eine meist signifikante Verbesserung. Es treten infusionsassoziierte Nebenwirkungen (Kopfschmerz, Ausschlag, Fieber, Übelkeit, Urtikaria), Infektionen (Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, oraler Herpes, Grippe und Bronchitis) sowie sekundäre Autoimmunerkrankungen wie Schilddrüsenenerkrankungen (Hypo-, Hyperthyreose) mit bis zu ca. 18% auf; als weitere Nebenwirkungen stehen Immunthrombozytopenien mit bis zu 1% und Nephropathien im Vordergrund. Diese häufigen und zum Teil schwerwiegenden



Christian P. Kamm

Die Autoren erhielten in den vergangenen Jahren finanzielle Unterstützung für Fortbildungen, Referate, Beratungen und Forschungsprojekte von folgenden Firmen und Stiftungen, die auf dem Gebiet der Multiplen Sklerose aktiv sind: Bayer, Biogen Idec, Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Roche, Teva, Schweizerische MS-Gesellschaft.

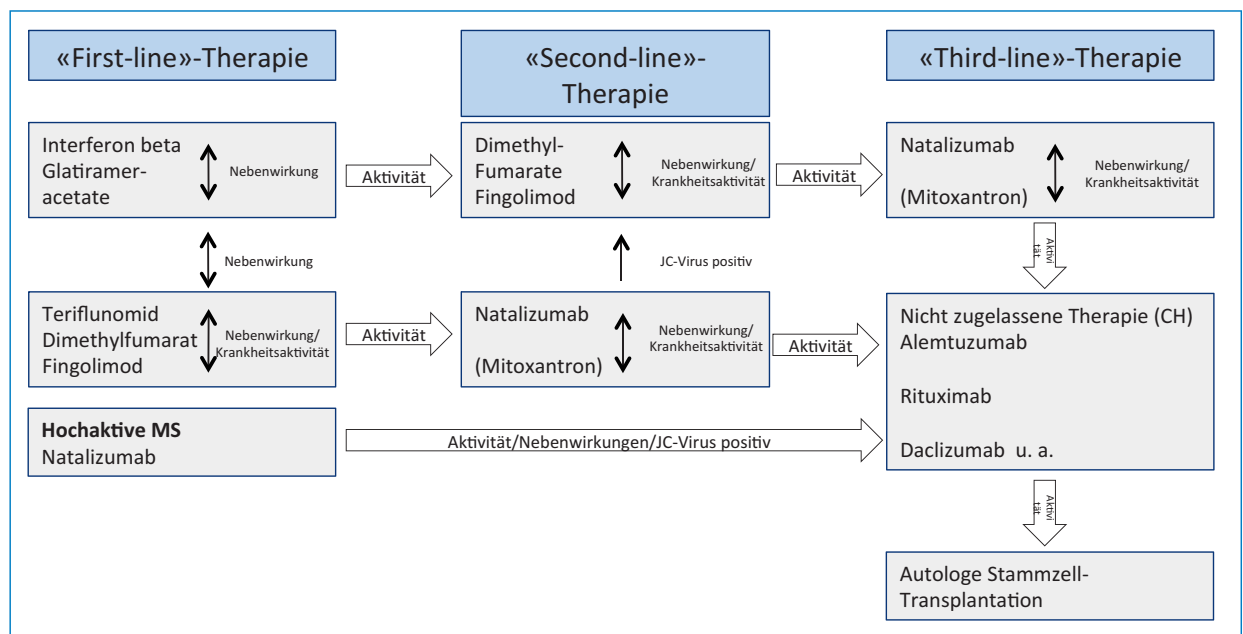



Abbildung 1

Behandlungsschema der schubförmigen Multiplen Sklerose.

Nebenwirkungen erfordern eine sorgfältige Überwachung der Patienten.

Somit zeigt sich eine erfreuliche Ausweitung der therapeutischen Möglichkeiten im Bereich der schubförmigen MS. Sie wird zweifelsohne zu einer besseren und individualisierten Therapie führen. Ausgeblieben sind aber leider Fortschritte in der Behandlung der primär und auch der sekundär progredienten MS. In diesen Krankheitsverläufen sind aktuell jedoch mehrere Phase-III-Studien mit diversen Medikamenten im Gange. Bei den progredienten MS-Formen besteht die Herausforderung in der Behandlung des degenerativen Prozesses, der das Krankheitswesen stärker dominiert als die Entzündungsreaktionen.

Bei zunehmender Anzahl an Medikamenten zur Behandlung der schubförmigen MS besteht die Schwierigkeit in der Wahl des richtigen Medikamentes für den einzelnen Patienten. Aktuell gibt es vor Therapiebeginn keine Möglichkeit herauszufinden, welches Medikament für welchen Patienten in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen optimal ist. Somit entscheidet auf ärztlicher Seite insbesondere die Krankheitsaktivität die Wahl des Präparates, und als Behandlungsziel wird zunehmend eine fehlende Krankheitsaktivität («No evidence of disease activity», NEDA) angestrebt. Diese umfasst das Fehlen von klinischer (Schübe, Behinderungsprogression) und MR-tomographischer Krankheitsaktivität (Zunahme der Läsionslast). Sollte unter einer Therapie weiterhin Krankheitsaktivität bestehen, ist eine Eskalation auf ein potenteres Medikament zu diskutieren. Eine einheitliche Regelung, wann ein Patient ein Therapiever-

sager ist und eskaliert werden sollte, gibt es jedoch trotz zahlreicher Versuche nicht. Ein vorgeschlagendes Eskalationsschema finden Sie in Abbildung 1 .

Neben der Wirksamkeit steht das Nebenwirkungsspektrum bei der Wahl des richtigen Präparates im Vordergrund. Generell kann gesagt werden, dass man sich eine höhere Wirksamkeit mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen «erkaufte» und zum Teil auch die Gefahr schwerer Komplikationen bei potenteren Medikamenten besteht. Daher gilt es, das Nutzen-Risiko-Profil sorgfältig abzuwägen, wobei aufgrund komplexer Wirkmechanismen der neuen Medikamente zunehmend Komorbiditäten eine wichtige Rolle bei der Therapiewahl spielen. Des Weiteren wird die Wahl des am besten geeigneten Medikamentes durch die Vorstellungen und den Lebensstil des Patienten bestimmt, da sich die Medikamente deutlich im Hinblick auf die Verabreichungsform (oral, subkutan, intramuskulär, intravenös), Applikationsfrequenz (täglich bis jährlich) und in der Art der Anwendung (Spital, zu Hause) unterscheiden.

Korrespondenz:

Dr. med. Christian P. Kamm
 Departement Neurologie, Inselspital, Universitätsspital
 und Universität Bern
 Freiburgstrasse
 CH-3010 Bern
[Christian.Kamm\[at\]insel.ch](mailto:Christian.Kamm[at]insel.ch)

Literatur

– Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol.* 2014;72(3–4):132–41.