Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von H. C. Diener R. Gugler F. Lammert E. Mutschler C. Unger Multiple Sklerose Neue Arzneimittel in der MS-Therapie: Teriflunomid, Dimethylfumarat, Alemtuzumab Albumin nicht wirksam beim ischämischen Insult Idelalisib bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel unter Protonenpumpenhemmern und H2-Rezeptorantagonisten Notizen

39

41

46

56

63

65

66

69

74

## **Arzneimitteltherapie**

### Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

	Editorial	
SSN 0723-6913 2. Jahrgang · Heft 3	Hans-Christoph Diener, Essen	
Aärz 2014	·	
	Therapeutische Fortschritte bei der multiplen Sklerose	
lerausgegeben von		
rof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen	Neue Arzneimittel in der Diskussion	
rof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe	Clemens Warnke und Bernd C. Kieseier, Düsseldorf	
rof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg rof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler,		
rankfurt/M.	Teriflunomid	4
rof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg	Neue orale Option zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose	
"-"		
r <b>ündungs-Herausgeber</b> rof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler,	Konstantin Huhn und Ralf A. Linker, Erlangen	
rankfurt	-	
rof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz	Dimethylfumarat	2
rof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †	Neue Option in der oralen Therapie der multiplen Sklerose	
edaktion	V Linguistath D Fishbayet C Linguistath Käln und H D Haytung Düsselderf	
r. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)	V. Limmroth, B. Eichhorst, C. Limmroth, Köln, und HP. Hartung, Düsseldorf	
Dr. Stefan Fischer	Alemtuzumab	Ţ
ika Rausch	Neue Optionen in der Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose	
or. Tanja Saußele Girkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart	Trede o priorien in der morapie der senabronnigen marapien skierese	
ostfach 10 10 61, 70009 Stuttgart	letten + duty	
elefon (0711) 25 82-234	Zertifizierte Fortbildung	(
elefax (0711) 25 82-283		
-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de	Klinische Studie	
nternet: http://www.arzneimitteltherapie.de	Akuter ischämischer Insult: Albumin ist nicht wirksam	
eirat	Akuter ischamischer insuit. Aldumin ist nicht wirksam	(
rof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg		
rof. Dr. med. Stefan Burdach, München	Referiert & kommentiert	
rof. Dr. med. Volker Diehl, Köln	Aus Forschung und Entwicklung	(
rof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt rof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg		
rof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen	PI3K-Hemmer: Idelalisib bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen – Ch	ıronische
rof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz	lymphatische Leukämie: Obinutuzumab plus Chlorambucil bei Patienten mit	t Begleit-
rof. Dr. med. Erhard Hiller, München	erkrankungen – Atherosklerose und Entzündung: C-reaktives Protein als M	
rof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar	kardiovaskuläres Risiko	arker rui
rof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln	Karulovaskulares risiko	
rof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena rof. Dr. med. DiplPsych. Gerd Laux, Soyen/München	Therapiehinweise	6
rof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald	· ·	`
rof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz	Schlaganfallprävention: Langzeitergebnisse für Dabigatran bei Patienten	mit Vor-
rof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin	hofflimmern – Patienten mit vaskulären Krankheiten oder Risikofaktoren:	Polypille
rof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg	verbessert die Adhärenz und Persistenz der Arzneimitteleinnahme – Schlaga	
rof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim		
rof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen	vention: Kombinationstherapie für die frühe Rezidiv-Prophylaxe – Inflamma	atorische

Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Berlin Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich

Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

#### Gelistet in:

**EMBASE** 

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Epilepsie: Zonisamid auch in der Pädiatrie - Colitis ulcerosa: Subkutaner TNF-c
Inhibitor zugelassen - Stammzelltransplantation: Optimierte Konditionierungsre
gime - Mukoviszidose: Ivacaftor zeigt stabile Langzeiteffekte - Diabetes mellitus
Neue Perspektiven individualisierter Therapien mit GLP-1-Analoga

Kardiomyopathie: Ziel ist die personalisierte Therapie - Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel: Pro-

tonenpumpenhemmer und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten als Auslöser

Kongresse, Symposien, Konferenzen

79

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

**Impressum** 80

## **Therapeutische Fortschritte bei** der multiplen Sklerose

Dieses Heft der Arzneimitteltherapie beschäftigt sich mit drei neu zugelassenen Therapieansätzen für die multiple Sklerose (MS), nämlich Teriflunomid, Alemtuzumab und Dimethylfumarat. Als ich meine Facharztausbildung für Neurologen vor 35 Jahren begann, galt die multiple Sklerose als eine verheerende entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems, die bereits bei vielen Menschen in jungen Jahren begann und bei mehr als einem Drittel der Patienten zu schwerwiegenden Behinderungen führte. Viele Patienten hatten das Schicksal vor Augen, entweder im Rollstuhl oder in einem Pflegeheim zu landen. Die einzig damals verfügbare Therapie war die Stoßtherapie des akuten MS-Schubs mit Glucocorticoiden. In der Folgezeit wurden viele der pathophysiologischen Mechanismen der MS aufgeklärt und damit war es möglich, neue Therapieansätze zu entwickeln. Diese immunmodulatorische Therapie sollte die Zahl und Schwere der MS-Schübe reduzieren und auch die Krankheitsprogression verlangsamen.

Der erste therapeutische Durchbruch war die Gabe von Beta-Interferon, was zu einer 50%igen Reduktion der Schubrate führte. Beta-Interferon wird entweder subkutan oder intramuskulär verabreicht. Die meisten Patienten waren bereit, die grippeähnlichen Nebenwirkungen im Rahmen der Injektion zu tolerieren, um den Krankheitsverlauf zu verbessern. Mit kurzem Zeitabstand danach kam dann die Therapie mit Glatirameracetat (Copaxone®), das ebenfalls subkutan gegeben werden muss. Ein weiterer therapeutischer Fortschritt war die Beobachtung, dass Mitoxantron (Novantron®), ein zu diesem Zeitpunkt bereits lange bekanntes Zytostatikum, die Krankheitsprogression bei der chronisch-progredienten Form der multiplen Sklerose verlangsamt.

Ein Durchbruch bezüglich therapeutischer Wirkung war die Therapie mit Natalizumab (Tysabri®). Diese Substanz reduziert die Schubhäufigkeit signifikant besser als die bis dahin verfügbaren Therapien. Allerdings kann es unter der Therapie mit Natalizumab bei einer Häufigkeit zwischen 1:400 bis 1:1000 zur Reaktivierung einer vorbestehenden JC-Virus-Infektion des Gehirns kommen. Die Konsequenz ist dann eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), die unbehandelt zum Tode führt. Selbst bei rascher Diagnosestellung und maximal aggressiver Therapie verläuft die PML bei einem Viertel der Patienten noch immer tödlich. Daraus ergab sich die Notwendigkeit, weitere Substanzen zu entwickeln, die wirksamer sind als Beta-Interferone und Glatirameracetat, jedoch weniger potenziell tödliche Nebenwirkungen haben als Natalizumab. Darüber hinaus war es ein nachvollziehbarer Wunsch vieler Patienten, auf Injektion oder Infusion zu verzichten und eine orale Therapie zur Verfügung zu haben.

Neue Arzneimittel zur immunmodulatorischen Therapie der MS sind der monoklonale Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab (Lemtrada®) sowie die oral verfügbaren Wirkstoffe Fingolimod (Gilenya®) und Teriflunomid (Aubagio®). Diese drei Substanzen sind hoch wirksam, haben allerdings auch mehr Nebenwirkungen als Beta-Interferon und Glatirameracetat und erfordern ein umfangreiches Monitoring, um schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen rechtzeitig zu erkennen. Ebenfalls neu für die MS-Therapie ist Dimethylfumarat, das bereits seit langer Zeit als "Fumarsäure" zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt wird. Diese Substanz ist zwar im indirekten Vergleich etwas weniger wirksam als die anderen neuen oralen MS-Therapien, hat aber fast keine lebensbedrohlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Die neuen Substanzen erfordern eine umfangreiche Kenntnis der Pharmakologie und der Nebenwirkungen. Außerdem ist ein umfangreiches Patienten-Monitoring mit regelmäßigen Patienten-Kontakten und Laboruntersuchungen sowie

MRT-Kontrollen notwendig. Damit sind die meisten niedergelassenen Neurologen und Nervenärzte überfordert. Die Konsequenz ist, dass viele der Patienten, die auf die neuen MS-Therapien eingestellt werden, in den Spezialsprechstunden von Universitätskliniken und großen neurologischen Abteilungen an Krankenhäusern betreut werden. Hier taucht aber das praktische Problem auf, dass die notwendigen sehr personalintensiven Monitoring-Maßnahmen im derzeitigen Erstattungssystem nicht ausreichend honoriert werden. Die Arzneimittelfirmen, die die neuen Arzneimittel zur Marktreife brachten, haben hohe Investitionen zu deren Entwicklung und zum Wirksamkeitsbeleg in großen randomisierten Studien getätigt. Aus Sicht des Behandlers stellt sich allerdings das Problem, dass die Pharmafirmen diese neuen Substanzen zu sehr hohen Preisen verkaufen und die Kliniken, die die Patienten betreuen, auf den Kosten des Monitorings sitzenbleiben. Hier geht es weniger um die direkten Kosten für Laboruntersuchungen, sondern für den erheblichen personellen Aufwand, um die notwendigen Patientenkontakte zu garantieren und die Kontrolluntersuchungen umfangreich zu gewährleisten. Hier müssen Vergütungsmodelle gefunden werden, wie sie sich in der Onkologie bereits bewährt haben.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen



### **Teriflunomid**

### Neue orale Option zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose

Clemens Warnke und Bernd C. Kieseier, Düsseldorf

Teriflunomid wurde im Jahr 2013 als neues Basistherapeutikum zur Behandlung der schubförmig-remittierend verlaufenden multiplen Sklerose in Deutschland zugelassen. In zwei Phase-III-Studien konnten Sicherheit und Wirksamkeit der Substanz demonstriert werden, sodass sich mit Teriflunomid eine weitere orale Therapieoption für Patienten mit MS anbietet. Erkenntnisse um die Vorläufersubstanz Leflunomid bieten die Chance, indirekte Hinweise auf die Langzeitsicherheit zu erhalten. Der vorliegende Übersichtsartikel gibt Auskunft über die Substanz, ihre Wirkweise, die generierte Evidenz aus dem Studienprogramm sowie den Einsatz von Teriflunomid im praktischen Alltag.

Arzneimitteltherapie 2014;32:41-45.

Die Basistherapie der schubförmig-remittierenden multiplen Sklerose (MS) beschränkte sich in den letzten zwei Jahrzehnten vorwiegend auf Substanzen, die injiziert werden. Mit der Zulassung von Teriflunomid (Aubagio®) wurde neben Fingolimod (Gilenya®) die zweite oral zu verabreichende Substanz speziell zur Therapie der MS zugelassen und erstmalig ein orales Arzneimittel als Basistherapeutikum definiert. Durch die Vorläufersubstanz Leflunomid (Arava®), die zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen ist, ergibt sich die indirekte Möglichkeit, insbesondere sicherheitsrelevante Langzeiteinblicke zu bekommen.

In dieser Übersicht sollen der Wirkungsmechanismus, die klinische und paraklinische Wirksamkeit sowie das Risikoprofil von Teriflunomid detailliert dargestellt werden.

#### **Pharmakologie**

#### **Pharmakodynamik**

Teriflunomid ist, wie erwähnt, der Hauptmetabolit von Leflunomid, das seit Ende der Neunzigerjahre bei der Behandlung der RA eingesetzt wird [6, 11]. Teriflunomid blockiert reversibel das mitochondriale Enzym Dihydro-Orotat-Dehydrogenase (DHODH), wodurch es die De-novo-Synthese von Pyrimidin inhibiert und konsekutiv mit der DNA-Synthese interferiert. Proliferierende Immunzellen (B- und T-Zellen, Granulozyten, Makrophagen) sind im besonderen Maße von der DHODH-vermittelten De-novo-Synthese von Pyrimidin abhängig [3], ruhende oder sich homöostatisch teilende Zellen hingegen weniger, da diese ihren Bedarf an Pyrimidin überwiegend über einen DHODH-unabhängigen Recycling-Weg ("salvage pathway") decken (Abb. 1.). Betrachtet man den Effekt von Teriflunomid auf das Blutbild, so fällt auf, dass die Substanz innerhalb von sechs Wochen eine anhaltende Minderung der Leukozytenzahlen um etwa 15% bewirkt (überwiegend neutrophile Granulozyten und Lymphozyten), während die Thrombozytenzahlen um etwa 10% sinken. In der Literatur werden darüber hinaus auch DHODH-unabhängige Wirkungsmechanismen diskutiert, beispielsweise eine Blockade der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine [7].

#### **Pharmakokinetik**

Bereits ein bis vier Stunden nach oraler Einnahme von Teriflunomid wird, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, die maximale Plasmakonzentration erreicht. Ein stabiler Plasmaspiegel ist nach etwa drei Monaten zu erwarten. Teriflunomid ist gekennzeichnet durch eine 100%ige orale Bioverfügbarkeit, eine hohe Plasmaeiweißbindung (>99%, überwiegend an Albumin) und damit verbunden ein geringes Verteilungsvolumen [8]. Die Ausscheidung erfolgt unverstoffwechselt über die Galle und zusätzlich renal in Form von Abbauprodukten [2]. Teriflunomid wird sehr stark über den enterohepatischen Kreislauf reabsorbiert, sodass die Substanz auch nach Absetzen über Monate im Körper nachweisbar bleibt. Allerdings kann die Elimination durch die Gabe von Colestyramin in einer Dosis von 3-mal 8 g/Tag oder 2-mal 50 mg/Tag Aktivkohle entscheidend beschleunigt werden, sodass nach 11 Behandlungstagen die

Prof. Dr. Bernd C. Kieseier, Dr. Clemens Warnke, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, E-Mail: bernd.kieseier@uniduesseldorf.de

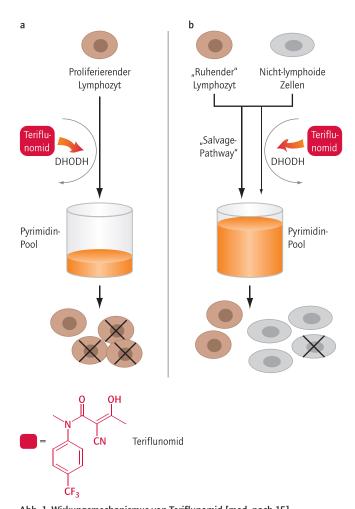


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Teriflunomid [mod. nach 15] Pyrimidin ist essenziell für die Bildung bestimmter Zucker, Nucleotide und Lipide, die zur Ausführung spezifischer Zellfunktionen relevant sind. Proliferierende Immunzellen decken ihren erhöhten Pyrimidinbedarf über das Enzym Dihydro-Orotat-Dehydrogenase (DHODH). Teriflunomid hemmt die DHODH und damit die Proliferation aktivierter Immunzellen (a). Ruhende Zellen decken ihren Bedarf an Pyrimdin über den sogenannten "Salvage-Pathway" und sind damit weniger abhängig von der De-novo-Synthese über DHODH (b).

Teriflunomid-Plasmakonzentration um mehr als 97% reduziert werden kann [2].

#### Klinische Studien

#### Wirksamkeit

In zwei Phase-III-Studien wurde die klinische Wirksamkeit von Teriflunomid in zwei Dosierungen, 7 mg/Tag und 14 mg/ Tag p.o., im Vergleich mit Plazebo untersucht (Tab. 1). Für beide Dosierungen konnte eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate (primärer Studienendpunkt) gezeigt werden. In der sogenannten TEMSO(Teriflunomide multiple sclerosis oral)-Studie [9] zeigten sich beide Dosierungen als gleich wirksam, die relative Reduktion im Vergleich zu Plazebo betrug 31,2% für 7 mg/Tag bzw. 31,5% für 14 mg/ Tag Teriflunomid. In der zweiten Studie hingegen, der sogenannten TOWER(Teriflunomide oral in people with relapsing multiple sclerosis)-Studie [1], wurde ein Dosiseffekt für diesen klinischen Endpunkt evident: Hier betrug die relative Risikoreduktion gegenüber Plazebo 22,3% in der niedrigen sowie 36,3% in der höheren Dosierung. In beiden

Studien konnte zudem ein positiver Effekt auf die Behinderungsprogression nachgewiesen werden, der jedoch jeweils nur für die höhere 14-mg-Dosierung gegenüber Plazebo signifikant ausfiel. Gleiches gilt für Endpunkte im Bereich der Magnetresonanztomographie (MRT). Auch in diesem Bereich zeigte sich die höhere Dosierung überlegen [16]. Entsprechend erteilte die EMA (European medicines agency) lediglich für 14 mg/Tag Teriflunomid eine Zulassung, wohingegen in den USA beide Dosierungen eingesetzt werden können.

In der offenen Nachbeobachtung von Patienten aus TEMSO blieben die jährlichen Schubraten über bis zu fünf weitere Jahre konstant niedrig [10], Ähnliches wurde in der Extension der Phase-II-Studie über bis zu neun Jahren bei geringer Fallzahl beobachtet. In der kürzlich veröffentlichen TENERE-Studie (A study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis) zeigte sich kein Unterschied zwischen Teriflunomid in beiden Dosierungen und Interferon beta-1a s.c. (Rebif®) bezogen auf den primären Endpunkt, die Zeit bis zum Therapieversagen [13] (Tab. 1). Dieser Endpunkt weicht von klassischen Endpunkten im MS-Studiendesign ab, deutet jedoch darauf hin, dass der Summeneffekt aus Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Interferon beta-1a s.c. und Teriflunomid in beiden Dosierungen ähnlich zu sein scheint.

#### Sicherheit

In den klinischen Studien wurde Teriflunomid in der Regel gut vertragen und wenn, so kam es vorwiegend zu als mild bis moderat eingestuften Nebenwirkungen; schwere Nebenwirkungen waren die Ausnahme. Typischerweise fanden sich dosisabhängig Übelkeit, Diarrhö, verminderte Haardichte sowie eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT/GPT) (Tab. 2). Die aufgrund seines Wirkungsmechanismus zu erwartende Abnahme der Lymphozyten- und neutrophilen Granulozytenzahlen war eher gering und stabilisierte sich in den Studien meist nach drei Monaten. Nur in Ausnahmefällen wurden signifikante Neutropenien beobachtet [1, 9].

Aufgrund der Effekte auf das Immunsystem ist ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionskrankheiten nicht auszuschließen. Für die Vorläufersubstanz Leflunomid finden sich in der Literatur vereinzelt Fälle von opportunistischen Infektionen [12, 14]. Dies lässt jedoch nicht unmittelbar auf ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen bei MS-Patienten unter einer Monotherapie mit Teriflunomid schließen, zumal derartige Fälle unter Leflunomid weit überwiegend in Kombination oder nach Vorbehandlung mit anderen Immunsupressiva beobachtet wurden [14, 15]. Im Studienprogramm zur Behandlung von MS-Patienten mit Teriflunomid unterschied sich die Rate an schweren Infektionen nicht zwischen Verum und Plazebo. Zu den in TEMSO und TOWER in den Behandlungsarmen beobachteten Komplikationen zählten drei Fälle von Pyelonephritis [9], ein Fall von Sepsis durch gramnegative Bakterien, ein Fall einer bilateralen Pneumonie, ein Fall von Klebsiellen-Sepsis sowie ein Fall einer Darmtuberkulose [1]. Daher wird auch ein Screening auf Vorliegen einer klinisch stummen Tuberkuloseerkrankung vor Behandlungsbeginn mit Teri-

Tab. 1. Wirksamkeit von Teriflunomid in klinischen Studien

Klinische Studie	Studiendesign	Teilnehmer	Studienarme	Behandlungsdauer	Primäre/Sekundäre End- punkte	Studienergebnisse
TEMSO [9]	Phase III, multizent- risch, randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, Paral- lelgruppen	RRMS, n=1098	Plazebo; Teri- flunomid: 7 mg, 14 mg	108 Wochen	Primär: annualisierte Schubrate Sekundär: Behinderungsprogression, Fatigue, MRT- Endpunkte	Annualisierte Schubratenreduktion gegenüber Plazebo: 7 mg $-31,2\%$ , 14 mg $-31,5\%$ ; Anteil der Patienten mit Behinderungsprogression: Plazebo: $-27,3\%$ , 7 mg $-21,7\%$ (vs. Plazebo p $=0,08$ ), 14 mg $-20,2\%$ (p= $0,03$ )
TOWER [1]	Phase III, multizent- risch, randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, Paral- lelgruppen	RRMS, n=1169	Plazebo; Teri- flunomid: 7 mg, 14 mg	48-202 Wochen	Primär: annualisierte Schubrate Sekundär: Zeit bis zur Behinderungsprogression, Änderung der Fatigue, Veränderung im Gesundheitszustand	Verminderung der annualisierten Schubrate vs. Plazebo –22,3 %, 7 mg –22,3 % (p=0,02), 14 mg –36,3 % (p<0,0001); Krankheitsprogression 14 mg vs. Plazebo –31,5 % (p=0,04)
TENERE [13]	Phase III, multizent- risch, randomisiert, Untersucher-geblin- det, Parallelgruppen	RRMS, n=324	Interferon beta- 1a 44 µg s. c. 3-mal/Woche; Teriflunomid: 7 mg, 14 mg	48-174 Wochen	Primär: Zeit bis zum Behand- lungsversagen (Schub oder Behandlungsabbruch) Sekundär: annualisierte Schubrate, Fatigue, subjektive Zufriedenheit	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interferon beta vs. Teriflunomid hinsichtlich Zeit zum Therapieversagen; Schubratenreduktion ohne Unterschied zwischen 14 mg und Interferon beta-1a, Schubrate unter 7 mg höher als unter Interferon beta (0,410 vs. 0,216)

flunomid empfohlen [2, 15]. Anhaltspunkte für ein erhöhtes Neoplasie-Risiko ergaben sich aus dem Studienprogramm zu Teriflunomid nicht [15].

Erst Langzeiterfahrungen und sorgfältige Register werden es für ein Immunsuppressivum wie Teriflunomid ermöglichen, das Sicherheitsprofil einer neuen Therapiemöglichkeit außerhalb klinischer Studien bewerten zu können.

#### Teriflunomid im praktischen Alltag

Teriflunomid ist eine wirksame Substanz, die zur Behandlung der schubförmigen MS als Basistherapeutikum zugelassen wurde und in der Regel gut vertragen wird. In den Studien beendete nur ein geringer Anteil der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen die Behandlung [1, 9].

Aufgrund des Sicherheitsprofils aus den klinischen Studien und auch teilweise basierend auf den Erfahrungen mit Leflunomid gilt entsprechend der Produktinformation zu

Tab. 2.Unerwünschte Ereignisse in TEMSO [9]

Häufigste unerwünschte Ereignisse [Anzahl (%)]*	Plazebo (n=363)	Teriflunomid 14 mg (n=358)
Nasopharyngitis	98 (27,2)	93 (26,0)
Kopfschmerzen	64 (17,8)	67 (18,7)
Durchfall	32 (8,9)	64 (17,9)
Fatigue	51 (14,2)	52 (14,5)
Erhöhte ALT (Alanin-Aminotransferase)	24 (6,7)	51 (14,2)
Übelkeit	26 (7,2)	49 (13,7)
Verringerte Haardichte	12 (3,3)	47 (13,1)
Grippe	36 (10,0)	43 (12,0)
Rückenschmerzen	47 (13,1)	41 (11,5)
Harnwegsinfektion	35 (9,7)	37 (10,3)
Gliederschmerzen	47 (13,1)	33 (9,2)

<sup>\*</sup> Inzidenz ≥ 10 % in einer der Behandlungsgruppen

Teriflunomid folgende Empfehlung vor dessen Therapiebeginn: Erstellung eines Differenzialblutbilds, Bestimmung der ALT/GPT, dem sensitivsten und spezifischsten Leberenzym, Ausschluss einer Schwangerschaft sowie Blutdruckmessung [4].

Während der Therapie mit Teriflunomid sollte dementsprechend regelmäßig der Blutdruck kontrolliert werden, die GPT in den ersten sechs Monaten zweiwöchentlich, danach zweimonatlich kontrolliert werden. Eine Kontrolle des großen Blutbilds sollte bei klinischen Symptomen, beispielsweise Infektionen, erfolgen. Ferner sollten klinische Zeichen einer Polyneuropathie abgefragt werden [4].

Die Empfehlung zur Blutdruckkontrolle basiert auf Erfahrungen aus den Zulassungsstudien. In TEMSO zeigte sich der relative Anteil an Patienten mit erhöhtem Blutdruck unter Teriflunomid gegenüber Plazebo leicht erhöht (etwa 5% vs. 3%). Hinweise auf eine deutliche Steigerung der Leberwerte hingegen fanden sich in den klinischen Studien nicht. Die gegenwärtige Empfehlung der Zulassungsbehörde basiert aber auf den Beobachtungen mit Leflunomid, wo medikamenteninduzierte Leberschädigungen dokumentiert sind. Vorbekannte schwere Leberschädigungen zählen zu den Kontraindikationen einer Therapie mit Teriflunomid; bei einem gesicherten mehr als dreifachen Anstieg der Transaminasen sollte die Therapie unterbrochen werden. Eine erhöhte Rate an Patienten mit elektroneurographisch nachgewiesener peripherer Neuropathie wurde unter Teriflunomid beschrieben (1 bis 2% vs. 0% unter Plazebo). Ähnliches ist für Leflunomid bekannt, sodass bei klinischen Zeichen einer Neuropathie das Absetzen der Behandlung erwogen werden sollte [2, 4, 15]. Eine bekannte unerwünschte Wirkung von Teriflunomid ist auch, dass der Arzneistoff die renale Harnsäureausscheidung deutlich steigern und in Einzelfällen eine akute Harnsäurenephropathie verursachen kann. In Plazebo-kontrollierten Studien konnte bei 10 von 844 (1,2%) der mit Teriflunomid behandelten Patienten

ein vorübergehendes akutes Nierenversagen beobachtet werden, das jedoch spontan ohne Absetzen der Therapie rückläufig war. Insbesondere auch aufgrund der Gefahr einer transienten Hyperkaliämie sind daher regelmäßige Kontrollen der Nierenwerte und Elektrolyte empfehlens-

Gegenüber den Patienten sollte erwähnt werden, dass es innerhalb der ersten Wochen der Therapie zu einer Haarausdünnung kommen kann. In TEMSO wurde diese bei bis zu 13% der Patienten unter Teriflunomid beobachtet, dieser Befund erwies sich aber in der Regel als reversibel.

#### Fertilität, Schwangerschaft und Stillen

Die Schwangerschaft zählt zu den Kontraindikationen einer Behandlung mit Teriflunomid. Für Leflunomid wurde Teratogenität in Versuchen mit Ratten, Kaninchen und Mäusen nachgewiesen. Daher müssen Patienten unter Teriflunomid sichere kontrazeptive Maßnahmen ergreifen. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen eine Behandlung erst nach Schwangerschaftsausschluss beginnen [4].

Aufgrund tierexperimenteller Daten zur Teratogenität ist vor einer geplanten Schwangerschaft eine Plasmakonzentration von unter 0,02 mg/l Teriflunomid anzustreben. Dies ist eine Konzentration, die ohne beschleunigte Elimination erst etwa acht Monate nach Absetzen von Teriflunomid erwartet werden kann. Kontrazeptive Maßnahmen sollten entsprechend erst dann beendet werden, wenn die oben genannte Plasmakonzentration erreicht werden konnte. Bislang traten im klinischen Studienprogramm aus Phase II und III zu Teriflunomid insgesamt 83 Schwangerschaften bei Patientinnen auf sowie 22 bei Partnerinnen männlicher Patienten. Bisher wurden keinerlei strukturelle oder funktionelle Defekte bei diesen Neugeboren beobachtet. In nahezu allen Fällen wurde nach Bekanntwerden der Schwangerschaft eine Behandlung zur forcierten Elimination von Teriflunomid durchgeführt. Auch die Frequenz der spontanen Aborte war mit einer Rate von 18,6% im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht erhöht [5, 15].

### **Einordung des therapeutischen Stellenwerts** von Teriflunomid zur Behandlung der MS

Im Vergleich zu den Basistherapeutika (Interferon beta und Glatirameracetat) kann nach gegenwärtigem Kenntnisstand von einer ähnlichen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsbilanz ausgegangen werden [13]. Allerdings war der Beobachtungszeitraum der Zulassungsstudie sicherlich zu kurz und die Ergebnisse können lediglich als Indiz für eine gleichwertige Wirksamkeit von Teriflunomid 14 mg/Tag gegenüber etablierten Basistherapeutika betrachtet werden. Ein klarer praktischer Vorteil gegenüber diesen zu injizierenden Medikamenten liegt in der einmal täglichen oralen Applikation. Direkte Vergleichsstudien zu Präparaten der Eskalationstherapie (Natalizumab, Tysabri®; Fingolimod, Gilenya®) oder den beiden kürzlich zugelassenen Präparaten Alemtuzumab (Lemtrada®) und Dimethylfumarat (Tecfidera®) liegen nicht vor, sodass derzeit keine evidenzbasierten Schlüsse bezüglich der Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen möglich sind. Die aktuellen Therapiekosten (Jahrestherapiekosten: etwa 24600 €) sind vergleichbar mit den etablierten Basistherapeutika zur Behandlung der schubförmigen MS.

Der Datensatz zur Therapiesicherheit von Teriflunomid wird durch die Langzeiterfahrung mit Leflunomid zur Behandlung der RA gestützt. Die Risiken erscheinen somit verhältnismäßig gut überschaubar und kontrollierbar. Lediglich Erkenntnisse zu seltenen opportunistischen Infektionen sowie zu einer potenziellen Kanzerogenität lassen sich erst mithilfe von Registeruntersuchungen und gegebenenfalls multinationaler Zusammenarbeit über Jahrzehnte gewinnen. Im Zusammenhang mit dem Risikomanagement ist von Bedeutung, dass die Eliminationshalbwertszeit von Teriflunomid durch die Gabe von Colestyramin oder Aktivkohle über die Blockade des enterohepatischen Kreislaufs entscheidend verkürzt werden kann. Damit kann beispielsweise auf laborchemische Hinweise auf Hepatotoxizität reagiert und im Falle von schwereren Infektionen die Immunrekonstitution beschleunigt werden. Ähnliches gilt bei Eintreten einer nicht geplanten oder vor Planung einer Schwangerschaft. Auch wenn in der bisherigen klinischen Testung erfreulicherweise keine Fehlbildungen an Neugeborenen festgestellt wurden [5], machen es die bekannten tierexperimentellen Daten zur Teratogenität von Leflunomid erforderlich, dass sichere kontrazeptive Maßnahmen in einem jungen Kollektiv mit einem großem Anteil an Patientinnen im gebärfähigen Alter streng eingehalten wer-

Wie bei allen neuen Therapieoptionen, so ist auch bei Teriflunomid Pharmakovigilanz im praktischen Alltag essenziell, um mehr über die Wirksamkeit und (Langzeit-)Sicherheit dieser Substanz zur Behandlung der schubförmig verlaufenden MS lernen zu können [17].

#### Teriflunomide: a new oral option for therapy of relapsing MS

Teriflunomide has been approved for treatment of relapsing forms of MS in Germany in 2013. Recently, safety and clinical efficacy of teriflunomide has been demonstrated in two phase III clinical studies. Teriflunomide is the active metabolite of leflunomide, used for therapy of rheumatoid arthritis for more than a decade. As such, previous knowledge and clinical experience exists, and long-term safety appears foreseeable. In this review article, mode of action, efficacy and safety data from the clinical trial program and information on the use in clinical practice are discussed.

Key words: multiple sclerosis, leflunomide, immunotherapy, oral therapy

#### Interessenkonflikterklärung

BK hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Advisory Board sowie für Vorträge. Stellungnahmen oder Artikel und Forschungsbeihilfen von Biogen Idec, Genzyme, Merck Serono, Novartis und Teva erhalten. CW gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

#### Literatur

- 1. Confavreux C. O'Connor P. Comi G. et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol published online January 22, 2014; doi:10.1016/S1474-4422(13)70308-9
- 2. FDA-geprüfte Produktinformation vom 12. September 2012; http://www.  $access data.fda.gov/drugs atf da\_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf\\$ griff am 29.01.2014).
- 3. Greene S, Watanabe K, Braatz-Trulson J, et al. Inhibition of dihydroorotate dehydrogenase by the immunosuppressive agent leflunomide. Biochem Pharmacol 1995;50:861-7.
- 4. http://www.Ema.Europa.Eu/Docs/En\_Gb/Document\_Library/Epar\_-\_Product\_Information/Human/002514/Wc500148682.Pdf. Produktinformation zu Teriflunomid (Zugriff am 29.01.2014).

- 5. Kieseier BC, Benamor M, Benzerdjeb H, et al. Pregnancy outcomes from the teriflunomide clinical development programme: retrospective analysis of the teriflunomide clinical trial database. Conference paper. European Committee for treatment and research in MS, Lyon, Frankreich,
- 6. Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Ther 2004;26:447-59.
- 7. Li L, Liu J, Delohery T, et l. The effects of teriflunomide on lymphocyte subpopulations in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. J Neuroimmunol 2013;265:82-90.
- 8. Limsakun T, et al. Pharmacokinetics of oral teriflunomide, a novel oral disease-modifying agent under investigation for the treatment of multiple sclerosis. Conference paper. Congress of the American Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, San Antonio, USA,
- 9. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2011:365:1293-303.
- 10. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C. (2011) Extension of a phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in multiple sclerosis with relapses: clinical and MRI data 5 years after initial randomization. Mult Scler Suppl 2011;17(Suppl 10):414.

- 11. Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD002047.
- 12. Palazzo E, Yahia SA. Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases. Joint Bone Spine 2012;79:351-5.
- 13. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler published online October 14, 2013; doi: 10.1177/1352458513507821.
- 14. Warnke C, Meyer Zu Horste G, Hartung HP, et al. Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. Neuropsychiatr Dis Treat 2009;5:333-40.
- 15. Warnke C, Meyer Zu Horste G, Menge T, et al. Teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. Nervenarzt 2013;84:724-31.
- 16. Wolinsky JS, Narayana PA, Nelson F, et al. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. Mult Scler 2013;19:1310-9.
- 17. Kieseier BC, Wiendl H. New evidence for teriflunomide in multiple sclerosis. Lancet Neurol published online January 22, 2014; doi: 10.1016/ S1474-4422(14)70012-2

### - Bücherforum -

#### **Proton Pump Inhibitors: A Balanced View**

#### Frontiers of Gastrointestinal Research, Vol. 32

Von T. Chiba, P. Malfertheiner und H. K. Satoh (Hrsg.). S. Karger AG, Basel, Schweiz, 2013. VIII, 120 Seiten, 28 Abbildungen, davon 2 Farbabbildungen, 17 Tabellen. Gebunden 148,- Euro.

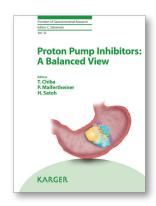
Nur wenige Entwicklungen auf dem Arzneimittelmarkt der letzten fünf Jahrzehnte haben eine vergleichbare Verbreitung gefunden wie die Protonenpumpeninhibitoren (PPI) für die säurebedingten Erkrankungen. Verordnete Ulkustherapeutika, bei denen es sich fast ausschließlich um PPI handelt, standen 2012 in Deutschland an sechster Stelle mit 30,4 Millionen Verordnungen und weiter steigender Häufigkeit.

Schon lange wurde erwartet, dass einmal eine Synopsis der Entwicklung der PPI und ihrer klinischen Anwendung erscheinen würde. Der vorliegende Band von T. Chiba, P. Malfertheiner und H. Satoh erfüllt diese Erwartung in hervorragender Weise. Die Mehrzahl der Autoren stammt aus dem japanischen Raum, und einige stehen in Beziehung zu einem führenden Hersteller von PPI. Deshalb werden viele der wissenschaftlichen Ausführungen an dem ihnen am besten bekannten Wirkstoff exemplarisch dargestellt. Dennoch sind sie nicht der Versuchung erlegen, eine einseitige Bewertung zu geben,

sondern bemühen sich um eine ausgewogene Übersicht über die gesamte Wirkstoffgruppe.

H. Satoh beschreibt die Irrtümer und Zufälle, die bei der Neuentdeckung von pharmakologischen Wirkstoffen auftreten können und schließlich zu Erkenntnissen führen, die initial nicht vorherzusehen waren. Furuta und Mitarbeiter diskutieren die pharmakokinetischen Unterschiede zwischen den PPI und zeigen neue Erkenntnisse der Pharmakogenetik im Hinblick auf schnelle und langsame Metabolisierer. Diese Daten gewinnen im Zusammenhang mit einer personalisierten Therapie zunehmend an Bedeutung und sind nicht nur in den verschiedenen Bevölkerungsgruppen der Welt zu beachten, sondern auch bei Interaktionen mit anderen Arznei-

Im klinischen Bereich hat sich die Rolle der PPI im Laufe der letzten Jahrzehnte zunehmend verlagert von der Ulkustherapie auf die Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (S. Bruley des Varannes) und auf die Prophylaxe von gastroduodenalen Läsionen unter einer antirheumatischen Therapie (M. H. Kyaw). PPI sind ein wichtiger Bestandteil einer Eradikationstherapie des Helicobacter pylori in Kombination mit jeweils zwei Antibiotika (T. Sugyama) und zur Unterstützung bei der Behandlung einer peptischen Ulkusblutung (J. Sung). Obgleich die Säure ein wesentlicher Faktor in der Entstehung der funktio-



nellen Dyspepsie darstellt, profitiert nur ein geringer Anteil dieser Patientengruppe von einer Behandlung mit PPI (H. Miwa). Ebenso spielt die additive Gabe von PPI zur Enzymtherapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz zahlenmäßig eine geringe Rolle (K. Waldthaler und Mitarbeiter). Ernsthafte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) im Bereich der Magenschleimhaut durch langfristige Säurehemmung mit PPI sind eher von akademischem Interesse, ebenso wie systemische bedrohliche UAW (S. Nakamura und Mitarbeiter; Y. Kinoshita, S. Ishihara).

Wir haben hier eine lang erwartete und weitgehend objektive Synopsis einer wichtigen Wirkstoffklasse der modernen Medizin, von Interesse in erster Linie für die akademische Forschung, schon allein wegen des hohen Buchpreises.

> Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe



## **Dimethylfumarat**

### Neue Option in der oralen Therapie der multiplen Sklerose

Konstantin Huhn und Ralf A. Linker, Erlangen

Seit Februar 2014 ist das Fumarsäurederivat Dimethylfumarat (Prüfsubstanz BG-12, Handelsname Tecfidera®) für die Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (RRMS) in Deutschland verfügbar, nachdem zwei große Phase-III-Studien (CONFIRM und DEFINE) erfolgreich abgeschlossen wurden. Anhand der Studienergebnisse wird eine orale Dosierung zur Behandlung der RRMS von zweimal täglich 240 mg Dimethylfumarat als optimal angesehen. Die beiden Studien CONFIRM und DEFINE belegten eine relative Schubratenreduktion von 53 % bzw. 44 % für die zugelassene Dosierung von Dimethylfumarat gegenüber Plazebo. DEFINE zeigte außerdem eine signifikant schwächere Behinderungsprogression mit einer relativen Risikoreduktion von 38 % unter Behandlung mit Dimethylfumarat. In beiden Studien wurde die Einnahme generell gut vertragen und war sicher hinsichtlich schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Die häufigsten UAW waren gastrointestinale Beschwerden, wie Durchfall, Übelkeit und Bauchschmerzen, die besonders in der Frühphase der Therapie auftraten, sowie eine Flush-Symptomatik. Aktuell muss noch abgewartet werden, welchen Stellenwert Dimethylfumarat nach der Einführung auf dem europäischen Markt unter den bisherigen MS-Therapien bekommen wird.

Arzneimitteltherapie 2014;32:46-55.

In Deutschland sind Fumarsäureester (FAE) seit Jahren bekannt und bewährt in der Therapie der Psoriasis. Nach erfolgreichen Phase-II und -III-Studien hat sich das Einsatzspektrum der Fumarsäurederivate nun auch auf die Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (RRMS) ausgeweitet. Dabei hat Biogen Idec mit einer speziellen Formulierung von Dimethylfumarat (DMF) - in den Studien als Prüfsubstanz BG-12 genannt – kürzlich eine positive Stellungnahme des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der europäischen Zulassungsbehörde als neue aktive Substanz erhalten. Unter dem Handelsnamen Tecfidera® ist Dimethylfumarat in den USA bereits seit März 2013 zugelassen und seit Februar 2014 auch in Deutschland zur Therapie der schubförmigen MS verfügbar. Bis vor etwa sechs Jahren bestand die Therapie der multiplen Sklerose (MS) vorwiegend aus der Langzeitbehandlung mit injizierbaren Immunmodulatoren wie Interferon beta und Glatirameracetat, die bei den Patienten zu unangenehmen, Injektions-assoziierten Nebenwirkungen führen können und die durch eine zwar klar nachweisbare, aber oft unzureichende klinische und paraklinische Wirksamkeit charakterisiert sind.

Im Gegensatz zur MS ist die Behandlung der Psoriasis mit Fumarsäurederivaten bereits 1959 durch den deutschen Chemiker Schweckendieck angestoßen worden, der selbst an Psoriasis litt und den ersten Therapie-Selbstversuch mit topisch applizierten FAE unternahm [43]. Er setzte Fumarate unter der Annahme einer Störung des Citratzyklus und eines endogenen Mangels an Fumarsäure ein. Jahre später zeigte eine erste randomisierte Studie zur Behandlung der Psoriasis mit einer Kombination verschiedener Fumarate positive Resultate. Schließlich wurden FAE 1994 in Deutschland auch für die orale Therapie der Psoriasis unter dem Handelsnamen Fumaderm® zugelassen und haben sich seitdem als Therapie mit aus über 200 000 Patientenjahren gut abschätzbarem Sicherheitsprofil bewährt. Die Fachinformation empfiehlt eine kurzzeitige Behandlungsdauer mit Fumaderm®, wohingegen Experten auch eine Langzeittherapie in Betracht ziehen [30, 34]. Ein Jahrzehnt später wurde Fumaderm® in einer monozentrischen Studie zur immunmodulatorischen Behandlung der MS geprüft. In der Folge zeigte das sogenannte BG-12 - ein von Fumaderm® eindeutig distinktes Präparat, das als Wirkstoff ausschließlich DMF enthält und eine andere Galenik sowie ein verbessertes Nebenwirkungsprofil aufweist – in Phase-II- und III-Studien günstige Effekte bei der Behandlung der schubförmigen MS.

Dr. med. Konstantin Huhn, Prof. Dr. med. Ralf A. Linker, AG Neuroimmunologie, Neurologische Universitätsklinik Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, E-Mail: Ralf.Linker@uk-erlangen.de

#### Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzei	
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
APC	Antigen-präsentierende Zellen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONFIRM	Comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting MS
DEFINE	Determination of the efficacy of oral fumarate in relapsing-remitting MS
DMF	Dimethylfumarat
EAE	Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
FAE	Fumarsäureester
FDA	Food and Drug Administration
Gd	Gadolinium
GI	Gastrointestinal
HLA-DR	Human leukocyte antigens
ICAM	Intercellular adhesion molecule
KEAP	Kelch-like ECH-associated protein
KKNMS	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
MMF	Monomethylfumarat
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NQO	Quinoline-Oxidoreduktase
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-related factor
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
RRMS	Schubförmige multiple Sklerose
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VCAM	Vascular cell adhesion molecule
ZNS	Zentrales Nervensystem

#### Überblick über die MS-Therapien

Die bislang am häufigsten eingesetzten Arzneimittel in der Therapie der RRMS sind Beta-Interferone, Glatirameracetat, Natalizumab und Fingolimod. Dabei sind in der EU die beiden erstgenannten Substanzen der First-Line-Therapie, Natalizumab und Fingolimod hingegen der Second-Line oder der Therapieeskalation zuzuordnen. Teriflunomid, der aktive Metabolit des aus der Behandlung der rheumatoiden Arthritis bekannten Leflunomid, wurde im Herbst 2013 von der European Medicines Agency (EMA) zur Therapie der RRMS unter dem Handelsnamen Aubagio® zugelassen. Seit Kurzem ist auch der aus der Therapie der Leukämien bekannte Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab (Lemtrada®) für die Therapie der aktiven schubförmigen MS zugelassen. All diese Wirkstoffe wurden in randomisierten, kontrollierten Studien geprüft und haben hier ihre positive Wirkung bei der Behandlung der MS gezeigt. Dennoch sind besonders bei den langjährig etablierten Therapieformen (Beta-Interferone, Glatirameracetat) die Reduktion der Krankheitsaktivität und -progression nicht zufriedenstellend. Aufgrund der unangenehmen subkutanen oder intramuskulären

Abb. 1. Dimethylfumarat (DMF) und sein Metabolit Monomethylfumarat (MMF)

Applikation ist die Langzeit-Adhärenz der Patienten oft eingeschränkt. Bei den neueren und effizienteren Second-Line-Therapien zeigen sich als Kehrseite der verbesserten krankheitsbezogenen Wirkung auch potenziell schwerwiegendere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), was ebenfalls zur Limitierung der Anwendung dieser Therapien führt. Daher wird der weiterhin große Bedarf an neuen, vor allem oralen, MS-Arzneimitteln mit einerseits effizienter Wirkung in der Behandlung und andererseits akzeptablen UAW deutlich [2]. Dimethylfumarat scheint diesbezüglich eine vielversprechende Alternative darzustellen und soll deshalb im Folgenden näher beschrieben werden.

### **Pharmakologie**

#### **Pharmakokinetik**

Dimethylfumarat (DMF) stellt den Dimethylester der Fumarsäure, einer Dicarbonsäure, dar.

Im alkalischen Milieu des Darms wird DMF durch Esterasen rasch in seinen aktiven Metaboliten Monomethylfumarat (MMF) gespalten (Abb. 1). Gewebestudien an Darmmukosa zeigten, dass DMF die Darmwand nicht in signifikanten Konzentrationen überwinden kann. Kleine Mengen an DMF, die dennoch in den Pfortaderkreislauf eintreten, unterliegen einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber. Damit lässt sich erklären, warum nur der Hauptmetabolit MMF und nicht DMF im Plasma von Probanden nachzuweisen ist [24]. In vivo zeigt sich etwa 210 Minuten nach der Einnahme von Fumaderm® ein Spitzenspiegel von MMF von 11,2 µmol/l [35]. Nach vollständiger Resorption wird MMF schließlich durch Enzyme des Citratzyklus zu CO2 und Wasser abgebaut. MMF als primärer Hauptmetabolit interagiert mit peripheren Immunzellen und erreicht typischerweise Serum-Spitzenspiegel von etwa 20 µmol/l, erreicht aber auch in signifikanten Mengen das zentrale Nervensystem (ZNS). Die Halbwertszeit der Fumarsäureester beträgt in vivo etwa 90 Minuten. Nach Metabolisierung zu den Endmetaboliten CO<sub>2</sub> und Wasser werden diese abgeatmet bzw. über Urin und Fäzes ausgeschieden [24, 25, 31, 51].

#### **Pharmakodynamik**

#### Antioxidative Eigenschaften

Moderne Arzneimittel zur Behandlung der MS haben nicht nur eine Reduktion der Schubrate, sondern auch eine Prävention der Krankheitsprogression als Ziel. Da der Axonverlust bei der MS als Surrogatmarker für bleibende Behinderung angesehen wird, scheint es ein sinnvolles therapeutisches Ziel zu sein, besonders diesen axonalen Schaden zu verhindern. Oxidativer Stress scheint dabei einen nicht unerheblichen negativen Einfluss auf die Pathogenese der axonalen ZNS-Schädigung zu haben. Allgemein resultiert oxidativer Stress aus dem Verlust der Fähigkeit der Zellen, freie Radikale zu beseitigen oder durch Radikale entstandenen Schaden zu reparieren. Eine Störung des physiologischen Gleichgewichts der Redox-Systeme einer Zelle kann daher zu toxischen Wirkungen und Schädigung molekularer Zellstrukturen führen. Mehreren Substanzen wurden in den letzten Jahren antioxidative Effekte in der Behandlung der MS nachgesagt, bei den meisten konnte jedoch eine Wirksamkeit bei klinischer Anwendung nicht konklusiv nachgewiesen werden. Die Entdeckung eines antioxidativen, zellulären Signalwegs über den Transkriptionsfaktor "nuclear factor (erythroid-derived 2)-related factor" (Nrf2) hat jedoch das Interesse der MS-Forscher erneut geweckt. Nrf2 ist ein Redox-sensitiver Transkriptionsfaktor in Form eines Leucin-Zippers, der eine Domäne zur Interaktion mit dem zytoplasmatischen Protein "kelch-like ECHassociated protein" (KEAP-1) besitzt [14, 38, 39, 50]. Berücksichtigt man den großen Einfluss des oxidativen Stresses auf die Pathogenese der MS und die protektive Wirkung der Aktivierung dieses Nrf2-Signalwegs, so wird deutlich, dass eine pharmakologische Modulation eine interessante therapeutische Strategie darstellen kann. Zwar vermögen viele Substanzen die Aktivierung von Nrf2 bereits in vitro zu induzieren, die Nebenwirkungen dieser Stoffe sind jedoch oft noch nicht ausreichend bekannt, sodass eine klinische Anwendung zu diesem Zeitpunkt nicht empfohlen werden kann [1, 4, 5, 13, 18-22, 26, 33, 37, 40, 41, 44, 45, 47, 48, 53, 54].

Interessanterweise beeinflussen Fumarsäureester den Nrf2-Signalweg (Abb. 2). So führt DMF in vitro zur Stabilisierung von Nrf2, zur Aktivierung der von Nrf2-abhängigen Transkription und einer vermehrten Expression des Zielgens NADPH-Quinoline-Oxidoreduktase (NQO) 1. Außerdem wird der oben genannte Nrf2-Inhibitor KEAP-1 ebenfalls direkt beeinflusst, was zur protektiven Wirkung beitragen kann [23]. In Zellkulturen führt die Anwendung von Fumarsäureestern zu einem verbesserten Überleben von Neuronen und schützt Astrozyten vor oxidativem Stress.

Im MS-Modell der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) kann eine gesteigerte Nrf2-Expression im ZNS nach Therapie mit DMF nachgewiesen werden. DMF verbessert den Krankheitsverlauf der EAE und schützt gleichermaßen Myelin, Axone und Neuronen [23]. Im Rückenmark autopsierter, unbehandelter MS-Patienten fand sich eine erhöhte Expression von Nrf2, was möglicherweise eine natürliche, körpereigene Antwort auf vermehrten oxidativen Stress im Rahmen der MS darstellen könnte. Eine kürzlich veröffentlichte Studie unterstreicht zudem die potenziellen zyto- und neuroprotektiven Eigenschaften von DMF auf die zelluläre Widerstandsfähigkeit gegenüber oxidativer Schädigung in primären ZNS-Zellkulturen. Dieser Effekt verliert sich in Zellen, bei denen der Nrf2-Signalweg supprimiert wurde, was ein weiterer Hinweis auf eine Nrf2-Abhängigkeit der DMF-Wirksamkeit ist [40]. Zusammenfassend ist die Aktivierung des Nrf2-Signalwegs ein bedeutender Wirkungsmechanismus von Dimethylfumarat bei der Behandlung der MS, was allerdings nicht ausschließt, dass noch weitere, bislang noch unbekannte Mechanismen zur Wirkung dieser Substanz beitragen.

#### Immunologische Wirkungen

Die positiven Effekte von FAE bei der Behandlung der Psoriasis, bei der vorwiegend eine Th1- und Th17-T-Zell-abhängige Pathogenese angenommen wird, führten zu mehreren dermatologischen In-vitro-Studien, die die immunmodulatorische Aktivität dieser Substanzen untersuchten. Dort konnte nachgewiesen werden, dass FAE Zytokine, ähnlich wie sie von Th2-T-Zellen produziert werden, induzieren können. Diese Zytokine führen zur Apoptose aktivierter T-Zellen und regulieren die Expression der interzellulären Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM herunter [3, 32, 49]. Des Weiteren reduziert DMF in vivo über eine verminderte Superantigen-induzierte Expression von CD25, HLA-DR sowie CLA27 und 22 die Anzahl an mononukleären Zellen im peripheren Blut [36].

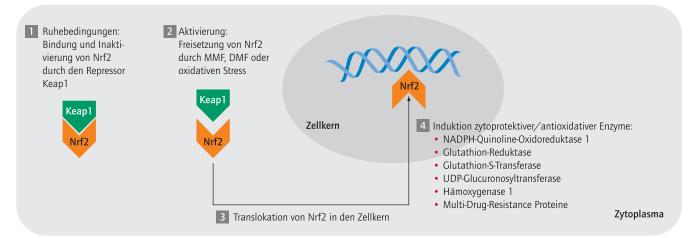


Abb. 2. Wirkung von Dimethylfumarat über Beeinflussung des Nrf2-Signalwegs.

Unter Ruhebedingungen ist Nrf2 mit dem degradierenden Repressorprotein Keap1 assoziiert. Oxidativer Stress ermöglicht Nrf2, seinen Keap1-vermittelten Abbau zu verringern, was eine Stabilisierung von Nrf2 bewirkt. Nrf2 kann in der Folge in den Zellkern translozieren und über Bindung an ARE verschiedene zytoprotektive Enzyme induzieren. DMF und MMF sind ebenfalls Aktivatoren des Nrf2-ARE-Signalwegs, z.B. über direkte Modifikation von Keap1. Eine weitere Nrf2-unabhängige Wirkung von DMF, die die inflammatorische Aktivität von Makrophagen hemmen kann, wird im Sinne eines dualen antiinflammatorischen und neuroprotektiven Wirkansatzes ebenfalls vermutet. Nrf2: nuclear-factor (erythroid-derived 2) related factor-2; Keap1: Kelch-like ECH associating protein 1; ARE: antioxidant responsive elements; MMF/DMF: Mono-/Dimethylfumarat

Generell kann DMF die Translokation des Transkriptionsfaktors NF-κB inhibieren, was in einer verringerten Expression proinflammatorischer Zytokine resultiert [8, 29]. Außerdem konnte bereits gezeigt werden, dass FAE einen wichtigen Einfluss auf dendritische Zellen ausüben [55]. Die meisten diesbezüglichen Daten stammen aus In-vitro-Versuchen, bei denen hohe FAE-Dosen appliziert wurden, die in vivo höchstwahrscheinlich nicht erreicht werden können. In diesen Studien konnten die Synthese proinflammatorischer Zytokine oder Signalwege inhibiert und zudem Immunzellpopulationen zur Apoptose gebracht werden [27].

Im MS-Modell der EAE supprimierte DMF in vivo vorwiegend die Infiltration von Makrophagen in das Rückenmark bei behandelten Tieren und auch die entzündliche Aktivität von Gliazellen wurde durch DMF abgeschwächt [41, 52]. Möglicherweise beeinflussen FAE zusätzliche Immunfunktionen, die auch eine Rolle für die Wirksamkeit in der MS-Therapie spielen. Derartige Mechanismen umfassen beispielsweise modulatorische Wirkungen auf Immunzellen durch Veränderung der Differenzierung dendritischer Zellen hin zu Typ-II-Zellen oder eine reduzierte ZNS-Infiltration durch Makrophagen [9].

#### Zwischenfazit

Angesichts der positiven Nrf2-abhängigen Wirkungen der Fumarsäurederivate in präklinischen Modellen der chronischen Neuroinflammation, Neurodegeneration und des toxischen oxidativen Stresses scheint Dimethylfumarat seinen klinischen Effekt über eine zumindest duale Wirkungsweise zu erzielen: Auf der einen Seite durch eine immunologische Komponente gegen Antigen-präsentierende Zellen (APC), auf der anderen Seite durch eine antioxidative Zellprotektion [10, 15, 23, 41].

#### Frühe klinische Studien

#### Erste Erfahrungen mit Fumaderm®

Die erste explorative Studie bezüglich des Einsatzes der Fumarate zur Behandlung der MS wurden vor über zehn Jahren von Neurologen aus Bochum und dem Dermatologen Prof. Altmeyer, der die systemische Therapie der Psoriasis mit Fumaderm® in Deutschland etablierte, initiiert. Es wurde eine kleine monozentrische, prospektive und Magnetresonanztomographie-(MRT-)basierte Open-Label-Studie mit Anwendung von Fumaderm® bei zehn Patienten mit hochaktiver RRMS ohne weitere Immuntherapie gestartet. Sechs Patienten beendeten die geplante Studiendauer von 70 Wochen. Als primärer Studienendpunkt wurde die Anzahl Gadolinium-(Gd-)aufnehmender Läsionen im ZNS gewählt. Unter Behandlung mit Fumaderm® wurde die Anzahl dieser Läsionen sowie deren Volumina signifikant reduziert [42]. Klinische Symptome blieben entweder stabil oder verbesserten sich während der Studie, was die MRT-Befunde weiter unterstrich. Aufgrund der sehr geringen Probandenzahl war allerdings nur eine limitierte Aussagekraft gegeben, die Ergebnisse dienten jedoch als Eckpfeiler für alle folgenden Studien.

#### **Phase-II-Studie**

2008 wurden von Kappos und Mitarbeitern die Ergebnisse einer Phase-IIb-Studie mit 257 Patienten mit RRMS veröffentlicht [17].

#### Studiendesign

Diese multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Plazebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie bestand aus einer 24-wöchigen Behandlungsphase mit BG-12 (120 mg 4-mal/Tag, 120 mg 3-mal/Tag oder 240 mg 3-mal/Tag) oder Plazebo per os gefolgt von einer abermals 24-wöchigen Dosis-verblindeten Extensionsphase, in der die BG-12-Gruppen ihre jeweilige Dosierung beibehielten und die Plazebo-Gruppe auf BG-12 240 mg 3-mal/Tag umgestellt wurde. Als primäre Endpunkte wurden hierbei die Anzahl und Volumina Gd-aufnehmender Läsionen gewählt. Die Anzahl neuer oder größenprogredienter T2-Läsionen, neue T1-Läsionen und die jährliche Schubrate dienten als sekundäre Endpunkte.

#### Studienergebnisse

Hatten Probanden 240 mg 3-mal/Tag erhalten, wurden neue Gd-aufnehmende Läsionen um 69%, die Anzahl neuer oder größenprogredienter T2-Läsionen um 48% sowie T1-hypointense Läsionen um 53% während der ersten 24 Wochen im Vergleich zu Plazebo reduziert. Keine neuen Läsionen zeigten sich unter der Therapie mit 240 mg BG-12 bei 63% der Patienten; unter Plazebo bei 26%. Hingegen erzielte man in beiden 120-mg-Gruppen keine signifikante Reduktion der Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen.

Während diese Ergebnisse sehr vielversprechend hinsichtlich der hohen Dosierung von 240 mg BG-12 3-mal/Tag waren und den Start zweier Phase-III-Studien unterstützten, wurde auch klar, dass eine mehrmalige Einnahme von Dimethylfumarat am Tag unabdingbar ist.

#### Weitere Analysen

Eine Subgruppenanalyse dieser Studie erbrachte interessante Resultate bezüglich Gd-aufnehmender Läsionen. So wurde eine stärkere Reduktion der Gd-Läsionen bei 3-mal/Tag mit BG-12 behandelten Patienten beobachtet, wenn sie einen anfänglichen Krankheitsschweregrad von 2,5 oder weniger auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) hatten (75% vs. 63% bei EDSS > 2,5). Daraus kann gefolgert werden, dass Dimethylfumarat anti-entzündliche Effekte besitzt, die zu einer Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke führen und deshalb gerade bei Patienten in frühen Stadien der MS, wo vorwiegend eine entzündliche Demyelinisierung beobachtet wird, gute Ergebnisse erzielt. In einer geschlechtsspezifischen Subgruppenanalyse stellte sich die Abnahme Gd-aufnehmender Läsionen mit 89% zu 38% bei weiblichen Patienten als effektiver als bei männlichen heraus [16].

Eine 3-mal tägliche Einnahme von BG-12 führte weiterhin zu verminderter Transformation Kontrastmittel aufnehmender Läsionen in T1-hypointense Läsionen (29% vs. 44% unter Plazebo). Das bedeutete eine relative Reduktion auf Läsionsebene von 34%. Histopathologische Studien konnten bereits nachweisen, dass bleibende T1-hypointense MRT-Läsionen ("black holes") von reduzierter Remyelinisierung und ausgeprägtem Gewebeschaden gekennzeichnet sind, wohingegen T2-hyperintense Läsionen eher auf Entzündung und Demyelinisierung hindeuten. Demzufolge kann diskutiert werden, dass Dimethylfumarat grundsätzlich Axon-protektiv wirkt und damit das Ausmaß an MRTmorphologischem axonalem Schaden begrenzt [28].

Unerwünschte Ereignisse in dieser Phase-II-Studie waren vorwiegend milder Natur mit Erhöhung der Leberwerte, gastrointestinalen Beschwerden und kutanem Flush als häufigsten Ereignissen.

#### **Phase-III-Studien: DEFINE**

BG-12 wurde in zwei Phase-III-Studien mit ähnlichem Studiendesign getestet, DEFINE und CONFIRM.

#### Studiendesign

Der primäre Endpunkt bei der DEFINE-Studie (Determination of the efficacy of oral fumarate in relapsing-remitting MS) war die Rate an Patienten, die einen Schub während der 2-jährigen Studiendauer erlitten (siehe Tab. 1) [11]. Weitere Endpunkte waren die jährliche Schubrate, der Zeitraum, bis eine definierte Behinderungsprogression erreicht war, sowie MRT-Bildgebungsbefunde. Diese MRT-Analysen beinhalteten die Anzahl Gd-aufnehmender Läsionen und neu aufgetretener oder größenprogredienter T2-Läsionen.

In der randomisierten, doppelt-verblindeten, Plazebokontrollierten Phase-III-Studie wurden insgesamt 1234 Patienten mit gesicherter RRMS eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1:1 einer oralen Therapie zugeordnet mit

- BG-12 240 mg 2-mal/Tag
- BG-12 240 mg 3-mal/Tag oder
- Plazebo

#### Studienergebnisse

952 Probanden (77%) beendeten die Studie über die geplante Dauer von zwei Jahren unter Therapie mit BG-12, was sich nur marginal von der Abschlussquote in der Plazebo-Gruppe (78%) unterschied. In beiden BG-12-Gruppen war die Abbrecherrate mit 31% in ähnlichem Bereich. 13% der Plazebo-behandelten MS-Patienten wechselten im Verlauf auf eine etablierte Therapieform, wohingegen nur 6% bei 2-mal täglicher und 5% bei 3-mal täglicher BG-12-Behandlung auf etablierte Arzneimittel wechselten, was zusammenfassend neben einer effektiven Therapie der MS mit BG-12 auch auf eine gute Verträglichkeit und Studien-Compliance bei den Probanden hinwies.

Die Anzahl an Patienten, die zumindest einen Schub während der Studie erlitten, war in beiden BG-12-Therapieregimen deutlich geringer als unter Plazebo. 27% bzw. 26% der Patienten unter 240 mg BG-12 2-mal/Tag bzw. 3-mal/Tag wiesen ein Schubereignis während der zwei Studienjahre auf, dazu im Vergleich 46% in der Plazebo-Gruppe. BG-12 verlängerte die Zeitspanne bis zu einem ersten Schub auf 87 (2-mal/Tag) bzw. 91 (3-mal/Tag) Wochen verglichen mit 38 Wochen ohne Behandlung. Die jährliche Schubrate reduzierte sich in beiden BG-12-Gruppen auf 0,17 (2-mal/ Tag) bzw. 0,19 (3-mal/Tag) signifikant gegen Plazebo (0,36). Damit zeigt sich eine relative Schubratenreduktion gegenüber Plazebo von 53% (3-mal/Tag) bzw. 48% (2-mal/Tag).

Der Anteil an Patienten mit Behinderungsprogression betrug unter BG-12 16% (2-mal/Tag) und 18% (3-mal/Tag), was einer relativen Risikoreduktion von 38% bzw. 34% entspricht.

Die klinischen Daten unterstützend, zeigte sich in MRT-Untersuchungen an einer repräsentativen Subgruppe von Studienteilnehmern unter BG-12 eine Reduktion der Anzahl neuer oder größenprogredienter T2-Läsionen nach zwei Jahren um 85% (2-mal/Tag) bzw. 74% (3-mal/Tag) sowie eine Reduktion der Gd-aufnehmenden Läsionen um 90% bzw. 73%. Ein Anteil von 93% der 2-mal/Tag mit BG-12 behandelten Probanden blieb nach zwei Jahren frei von Gd-aufnehmenden Läsionen, verglichen mit 62 % der mit Plazebo Behandelten.

#### Sicherheitsprofil

Im Gegensatz zur Behandlung der Psoriasis mit Fumaderm®, das normalerweise nur kurzfristig verabreicht wird, wurde BG-12 für die Langzeittherapie entwickelt. Um das Auftreten von UAW zu minimieren, sollte die neue Formulierung BG-12 die Verträglichkeit im Vergleich zu Fumaderm® erhöhen.

In der Studie DEFINE lag die durchschnittliche Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in allen drei Gruppen auf ähnlichem Niveau. Die Mehrheit davon war gering oder mild ausgeprägt. Vorwiegend in den ersten Wochen zeigten sich in den mit BG-12 behandelten Gruppen Flush sowie gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö, Bauchschmerzen und Erbrechen. Neben gastrointestinalen (GI) Symptomen erwiesen sich auch eine Proteinurie und Pruritus als leichtgradig vermehrt unter BG-12-Therapie. 2% (2-mal/Tag) bzw. 1% (3-mal/Tag) der Probanden in den BG-12-Gruppen beendeten die Studie vorzeitig aufgrund von Flush-Nebenwirkungen. 5% bzw. 6% der Probanden unter BG-12 schieden vorzeitig aus der Studie aufgrund gastrointestinaler Beschwerden aus. Die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war demgegenüber in allen Studiengruppen einschließlich Plazebo ähnlich. Obwohl die weißen Blutkörperchen im ersten Jahr im Vergleich zum Ausgangswert um 10% (2-mal/Tag) bzw. 28% (3mal/Tag) unter BG-12 abfielen, erhöhte sich dennoch nicht die Rate an Infektionen in den Therapiegruppen. Insgesamt blieben die Lymphozyten im Mittel immer noch im Normbereich. Eine Abnahme der weißen Blutkörperchen auf weniger als  $3 \times 10^9$ /l oder der Lymphozyten unter  $0.5 \times 10^9$ /l wurde bei 4% der Patienten beider BG-12-Gruppen, in der Plazebo-Gruppe bei weniger als 1% der Probanden beobachtet. Das Auftreten von Infektionen beschränkte sich auf Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfekte und grippale Infekte. Bei Patienten mit einer Lymphozytenzahl unter 0,5×10<sup>9</sup>/l wurden jedoch keine opportunistischen oder schweren Infektionen festgestellt. Die Inzidenz neuer Malignome lag in den BG-12-Gruppen bei unter 1% und damit auf dem Niveau der Plazebo-Gruppe. Eine Proteinurie konnte bei 8 bis 12% unter Therapie mit BG-12 und bei 8% der Probanden unter Plazebo nachgewiesen werden. Diese war jedoch zumeist nur mild ausgeprägt, stets rückläufig und führte nicht zum Therapieabbruch. Schon seit Zulassung von FAE in der Therapie der Psoriasis waren Leberenzymerhöhungen eine grundsätzlich mögli-

Tab. 1. Studienkriterien und Ergebnisse der BC	-12-Zulassungsstudie DEFINE [	11]								
DEFINE	Studienarm									
Parameter	Plazebo	BG-12 240 mg 2-mal/d p.o.	BG-12 240 mg 3-mal/d p.o.							
Einschlusskriterien	Alter 18 bis 55 Jahre RRMS EDSS 0,0 bis 5,0 ≥ 1 Schub in den letzten 12 M	onaten oder Gd <sup>+</sup> -Läsionen in den letzten 6	5 Wochen							
Ausschlusskriterien		e innerhalb von 50 Tagen vor Randomisie rvall nach immunmodulatorischen Vorthe								
Primärer Endpunkt	Anteil an Patienten mit Schub binnen 2 Jahren									
Sekundäre Endpunkte	Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen nach 2 Jahren Anzahl von Gd <sup>+</sup> -Läsionen nach 2 Jahren Behinderungsprogression binnen 2 Jahren Jährliche Schubrate									
Probanden [n]	408	410	416							
Alter [Jahre] (Mittelwert ± SD)	38,5 ± 9,1	38,1 ± 9,1	38,8 ± 8,8							
Weibliches Geschlecht	75%	72%	74%							
EDSS vor Studieneinschluss (Mittelwert ± SD)	2,48 ± 1,24	2,40 ± 1,29	2,36 ± 1,19							
Probanden mit medikamentösen MS-Vortherapien	42%	40%	40%							
Therapieabbruch während Studienzeit	35%	31 %	31 %							
Patienten mit MS-Schub binnen 2 Jahren Studiendauer	46%	27 %, Odds-Ratio vs. Plazebo (95%-KI): 0,42 (0,31–0,57)***	26 %, Odds-Ratio vs. Plazebo (95%-KI): 0,41 (0,30-0,56)***							
Zeitintervall bis zum ersten Schub [Wochen] (25%-Perzentile)	38	87	91							
Jährliche Schubrate (95%-KI)	0,36 (0,30-0,44)	0,17 (0,14-0,21)	0,19 (0,15-0,23)							
Relative Schubratenreduktion gegenüber Plazebo (95%-KI)	-	0,48 (0,37-0,61)***	0,53 (0,40-0,67)***							
Probanden mit Krankheitsprogression über 12 Wochen	27 %	16 %**	18%**							
Anzahl neuer oder größenprogredienter T2- hyperintenser MRT-Läsionen (95%-KI)	17,0 (12,9-22,4)	2,6 (2,0-3,5), Verhältnis T2-Läsionen BG-12 vs. Plazebo (95%-KI): 0,15 (0,10-0,23)***	4,4 (3,2–5,9), Verhältnis T2-Läsionen BG-12 vs. Plazebo (95%-KI): 0,26 (0,17–0,38)***							
Neue Gadolinium-aufnehmende T1-Läsionen im MRT (Mittelwert ± SD)	1,8 ± 4,2	0,1 ± 0,6, Odds-Ratio vs. Plazebo (95%-KI): 0,10 (0,05-0,22)***	0,5 ± 1,7, Odds-Ratio vs. Plazebo (95%-KI): 0,27 (0,15-0,46)***							
Auswahl der häufigsten unerwünschten Ereignisse	Flush 5 % Diarrhö 13 % Nausea 9 % Bauchschmerzen 5 % Proteinurie 8 %	Flush 38% Diarrhö 15% Nausea 13% Bauchschmerzen 11% Proteinurie 9%	Flush 32 % Diarrhö 19 % Nausea 13 % Bauchschmerzen 9 % Proteinurie 12 %							
Schwere unerwünschte Ereignisse	21 %	18%	16%							

p.o.: per os; s.c.: subkutan; RRMS: schubförmige multiple Sklerose; EDSS: Expanded disability status scale; Gd+: Gadolinium-aufnehmend; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall;

che UAW dieser Substanzen. Bei DEFINE zeigte sich ein Anstieg der Transaminasen über den dreifachen Normwert bei 6% unter BG-12, jedoch nur bei 3% unter Plazebo. Fälle von Leberversagen oder nachhaltigen Leberzellschäden wurden nicht berichtet.

#### **Phase-III-Studie: CONFIRM**

Die Wirkungen und unerwünschten Wirkungen von BG-12 wurden neben DEFINE auch in einer zweiten Phase-III-Studie mit ähnlichem Design untersucht (siehe Tab. 2).

#### Studiendesign

Die sogenannte CONFIRM-Studie (Comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting MS) war eine doppeltverblindete, Plazebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in der 1413 Patienten mit RRMS eingeschlossen wurden und

<sup>\*</sup> p<0,05; \*\* 0,01≥p>0,001; \*\*\* p<0,001

randomisiert in einem 1:1:1:1-Verhältnis den vier Studiengruppen für eine Studiendauer von 96 Wochen zugeteilt wurden [7]:

- BG-12 in einer oralen Dosierung von 240 mg 2-mal/Tag
- BG-12 in einer oralen Dosierung von 240 mg 3-mal/Tag
- Glatirameracetat s.c. 20 mg 1-mal/Tag

#### Studienergebnisse

Die jährliche Schubfrequenz als primärer Endpunkt war in beiden BG-12-Gruppen nach zwei Jahren mit 0,22 bzw. 0,20 signifikant gegenüber Plazebo mit 0,40 reduziert. Damit wurde eine relative Schubratenreduktion verglichen mit Plazebo von 44% (2-mal/Tag) bzw. 51% (3-mal/Tag) erreicht. Glatirameracetat als aktive Vergleichssubstanz reduzierte die relative jährliche Schubrate dagegen um nur 29%. Die Behinderungsprogression wurde allerdings weder in den beiden BG-12-Gruppen noch in der Glatirameracetat-Population signifikant im Vergleich zur Scheinbehandlung verringert. Dieses Ergebnis war unerwartet, hatte sich doch bei den MRT-basierten Analysen aller bisherigen Phase-II- und -III-Studien eine signifikante Reduktion von hypointensen T1-Läsionen als Hinweis auf eine potenzielle Gewebeprotektion von Dimethylfumarat gezeigt. Möglicherweise hat die längere Rekrutierungszeit und heterogenere EDSS-Verteilung als in der DEFINE-Studie zu diesem Ergebnis beigetragen.

Wenn man andere sekundäre MRT-Endpunkte betrachtet, haben beide BG-12-Formulierungen und Glatirameracetat das Auftreten Gd-aufnehmender Läsionen im Vergleich zu Plazebo um 74% (2-mal/Tag) bzw. 65% (3-mal/Tag) und 61% reduziert. Die durchschnittliche Anzahl neuer oder größenprogredienter hyperintenser T2-Läsionen wurde ebenfalls um 71% bzw. 73% und 54% in den drei Gruppen gesenkt, ebenso die Zahl neuer T1-hypointenser Läsionen. Der Anteil der Patienten, die frei von neuen oder größenprogredienten T2-Läsionen blieben, war nach zwei Jahren unter BG-12 2-mal/Tag (27%), 3-mal/Tag (31%) und Glatirameracetat (24%) höher als unter Plazebo (12%). Ähnliches wurde bei dem Anteil der Patienten, die frei von neuen T1-Läsionen blieben (39% bzw. 44% vs. 34% vs. 21%) beobachtet.

#### Sicherheitsprofil

Unerwünschte Ereignisse traten allgemein häufiger in den BG-12-Gruppen auf, insbesondere Flush, Erytheme und gastrointestinale Beschwerden. Letztere beinhalteten vorwiegend Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Blähungen. Die Inzidenz eines Flush lag bei 31% unter BG-12 2-mal/Tag und 24% 3-mal/Tag gegenüber 4% unter Plazebo und 2% unter Glatirameracetat. Diese Nebenwirkung führte zu einem Therapieabbruch bei 2% der Teilnehmer mit BG-12 3-mal/Tag und 4% in der 2-mal/Tag-Gruppe. GI-Beschwerden traten dosisabhängig bei 41% unter BG-12 3-mal/Tag und 36% 2-mal/Tag auf und waren damit deutlich häufiger als unter Plazebo (26%) und Glatirameracetat (15%). Flush und GI-Beschwerden traten vor allem im ersten Monat der BG-12-Therapie auf. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren in allen Gruppen auf gleichem Level von 10 bis 12 %. Abbrüche, die von neuen MS-Schüben abhingen, waren unter Plazebo (5%) häufiger

als unter BG-12 3-mal/Tag (<1%), 2-mal/Tag (2%) und Glatirameracetat (2%). Neben neuen MS-Schüben, die den Großteil der schweren unerwünschten Ereignisse darstellten, traten andere arzneimittelbezogene schwere unerwünschte Ereignisse nur selten auf (jeweils bei maximal zwei Probanden pro Kohorte). Maligne Neoplasien wurden in den BG-12-Gruppen nicht beobachtet. Kardiovaskuläre, hepatische oder renale Nebenwirkungen ereigneten sich gleich häufig in den verschiedenen Studiengruppen. Auch über die dreifache Norm erhöhte Transaminasen im Serum wurden auf gleichem Niveau in allen Populationen berichtet. Die Leukozytenzahl im ersten Studienjahr sank um 11% (Lymphozyten 28%) unter BG-12 2-mal/Tag und 12% (Lymphozyten 32%) 3-mal/Tag. Leukozytenzahlen unter 3,0×10<sup>9</sup>/l wurden bei 2-mal täglicher Gabe bei 10% (bei 3-mal täglicher BG-12-Gabe bei 7%) der Probanden festgestellt, Lymphozytenwerte unter 0,5×10<sup>9</sup>/l bei 5%, respektive 4%. Nur ein BG-12-Patient brach die Studie aufgrund eines ausgeprägten Leukozytennadirs ab.

#### **Bewertung**

Nachdem Fingolimod mit seinem großen Vorteil der oralen Einnahme zur Behandlung der multiplen Sklerose vor einigen Jahren zugelassen wurde, ist die Nachfrage und damit der Bedarf an weiteren oral zu applizierenden Substanzen stark gestiegen. Die Zulassung von Dimethylfumarat bereichert demzufolge das therapeutische Spektrum weiter. Dabei ist nach aktueller Studienlage eine Dosierung von 240 mg 2-mal/Tag für eine optimale Wirkung ausreichend. In den klinischen Studien bedeutete dies die Einnahme von 2-mal 2 Tabletten à 120 mg Dimethylfumarat pro Tag. Dies wird im Alltag durch die Formulierung der Tabletten zu je einer Tablette morgens und abends à 240 mg weiter vereinfacht werden. Um anfängliche gastrointestinale Nebenwirkungen abzuschwächen, wird eine Anfangsdosierung von 2-mal 120 mg empfohlen. Wie bei der dermatologischen Anwendung beschrieben, könnte eine etwas verlängerte Eindosierungszeit zu einer verbesserten Verträglichkeit beitragen.

#### Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Dimethylfumarat bei der Behandlung der RRMS wurde in zwei unabhängigen großen Phase-III-Studien bestätigt. In der Studie DEFINE, die über 1200 Probanden umfasste, reduzierten 240 mg BG-12 2-mal/Tag die Anzahl der Patienten, die nach zwei Jahren einen Schub erlitten um 42% und verringerte die jährliche Schubrate um 48% gegenüber Plazebo. Die zweite Studie, CONFIRM, bestätigte dies mit vergleichbaren Ergebnissen einer jährlichen relativen Schubratenreduktion von 44%. Auch wenn bereits veröffentlichte Studien über seit Längerem eingesetzte Immunmodulatoren nicht direkt mit den Ergebnissen aus DEFINE und CONFIRM verglichen werden dürfen, so deuten die Resultate doch auf eine sehr gute Wirksamkeit von Dimethylfumarat in der First-Line-Therapie der RRMS hin. CONFIRM wurde zwar nicht dafür ausgerichtet, eine Überlegenheit oder Nichtunterlegenheit von Dimethylfumarat gegenüber Glatirameracetat nachzuweisen, aber es konnte gezeigt werden, dass Dimethylfumarat die jährliche Schubrate und die Zahl neuer oder größenpro-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

CONFIRM	Studienarm										
Parameter	Plazebo	BG-12 240 mg 2-mal/d (p.o.)	BG-12 240 mg 3-mal/d (p.o.)	Glatirameracetat 20 mg 1-mal/d (s.c).							
Einschlusskriterien	Alter 18 bis 55 Jahre RRMS EDSS 0,0 bis 5,0 ≥ 1 Schub in den letzten	12 Monaten oder Gd <sup>+</sup> -Läsionen ir	n den letzten 6 Wochen								
Ausschlusskriterien	Progrediente MS-Verlaufs Schub oder Glucocorticoi	Vortherapie mit Glatirameracetat Progrediente MS-Verlaufsform Schub oder Glucocorticoid-Gabe innerhalb von 50 Tagen vor Randomisierung Unzureichendes Auswaschintervall nach immunmodulatorischen Vortherapien									
Primärer Endpunkt	Absolute Schubratenredu	ktion									
Sekundäre Endpunkte	Anzahl neuer oder sich neu vergrößernder T2-Läsionen Anzahl neuer T1-Läsionen Anteil Patienten mit Schub nach 2 Jahren Behinderungsprogression (bestätigt nach 12 Wochen)										
Tertiäre Endpunkte	Gd <sup>+</sup> -Läsionen Lebensqualität Vergleich Nutzen/Risiko	für BG-12 versus Plazebo									
Probanden [n]	363	359	345	350							
Alter [Jahre] (Mittelwert ± SD)	36,9 <b>±</b> 9,2	37,8 ± 9,4	37,8 ± 9,4	36,7 <b>±</b> 9,1							
Weibliches Geschlecht	69%	68%	72%	71 %							
EDSS vor Studieneinschluss Mittelwert ± SD)	2,6 ± 1,2	2,6 ± 1,2	2,5 ± 1,2	2,6 ± 1,2							
Probanden mit medikamentösen MS-Vortherapien	31 %	28%	29%	29%							
Гherapieabbruch während Studienzeit	36%	30%	28%	25%							
Patienten mit MS-Schub binnen 2 Jahren Studiendauer	41 %	29 %, Hazard-Ratio vs. Plazebo (95%-KI): 0,66 (0,51-0,86)**	24%, Hazard-Ratio vs. Plazebo (95%-KI): 0,55 (0,42-0,73)***	32 %, Hazard-Ratio vs. Plazebo (95%-KI): 0,71 (0,55–0,92)							
Zeitintervall bis zum ersten Schub (Wochen) (25%-Perzentile)	30	72	NA (>96 Wochen)	57							
lährliche Schubrate (95%-KI)	0,40 (0,33-0,49)	0,22 (0,18-0,28)***	0,20 (0,16-0,25)***	0,29 (0,23-0,35)*							
Relative Schubratenreduktion gegen- über Plazebo (95%-KI)	-	0,44 (0,26-0,58)***	0,51 (0,34-0,63)***	0,29 (0,07-0,45)*							
Probanden mit Krankheitsprogression über 12 Wochen	17 %	13 %	13 %	16%							
Anzahl neuer oder größenprogredien- ter T2-hyperintenser MRT-Läsionen (95%-KI)	17,4 (13,5-22,4)	5,1 (3,9-6,6), Verhältnis T2-Läsionen BG-12 vs. Plazebo (95%-KI): 0,29 (0,21-0,41)***	4,7 (3,6-6,2), Verhältnis T2-Läsionen BG-12 vs. Plazebo (95%-KI): 0,27 (0,20-0,38)***	8,0 (6,3–10,2) Verhältnis T2-Läsionen GA vs. Plazebo (95%-KI): 0,46 (0,33–0,63)***							
Anzahl neuer T1-hypointenser MRT- Läsionen (95%-KI)	7,0 (5,3-9,2)	3,0 (2,3-4,0), Verhältnis T1-Läsionen BG-12 vs. Plazebo (95%-KI): 0,43 (0,30-0,61)***	2,4 (1,8-3,2), Verhältnis T1-Läsionen BG-12 vs. Plazebo (95%-KI): 0,35 (0,24-0,49)***	4,1 (3,2-5,3), Verhältnis T1-Läsionen GA vs. Plazebo (95%-KI): 0,59 (0,42-0,82)***							
Neue Gadolinium-aufneh- mende T1-Läsionen im MRT (Mittelwert ± SD)	2,0 ± 5,6	0,5 ± 1,7 Odds-Ratio (OR) vs. Plazebo (95%-KI): 0,26 (0,15-0,46)***	0,4 ± 1,2 Odds-Ratio (OR) vs. Plazebo (95%-KI): 0,35 (0,20-0,59)***	0,7 ± 1,8 Odds-Ratio (OR) vs. Plazebo (95%-KI): 0,39 (0,24-0,65)***							
Auswahl der häufigsten unerwünschten Ereignisse	Flush 4% Diarrhö 8% Nausea 8% Bauchschmerzen 5% Proteinurie 7%	Flush 31 % Diarrhö 13 % Nausea 11 % Bauchschmerzen 10 % Proteinurie 8 %	Flush 24 % Diarrhö 15 % Nausea 15 % Bauchschmerzen 10 % Proteinurie 10 %	Flush 2 % Diarrhö 4 % Nausea 4 % Bauchschmerzen 1 % Proteinurie 9 %							

p.o.: per os; s.c.: subkutan; RRMS: schubförmige multiple Sklerose; EDSS = Expanded disability status scale; Gd+ = Gadolinium-aufnehmend; SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall; NA = nicht bestimmbar; \* p<0.05; \*\*  $0.01 \ge p>0.001$ ; \*\*\* p<0.001



gredienter hyperintenser T2-Läsionen im MRT tendenziell stärker reduziert als Glatirameracetat.

#### Sicherheitsprofil

Während die Erwartungen an Dimethylfumarat ob der guten klinischen Wirkung steigen, so dürfen auch die UAW nicht außer Acht gelassen werden - auch wenn diese meist nicht schwer ausgeprägt waren. Flush und vor allem gastrointestinale Unverträglichkeiten waren dabei in den Studien die häufigsten UAW. Vor allem Letztere könnten besonders in der frühen Therapiephase zu einer eingeschränkten Adhärenz mit dem Risiko eines Therapie-Abbruchs führen. In dermatologischen Studien konnte gezeigt werden, dass ein Flush unter anderem durch eine Aktivierung des G-Proteingekoppelten Rezeptors "Hydroxy-Carbonsäure-Rezeptor 2" (HCA2, GPR109A) in epidermalen Zellen zu Stande kommt. Dadurch wird über COX-1 und COX-2 das Prostaglandin-System in Keratinozyten aktiviert [12]. Daher scheint eine Therapie mit ASS als COX-Hemmer ein möglicher Behandlungsansatz zu sein, um diese Nebenwirkung zu mildern. Ähnliches könnte für Antihistaminika gelten.

Unter Tecfidera® wurden in den bisherigen Studien keine opportunistischen Infektionen berichtet. Jedoch ist zu erwähnen, dass unter Fumaderm® oder Dimethylfumarat in Eigenrezeptur kürzlich fünf Fälle der mit dem JC-Virus assoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), berichtet wurden. Diese Einzelfälle wiesen jedoch schon im Vorfeld des Therapiebeginns mit Fumarsäurederivaten Stigmata einer vorbestehenden Beeinträchtigung des Immunsystems (Neoplasie, Sarkoidose bei Psoriasis, Vorbehandlung mit Efalizumab, Nichteinhalten der Empfehlungen in der Fachinformation und Fortführen der Einnahme von Fumaderm® trotz deutlicher Lymphopenie) auf [6, 46]. Die Erfahrung von über 200 000 Patientenjahren aus der Behandlung der Psoriasis mit Fumaderm® weist ansonsten auf ein sehr günstiges Risikoprofil hin, wenn die Substanz korrekt angewendet und die Patienten regelmäßig kontrolliert werden. Zusätzlich ist zu bemerken, dass Dimethylfumarat eine eindeutig von Fumaderm® distinkte chemische Verbindung ist, sodass Wirksamkeit und Sicherheitsprofil beider Substanzen entsprechend der CHMP-Einschätzung als neue aktive Substanz getrennt zu sehen sind. Die Überwachung einer potenziellen Lymphopenie unter Dimethylfumarat beinhaltet in den USA und der EU die Kontrolle des (großen) Blutbilds alle sechs Monate. Im Sinne eines optimalen Sicherheitsmonitorings erscheint es verantwortungsvoll, wenn die deutschen Empfehlungen des KKNMS initial kürzere Intervalle von sechs bis acht Wochen für Blutbildkontrollen anraten.

#### **Praxis**

Zu berücksichtigen ist auch, dass die mehrmals tägliche Einnahme von Dimethylfumarat die Adhärenz der Patienten einschränken könnte. Vor allem die unangenehmen gastrointestinalen Nebenwirkungen könnten dazu beitragen, dass Patienten zum Teil eigenmächtig langfristig nur eine Dosis pro Tag einnehmen, um die Unverträglichkeit zu vermeiden. Das kann zu einem Therapieversagen führen, denn in allen bisherigen Studien wurde die Notwendigkeit einer mehrmaligen Einnahme täglich für eine ausreichende Wirkung von Dimethylfumarat beschrieben. Trotzdem braucht Dimethylfumarat den Vergleich mit anderen etablierten Substanzen in der MS-Therapie nicht zu scheuen. Möglicherweise besitzt es Vorteile bezüglich der Langzeitanwendung aufgrund eines neuen Wirkungsmechanismus. Es wird interessant sein zu beobachten, wie sich Dimethylfumarat nach der lange erwarteten Einführung auf dem europäischen Markt in den nächsten Jahren in der Reihe der MS-Therapeutika positionieren wird.

#### **Ausblick**

In naher Zukunft kann Dimethylfumarat einen wichtigen Bestandteil in der Basistherapie der RRMS darstellen. Weitere Studien zur Anwendung der Substanz bei Behandlung der progressiven MS-Formen sind wünschenswert, da hier degenerative Prozesse vermutlich noch stärker zur Pathogenese beitragen. Damit könnte auch klinisch eine zytoprotektive Wirkung nachgewiesen werden, die sich experimentell andeutet. Auch neurodegenerative Erkrankungen wie die amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Morbus Huntington und Morbus Parkinson könnten vielversprechende neuroprotektive Einsatzgebiete für Dimethylfumarat werden. Zusammenfassend scheinen die klinischen Einsatzmöglichkeiten von Dimethylfumarat also vielfältig zu sein, zunächst wird aber das Spektrum der RRMS-Therapie dadurch bereichert.

#### Fumaric acid - a new option in oral therapy of multiple sclerosis

Since February 2014, the derivate of the fumaric acid dimethyl fumarate (clinical trial substance BG-12; tradename Tecfidera®) is available in Germany for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) after successful completion of two global phase III trials (CONFIRM and DE-FINE). Following the findings, the optimal dimethyl fumarate dosage for the treatment of RRMS is 240 mg twice daily. DEFINE and CONFIRM showed a relative reduction of annual relapse rates as compared to placebo of 53and 44% at the approved dosages, respectively. Furthermore, progression of disability was significantly ameliorated under therapy with dimethyl fumarate with a relative risk reduction of 38% as shown in the DEFINE trial. Administration of dimethyl fumarate was generally well-tolerated and safe without any severe side effects. Flushing and gastrointestinal events, including diarrhea, nausea and upper abdominal pain, were most common adverse events, which were seen particularly in the early phases of treatment. At present, after the introduction of dimethyl fumarate into the European market, its future positioning among current MS treatment regimens is awaited with great interest.

Key words: Dimethyl fumarate, BG-12, multiple sclerosis, immunomodulation, neuroprotection

#### Interessenkonflikterklärung

RL gibt an, Honorare/Unterstützung erhalten zu haben von Bayer, Biogen, Genzyme, Merck Serono, Novartis und Teva.

KH gibt an, Honorare erhalten zu haben von Novartis und Westermeyer

#### Literatur

- 1. Chen PC, Vargas MR, Pani AK, Smeyne RJ, et al. Nrf2-mediated neuroprotection in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: Critical role for the astrocyte. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:2933-8.
- 2. Cohen BA, Rieckmann P. Emerging oral therapies for multiple sclerosis. Int J Clin Pract 2007;61:1922-30.
- 3. de Jong R, Bezemer AC, Zomerdijk TP, van de Pouw-Kraan T, et al. Selective stimulation of T-helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethylfumarate. Eur J Immunol 1996;26:2067-74.
- Duffy S, So A, Murphy TH. Activation of endogenous antioxidant defenses in neuronal cells prevents free radical-mediated damage. I Neurochem 1998:71:69-77.

- 5. Ellrichmann G, Petrasch-Parwez E, Lee DH, Reick C, et al. Efficacy of fumaric acid esters in the R6/2 and YAC128 models of Huntington's disease. PLoS One 2011;6:e16172.
- Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. N Engl J Med 2013;368:1657-8.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1087-97.
- Gerdes S, Shakery K, Mrowietz U. Dimethylfumarate inhibits nuclear binding of nuclear factor kappaB but not of nuclear factor of activated T cells and CCAAT/enhancer binding protein beta in activated human T cells. Br J Dermatol 2007;156:838-42.
- Ghoreschi K, Bruck J, Kellerer C, Deng C, et al. Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. J Exp Med 2011;208:2291-303.
- 10. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. J Neurol 2004;251:261-8.
- 11. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2012 367:1098-1107.
- 12. Hanson J, Gille A, Offermanns S. Role of HCA(2) (GPR109A) in nicotinic acid and fumaric acid ester-induced effects on the skin. Pharmacol Ther 2012:136:1-7.
- 13. Hubbs AF, Benkovic SA, Miller DB, O'Callaghan JP, et al. Vascular leukoencephalopathy with widespread astrogliosis in mice lacking transcription factor Nrf2. Am J Pathol 2007;170:2068-76.
- 14. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. Genes Dev 1999;13:76-86.
- 15. Johnson DA, Amirahmadi S, Ward C, Fabry Z, et al. The absence of the pro-antioxidant transcription factor Nrf2 exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis. Toxicol Sci 2010;114:237-46.
- 16. Kappos L, Gold R, Miller DH, MacManus DG, et al. Effect of BG-12 on contrast-enhanced lesions in patients with relapsing - remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study. Mult Scler 2012:18:314-21.
- 17. Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. Lancet 2008:372:1463-72.
- 18. Khodagholi F, Eftekharzadeh B, Maghsoudi N, Rezaei PF, Chitosan prevents oxidative stress-induced amyloid beta formation and cytotoxicity in NT2 neurons: involvement of transcription factors Nrf2 and NFkappaB. Mol Cell Biochem 2010;337:39-51.
- 19. Kim YS, Podder B, Song HY. Cytoprotective effect of alpha-lipoic acid on paraguat-exposed human bronchial epithelial cells via activation of nuclear factor erythroid related factor-2 pathway. Biol Pharm Bull 2013;36:802-11.
- 20. Kraft AD, Johnson DA, Johnson JA. Nuclear factor E2-related factor 2-dependent antioxidant response element activation by tert-butylhydroguinone and sulforaphane occurring preferentially in astrocytes conditions neurons against oxidative insult. J Neurosci 2004;24:1101-12.
- 21. Lee JM, Calkins MJ, Chan K, Kan YW, et al. Identification of the NF-E2related factor-2-dependent genes conferring protection against oxidative stress in primary cortical astrocytes using oligonucleotide microarray analysis. I Biol Chem 2003:278:12029–38.
- 22. Lewerenz J, Albrecht P, Tien ML, Henke N, et al. Induction of Nrf2 and xCT are involved in the action of the neuroprotective antibiotic ceftriaxone in vitro. J Neurochem 2009;111:332-43.
- 23. Linker RA, Lee DH, Ryan S, van Dam AM, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. Brain 2011;134:678-92
- 24. Litjens NH, Burggraaf J, van Strijen E, van Gulpen C, et al. Pharmacokinetics of oral fumarates in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2004:58:429-32.
- 25. Litjens NH, van Strijen E, van Gulpen C, Mattie H, et al. In vitro pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters. BMC Pharmacol
- 26. Liu Y, Kern JT, Walker JR, Johnson JA, et al. A genomic screen for activators of the antioxidant response element. Proc Natl Acad Sci U S A 2007:104:5205-10.
- 27. Loewe R, Holnthoner W, Groger M, Pillinger M, et al. Dimethylfumarate inhibits TNF-induced nuclear entry of NF-kappa B/p65 in human endothelial cells. I Immunol 2002:168:4781-7.
- 28. MacManus DG, Miller DH, Kappos L, Gold R, et al. BG-12 reduces evolution of new enhancing lesions to T1-hypointense lesions in patients with multiple sclerosis. J Neurol 2011;258:449-56.
- 29. Mrowietz U, Asadullah K. Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. Trends Mol Med 2005;11:43-8.

- 30. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, et al. German S3guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res 2012;304:87-113.
- 31. Nibbering PH, Thio B, Zomerdijk TP, Bezemer AC, et al. Effects of monomethylfumarate on human granulocytes. J Invest Dermatol 1993;101:37-42.
- 32. Ockenfels HM, Schultewolter T, Ockenfels G, Funk R, et al. The antipsoriatic agent dimethylfumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and inhibits cytokines of the psoriatic cytokine network. Br J Dermatol 1998;139:390-5.
- 33. Rachakonda G, Xiong Y, Sekhar KR, Stamer SL, et al. Covalent modification at Cvs151 dissociates the electrophile sensor Keap1 from the ubiquitin ligase CUL3. Chem Res Toxicol 2008:21:705-10.
- 34. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, et al. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis - a retrospective study (FUTURE). J Dtsch Dermatol Ges 2009;7:603-11.
- 35. Rostami-Yazdi M. Clement B. Mrowietz U. Pharmacokinetics of antipsoriatic fumaric acid esters in psoriasis patients. Arch Dermatol Res 2010:302:531-8.
- 36. Rubant SA, Ludwig RJ, Diehl S, Hardt K, et al. Dimethylfumarate reduces leukocyte rolling in vivo through modulation of adhesion molecule expression. I Invest Dermatol 2008;128:326-31.
- 37. Sasaki S, Tozawa T, Sugamoto K, Matsushita Y, et al. A novel di terpene para-hydroquinone compound derived from cryptoquinone protects neuronal cells against oxidative stress and activates the Nrf2/ARE pathway. Neurosci Lett 2013;548:132-6.
- 38. Satoh T, Harada N, Hosova T, Tohyama K, et al. Keap1/Nrf2 system regulates neuronal survival as revealed through study of keap1 gene-knockout mice. Biochem Biophys Res Commun 2009;380:298-302.
- 39. Satoh T, Okamoto SI, Cui J, Watanabe Y, et al. Activation of the Keap1/ Nrf2 pathway for neuroprotection by electrophilic [correction of electrophillic phase II inducers. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103;768-73.
- 40. Scannevin RH, Chollate S, Jung MY, Shackett M, et al. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. J Pharmacol Exp Ther 2012;341:274-84.
- 41. Schilling S, Goelz S, Linker R, Luehder F, et al. Fumaric acid esters are effective in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and  $suppress\ macrophage\ infiltration.\ Clin\ Exp\ Immunol\ 2006;145:101-7.$
- 42. Schimrigk S, Brune N, Hellwig K, Lukas C, et al. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baselinecontrolled pilot study. Eur J Neurol 2006;13:604-10.
- 43. Schweckendiek W. [Treatment of psoriasis vulgaris]. Med Monatsschr 1959;13:103-4.
- 44. Stewart D, Killeen E, Naquin R, Alam S, et al. Degradation of transcription factor Nrf2 via the ubiquitin-proteasome pathway and stabilization by cadmium. I Biol Chem 2003;278:2396-402.
- 45. Su JY, Duffy S, Murphy TH. Reduction of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-evoked, intracellular calcium increases in the rat N18-RE-105 neuronal cell line by pretreatment with an electrophilic antioxidant inducer. Neurosci Lett 1999;273:109-12.
- 46. Sweetser MT, Dawson KT, Bozic C, Case reports of PML in patients treated for psoriasis. N Engl J Med 2013;369:1082.
- 47. Tabrizi SJ, Workman J, Hart PE, Mangiarini L, et al. Mitochondrial dysfunction and free radical damage in the Huntington R6/2 transgenic mouse. Ann Neurol 2000:47:80-6.
- 48. Thiessen A, Schmidt MM, Dringen R. Fumaric acid dialkyl esters deprive cultured rat oligodendroglial cells of glutathione and upregulate the expression of heme oxygenase 1. Neurosci Lett 2010;475:56-60.
- 49. Vandermeeren M, Janssens S, Borgers M, Geysen J. Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced E-selectin, VCAM-1, and ICAM-1 expression in human endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 1997:234:19-23.
- 50. Wakabayashi N, Itoh K, Wakabayashi J, Motohashi H, et al. Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation. Nat Genet 2003:35:238-45.
- 51. Werdenberg D, Joshi R, Wolffram S, Merkle HP, et al. Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters. Biopharm Drug Dispos 2003;24:259-73.
- 52. Wilms H, Sievers J, Rickert U, Rostami-Yazdi M, et al. Dimethylfumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 in an in-vitro model of brain inflammation. J Neuroinflammation 2010;7:30.
- 53. Yang L, Calingasan NY, Thomas B, Chaturvedi RK, et al. Neuroprotective effects of the triterpenoid, CDDO methyl amide, a potent inducer of Nrf2-mediated transcription. PLoS One 2009;4:e5757.
- 54. Yu M, Xu M, Liu Y, Yang W, et al. Nrf2/ARE is the potential pathway to protect Sprague-Dawley rats against oxidative stress induced by quinocetone. Regul Toxicol Pharmacol 2013;66:279-85.

### **Alemtuzumab**

### Neue Optionen in der Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose

Volker Limmroth, Barbara Eichhorst, Christina Limmroth, Köln, und Hans-Peter Hartung, Düsseldorf

Alemtuzumab, ein monoklonaler Antikörper gegen CD52, ist jüngst von der EMA (European medicines agency) zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose zugelassen worden. In den Phase-III-Studien war die Substanz hochwirksam, zeigte aber auch ein komplexes Nebenwirkungsprofil, das ein langfristiges und umfangreiches Monitoring erfordert. Anders als erwartet erfolgte die Zulassung auch mit der Möglichkeit einer Erstlinientherapie, sodass Alemtuzumab auch zu Beginn der Erkrankung eingesetzt werden könnte. Die intravenöse Gabe sowie das komplexe Management potenzieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen machen die Nutzung in der neurologischen Praxis jedoch unattraktiv. Der zukünftige Stellenwert der Substanz in der MS-Therapie wird sich daher erst in den nächsten Monaten zeigen.

Arzneimitteltherapie 2014;32:56-62.

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1kappa-Antikörper, der an CD52 bindet, ein Epitop, das auf T- und B-Lymphozyten, natürlichen Killer-Zellen sowie den meisten Monozyten, jedoch nicht auf hämatopoetischen Precursor-Zellen exprimiert wird. Die genaue Funktion von CD52 ist nicht abschließend geklärt, aber es spielt wahrscheinlich eine Rolle bei der Kostimulation von T-Zellen und deren Migration. Die Behandlung mit Alemtuzumab führt zu einer raschen Reduktion aller CD52-exprimierenden Zellen durch eine Antikörper-vermittelte zelluläre Toxizität. Die Rekonstitution der betroffenen Zellkompartimente braucht je nach verwendeter Dosis mehrere, oft viele Monate, so für Monozyten und B-Zellen etwa drei, für CD8+-T-Zellen bis zu 30 Monate und für CD4+-T-Zellen unter Umständen noch länger. Alemtuzumab erzielt daher therapeutische Effekte, wo die Reduktion von T- und B-Zellen aufgrund des pathophysiologischen Mechanismus sinnvoll ist. Seit Anfang der Neunzigerjahre wurde Alemtuzumab neben der Therapie von Leukämien und der rheumatoiden Arthritis auch in der Behandlung der multiplen Sklerose untersucht und erwies sich insbesondere in der Therapie der schubförmigen Verlaufsform als hochwirksam, wenn auch mit einem komplexen Nebenwirkungsprofil. Seit Oktober 2013 ist Alemtuzumab (Lemtrada®) in der EU zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) zugelassen. Aufgrund seines Nebenwirkungsprofils erfordert die Behandlung mit Alemtuzumab eine spezifische Begleitmedikation sowie ein spezielles Langzeitmonitoring. Zur Reduktion von Nebenwirkungen sollten weitere Applikationswege wie die subkutane Gabe, die für onkologische Indikationen bereits erfolgreich eingesetzt wird, untersucht werden.

#### **Die Entwicklung von Alemtuzumab**

Schon 1983 berichtete die Arbeitsgruppe um den britischen Pathologen Herman Waldmann von der Entwicklung eines zunächst monoklonalen Antikörpers zur Reduktion von T-Zellen, um Abstoßungsreaktionen zu verringern [13]. Der Antikörper wurde nach dem Ort und Institut seiner Entwicklung (Cambridge Pathology) CAMPATH 1 benannt. Nach Reduktion der Fremdeiweiß-Anteile (Ratte) wurde der Antikörper CAMPATH 1H (H=humanisiert) genannt. Der Antikörper konnte an T- und B-Zellen binden sowie an einige Monozyten, jedoch nicht an hämatopoetische Zellen, womit der Antikörper potenziell für alle klinischen Situationen genutzt werden konnte, in denen eine starke Depletion von Lymphozyten gewünscht war. Herman Waldmann gab die Lizenz für eine kommerzielle Entwicklung des Antikörpers zunächst an die später von Glaxo (jetzt GSK) übernommene Firma Burroughs Wellcome, die zunächst verschiedene Indikationen, darunter die rheumatoide Arthritis [17] untersuchte, jedoch ohne aus damaliger Sicht überzeugende Ergebnisse. Über Millenium kam Alemtuzumab später zu Ilex Oncology und von dort per Übernahme der Firma zu Genzyme. Die erste klinische Zulassung erhielt Alemtuzumab 2001 zur Behandlung der chronischen

Prof. Dr. Volker Limmroth. Klinik für Neurologie und Palliativmedizin. Klinikum Köln-Merheim, Ostmerheimerstraße 200, 51109 Köln, E-Mail: Limmrothv@kliniken-koeln.de Priv.-Doz. Dr. Barbara Eichhorst, Medizinische Klinik I (Onkologie), Universitätsklinikum

Dr. Christina Limmroth, Medizinische Klinik (Onkologie), Klinikum Holweide, Kliniken

Prof. Dr. Hans-Peter Hartung, Neurologische Klinik und Zentrum für Neuropsychiatrie, Heinrich-Heine-Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

USA.

lymphatischen Leukämie (CLL) zeitgleich in der EU und den

#### Alemtuzumab in der Onkologie heute

Alemtuzumab wird auch nach der Rücknahme der Zulassung im Rahmen von Compassionate-Use-Programmen in der Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) sowie bei T-Zell-Leukämien und T-Zell-Lympomen eingesetzt. Bei der CLL kommen für eine Therapie mit Alemtuzumab in der Erstlinienbehandlung insbesondere Patienten mit Nachweis einer 17p13-Deletion bzw. einer p53-Mutation in Betracht, die eine niedrigere Ansprechrate und kürzeres progressionsfreies sowie Gesamt-Überleben nach Chemotherapie aufweisen. Nach den derzeitigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) sollen bei Patienten ohne relevante Komorbidität mit therapiepflichtiger CLL und Deletion 17p13 alternative Therapieansätze (z. B. Alemtuzumab mit nachfolgender konsolidierender allogener Blutstammzelltransplantation), im Rahmen klinischer Studien, angestrebt werden [2, 27]. Auch in der Zweitlinientherapie der CLL bei Patienten, die auf die Standardtherapien refraktär sind oder nur eine kurze Remission (<2 Jahre) erzielen, kann Alemtuzumab eingesetzt werden [23-25].

In der Therapie der seltenen T-Zell-Lymphome sowie der prognostisch sehr ungünstigen T-Zell-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) wird Alemtuzumab aktuell im Rahmen klinischer Studien als Konsolidierungstherapie nach Standardchemotherapie eingesetzt [2, 16].

Direkte Vergleichsstudien zur subkutanen gegenüber der intravenösen Gabe von Alemtuzumab gibt es bisher nicht. Im historischen Vergleich zeigte jedoch die subkutane Gabe in der Therapie der CLL eine bessere Verträglichkeit bei einer gleich guten Effektivität [25]. Durch die schnellere Verabreichung mit der subkutanen Gabe können für den Patienten Zeit und insgesamt Kosten eingespart werden.

#### **Pharmakodynamik von Alemtuzumab** in der MS-Therapie

Die MS wird nach allgemeiner Übereinstimmung auch heute noch als im wesentlichen T-Zell-mediierte Autoimmunerkrankung betrachtet, auch wenn inzwischen durch experimentelle wie klinisch-therapeutische Erkenntnisse deutlich wurde, dass auch B-Lymphozyten eine wichtige Rolle in der Pathoimmunologie der MS spielen [14]. Während das intakte adaptive Immunsystem aus T- und B-Lymphozyten genau zwischen Eigen- und Fremdantigenen unterscheiden kann, entwickelt sich bei Autoimmunerkrankungen eine verminderte Toleranz gegen eigene Antigene. Für die Pathoimmunologie der MS wird die periphere Aktivierung von T-Zellen gegen Antigene des ZNS als zentraler Ausgangspunkt der Erkrankung gesehen [3, 12]. Die Hochregulation von Adhäsionsmolekülen auf aktivierten T-Lymphozyten erleichtert wahrscheinlich die Transmigration durch die Blut-Hirn-Schranke und das Eindringen in das ZNS. Nach Aktivierung sind naive T-Zellen in der Lage, sich in weitere Subpopulationen zu differenzieren. Früher bestand allgemeine Übereinstimmung darin, dass insbe-

#### Abkürzungsverzeichnis

BAFF	B-Zell-aktivierender Faktor
CRP	C-reaktives Protein
EDSS	Expanded disability status scale
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
Gd	Gadolinum
IFN	Interferon
IL	Interleukin
ITP	Immunogene Thrombozytopenie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tumornekrosefaktor
T-PLL	T-Zell-Prolymphozytenleukämie
UE	Unerwünschtes Ereignis

sondere die Ausprägung von T-Helfer-Zellen (Th1-Zellen) und dadurch die vermehrte Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  u.a.) im Gegensatz zu Th2-Zellen, die eher antiinflammatorische Zytokine wie IL-4 synthetisieren, inflammatorische Läsionen verursachen. In den letzten Jahren hat sich, allerdings nicht unumstritten, zunehmend die Ansicht durchgesetzt, dass Th17-Zellen eine entscheidende Rolle in der Entstehung der MS-Läsionen spielen. Th17-Zellen werden durch IL-23 stimuliert und sezernieren verschiedene proinflammatorische Zytokine [19, 22].

Alemtuzumab depletiert T- und B-Zellen für unterschiedliche Zeiträume und sorgt damit für niedrigere Lymphozytenzahlen im peripheren Blut nach Therapie, aber auch - und möglicherweise wichtiger - für eine komplexe Änderung der Zusammensetzung von Lymphozytensubpopulationen über die nächsten 12 bis 36 Monate. In der CAMMS223-Studie benötigten CD8+-Zellen eine mediane Zeit von 11 Monaten und CD4+-Zellen eine mediane Zeit von 12 Monaten, um wieder auf ein niedriges Normalmaß anzusteigen und dann auch "niedrig normal" zu bleiben [4, 7-9, 11, 20, 21]. IL-7, das naive T-Zellen und Effektor-T-Zellen zu Gedächtnis-T-Zellen entwickelt und deren Spiegel nach Stammzell-Transplantationen normalerweise niedrig bleibt, stieg in einer Studie von Cox et al. 2005 [11] nach Behandlung mit Alemtuzumab deutlich und war über Monate klar über den Baseline-Werten. Interessanterweise dominierten CD4-Gedächtnis-Zellen (CD+CD45RO+) den depletierten T-Zell-Pool in den ersten drei Monaten, während T-regulatorische Zellen (sog. Tregs; CD4+CD25high) in den ersten sechs Monaten deutlich überrepräsentiert waren [15]. Diese Überrepräsentation von Tregs in dem sich rekonstituierenden T-Lymphozyten-Pool konnte später auch in den Phase-III-Studien nachgewiesen werden und muss als klarer Hinweis gewertet werden, dass nicht die bloße quantitative Reduktion der Lymphozyten vereinfachend als eigentlicher Mechanismus gesehen werden darf, sondern dass die "Regruppierung" der Lymphozyten-Subpopulationen einen wichtigen oder auch den entscheidenden Anteil

an der Langzeitwirkung des Alemtuzumab in der MS-Therapie hat [8, 12]. Dafür spricht auch eine relative Expansion der CD4<sup>+</sup>-Th2-Zellen mit einer Erhöhung der spezifischen immunregulatorischen Zytokin-Produktion wie TGF-β-1 und IL-10, gleichzeitig kann eine Reduktion der CD4+-Th1und Th17-Zellen beobachtet werden.

Eine Studie von Thompson et al. 2010 [26] wies außerdem deutliche Änderungen in der B-Zell-Subpopulation nach. Die Rekonstitution der B-Zellen geschieht deutlich schneller als die der T-Zellen, hat sich nach drei Monaten oft wieder normalisiert und kann nach 12 Monaten sogar deutlich über dem Ausgangswert liegen. Allerdings ändert sich die Zusammensetzung der B-Zell-Subpopulationen. Während der reduzierte B-Zell-Pool zunächst von Übergangs-B-Zellen (sog. transitional-type 1 cells, CD19+/CD23-/CD27-), die direkt aus dem Knochenmark freigesetzt sind, sowie von Gedächtnis-B-Zellen dominiert wird und die absolute B-Zell-Zahl nach drei Monaten wieder normal ist, bleiben die Gedächtnis-B-Zellen (CD27+) selbst nach 12 Monaten weiter reduziert und liegen bei etwa 25% des Ausgangswerts. Der Plasmaspiegel des B-Zell-aktivierenden Faktors (BAFF) steigt hingegen deutlich an, was mit einer Dominanz der CD19<sup>+</sup>/ CD23+/CD27+-Zellen übereinstimmt. Nach dieser Studie könnte also eine erhöhte Rate an unreifen B-Zellen in Kombination mit einer deutlichen Reduktion der Gedächtnis-B-Zellen zur Wirkung von Alemtuzumab beitragen.

#### Zwischenfazit

Zusammenfassend bewirkt Alemtuzumab eine drastische Reduktion insbesondere von T- und B-Lymphozyten, aber ebenso wichtig wie die eigentliche Zellzahl-Reduktion ist die sich verändernde Zellzusammensetzung im Zuge der Rekonstitution, die wie im Fall der Gedächtnis-B-Zellen deutlich länger anhält als die quantitative Normalisierung der Zellgruppe [12, 18].

### Erste Fallberichte in der Behandlung der MS

Bereits Anfang der Neunzigerjahre widmete sich die neuroimmunologische Arbeitsgruppe um Alastair Compston der Substanz, um die potenzielle Nutzbarkeit in der Behandlung der MS zu untersuchen. Die ersten sieben Patienten wurden bereits 1992 in Cambridge mit selbst hergestelltem Campath 1H (anti-CDw52) behandelt [20, 21]. Eine genaue Dosisbestimmung erfolgte in diesen ersten Studien nicht. Auch eine scharfe Trennung zwischen Patienten mit rein schubförmigem Verlauf und Patienten mit primär oder sekundär chronisch progredienten Verlaufsformen fand nicht statt. Die Patienten erhielten damals eine 10-tägige Infusionstherapie mit monatlichen Magnetresonanztomographie-(MRT-)Untersuchungen für drei bis vier Monate sowie vor Therapie und sechs Monate später. Die MRT-Parameter waren deskriptiv und nicht wie in neueren MS-Studien standardisiert (z.B. Zahl der Gd-[Gadolinum-]aufnehmenden Herde, Zahl der neuen und sich vergrößernden T2-Läsionen). Vor Behandlung wurden 28 Gd-aufnehmende Areale auf 7 Scans und 51 aktive Läsionen auf weiteren 18 Scans identifiziert, drei Monate nach Behandlung waren es nur

noch 15 aktive Läsionen auf 20 Scans und nach sechs Monaten nur noch zwei aktive Läsionen auf 23 Scans. Diese wenn auch statistisch nur deskriptiven Ergebnisse interpretierten die Autoren, bei aller Vorsicht bei fehlenden klinischen Parametern, als Zeichen einer hoch-effektiven Wirksamkeit in der Behandlung der MS. Die Tatsache, dass im peripheren Blutbild parallel eine drastische Reduktion der Lymphozyten beobachtet werden konnte, sprach aus der Sicht der Autoren ferner dafür, dass aktive Läsionen von der Zahl der zirkulierenden aktivierten Lymphozyten abhängen. Als nachteilig wurde eine temporäre Zunahme der bestehenden (neurologischen) Symptome nach den ersten Infusionen für einige Tage beobachtet.

Die nächsten 14 Patienten [21] wurden 1993 in der gleichen Abteilung therapiert. Auch diesmal handelte es sich im Wesentlichen um Patienten mit sekundär oder primär chronisch progredientem Verlauf. Neben einem signifikanten Progress in den letzten zwei Jahren mussten die Patienten allerdings aktive Herde aufweisen, um in die Studie eingeschlossen werden zu können. Die Dosierungen waren recht unterschiedlich und variierten zwischen 60 mg (5 Tage jeweils 2 mg und weitere 5 Tage mit jeweils 10 mg i.v.) und 120 mg (10 Tage 12 mg i. v.). Zwei Patienten erhielten ferner 500 mg Methylprednisolon vor den Infusionen. Ziel dieser Arbeit war weniger, die klinische Effektivität von Alemtuzumab zu evaluieren, sondern die Klärung der Frage, welche Zytokine und Botenstoffe möglicherweise an der temporären Symptomzunahme nach Gabe des Antikörpers beteiligt sind. Es wurden daher die Spiegel von TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, TGF-β und anderen untersucht, ohne die Symptomverstärkung jedoch einem Zytokin klar zuordnen zu können

#### **Erste Studien mit definierten Outcome-Parametern**

Über weitere 27 Patienten wurde Ende der Neunzigerjahre berichtet, die klinisch und kernspintomographisch über einen Zeitraum von 18 Monaten untersucht wurden [10]. Auch hier zeigte sich eine deutliche Reduktion der Erkrankungsaktivität. Eine klare Differenzierung zwischen den verschiedenen Verlaufsformen sowie die Verwendung klinischer Effektivitätsparameter erfolgten erst später bei 58 Patienten, die bis 2002 behandelt wurden. Als klinischer Parameter wurden nun erstmals auch die jährliche Schubrate und die Behinderungsprogression erfasst. Die jährliche Schubrate reduzierte sich hoch signifikant von 2,2 auf 0,19. Die Behinderungsprogression nahm jedoch bei den Patienten mit chronischer MS weiter zu, während sich Patienten mit einem rein schubförmigen Verlauf im Durchschnitt sogar hinsichtlich des bestehenden Behinderungsgrads um 1,2 EDSS(Expanded disability status scale)-Punkte verbesserten. Diese Verbesserung der Behinderungsprogression war in geringem Umfang sogar noch nach 36 Monaten (ohne erneute Therapie) feststellbar. Daraus schlossen die Autoren, dass die mit der Alemtuzumab-Behandlung einhergehende Reduktion der Lymphozyten den besten klinischen Effekt zu Beginn der Erkrankung und insbesondere bei Patienten mit schubförmiger Verlaufsform hätte [7].

#### Phase-II: die CAMMS223-**Studie**

Auf Basis der Ergebnisse dieser frühen kleinen Studien wurde entschieden, Alemtuzumab zunächst nur bei Patienten mit schubförmiger Verlaufsform zu untersuchen [4]. Es wurde auch entschieden, bereits eine große Phase-II-Studie nicht gegen Plazebo, sondern direkt gegen eine Vergleichssubstanz durchzuführen.

Zum Zeitpunkt der Planungen wurde Interferon beta-1a 44 µg (Rebif®) als wirksamste Therapie in der Behandlung der schubförmigen MS betrachtet, sodass die Konzeption einer Phase-II-Studie trotz der unterschiedlichen Dar-

reichungsformen als randomisierte dreiarmige Studie mit zwei Alemtuzumab-Dosierungen gegen Interferon beta-1a 44 μg entstand. Das Ergebnis war die CAMMS223-Studie: eine einfach verblindete Studie über drei Jahre bei bisher unbehandelten MS-Patienten (EDSS≤3) mit schubförmiger Verlaufsform. Damit wurden insbesondere Patienten in der frühen Phase ihrer Erkrankung eingeschlossen. Als Alemtuzumab-Dosierungen wurden für das erste Jahr 12 mg an jeweils aufeinander folgenden fünf Tagen sowie erneut an drei Tagen in Jahr zwei bzw. 24 mg in der gleichen Sequenz gewählt, gegen jeweils Interferon beta-1a 44 µg (s.c. dreimal pro Woche).

In der 2002 begonnenen CAMMS223 wurden mit einer Randomisierung von 1:1:1 insgesamt 334 Patienten eingeschlossen. Hier reduzierte Alemtuzumab jeweils hochsignifikant die Quote der bestätigten Behinderungsprogression im Vergleich zu Interferon (9,0% vs. 26,2%), ebenso wie die jährliche Schubrate (0,10 vs. 0,36). Der mittlere EDSS-Wert besserte sich unter Alemtuzumab-Gabe um 0,39 Punkte, während er sich in der Interferon-Gruppe im Durchschnitt um 0,38 Punkte verschlechterte. Auch hinsichtlich aller MRT-Parameter war die Alemtuzumab-Gruppe signifikant besser als die Interferon-Gruppe. Selbst hinsichtlich der Hirnatrophie zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Zunahme des Hirnvolumens unter Alemtuzumab-Therapie, Abnahme unter Interferon-Behandlung). Zwischen beiden Alemtuzumab-Gruppen zeigten sich keine Unterschiede in den Wirksamkeits-Parametern. Spezifische Infusionsbedingte Nebenwirkungen wurden durch die Gabe von Methylprednisolon unmittelbar vor den Infusionen wirksam unterdrückt. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils fiel jedoch die Induktion sekundärer Autoimmunerkrankungen unter Alemtuzumab-Gabe auf. So traten bei bis zu 23% der Patienten in der Alemtuzumab-Gruppe Schilddrüsen-Erkrankungen auf (nur 3% unter Interferon-Therapie) und bei bis zu 3% Thrombozytopenien (ITP=Immunogene thrombozytäre Pupura; unter Interferon-Applikation nur 1%). Auch die allgemeine Infektionsrate war unter Alemtuzumab-Behandlung etwas höher als unter Interferon-Gabe (66% vs. 47%). Aufgrund der ITP-Fälle wurde 2005 entschie-

Tab. 1. Übersicht über das Studiendesign der Alemtuzumab-Phase-II- und -III-Studien in der Behandlung der schubförmigen MS

	CAMMS223 Phase II	CARE-MS I Phase III	CARE-MS II Phase III
Patienten [n]	334	581	840
Dauer der Studie [Jahre]	3 (+ Verlängerung)	2	2
Patientenpopulation	<ul> <li>Therapienaive RRMS- Patienten EDSS ≤ 3</li> <li>Beginn ≤ 3 Jahre</li> <li>Anreichernde Läsion erforderlich</li> </ul>	<ul> <li>Therapienaive RRMS-Patienten</li> <li>EDSS ≤ 3</li> <li>Beginn ≤ 5 Jahre</li> </ul>	<ul> <li>RRMS mit Aktivität unter Basistherapie</li> <li>EDSS ≤ 5</li> <li>Beginn ≤ 10 Jahre</li> </ul>
Behandlungsarme	<ul> <li>Alemtuzumab 12 mg</li> <li>Alemtuzumab 24 mg</li> <li>IFN-β-1a s. c. 44 μg</li> </ul>	<ul><li>Alemtuzumab 12 mg</li><li>–</li><li>IFN-β-1 a s. c. 44 μg</li></ul>	• Alemtuzumab 12 mg • Alemtuzumab 24 mg • IFN- <b>β</b> -1a s. c. 44 <b>µ</b> g
Kombinierte Endpunkte	<ul><li>Schubrate</li><li>Fortschreiten der Behinderung</li></ul>	<ul><li>Schubrate</li><li>Fortschreiten der Behinderung</li></ul>	<ul><li>Schubrate</li><li>Fortschreiten der Behinderung</li></ul>

EDSS: Expanded disability status scale; IFN: Interferon; RRMS: schubförmige multiple Sklerose

den, die weiteren Alemtuzumab-Gaben in der Studie zu

Die in CAMMS223 eingeschlossenen Patienten wurden auch nach drei Jahren weiterbeobachtet, wobei insgesamt 198 Patienten in die Extensionsphase überführt (davon 41% der Interferon-Patienten [n=47] und 67 % der Alemtuzumab-Patienten [n=151]) werden konnten [8]. Über fünf Jahre reduzierte sich das Risiko einer bestätigten Erkrankungsprogression gegenüber Interferon beta-1a 44 µg um gut 72% und die Schubrate um etwa 68%. Die jährliche Schubrate betrug von Baseline bis nach fünf Jahre unter Alemtuzumab 0,11; unter Interferon beta-1a 44 µg jedoch 0,35. Schwere Infektionen traten unter Alemtuzumab bei 7% versus 3% unter Interferon auf. Schilddrüsenerkrankungen wurden unter Alemtuzumab bei 30% der Patienten, aber nur bei 4% unter Interferon gesehen. Immunogene Thrombozytopenien traten bei 3% unter Alemtuzumab und zu 0,9% unter Interferon auf.

#### **Die Phase-III-Studien: CARE-MS I und CARE-MS II**

Die Konzeption der Phase-III-Studien [6, 9] war im Wesentlichen identisch mit der von CAMMS223. Erneut wurde bewusst auf eine Plazebo-kontrollierte Studie verzichtet und beide Studien wurden gegen eine aktive Vergleichssubstanz konzipiert. Das Studiendesign war damit fast identisch: Alemtuzumab in einem zwei- oder dreiarmigen Design in den Dosierungen 12 mg und 24 mg (jeweils an fünf Tagen hintereinander zu Beginn von Jahr 1 und an drei Tagen zu Beginn von Jahr 2) gegen Interferon beta-1a 44 μg. Wesentlicher Unterschied waren jedoch die Patientenpopulationen: Während in der CARE-MS-I-Studie 571 Patienten, die bisher keine immunmodulatorische Dauertherapie erhalten hatten, untersucht wurden, betrachtete man in der CARE-MS-II-Studie 800 Patienten, die unter einer bestehenden immunmodulatorischen Therapie noch Krankheitsaktivität zeigten. Detaillierte Unterschiede zwischen den beiden CARE-MS-Studien sind in Tabelle 1 aufgelistet.



#### **CARE-MS I**

#### Studiendesign

CARE-MS I [6] wurde als zweiarmige Studie, an der Patienten zwischen 18 und 50 Jahren mit einer bisher unbehandelten schubförmigen MS teilnehmen durften, konzipiert. Die Patienten wurden randomisiert und in einem 2:1-Verhältnis entweder der Alemtuzumab-Gruppe (12 mg pro Tag i.v.) oder Interferon-beta-1a-Gruppe (44  $\mu g$ ) zugeordnet. Während Interferon-beta-1a 44 µg dreimal pro Woche subkutan gegeben wurde, wurde Alemtuzumab einmal pro Tag als Infusion für fünf Tage zu Beginn der Studie und dann nach 12 Monaten nochmals an drei aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Der primäre Endpunkt war die Schubrate sowie die Zeit zur in sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression. Sekundäre und tertiäre Endpunkte waren verschiedene Kernspinparameter.

#### **Ergebnisse**

187 Patienten (96%), die Interferon beta-1a erhalten hatten, und 376 Patienten (97%), die Alemtuzumab erhalten hatten, konnten in die Analyse eingeschlossen werden. 40% der Patienten unter Interferon erlebten mindestens einen Schub im Vergleich zu 22% der Patienten in der Alemtuzumab-Gruppe (p<0,0001). Dies entsprach einer Reduktion des Schubrisikos um 54,9% zugunsten der Alemtuzumab-Gruppe. In der Interferon-Gruppe blieben nach zwei Jahren 59% der Patienten und 78% der Patienten in der Alemtuzumab-Gruppe schubfrei. Auch dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant. 11% in der Interferon-Gruppe wiesen eine bestätigte Erkrankungsprogression auf, während nur 8% in der Alemtuzumab-Gruppe Progressionen zeigten. Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigten 90% der Patienten in der Alemtuzumab-Gruppe infusionsassoziierte Reaktionen, von denen etwa 3% als schwerwiegend eingeordnet wurden. Infektionen, die im Wesentlichen als mild oder moderat eingestuft wurden, traten bei 67% der Patienten unter Alemtuzumab, allerdings nur bei 45% der Patienten unter dem Interferon auf. 16% der Alemtuzumab-Patienten entwickelten Herpesinfektionen, im Vergleich zu nur 2% in der Interferon-Gruppe. Nach zwei Jahren hatten rund 18% der Alemtuzumab-Patienten Schilddrüsen-assoziierte unerwünschte Ereignisse, während dies nur bei 6% der Patienten unter der Interferon-Therapie der Fall war. In der Alemtuzumab-Gruppe zeigten sich auch weitere sekundäre Autoimmunerkrankungen, so entwickelten drei Patienten eine Immunthrombozytopenie, die jedoch gut auf Cortison ansprach.

#### **CARE-MS II**

#### Studiendesign

CARE-MS II [9] war eine zweijährige, dreiarmige, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, in der erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren mit einer schubförmigen MS eingeschlossen wurden, die mindestens einen Schub unter einer bestehenden Interferon-beta- oder Glatirameracetat-Therapie erlitten hatten. Die Patienten wurden 1:2:2 in die folgenden Studienarme randomisiert: Interferon beta-1a 44 µg, Alemtuzumab 12 mg pro Tag an fünf aufeinander folgenden Tagen oder Alemtuzumab 24 mg an

fünf aufeinander folgenden Tagen. Während Interferon beta-1a 44 µg dreimal pro Woche verabreicht wurde, wurde Alemtuzumab zu Beginn im ersten Jahr an fünf Tagen hintereinander gegeben und im zweiten Jahr an drei Tagen hintereinander (für den gesamten Zeitraum von zwei Jahren). Der dritte Studienarm mit der höheren Alemtuzumab-Dosierung (5-mal 24 mg) wurde im Dezember 2008 beendet, um die Randomisierung in die beiden anderen Studienarme zu beschleunigen. Die Entscheidung wurde durch das Steering Committee gefällt, ohne die Sicherheitsdaten bzw. Wirksamkeitsdaten der Studie zu begutachten. Die Randomisierung erfolgte ab diesem Zeitpunkt 2:1 zugunsten der Alemtuzumab-Gruppe (5-mal 12 mg). Primäre Endpunkte waren die Schubrate sowie die Zeit der 6-monatigen Bestätigung einer Behinderungsprogression zwischen Alemtuzumab 12 mg und Interferon beta-1a 44 µg.

#### **Ergebnisse**

202 Patienten wurden in die Interferon-Gruppe, 426 in die Alemtuzumab-Gruppe (5-mal 12 mg) randomisiert. Während in der Interferon-Gruppe 51% der Patienten einen Schub erlitten, betraf dies nur etwa 35% der Patienten in der Alemtuzumab-Gruppe. Dies entsprach einer 49,4%igen Reduktion des Schubrisikos zugunsten der Alemtuzumab-Gruppe. Darüber hinaus waren 47% der Patienten in der Interferon-Gruppe während der zwei Jahre schubfrei, wohingegen dies 65% in der Alemtuzumab-Gruppe waren (p<0,0001). 20% der Patienten in der Interferon-Gruppe zeigten darüber hinaus eine anhaltende bestätigte Progression der Behinderung, während dies nur bei 13% der Patienten in der Alemtuzumab-Gruppe der Fall war (p=0,008). Dies entsprach einer 42%igen Reduktion des Risikos einer Erkrankungsprogression zwischen den beiden Gruppen zugunsten von Alemtuzumab.

Wie in der CARE-MS-I-Studie wiesen etwa 90% der Alemtuzumab-Patienten infusionsassoziierte Reaktionen auf, 77% Infektionen (66% unter der Interferon-Therapie), allerdings nur von gering- bis mittelgradiger Intensität ohne fatale Fälle. Allerdings zeigten auch 16% unter der Alemtuzumab-Therapie eine Schilddrüsenerkrankung und etwa 1% eine Immunthrombozytopenie.

#### Sicherheit und Verträglichkeit von Alemtuzumab in der MS-Therapie

#### **Infusionsassoziierte Symptome**

Bereits in den ersten Fallstudien, aber auch in den Phase-IIund -III-Studien waren die infusionsassoziierten Symptome die am häufigsten berichteten UE [4, 6, 9, 20, 21]. Weitere wichtige UE waren sekundäre Autoimmunerkrankungen und Infektionen, die jedoch fast ausschließlich von milder bis mäßiger Ausprägung waren [1, 4, 6, 9, 20, 21]. Die infusionsassoziierten Symptome wie Zunahme bestehender Symptome, Kopfschmerzen, Temperaturerhöhung und ähnliches während oder innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion waren bereits in den ersten Fallberichten ausführlich beschrieben worden [20, 21]. Hier berichteten Moreau et al. 1996 [21] auch über die ersten Fälle, die unter der Gabe von Methylprednisolon (fast) komplett symptomfrei hinsichtlich infusionsassoziierter Nebenwirkungen blieben. Die Gabe von 1000 mg Methylprednisolon wurde daher auch als Begleitmedikation für die Phase-II- und -III-Studien übernommen. Zwar wurden auch hier weiterhin infusionsassoziierte Symptome beobachtet, diese waren in ihrer Ausprägung jedoch mild. Die Frequenz der infusionsassoziierten Symptome war bei der ersten Infusion am höchsten und nahm mit jeder weiteren Infusion deutlich ab [20, 21].

#### Entwicklung sekundärer Autoimmunerkrankungen

Die häufigste autoimmunologische Nebenwirkung waren Schilddrüsenerkrankungen mit bis zu 30% in der Extensionsphase der CAMMS223-Studie nach insgesamt fünf Jahren (im Vergleich zu 4% in der Interferon-Gruppe). Insbesondere wurden sowohl Basedow'sche-Erkrankungen wie auch Hashimoto-Thyreoiditiden beobachtet. Die Schilddrüsenerkrankungen traten nicht zu Beginn der Therapie auf, sondern erst bis zu drei Jahre nach Therapiebeginn, sodass ein kontinuierliches Monitoring notwendig erscheint [1, 4, 6, 9]. Interessanterweise ist das sekundäre Auftreten von Autoimmunerkrankungen nicht bei Studien mit Alemtuzumab in anderen Indikationen beschrieben worden, sodass es sich hierbei möglicherweise um eine MS-spezifische Nebenwirkung handelt [16, 18, 23–25]. Neben den Schilddrüsenerkrankungen trat bei bis zu 1% der Patienten eine immunogene Thrombozytopenie (ITP) auf [4, 6, 9]. Auch hier kommen die Thrombozytopenien - anders als bei sonst bekannten Medikations-induzierten ITP, die wenige Tage nach Erstgabe eines Arzneimittels auftreten – mit Verzögerung von mehreren Monaten vor, sodass die Thrombozytenzahl ebenfalls kontinuierlich beobachtet werden muss. Wie sonstige ITP auch, ließen sich die Thrombozytopenien jedoch durch die Gabe von Glucocorticoiden behandeln. Prozentual war die ITP-Rate in der CAMMS223-Studie mit 3% höher als in den Phase-III-Studien (1%). Von den 6 ITP-Patienten in der CAMMS223-Studie waren vier in der 24-mg-Gruppe, zwei in der 12-mg-Gruppe. Hier gab es auch einen ITP-assoziierten Todesfall durch eine intrazerebrale Blutung [4]. Bei der Aufarbeitung des Todesfalls zeigte sich jedoch, dass klinische Zeichen einer Thrombozytopenie in Form von kutanen Petechien bereits mehrere Wochen zuvor aufgetreten waren, sodass die Diagnose der ITP zu spät gestellt wurde und auch das therapeutische Eingreifen zu spät kam. Das Auftreten der ITP unter Alemtuzumab bei MS-Patienten ist somit möglicherweise auch dosisabhängig. Die niedrigere ITP-Rate in der Phase-III-Studie resultiert daher möglicherweise durch den insgesamt höheren Anteil von Patienten mit einer niedrigeren Alemtuzumab-Dosierung (12 mg) [1]. Insgesamt sind auch drei Fälle eines Goodpasture-Syndroms berichtet worden, wobei nur ein Fall im Rahmen der klinischen Studien beobachtet wurde und die beiden anderen Fälle außerhalb klinischer Studien auftraten [5].

#### Infektionen

Die Zahl der beobachteten Infektionen war in den Alemtuzumab-Gruppen etwas höher als in der Interferon-Gruppe, die Infektionen waren jedoch mild bis mäßig in ihrer Ausprägung. Kutane Herpes- und Pilzinfektionen waren in den Phase-III-Studien die häufigsten Infektionen. Prophylaktische Behandlungen mit Aciclovir reduzierten die Frequenz der Herpes-Infektionen [6, 9].

#### Monitoring

Das komplexe Nebenwirkungsprofil erfordert sowohl vor und während der Infusionen als auch danach regelmäßiges und langfristiges Monitoring. Vor Gabe der Medikation muss klinisch wie labortechnisch eine akute Infektion ausgeschlossen werden. Die intravenöse Gabe der Substanz erfordert ferner eine Prämedikation mit Cortison. Die aus den allerersten Behandlungen genutzte Praxis [21] einer Prämedikation mit 1000 mg Methylprednisolon wurde in die Zulassungsstudien übernommen und damit auch Bestandteil der Zulassung. Danach müssen an den ersten 3 Behandlungstagen jeweils 1000 mg Methylprednisolon vor der Gabe von Alemtuzumab infundiert werden. Die Glucocorticoid-Infusion sollte etwa über eine Stunde laufen. Danach kann die eigentliche Alemtuzumab-Infusion erfolgen, die mindestens über vier Stunden, am besten über einen Infusomaten oder Perfusor, gegeben wird. Nach Infusion sollte der Patient noch weitere zwei Stunden nachbeobachtet werden, insbesondere um Unverträglichkeitsreaktionen mit zusätzlicher Gabe von Antihistaminika und Antiemetika behandeln zu können. Für einen Infusionstag muss daher eine Betreuungszeit des Patienten von etwa 8 Stunden eingeplant werden. Zur Vorbeugung der Reaktivierung viraler Infektionen, insbesondere Herpes zoster, sollte mit Start der Behandlung eine Komedikation mit Aciclovir für einen Zeitraum von vier Wochen erfolgen. Aufgrund der ausgeprägten Lymphozytendepletion und einer möglichen Thrombozytopenie muss eine allgemeine Laborkontrolle monatlich, die Überprüfung der Schilddrüsen-Parameter alle drei Monate erfolgen. Da die Zulassungsstudien und Extensionsphase der Phase-II-Studie zeigten, dass sekundäre Autoimmunerkrankungen auch drei Jahre nach Erstgabe auftreten können, muss das Labor-Monitoring bisher über 48 Monate erfolgen. Die Laborkontrollen müssen nicht zwingend im behandelnden Zentrum durchgeführt werden, sondern können auch über den Hausarzt oder einen niedergelassenen Neurologen erfolgen. Hier bleibt allerdings noch zu klären, ob niedergelassene, Kollegen, die nicht primär behandelnde Ärzte waren, alle Laborkosten ersetzt bekommen.

#### **Zulassungssituation 2014 und Ausblick**

Seit Herbst 2013 ist Alemtuzumab durch die EMA für die Behandlung der aktiven schubförmigen multiplen Sklerose zugelassen. "Aktiv" ist dabei als klinisch oder kernspintomographisch aktiv definiert und damit ist Alemtuzumab faktisch als Erstlinientherapie zugelassen und kann sogar zu Beginn der Erkrankung gegeben werden. Die FDA (Food and drug administration) hat dagegen die Zulassung in den USA zunächst zurückgewiesen und weitere Studiendaten angefordert. Mit der Zulassungsformulierung der EMA passt Alemtuzumab nicht in den bisherigen Therapie-Algorithmus, der in Erstlinien- und Zweitlinien- bzw. Basistherapie oder Eskalationstherapie unterschied. Dieser bisherige Algorithmus war historisch gewachsen und hatte sich im Wesentlichen an Wirksamkeit und Sicherheitsdaten orientiert. Die nächsten Monate und Jahre werden daher zeigen, welchen Platz Alemtuzumab durch die real gelebte Therapiewelt in dem bisherigen Algorithmus erhalten wird. Mittel- und langfristig wäre eine Weiterentwicklung des Algorithmus im Sinne einer an Biomarkern orientierten individualisierten Therapie sinnvoll. Der Einsatz der Substanz macht in jedem Fall ein umfangreiches monatliches Sicherheits-Monitoring für mindestens 48 Monate erforderlich. Ferner wird es für die Zukunft der Substanz in der MS-Therapie entscheidend sein, weitere Darreichungsformen zu entwickeln, die sowohl einfach anwendbar sind, aber auch Sicherheit und Verträglichkeit verbessern. Im onkologischen Bereich wird Alemtuzumab bereits seit einigen Jahren erfolgreich in einer subkutanen Darreichungsform eingesetzt und weiterentwickelt. Auch für die Therapie der MS sollte daher eine subkutane Formulierung möglichst schnell untersucht werden.

#### Alemtuzumab - new option in the therapy of relapsing remitting multiple sclerosis

Alemtuzumab, a monoclonal antibody against CD52 has recently been approved by the European Medicines Agency for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. In both phase-III-trials the substance proved to be highly efficacious, but also showed a complex adverse event profile requiring both a longterm and specific monitoring. Interestingly, the approval encompassed the option of first-line-treatment paving the way to use the drug in early stages of the disease. The intravenous form of administration as well as the complex management of potential adverse events may jeopardize the use in private practice. Hence, the future place of the drug for the treatment of multiple sclerosis is still to be determined within the next month.

Key words: Alemtuzumab, multiple sclerosis, monoclonal antibody, CD52

#### Interessenkonflikterklärung

VL gibt an, Honorare oder Forschungsbeihilfe von Allergan, Biogen Idec, Bayer, Genzyme, Merz, Novartis und Roche erhalten zu haben. BE und CL geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

#### Literatur

- 1. Aranha AA, Amer S, Reda ES, Broadlev SA, et al. Autoimmune thyroid disease in the use of alemtuzumab for multiple sclerosis. Endocr Pract 2013:19:821-8
- 2. Binder CM, Ziepert M. CHO(E)P-14 followed by alemtuzumab consolidation in untreated peripheral T cell lymphomas: final analysis of a prospective phase II trial. Ann Hematol 2013;92:1521-8.
- 3. Broux B, Stinissen P, Hellings N. Which immune cells matter? The immunopathogenesis of multiple sclerosis. Crit Rev Immunol 2013;33:283-
- 4. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med 2008;359:1786-801.
- 5. Clatworthy MR, Wallin EF, Jayne DR. Anti-glomerular basement membrane disease after alemtuzumab. N Engl J Med 2008;359:768-9.
- 6. Cohen IA. Coles AI, Arnold DL, Confavreux C, et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012;380:1819-28.
- 7. Coles AJ, Cox A, Le Page E, Jones J, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. J Neurol 2006;253:98-108.

- 8. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β-1a at 5-year follow up of CAMMS223 clinical trial. Neurology 2012;78:1069-78.
- 9. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012;380:1829-39.
- 10. Coles AJ, Wing MG, Molyneux P, Paolillo A, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. Ann Neurol 1999;46:296-304.
- 11. Cox AL, Thompson SA, Jones JL, Robertson VH, et al. Lymphocyte homeostasis following therapeutic lymphocyte depletion in multiple sclerosis. Eur I Immunol 2005:35:3332-42.
- 12. Freedman M, Kaplan JM, Markovic-Plese S. Insights into the mechanisms of therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. J Clin Cell Immunol 2013;4:1000152.
- 13. Hale G, Bright S, Chumbley G, Hoang T, et al. Removal of T-cells from bone marrow for transplantation: a monoclonal anti-lymphocyte antibody that fixes human complement. Blood 1983;62:873-82.
- 14. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med 2008:358:676-88.
- 15. Havari E, Turner MJ, Campos-Rivera J, Shankara S, et al. Effect of alemtuzumab on Treg cells. Immunology 2014;141:123-31.
- 16. Hopfinger G, Busch R, Pflug N, Weit N, et al. Sequential chemoimmunotherapy of fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. Cancer 2013;119:2258-67.
- 17. Isaacs JD, Manna VK, Rapson N, Bulpitt KJ, et al. CAMPATH-1H in rheumatoid arthritis - an intravenous dose-ranging study. Br J Rheumatol 1996:35:231-40.
- 18. Jones JL, Thompson SA, Loh P, Davies JL, et al. Human autoimmunity after lymphocyte depletion is caused by homeostatic T-cell proliferation. PNAS 2013;110:20200-5.
- 19. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, et al. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T-cells and restrain TH-17 cellmediated pathology. Nat Immunol 2007;8:1390-7.
- 20. Moreau T, Thorpe J, Miller D, Moseley I, et al. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. Lancet 1994;344:298-301.
- 21. Moreau T, Coles A, Wing M, Isaacs J, et al. Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis. Brain 1996;119:225-37.
- 22. O'Connor RA, Prendergast CT, Sabatos CA, Lau CWZ, et al. Cutting edge: Th1-cells facilitate the entry of Th17-cells to the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis. I Immunol 2008:181:3750-4
- 23. Pettitt AR, Jackson R. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial, I Clin Oncol 2012;30:1647-55.
- 24. Schweighofer CD, Ritgen M, Eichhorst BF, Busch R, et al. Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission: long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). Br J Haematol 2009;144:95-8.
- 25. Stilgenbauer S, Zenz T. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German chronic lymphocytic leukemia study group. J Clin Oncol 2009;27:3994-4001.
- 26. Thompson SA, Jones JL, Cox AL, Compston DA, et al. B-cell reconstitution and BAFF after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. J Clin Immunol 2010;30:99-105.
- 27. Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, et al. Chronisch lymphatische Leukämien. Leitlinien der DGHO 2012.

## **Dimethylfumarat und Alemtuzumab** bei multipler Sklerose

### Fragen zum Thema

#### 1. Pharmakokinetik von Dimethylfumarat. Welche Aussage ist richtig?

- A Dimethylfumarat (DMF) wird nach oraler Aufnahme im Blut zu Monomethylfumarat gespalten
- B Monomethylfumarat (MMF) wird im Citratzyklus zu CO und H<sub>2</sub>O abgebaut
- Ein Großteil des DMF wird aktiv durch die Darmwand transportiert
- Etwa 210 Minuten nach oraler Einnahme zeigt sich ein Spitzenspiegel von MMF

#### 2. Pharmakodynamik von Dimethylfumarat. Welche Aussage ist richtig?

- A DMF degradiert in vitro Nrf2
- B DMF führt in vitro zu einer verminderten Expression der NADPH-Quinoline-Oxidoreduktase
- C Fumarsäureester (FAE) schützen Neuronen in Zellkulturen vor oxidativem Stress
- D DMF vermindert die Expression von Nrf2 im ZNS beim Modell der experimentellen autoimmunen Enzephalo-

#### 3. Immunologische Wirkungen von Fumaraten. Welches Aussage ist falsch?

- A FAE induzieren Zytokine
- B DMF reduziert die Anzahl mononukleärer Zellen im Blut
- C DMF inhibiert die Translokation von NF-κB
- D DMF erhöht die Expression von CD25

#### 4. Phase-III-Studie DEFINE. Welche Aussage ist falsch? Gegenüber Plazebo

- A erniedrigte DMF die jährliche Schubrate
- B erniedrigte DMF signifikant die Behinderungsprogression
- C erniedrigte DMF die Anzahl neuer größenprogredienter T2-hyperintenser MRT-Läsionen
- D zeigte DMF eine erhöhte Rate an schweren unerwünschten Ereignissen

#### 5. Phase-III-Studie CONFIRM. Welche Aussage ist falsch? Gegenüber Plazebo

- A erniedrigte DMF die jährliche Schubrate
- B erniedrigte DMF signifikant die Behinderungsprogres-
- C erniedrigte DMF die Anzahl neuer größenprogredienter T2-hyperintenser MRT-Läsionen
- D zeigte DMF eine erhöhte Rate an gastrointestinalen Beschwerden

## 6. Zell-Depletion mit Alemtuzumab. Welche Aussage

A Alemtuzumab führte in einer Studie zum Anstieg von Interleukin 7

- B Nach Depletion dominierten in Studien T-regulatorische Zellen den T-Zell-Pool in den ersten drei Monaten
- C Die Rekonstitution der T-Zellen erfolgt deutlich schneller als die der B-Zellen
- D Gedächtnis-B-Zellen erreichen nach etwa 6 Monaten wieder ihren Ausgangswert

#### 7. Studie CARE-MS I. Welche Aussage ist falsch? Gegenüber Interferon

- A reduzierte Alemtuzumab signifikant das Schubrisiko
- B zeigte Alemtuzumab eine signifikante Reduktion der Krankheitsprogression
- C traten unter Alemtuzumab mehr Infektionen auf
- D traten unter Alemtuzumab mehr Schilddrüsenerkrankungen auf

#### 8. Studie CARE-MS II. Welche Aussage ist falsch? Gegenüber Interferon

- A reduzierte Alemtuzumab signifikant das Schubrisiko
- B zeigte Alemtuzumab eine signifikante Reduktion der Krankheitsprogression
- C traten unter Alemtuzumab mehr Infektionen auf
- D wurde der 24 mg-Alemtuzumab-Arm aufgrund von Sicherheitsdaten vorzeitig beendet.

#### 9. Unerwünschte Wirkungen unter Alemtuzumab. Welche Aussage ist richtig?

- A Infektionen unter Alemtuzumab waren in Studien häufig schwerwiegend
- B Durch Gabe von Methylprednisolon kann infusionsassozierten Nebenwirkungen gut vorgebeugt werden
- C Die immunogene Thrombozytopenie ist die häufigste autoimmune Nebenwirkung unter Alemtuzumab
- D Immunogene Thrombozytopenien unter Alemtuzumab treten praktisch immer zu Therapiebeginn auf.

#### 10. Welche Maßnahme muss unter Alemtuzumab nicht getroffen werden?

- A Ausschluss einer aktuen Infektion
- B Nachbeobachtung des Patienten bis mindestens zwei Stunden nach Applikationsende
- C Ausschluss einer möglichen Komedikation mit Aciclovir
- D Monatliche Laborkontrolle, um eine Thrombozytopenie auszuschließen

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.



Bitte in Druckschrift ausfüllen

### **Lernen + Punkten mit der AMT**

### Dimethylfumarat und Alemtuzumab bei MS

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2013/365; 1.1.2014-15.1.2015) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

teilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter "Lektion" kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Name, Vorname				Ab	onnen	tennum	mer*					
Straße												
PLZ/Ort												
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu hal	ben. Dat	um, Unterschrift										
*Die in der Regel siebenstellig oder auf Ihrer Rechnung. Unleserlich oder nicht einder								der zw	eiten R	.aute (#)		
Ihr Fortbildungspunkt						Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)						
Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt (Zeitraum:	Γ			٦		1	А	В	C	D		
1. März 2014 bis 15. April 2014)	L			ل ل		2						
13.745111 2011)		AMT-Redaktion, Stut	ttgart			3						
Datum	Unterso	ah nift				4						
						5						
Senden Sie diesen Antwortbo kierten Rückumschlag bitte						6						
						7						
						8						
Arzneimitteltherapie Postfach 101061						9						
70009 Stuttgart						10						



### Klinische Studie

#### Akuter ischämischer Insult

#### Albumin ist nicht wirksam

Eine randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie zeigte, dass eine Behandlung mit hoch dosiertem Albumin in der Behandlung des akuten ischämischen Insults nicht wirksam ist.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener

Die einzige bisher als wirksam belegte und zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insults ist die systemische Thrombolyse in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden. Ebenfalls wirksam ist die Behandlung auf Stroke-Units. Alle Versuche, den akuten ischämischen Insult mit Neuroprotektiva zu behandeln, sind bisher gescheitert. In Tierexperimenten war die Gabe von hoch dosiertem Albumin neuroprotektiv wirksam. Dies galt in einem Zeitfenster von bis zu vier Stunden. Am Menschen konnte gezeigt werden, dass Albumin die zerebrale Perfusion verbessert. In einer kleinen Phase-II-Studie mit 82 Patienten erwies sich Albumin als relativ sicher und es gab einen Trend für eine positive Wirkung [1]. Dies sollte jetzt in einer größeren Phase-III-Studie untersucht werden.

#### Studiendesign

Die ALIAS-Studie war eine randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudie mit Plazebo-Kontrolle, die zwischen Februar 2009 und September 2012 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit ischämischem Insult im Alter zwischen 18 und 83 Jahren und einem Schweregrad auf der NIHSS (National institutes of health stroke scale: 0-42) von 6 oder mehr. Die Patienten mussten innerhalb von fünf Stunden randomisiert werden. Sie erhielten entweder 25%iges Albumin (entspricht 2 g/kg) mit einer Maximaldosis von 57 ml oder physiologische Kochsalzlösung. Der primäre Endpunkt war ein guter Outcome, definiert als ein Wert auf der modifizierten Rankin-Skala (0-6) von 0 oder 1 oder dem NIHSS-Score von 0 oder 1 nach 90 Tagen. Eine systemische Thrombolyse war erlaubt.

#### Studienergebnisse

In der Studie erhielten 422 Teilnehmer Albumin und 419 physiologische Kochsalzlösung.

Das Sicherheitskomitee beendete die Studie im September 2012 vorzeitig, weil es keine Hinweise auf eine Wirksamkeit der Albumin-Therapie gab. Den primären Endpunkt erreichten 186 Patienten in der Albumin-Gruppe und 185 in der Plazebo-Gruppe, entsprechend 44% mit einem Risk-Ratio von 0,96. Die Behandlung mit Albumin führte signifikant häufiger zu einem Lungenödem mit einer Häufigkeit von 13 vs. 1%. Symptomatische Blutungen innerhalb von 24 Stunden waren mit 4 vs. 2% in der Albumin-Gruppe ebenfalls häufiger.

### Kommentar

Diese Neuroprotektiva-Studie ist ein weiteres Beispiel für eine negative Phase-III-Studie nach positiven Hinweisen einer kleinen Phase-II-Studie. Mit jetzt über 170 negativen Neuroprotektiva-Studien beim akuten ischämischen Insult muss ernsthaft überlegt werden, ob es medizinisch und ethisch gerechtfertigt ist, mit diesem Therapieansatz weitere Studien durchzuführen. Besonders bedenklich an dieser Studie ist, dass die Behandlung nicht nur nicht wirksam war, sondern zu einem signifikanten erhöhten Risiko von Lungenödemen und zerebralen Blutungen führte.

#### Quelle

Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, Martin RH, et al.; ALIAS and Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Investigators. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2013:12:1049-58.

#### Literatur

1. Ginsberg MD, Hill MD, Palesch YY, Ryckborst KJ, et al. The ALIAS Pilot Trial: a doseescalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke - I: Physiological responses and safety results. Stroke 2006;37:2100-6.

> Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

## Aus Forschung und Entwicklung

#### **PI3K-Hemmer**

### Idelalisib bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen

Idelalisib, ein oraler, kleinmolekularer Hemmer der Delta-Isoform der Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3Kδ), kann in Kombination mit Rituximab das progressionsfreie Überleben, die Ansprechrate und das Gesamtüberleben von Patienten mit rezidivierter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) im Vergleich zu alleiniger Rituximab-Gabe signifikant verbessern, so das Ergebnis der Phase-III-Studie 116. Für die Idelalisib-Monotherapie konnten günstige Wirkungen in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen gezeigt werden.

In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa drei von 100000 Menschen an einer CLL, die das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom und die häufigste Leukämie-Form ist. Meist erkranken ältere Menschen. Bei der CLL ist die Zahl der Leukozyten in Knochenmark, Blut, Lymphgewebe und anderen Organen deutlich erhöht, der in ihnen enthaltene Lymphozytenanteil kann bis zu 95% betragen. Meist entwickelt sich die CLL aus lymphatischen Zellen der B-Zellreihe (B-CLL). Bei rezidivierter Erkrankung sind die Therapiemöglichkeiten wegen Resistenzentwicklung oder anhaltender toxischer Wirkungen vorhergehender Behandlungen oft begrenzt. In diesen Fällen gilt der Anti-CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®) derzeit als Standardtherapie, er ist aber nicht für die Monotherapie zuge-

Der über den B-Zell-Rezeptor aktivierte Signalweg spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der CLL. Die Signale werden zum Teil durch die Aktivierung der Delta-Isoform der Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3Kδ) vermittelt. Die Delta-Isoform ist eine von vier katalytischen Isoformen der PI3K, sie wird am stärksten in lymphoiden Zellen exprimiert und ist an der Pathogenese der CLL beteiligt.

#### **Idelalisib bei CLL-Patienten**

Idelalisib (Abb. 1) ist ein potenter, oraler und selektiv wirkender Hemmer der PI3Kδ, der in Phase-I-Studien als

Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL viel versprechende Ergebnisse gezeigt hatte.

#### Studiendesign

In der von Gilead finanzierten und unter Einschluss der beteiligten Forscher geplanten randomisierten, doppelblinden Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studie 116 wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab versus Rituximab plus Plazebo bei 220 Patienten mit rezidivierter CLL und eingeschränkter Nierenfunktion verglichen. Die Patienten konnten wegen myelotoxischer Effekte vorangegangener Therapien oder wegen weiterer Begleiterkrankungen nicht mit Zytostatika behandelt werden.

Alle Patienten erhielten über 24 Wochen acht Rituximab-Infusionen. Randomisiert und doppelblind wurden je 110 Patienten zusätzlich mit Idelalisib (150 mg zweimal täglich) oder Plazebo behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren Ansprech-

Abb. 1. Idelalisib

raten, Lymphknoten-Ansprechen und Gesamtüberleben. Die Studie wurde nach der ersten vordefinierten Zwischenanalyse abgebrochen, weil die Wirksamkeit von Idelalisib überzeugend nachgewiesen werden konnte.

#### Studienergebnisse

Zum Zeitpunkt der Analyse waren die Patienten der Idelalisib-Gruppe im Median 3,8 Monate, die der Plazebo-Gruppe im Median 2,9 Monate behandelt worden. 39 Patienten der Idelalisib-Gruppe und 24 Patienten der Plazebo-Gruppe waren länger als sechs Monate behandelt worden.

In Woche 24 überlebten unter Idelalisib 93% der Patienten progressionsfrei, in der Plazebo-Gruppe waren es 46% (Hazard-Ratio [HR] für Progression oder Tod in der Idelalisib-Gruppe: 0,15; p<0,001). Unter Idelalisib betrug die Gesamtansprechrate 81%, unter Plazebo 13% (Odds-Ratio 29,92; p<0,001). Nach zwölf Monaten lebten in der Idelalisib-Gruppe noch 92 % der Patienten, in der Plazebo-Gruppe waren es 80% (HR 0.28; p=0.02).

In der Idelalisib-Gruppe kam es bei 40%, in der Plazebo-Gruppe bei 35% der Patienten zu schweren unerwünschten Ereignissen. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass bei längerer Studiendauer möglicherweise unter Idelalisib mehr Fälle von schwerer Diarrhö aufgetreten wären, die nach bisheriger Kenntnis erst später im Therapieverlauf in Erscheinung tritt. Als überraschend bezeichneten sie den Befund, dass die infusionsbedingte Toxizität von Rituximab in der Idelalisib-Gruppe geringer war.

#### Phase-II-Studie bei NHL-Patienten

Die gute Wirksamkeit von Idelalisib bei Non-Hodgkin-Lymphomen wird durch die am gleichen Tag publizierten Ergebnisse einer offenen nicht vergleichenden, ebenfalls von Gilead finanzierten Phase-II-Studie bei 125 Patienten mit indolenten NHL unterstützt. Diese Patienten waren zuvor mit im Median vier Therapien behandelt worden und erhielten 150 mg Idelalisib zweimal täglich bis zur Progression

der Erkrankung, bis zur inakzeptablen Toxizität oder bis zum Tod.

Die Ansprechrate betrug 57%, wobei 7 Patienten (6%) ein komplettes und 50% ein partielles Ansprechen zeigten. Die mediane Ansprechdauer lag bei 12,5 Monaten, das progressionsfreie Überleben im Median bei 11 Monaten. Häufigste unerwünschte Wirkungen vom Grad 3 oder höher waren Neutropenie (27%), Erhöhung der Alaninaminotransferase-Aktivität

(13%), Diarrhö (13%) und Pneumonie (7%).

#### **Fazit**

Mit Idelalisib befindet sich eine vielversprechende neue Substanz in der klinischen Entwicklung, die oral appliziert werden kann. Kombinationen mit anderen verfügbaren Therapien sind möglich. Die Verträglichkeit scheint nach den bisher vorliegenden Daten akzeptabel zu sein.

#### Quellen

Furman RR, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2014; online publiziert am 22. Januar 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1315226.

Gopal AK, et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 2014; online publiziert am 22. Januar 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1314583.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

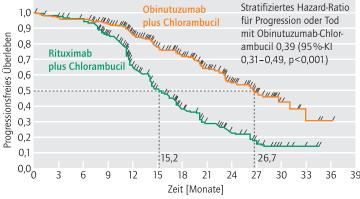
#### Chronische lymphatische Leukämie

### **Obinutuzumab plus Chlorambucil bei Patienten** mit Begleiterkrankungen

Der neue monoklonale Antikörper Obinutuzumab plus Chlorambucil erwies sich im Vergleich zur Standardtherapie aus Rituximab plus Chlorambucil als wirksamer bei der Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und Begleiterkrankungen.

Viele Patienten mit CLL sind älter als 70 Jahre und leiden unter einer Reihe von Begleiterkrankungen. Die Behandlung der CLL mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®) in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid verlängerte bei körperlich fitten Patienten

das Überleben. Allerdings konnte in randomisierten Studien bislang nicht nachgewiesen werden, dass Rituximab bei Patienten mit Begleiterkrankungen einen ähnlich günstigen Effekt hat. In Phase-II-Studien hatte sich für solche Patienten eine Kombination mit Chlorambucil als sinnvoll ergeben.



									-					
Patienten unter Risiko														
Obinutuzumab plus Chlorambucil	333	307	302	278	213	156	122	93	60	34	12	4	1	0
Rituximab plus Chlorambucil	330	317	309	259	163	114	72	49	31	14	5	2	0	0

Abb. 1. Progressionsfreies Überleben von CLL-Patienten mit Begleiterkrankungen, die mit Obinutuzumab plus Chlorambucil oder Rituximab plus Chlorambucil behandelt wurden [Goede et al.] KI: Konfidenzintervall

#### Neuer Anti-CD20-Antikörper **Obinutuzumab**

Mit Obinutuzumab (GA101) befindet sich derzeit in weiterer Anti-CD20-Antikörper in klinischer Prüfung, der stärker wirksam als Rituximab ist. Dies wird auf eine verstärkte Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität und eine direkte zellabtötende Wirkung zurück geführt. Die Food and Drug Administration (FDA) hat Obinutuzumab im November 2013 beschleunigt für die Behandlung von nicht vorbehandelten CLL-Patienten zugelassen.

In einer von Roche finanzierten offenen, randomisierten Phase-III-Studie wurden 781 Patienten im Durchschnittsalter von 73 Jahren mit nicht vorbehandelter CLL, die an verschiedenen Begleiterkrankungen litten, behandelt mit

- Chlorambucil allein (0,5 mg/kg oral Tag 1, Tag 15, alle 28 Tage, sechs Zyklen)
- Chlorambucil plus Obinutuzumab (1000 mg i. v. Tag 1, 8 und 15 in Zyklus 1 sowie 1000 mg Tag 1 in Zyklus 2 bis 6) oder
- Chlorambucil plus Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1 Zyklus 1, 500 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 in Zyklus 2 bis 6).

Primärer Endpunkt war das durch die Untersucher beurteilte progressionsfreie Überleben. Zu den sekundären Endpunkten gehörte das von einem unabhängigen Gremium beurteilte progressionsfreie Überleben, die Ansprechraten, die Rate der tiefen Remissionen, das Gesamtüberleben, unerwünschte Wirkungen und die vom Patienten berichteten Ergebnisse.



#### **Besseres Ansprechen mit Obinutuzumab**

Beide Kombinationstherapien wirkten besser als die Monotherapie mit Chlorambucil.

In Kombination mit Chlorambucil zeigte Obinutuzumab eine stärkere antileukämische Aktivität als Rituximab. Das progressionsfreie Überleben wurde signifikant verlängert von 15,2 Monaten mit Rituximab auf 26,7 Monate mit Obinutuzumab (Hazard-Ratio [HR] 0,39; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,31-0,49; p<0,001) (Abb. 1). Dieser Effekt war in allen vordefinierten Subgruppen zu sehen. Die Behandlung mit Obinutuzumab führte zur einem stärkeren Gesamtansprechen, kompletten Ansprechen und molekularen Ansprechen als die Rituximab-Therapie.

Mit Blick auf die tiefe Remission (minimal residual disease - MRD) war die Zahl der Patienten mit negativen Blutproben am Ende der Behandlung mit Obinutuzumab 10-fach höher als mit Rituximab (MRD im Knochenmark 19,5% vs. 2,6%; im Blut 37,7% vs. 3,3%). Das Gesamtüberleben wurde mit Obinutuzumab plus Chlorambucil stärker verlängert als mit Chlorambucil allein (HR 0,41; 95%-KI 0,23-0,74; p=0,002). Bei Behandlung mit Obinutuzumab traten häufiger unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 bis 5 auf (70% vs 55%), insbesondere infusionsbedingte Reaktionen (20% vs. 4%) und Neutropenien (33% vs. 28%), als mit Rituximab. Das Infektionsrisiko wurde durch Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab nicht erhöht.

#### **Fazit**

Die Kombination von Chlorambucil mit einem Anti-CD20-Antikörper verbessert den therapeutischen Nutzen einer CLL-Behandlung bei älteren Patienten mit Komorbiditäten. Der neue Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab war hierbei wirksamer als der bisherige Standard Rituximab.

#### Quelle

Goede V, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014; online-Publikation am 8. Januar 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1313984.

> Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

#### **Atherosklerose und Entzündung**

### C-reaktives Protein als Marker für kardiovaskuläres Risiko

Zwischen Atherosklerose und Entzündung gibt es einen engen Zusammenhang. Dies belegen die Ergebnisse einer vordefinierten Post-hoc-Analyse der SATURN-Studie (Study of coronary atheroma by intravascular ultrasound: effect of rosuvastatin versus atorvastatin).

Bei einem Teil der Patienten, bei denen durch eine CSE-Hemmer-Therapie der Cholesterol-Spiegel gesenkt wurde, kommt es dennoch zur Progression der Atherosklerose mit weiteren kardiovaskulären Ereignissen als Folge. Zahlreiche Forschungsprojekte belegen, dass die Entzündung ein wichtiger Faktor bei der Initiierung, Progression und Instabilität atherosklerotischer Plaques ist. In diesem Zusammenhang wird schon lange eine zentrale Bedeutung des C-reaktiven Proteins (CRP) diskutiert.

Viele günstige Wirkungen der CSE-Hemmer sind auf eine Senkung des Cholesterol-Spiegels zurückzuführen. Die Regression koronarer Plaques und die Verringerung klinischer Ereignisse korreliert jedoch auch direkt mit Senkung des CRP-Spiegels durch die CSE-Hemmer. Unklar ist bislang, ob die Senkung des CRP-Spiegels eine Folge der Senkung des LDL-Cholesterol-Spiegels ist oder ob hierbei eigene Mechanismen greifen.

In einer vordefinierten Post-hoc-Analyse der Studie SATURN wurde nun der prognostische Wert einer Änderung des CRP-Spiegels nach maximal intensiver CSE-Hemmer-Therapie über 24 Monate auf die Progression koronarer Plaques und die Häufigkeit schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE [major cardiovascular adverse events]) untersucht [1]. Hauptergebnis der SA-TURN-Studie war, dass sich mit einer intensiven **CSE-Hemmer-Therapie** (Rosuvastatin 40 mg/Tag [n=520] oder Atorvastatin 80 mg/Tag [n=519]) über zwei Jahre eine mit intravaskulärem Ultraschall nachgewiesene Rückbildung atherosklerotischer Plaques erreichen lässt [2].

Von 985 Patienten lagen für die Posthoc-Analyse auswertbare CRP-Spiegel

vor. Im Durchschnitt war bei diesen Patienten der CRP-Wert um 33%, von 1,6 auf 1,1 mg/dl, gesunken, einhergehend mit einer Senkung der LDL-Cholesterol-Spiegel um 44%. Bei einer Subgruppe von 364 Patienten waren allerdings die CRP-Werte unter der intensiven Therapie mit CSE-Hemmern gestiegen, und zwar im Median um 47%. Die Daten dieser Patienten wurden mit den Daten der 621 Patienten verglichen, deren CRP-Werte nicht gestiegen (de facto also in den meisten Fällen gesunken) waren.

Die Patienten mit gestiegenen CRP-Werten hatten zu Studienbeginn niedrigere CRP-Spiegel als die Patienten, deren CRP-Werte im Vergleich zum Ausgangswert nicht zunahmen (1,1 vs. 2,3 mg/l). Sie hatten zudem höhere HDL-Cholesterol- und Apolipoprotein-A1-Werte sowie niedrigere Apolipoprotein-B/Apolipoprotein-A1-Quotienten. Nach zwei Jahren wiesen die Patienten mit den gestiegenen CRP-Werten höhere CRP-Werte auf als die Vergleichsgruppe (1,6 vs. 0,8 mg/l; p<0,001). Sie hatten zudem einen höheren LDL-Cholesterol-Spiegel (67,5 vs. 64,9 mg/dl [p=0,04]).

#### Höheres Risiko bei steigendem **CRP-Wert**

Multivariable Analysen ergaben, dass nicht ansteigende CRP-Spiegel unabhängig mit einer stärkeren Plaquerückbildung einher gingen (p=0,01). Die absolute Änderung des CRP-Werts war zwar nicht mit der Häufigkeit schwerer kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (Hazard-Ratio 1,18; p=0,17) und hatte damit keine prognostische Bedeutung, aber der CRP-Wert während der Therapie korrelierte signifikant mit der Häufigkeit der MACE (HR 1,28; p=0,02). Die LDL-Cholesterol-Spiegel während der Therapie waren dagegen nicht mit der Häufigkeit der MACE assoziiert (HR 1,09; p=0,45).

#### **Fazit**

Diese Auswertung belegt den engen Zusammenhang zwischen Entzündung und Atherosklerose. Das verbleibende kardiovaskuläre Risiko ist für die Patienten besonders hoch, wenn sich der CRP-Wert trotz LDL-Cholesterol-Senkung nicht verändert oder ansteigt. Hieraus lässt sich keine kausale Rolle des CRP für die Atheroskleroseentstehung ableiten. Ein erhöhter CRP-Wert zeigt

jedoch an, dass der Atheroskleroseprozess weiter voran schreitet.

#### Quellen

- 1. Puri R, et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy. Circulation 2013;128:2395-403.
- Nicholls SJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary artery disease. N Engl J Med 2011;365:2078-87.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

## **Therapiehinweise**

#### **Schlaganfallprävention**

### Langzeitergebnisse für Dabigatran bei Patienten mit Vorhofflimmern

Die Auswertung einer Langzeitstudie zeigt dass die orale Antikoagulation mit Dabigatran in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern wirksam ist. Bei der hohen Dosis von Dabigatran ist die Rate von schwerwiegenden Blutungskomplikationen gegenüber der niedrigen Dosis erhöht.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein erhöhtes Risiko für ischämische Insulte, das durch eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) um 60 bis 70% reduziert werden kann. Allerdings haben Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon (Marcumar®) oder Warfarin (Coumadin®) eine Reihe von Nachteilen, was erklärt, warum nur etwa die Hälfte aller Patienten, bei denen die Indikation für eine orale Antikoagulation besteht, tatsächlich mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden. Die neuen oralen Antikoagulanzien wie der direkte Thrombinhemmer Dabigatran (Pradaxa®) werden in einer festen oralen Dosis eingenommen und es besteht keine Notwendigkeit eines Gerinnungs-Monitorings. In der RELY(Randomized evaluation of long

term anticoagulant therapy)-Studie war die Dosis von 2-mal 110 mg Dabigatran bezüglich der Verhütung von Schlaganfällen genauso wirksam wie Warfarin, hatte aber eine niedrigere Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Die hohe Dosis von Dabigatran (2-mal 150 mg) war bezüglich der Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien einer Antikoagulation mit Warfarin überlegen – bei einer vergleichbaren Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen.

#### Studiendesign

Im Rahmen des Protokolls der RELY-Studie war vorspezifiziert, dass Patienten, die Dabigatran einnahmen, in eine offene Follow-up-Studie wechseln konnten. Alle Patienten, die in der

RELY-Studie mit Dabigatran behandelt worden waren, hatten die Möglichkeit in der RELY-ABLE-Studie die Einnahme der Studienmedikation fortzusetzen. Während der Studie blieb die Dosis von Dabigatran verblindet. Die Weiterbehandlung erfolgte bis zu 28 Monate, wobei der Median der Beobachtungszeit 2,3 Jahre betrug.

In die Studie wurden insgesamt 5851 Patienten aufgenommen. Dies entspricht 48% der Patienten, die ursprünglich in der RELY-Studie mit Dabigatran behandelt wurden. Erfasst wurden neben Schlaganfällen und systemischen Embolien auch schwerwiegende Blutungskomplikationen und die Mortalität.

#### Studienergebnisse

Die Häufigkeit von Schlaganfällen und systemischen Embolien betrug 1,46%/ Jahr für die hohe Dosis und 1,60%/Jahr für die niedrige Dosis von Dabigatran. Dies entspricht einem nichtsignifikanten Hazard-Ratio (HR) von 0,91. Die Häufigkeit schwerwiegender Blutungskomplikationen betrug 3,74%/Jahr für die hohe Dosis und 2,99%/Jahr für die niedrige Dosis von Dabigatran. Dies entspricht einem HR von 1,26, das statistisch signifikant war. Zerebrale Blutungen traten in 0,13% und 0,14% pro Jahr auf. Die Mortalität war mit 3,02%/ Jahr für die hohe Dosis und 3,10%/Jahr

für die niedrige Dosis von Dabigatran nicht unterschiedlich.



### Kommentar

Die RELY-Studie bot den mit Dabigatran behandelten Patienten an, die Therapie bis zu 28 Monaten fortzusetzen. Die meisten Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, nahmen dieses Angebot an. Für die wesentlichen Endpunkte Schlaganfall und systemische Embolie, schwerwiegende Blutung, zerebrale Blutung und Mortalität unterschied sich die Häufigkeit der Ereignisse/Jahr in der RELY-Studie nicht von der RELY-ABLE-Studie. Damit kann postuliert werden, dass Wirkungen und Nebenwirkungen von Dabigatran über einen längeren Zeitraum hinweg gleichbleibend sind. Interessant ist die Beobachtung, dass sich zwischen den beiden Dosierungen bezüglich der Rate an Schlaganfällen und systemischen Embolien kein signifikanter Unterschied ergab. Daher ist es gerechtfertigt, bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, das heißt bei Patienten im Alter über 75 Jahre und Creatinin-Clearance unter 50 ml/ min, die niedrige Dosis von Dabigatran (2-mal 110 mg/Tag) einzusetzen.

Connolly SJ, et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. Circulation 2013;128:237-43.

> Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

#### Patienten mit vaskulären Krankheiten oder Risikofaktoren

### Polypille verbessert die Adhärenz und Persistenz der Arzneimitteleinnahme

Die Polypille verbessert bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder multiplen Risikofaktoren die Adhärenz der Arzneimitteleinnahme und führt zu einer besseren Reduktion von systolischem Blutdruck und LDL-Cholesterol.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener

Viele ältere Menschen entwickeln Risikofaktoren für vaskuläre Erkrankungen wie Bluthochdruck, Hyperlipidämie oder Diabetes mellitus. Daher ist sehr häufig eine Therapie mit mehreren Antihypertensiva, HMG-CoA-Reductasehemmern (CSE-Hemmern) und Antidiabetika sowie Thrombozytenfunktionshemmern notwendig. Es gibt viele Studien, die belegen, dass eine Polytherapie zu einer geringeren Adhärenz führt als eine Monotherapie. In vielen Ländern kommt hinzu, dass Patienten ihre Arzneimittel entweder komplett selbst zahlen müssen oder für jedes Arzneimittel eine Zuzahlung erforderlich ist. Dies würde eine Polypille, die mehrere Substanzen zur Prävention von Herzinfarkt, Schlaganfall und anderen vaskulären Ereignissen enthält, attraktiv machen. Die eventuellen Vorteile einer solchen Applikation wurden in der UMPIRE-Studie untersucht.

#### Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte offene Untersuchung, die in Indien, England, Irland und den Niederlanden durchgeführt wurde. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte verblindet. Eingeschlossen wurden Menschen im Alter über 18 Jahre mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bei bestehender koronarer Herzerkrankung, einem ischämischen Insult oder einer arteriellen peripheren Verschlusskrankheit. Eingeschlossen wurden auch Patienten mit einem 5-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von 15% oder höher. Die Patienten erhielten eine Polypille mit

- 75 mg Acetylsalicylsäure, 40 mg Simvastatin, 10 mg Lisinopril und 50 mg Atenolol oder
- 75 mg Acetylsalicylsäure, 40 mg Simvastatin, 10 mg Lisinopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid oder
- die übliche Behandlung mit den Einzelsubstanzen durch den Hausarzt.

Endpunkte der Studie waren die Adhärenz bezüglich der Medikation und Veränderungen des systolischen Blutdrucks und des LDL-Cholesterols verglichen mit den Werten der Basislinie. Die Behandlung erfolgte über ein Jahr. In die Studie wurden 2004 Patienten aufgenommen. Der primäre Endpunkt wurde nach 12 Monaten erfasst, die Patienten aber über 24 Monate weiterverfolgt.

Die Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt. Zu Studienbeginn hatten 76% eine koronare Herzerkrankung, 15% einen Schlaganfall in der Vorgeschichte, 5% eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und 28% einen Diabetes mellitus. Der mittlere systolische Blutdruck betrug 137/78 mm Hg, das LDL-Cholesterol lag bei 91,5 ng/dl.

#### Studienergebnisse

Die Adhärenz nach 12 Monaten betrug mit der Polypille 86% vs. 65% mit der Standardtherapie. Dies entspricht einem relativen Risiko von 1,33 (p<0,001). Die Reduktion des systolischen Blutdrucks betrug 6,0 mm Hg mit Standardtherapie und 7,8 mm Hg mit der Polypille. Das LDL-Cholesterol war mit der Standardtherapie um 4,1 ng/dl und mit der Polypille um 6,3 ng/dl reduziert. Bezüglich vaskulärer Ereignisse ergaben sich in diesem Zeitraum keine signifikanten Unterschiede.



#### Kommentar

Die Studie aus Indien und ausgewählten europäischen Ländern zeigt, dass der Einsatz einer Polypille die Thrombozytenfunktionshemmer, CSE-Hemmer und Antihypertensiva enthält, zu einer höheren Adhärenz führt als die Einnahme der einzelnen Arzneimittel. Surrogat-Parameter für den Erfolg dieser Strategie waren die höhere Senkung des systolischen Blutdrucks und die stärkere Reduktion des LDL-Cholesterols. Die Studie war allerdings zu kurz und die Patientenzahl zu gering, um beurteilen zu können, ob diese Strategie auch zu einer Reduktion vaskulärer Endpunkte wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärem Tod führt.

#### Quelle

Thom S, et al.; UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. JAMA 2013;310:918-29.

> Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

#### **Schlaganfallprävention**

### Kombinationstherapie für die frühe **Rezidiv-Prophylaxe**

In einer Metaanalyse von 9012 Patienten ergeben sich Hinweise darauf, dass eine frühe Kombinationstherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern nach TIA und ischämischem Insult einer Monotherapie bezüglich der Verhinderung von vaskulären Ereignissen überlegen ist, aber einen Trend zu mehr schwerwiegenden Blutungskomplikationen zeigt.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener

Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA) und ischämischem Insult haben insbesondere in den ersten Tagen nach dem Ereignis ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko. Für die Langzeittherapie ist bekannt, dass eine Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS, z.B. Aspirin®) und Clopidogrel (z.B. Plavix®) keine bessere Wirksamkeit hat als eine Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel, aber ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Kombination von ASS mit Dipyridamol (Aggrenox®) ist allerdings einer Monotherapie mit ASS überlegen [1]. In den letzten Jahren wird insbesondere propagiert eine aggressivere Therapie in der Frühphase nach einer TIA oder einem Schlaganfall einzusetzen, wenn das Rezidivrisiko besonders hoch ist.

#### **Aktuelle Studienergebnisse**

Wong et al. führten eine Metaanalyse aller Daten von Patienten durch, bei denen eine Kombinationstherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern mit einer Monotherapie verglichen wurde und bei denen die Behandlung innerhalb von drei Tagen begann. Insgesamt konnten 14 Studien mit 9012 Patienten ausgewertet werden. Über alle Substanzen hinweg führte eine duale Thrombozytenfunktionshemmung zu einer31%igenRisikoreduktionfüreinen erneuten Schlaganfall (p<0,001) und einer 29%igen Risikoreduktion für den Kombinationsendpunkt Schlaganfall, TIA, akutes Koronarsyndrom und Tod (p<0,001). Die Kombinationstherapie führte zu einer nicht signifikanten 35%igen Risikoerhöhung für schwerwiegende Blutungskomplikationen. Die Ergebnisse waren für die Kombination von ASS und Dipyridamol sowie für die Kombination von Cilostazol (in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen) besser als für die Kombination von ASS und Clopidogrel vs. ASS-Monotherapie.



#### Kommentar

Dies ist die erste Metaanalyse, die nach den Ergebnissen der chinesischen CHANCE-Studie durchgeführt wurde [2]. Die chinesische Studie hatte die Kombination von Clopidogrel und ASS mit einer Monotherapie von ASS verglichen und hier einen eindeutigen Nutzen bei Patienten aus China gefunden. Um die frühe Kombinationstherapie in die klinische Praxis einzuführen, müssen allerdings die Ergebnisse der POINT-Studie abgewartet werden, die ein ähnliches Konzept bei Patienten in den Vereinigten Staaten und Europa untersucht.

#### Quelle

Wong KS, et al. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack; an updated systematic review and meta-analysis. Circulation 2013;128:1656-66.

#### Literatur

- 1. Diener HC, et al. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996;143:1-13.
- Wang Y, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2013;369:11-9. Epub

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

### Inflammatorische Kardiomyopathie

### Ziel ist die personalisierte Therapie

Der Verlauf einer akuten Myokarditis ist individuell sehr unterschiedlich. Ein Teil der Patienten entwickelt einen bleibenden myokardialen Schaden, was als inflammatorische Kardiomyopathie bezeichnet wird. Die Therapiestrategie sollte sich an dem im Vordergrund stehenden pathogenetischen Mechanismus - Viruspersistenz oder chronische Inflammation - orientieren.

Der klinische Verlauf einer akuten Myokarditis ist sehr unterschiedlich. Nur ganz selten führt ein fulminanter Verlauf oder eine maligne Herzrhythmusstörung zum Tod. Bei den meisten der betroffenen Patienten kommt es

zu einer Restitutio ad integrum. Bei einigen entwickelt sich jedoch eine dauerhafte myokardiale Schädigung, was als chronische Myokarditis oder als inflammatorische Kardiomyopathie bezeichnet wird, die dem klinischen Bild einer dilatativen Kardiomyopathie entspricht.

#### Viruspersistenz und/oder **Inflammation**

Initial ist die Myokarditis immer charakterisiert durch eine adaptative immunologische Reaktion im Sinne eines Entzündungsgeschehens. Kommt es zu einer Viruselimination und zu einer vollständigen Rückbildung der Entzündung, so heilt die Myokarditis vollständig aus. In Einzelfällen kann bei größerer Narbenbildung trotz Viruselimination und Abklingen der Entzündung eine Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie zurückbleiben, die jedoch nicht progredient ist. Persistiert nach Viruselimination die Entzündung, so spricht man bei geringem Myokardschaden von einer chronischen Myokarditis, bei schwerer Schädigung von einer inflammatorischen Kardiomyopathie. Bei Viruspersistenz sollte man unabhängig davon, ob noch ein Entzündungsgeschehen nachweisbar ist oder nicht, von einer chronischen viralen Herzmuskelerkrankung sprechen [1]. Der Krankheitsverlauf dürfte auch von genetischen Faktoren beeinflusst werden.

#### **Immer Endomyokardbiopsie**

Das klinische Bild erlaubt ebenso wenig wie die modernen bildgebenden Verfahren (z.B. Echokardiographie und MRT), diese Unterformen zu differenzieren, genauer gesagt eine Viruspersistenz nachzuweisen oder das Ausmaß des Entzündungsgeschehens zuverlässig zu beurteilen. Für die genaue Abklärung des zugrundeliegenden pathogentischen Mechanismus - Viruspersistenz oder Inflammation ist die Endomyokardbiopsie mit histologischer, immunhistologischer und molekularbiologischer beziehungsweise virologischer Untersuchung erforderlich. Dies ist die unverzichtbare Voraussetzung für eine individualisierte, an der Pathogenese orientierte und somit kausale Therapie jenseits der Standardtherapie der Herzinsuffizienz.

#### **Prognostische Aussage**

Bei einem Drittel der Patienten mit einer akuten Myokarditis, einer chronischen Myokarditis oder einer inflammatorischen Kardiomyopathie lässt sich kein Virusgenom nachweisen.

Am häufigsten nachweisbar bei einer inflammatorischen Kardiomyopathie sind Erythroviren (ca. 35%), insbesondere Parvoviren B 19, gefolgt von Enteroviren, vor allem Coxsackieviren (ca. 10%) und Adenoviren (ca. 5%). Nicht selten findet sich auch eine Mischinfektion.

Sowohl der Nachweis einer Viruspersistenz als auch der einer Inflammation geht einher mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose, das heißt, die linksventrikuläre Pumpfunktion nimmt stärker ab und die Mortalität steigt deutlich an.

#### **Immunsupression oder** antivirale Therapie

Bei Patienten mit Inflammation empfiehlt sich eine immunsuppressive Therapie dann, wenn kein Virusgenom mehr nachgewiesen werden kann. Bei Nachweis von Virusgenom sollte eine antivirale Therapie eingeleitet werden. Für ein solches individualisiertes Therapiekonzept sprechen die Ergebnisse erster Studien:

41 von 112 Patienten mit einer immunhistologisch nachgewiesenen Kardiomyopathie sprachen nicht ausreichend auf die Standardtherapie an und erhielten deshalb eine Kombination aus Prednison und Azathioprin. Bei 21 (51%) dieser Patienten kam es dadurch zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik und der Auswurffraktion. Nur 3 (14%) davon waren Viruspositiv. Von den 20 Patienten (49%), die nicht auf die Immunsuppression ansprachen, konnte bei 17 (85%) Virusgenom nachgewiesen werden [2].

Dass Patienten mit einer Adeno- oder Enterovirus-Infektion auf eine Therapie mit Beta-Interferon gut ansprechen, zeigen die Ergebnisse erster Behandlungsstudien. Bei 33 Patienten mit Nachweis von Adeno- (9 Patienten) beziehungsweise Enteroviren (24 Patienten) konnte durch eine antivirale Therapie mit Beta-Interferon in 100% der Fälle eine Viruselimination erreicht werden, was bei zwei Drittel der Patienten innerhalb von 36 Monaten auch zu einer deutlichen Verbesserung des klinischen Bilds und der Funktionsparameter führte [3].

Bei Patienten mit einer Parvo-B19-Infektion scheint Interferon beta-1b

nicht ausreichend zu wirken. Für Patienten mit diesem Erreger wurde deshalb jetzt eine Studie initiiert, in der die Wirksamkeit von Telbivudin (Sebivo®) untersucht wird. Bisher zeigte sich bei den 17 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, eine deutliche Abnahme der Viruslast oder der Virusreplikation. Klinische Ergebnisse liegen noch nicht vor.

#### **Fazit**

Um bei einer inflammatorischen Kardiomyopathie eine individualisierte antivirale oder immunsupprimierende Therapie einleiten zu können, sind endomyokardiale Biopsien mit histologischer, immunhistologischer und virologischer Untersuchung unverzichtbar.

Vortrag von Prof. Heinz-Peter Schultheiss, Berlin, "Personalisierte Medizin bei der inflammatorischen Kardiomyopathie", gehalten im Rahmen des Dreiländertreffens "Herzinsuffizienz 2013 – Herz im Stress", Berlin, 27. September 2013.

#### Literatur

- 1. Kühl U, Schultheiss HP. Spezifische Therapie der inflammatorischen Kardiomyopathie und viralen Herzerkrankungen. J Cardiol 2011;18:16-23.
- Frustaci A, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus non-responders. Circulation 2003;107:857-63.
- Schultheiss HP, et al. The effect of subcutaneous treatment with interferon beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy. Circulation 2008: Abstract

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

### Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der "Arzneimitteltherapie" mit Volltextzugriff

#### Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel

### **Protonenpumpenhemmer und** H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten als Auslöser

Die Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI) und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten über mehr als zwei Jahre kann das Risiko für einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel erhöhen, so das Ergebnis einer großen Fall-Kontrollstudie in den USA.

Für die Abspaltung von Vitamin B<sub>12</sub> aus Nahrungsproteinen ist Magensäure erforderlich. Daher ist denkbar, dass Säureblocker wie PPI und H2-Rezeptorantagonisten zu einem B<sub>12</sub>-Mangel führen können. Die bislang hierzu vorliegenden Untersuchungen wurden jedoch an kleinen Gruppen älterer Menschen durchgeführt, zudem gab es keine große populationsbasierte Studie. Daher wurde jetzt in einer großen Fall-Kontroll-Studie untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen säurehemmender Medikation und dem Risiko eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels gibt. Unbehandelter Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel kann zu Demenz, neurologischen Schäden, Anämie und anderen Komplikationen führen. Eine Therapie ist durch entsprechende Substitution möglich.

#### Studiendesign

Anhand der Daten des Kaiser-Permanente-Gesundheitssystems in Nordkalifornien wurden 25956 Patienten mit der Diagnose eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels zwischen Januar 1997 und Juni 2011 mit 184199 Patienten ohne B<sub>12</sub>-Mangel verglichen.

#### Studienergebnisse

In der Gruppe mit B<sub>12</sub>-Mangel hatten 12% der Patienten für mehr als zwei Jahre PPI und 4,2% H2-Rezeptorantagonisten erhalten. 83,8% war kein Säureblocker verordnet worden. In der Kontrollgruppe hatten 7,2% der Patienten für mehr als zwei Jahre PPI und 3,2% H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten erhalten. 89,6% war kein Säureblocker verordnet worden. Hieraus ergab sich, dass sowohl die Verordnung von PPI als auch von H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten über mehr als zwei Jahre das Risiko für einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel erhöhte, mit einem Odds-Ratio von 1,65 für PPI- und 1,25 für H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten-Anwendung.

#### Risiko dosisabhängig

Das Risiko war dosisabhängig; nahmen die Patienten mehr als 1,5 PPI-Tabletten/Tag erhöhte es sich noch stärker (OR 1,95) als bei Einnahme von weniger als 0,75 PPI-Tabletten/Tag (OR 1,63). Zudem ergab sich ein zeitlicher Zusammenhang: Patienten, die aktuell oder vor kurzer Zeit einen PPI erhalten hatten, litten häufiger unter einem B<sub>12</sub>-Mangel als Patienten, bei denen die Verordnung schon längere Zeit zurück lag. Darüber hinaus war das Risiko für einen B<sub>12</sub>-Mangel durch PPI-Gebrauch bei Frauen (OR 1,84) und bei jüngeren Patienten unter 30 Jahren (OR 8,12) höher als bei Männern (OR 1,43) und älteren Patienten über 80 Jahren (OR 1,04).

#### **Fazit**

Die Ergebnisse dieser Fall-Kontroll-Studie zeigen einen Zusammenhang zwischen PPI- und H2-Rezeptorantagonisten-Einnahme über mehr als zwei Jahre und dem Risiko eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels. Die Befunde sprechen nicht gegen die Anwendung der Säureblocker, sie weisen jedoch darauf hin, dass diese in der geringsten möglichen Dosis verordnet werden sollten und dass spätestens bei entsprechenden Symptomen an die Möglichkeit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung gedacht werden muss.

#### Ouelle

Lam JR, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. JAMA 2013;310:2435-42.

> Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

### Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

http://www.drugbase.de

Inhalte der Arzneimitteltherapie zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

## Kongresse, Symposien, Konferenzen

#### **Epilepsie**

#### Zonisamid auch in der Pädiatrie

Nur eine geringe Zahl der verfügbaren Antiepileptika ist ausreichend für die Anwendung bei pädiatrischen und jugendlichen Epilepsiepatienten untersucht und zugelassen. Nun wurde die Zulassung von Zonisamid erweitert auf die Zusatztherapie bei Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung ab sechs Jahren.

Bislang ist nur ein Teil der verfügbaren Antiepileptika auch für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. Das in Europa 2005 zugelassene Zonisamid (Zonegran®) hat nun eine Zulassungserweiterung für den Einsatz als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab sechs Jahren erhalten. Weltweit sind die Erfahrungen mit dieser Substanz bei pädiatrischen und erwachsenen Epilepsiepatienten sehr umfassend. Sie ist bereits seit 1989 in Japan und seit 2000 auch in den USA zugelassen.

Zonisamid moduliert das glutamaterge sowie das GABA-erge System und inhibiert spannungsabhängige Natriumund Calciumkanäle.

Es besitzt ein sehr geringes Interaktionspotenzial mit weiteren im Rahmen einer Add-on-Therapie bereits verabreichten Antiepileptika sowie anderen Arzneimitteln und hormonellen Kontrazeptiva.

Die Halbwertszeit der Substanz ist mit 60 Stunden ausgesprochen lang. Zonisamid sollte daher sehr langsam aufdosiert werden.

#### Studiendesign

Die Zulassungserweiterung von Zonisamid basiert auf der doppelblinden Phase-III-Studie CATZ (Children's add-on therapy with zonisamide) bei 207 pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 6 bis 17 Jahren [1].

Alle Teilnehmer wurden bereits mit einem oder zwei Antiepileptika behandelt und hatten bei Studienbeginn mindestens vier Anfälle in acht Wochen. Sie wurden randomisiert entweder Plazebo oder der Zusatztherapie

mit Zonisamid zugeteilt. Zonisamid wurde über acht Wochen in wöchentlichen Schritten von 1 mg/kg auf eine Zieldosis von 8 mg/kg/Tag hochtitriert.

#### Studienergebnisse

Bei der Responderrate (primärer Endpunkt, definiert als Anteil von Patienten mit ≥50%iger Anfallsreduktion) war die aktive Therapie mit Zonisamid Plazebo sowohl in der Intentionto-treat- als auch in der Per-Protocol-Analyse signifikant überlegen (50% vs. 31%; p=0,0044 bzw. 51% vs. 31%; p=0,0046). Die Anfallsrate bei den mit Zonisamid behandelten Kindern sank ebenfalls signifikant stärker als bei den Plazebo-Patienten (-50% vs. -34%; p=0,0001). Eine mindestens 75%ige Anfallsreduktion wurde im Verum-Arm bei 27%, im Plazebo-Arm nur bei 12% der Patienten erreicht. Anfallsfrei wurden 14% bzw. 3% der Teilnehmer. Zudem wurde Zonisamid gut vertragen: Die Raten an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren in beiden Armen vergleichbar, schwere UAW sehr selten.

144 Patienten wurden anschließend in der offenen Verlängerungsstudie mit Zonisamid weiterbehandelt; 108 erhielten die Substanz ein Jahr und länger [2]. Die Wirksamkeit blieb während dieser Extensionsphase erhalten, wie die Responderrate von 56,3% und die Rate anfallsfreier Kinder von 11,1% dokumentieren. Zusätzliche Untersuchungen belegen, dass die Therapie mit Zonisamid die Kognition nicht beeinträchtigt [3].

#### Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Bast, Kork, Dipl.-Psych. Dr. rer. soc. Hans Mayer, Kork; Fachpresse-Workshop Neuropädiatrie "Neue Therapieoptionen für junge Patienten mit Epilepsie", Kork, 5. Dezember 2013, veranstaltet von Eisai GmbH.

#### Literatur

- 1. Guerrini R, et al. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. Epilepsia 2013;54:1473-
- Rosati A, et al. Efficacy of long-term adjunctive zonisamide therapy in paediatric patients with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled study. EPNS 2013: Abstr. 1768.
- Data on file ZON313; clinical study report, August 2012.

Dr. Katharina Arnheim. Freiburg

#### Colitis ulcerosa

### Subkutaner TNF-α-Inhibitor zugelassen

Der subkutane TNF-α-Inhibitor Golimumab steht nun auch für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa zur Verfügung. Entscheidend waren die Daten der PURSUIT-Studie: Jeder zweite Patient spricht nach sechs Wochen auf die Induktionstherapie klinisch an. Von einer Erhaltungstherapie profitiert im weiteren Verlauf etwa die Hälfte der Responder.

Die Europäische Kommission hat die Zulassung von Golimumab (Simponi®) erweitert auf die Behandlung mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa erwachsener Patienten, bei denen eine vorherige konventionelle Therapie einschließlich Glucocorticoiden und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin nicht ausreichend wirksam war, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert war.

#### Studiendesign

Basis sind die Daten von PURSUIT (Program of ulcerative colitis research studies utilizing an investigational treatment), einer Phase-II/III-Studie zur Evaluierung von Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit einer Induktions- (n=1065) und einer Erhaltungstherapie (n=456) mit subkutanem Golimumab [1]. Die eingeschlossenen Patienten hatten bis zu diesem Zeitpunkt keinen TNF-α-Blocker erhal-

#### **Studienergebnisse**

In der Induktionstherapiestudie, die Golimumab in verschiedenen Dosierungen prüfte, erreichten unter der zugelassenen Dosierung (200 mg zu Woche 0 und 100 mg zu Woche 2; n=253) signifikant mehr Patienten den primären Endpunkt, ein klinisches Ansprechen zu Woche 6, als unter Plazebo (n=251) (51% vs. 30%;  $p \le 0.001$ ). Eine klinische Remission, definiert als Mayo Score ≤2 ohne Vorliegen eines Subscores >1, wurde bei 18% gegenüber 6% der Patienten beobachtet, eine Mukosaheilung mit einem Endoskopie-Subscore von 0 oder 1 bei 42% gegenüber 29%. Auch die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität, ermittelt anhand des IBDQ (Inflammatory bowel disease questionnaire), besserte sich (27% vs. 15%). Die Ergebnisse unter der höheren Dosierung (400 mg/200 mg) waren etwa vergleichbar.

#### Erhaltungstherapie

Etwa die Hälfte der Patienten, die auf Golimumab in der Induktionstherapie gut angesprochen hatten, profitiert von einer Erhaltungstherapie. In der Studie erhielten Responder im weiteren Verlauf alle vier Wochen entweder 50 mg oder 100 mg Verum (n=jeweils 151) oder Plazebo (n=154). Einen Erhalt des klinischen Ansprechens bis Woche 54 erreichten signifikant mehr Patienten unter Verum als unter Plazebo (47% bzw. 50% vs. 31%). Zudem kam es unter 100 mg Golimumab bei signifikant mehr Patienten zu einer anhaltenden klinischen Remission (28% vs. 16%;  $p \le 0.01$ ).

#### Sicherheit

Das Sicherheitsprofil entsprach den Erfahrungen aus den bereits zugelassenen Indikationen: Am häufigsten traten Infektionen der oberen Atemwege auf (Verum 13% vs. Plazebo 11%). Schwerwiegendste unerwünschte Ereignisse waren schwere Infekte, wie Sepsis, Pneumonie, invasive Pilzinfektionen und opportunistische Infekte.

#### Lebensqualität

Dass eine effektive Therapie der Colitis ulcerosa dringend notwendig ist, zeigen Umfragen bei betroffenen Patienten. Drei Viertel fühlen sich in ihrer Freizeit beeinträchtigt, zwei Drittel in ihrer Arbeitsfähigkeit eingeschränkt. Viele machen sich Sorgen über den weiteren Verlauf der Erkrankung und empfinden ihre Lebensqualität als deutlich eingeschränkt [2, 3]. Dazu trägt der häufige Stuhldrang bei, unter dem viele Patienten mit chronisch-entzündlichen krankungen leiden. Mit der App "WC-Finder-Deutschland" kann die nächste öffentliche Toilette schnell gefunden werden. Die App kann im iTUNES App-Store und bei Google play kostenlos heruntergeladen werden.

#### Quelle

Prof. Dr. Andreas Sturm, Berlin, Dr. Stefanie Hamburg, Launch-Pressekonferenz "SIMPONI® – die neue Therapieoption für mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa (CU)", München, 13. November 2013, veranstaltet von MSD SHARP & DOHME GmbH.

#### Literatur

- 1. Fachinformation Simponi®, Stand September
- Ghosh S, et al. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. Journal of Crohn's and Colitis 2007;1:10-20.
- Rubin DT, et al. Impact of ulcerative colitis from patients' and physicians' perspectives: Results from the UC: NORMAL survey. Inflamm Bowel Dis 2009;15:581-8.

Dr. Beate Fessler, München

#### **Stammzelltransplantation**

### **Optimierte Konditionierungsregime**

Eine Stammzelltransplantation stellt für viele Patienten mit aggressiven hämatologischen Neoplasien die einzige kurative Chance dar. Die Optimierung der Konditionierungsregime ist hierbei eine wichtige Zielgröße.

Die Stammzelltransplantation (SZT) kann mit vom Patienten selbst gewonnenen Stammzellen (autologe SZT) oder mit Stammzellen von einem gesunden Spender (z.B. Geschwister; allogene SZT) durchgeführt werden. Bei der allogenen SZT können die fremden hämatopoetischen Stammzellen zudem dazu beitragen, residuelle Tumorzellen zu zerstören ("Graft versus Tumor"(GvT)-Effekt).

Eine Studie der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) zeigt, dass die Häufigkeit sowohl autologer als auch allogener SZT zunimmt [1]. Die Verwendung unverwandter Spender hat ebenfalls stark zugenommen.

#### Moderne Konditionierungsoptionen bei SZT

Über Jahrzehnte hinweg war die Ganzkörperbestrahlung (Total body irradiation, TBI) das wichtigste Therapieprinzip im Rahmen der Konditionierung vor SZT. Inzwischen haben sich die Therapieoptionen weiterentwickelt und bei der autologen SZT erfolgt die Wahl der Konditionierung in Abhängigkeit von der jeweiligen Tumor-Entität.

Beim multiplen Myelom erwies sich die Kombination einer TBI mit 140 mg/m<sup>2</sup> Melphalan in randomisierten Vergleichen als nicht wirksamer als die Therapie mit 200 mg/m<sup>2</sup> Melphalan allein. Bei Lymphom-Patienten hat sich zur Konditionierung vor autologer SZT das



BEAM(Carmustin [BCNU], Etoposid, Ara-C, Melphalan)-Schema durchgesetzt. Bei primären ZNS-Lymphomen ist BEAM jedoch im Vergleich zu besser liquorgängigen Therapieschemata wie Thiotepa-/Busulfan- und BCNU-haltigen Protokollen unterlegen.

Die Konditionierung mit BCNU und 2-mal 5 mg/kg Thiotepa lässt sich laut Finke sehr gut durchführen. Bei der von ihm behandelten, allerdings noch kleinen Patientengruppe sieht man, nach inzwischen bis zu zehn Jahren Nachbeobachtungszeit, einige Langzeitüberlebende.

Beim ASH-Kongress 2012 wurde eine Studie von neu diagnostizierten jungen Patienten mit primären ZNS-Lymphomen vorgestellt, die eine Chemo-Immuntherapie aus Methotrexat, Cytarabin, Thiotepa und Rituximab als Induktionstherapie erhielten [2]. Darauf folgte eine Hochdosis-Chemotherapie mit 400 mg/m<sup>2</sup> BCNU und 4-mal 5 mg/kg Thiotepa mit anschließender autologer SZT. 73 der 76 auswertbaren Patienten sprachen auf die Induktionstherapie an und erhielten eine Konditionierung mit autologer SZT laut Protokoll. Den primären Endpunkt, komplettes Ansprechen 30 Tage nach der SZT, erreichten 77% der Patienten, 14% sprachen partiell auf die Therapie an (Gesamtansprechrate 91%).

Um die Rolle der Konditionierung bei primären ZNS-Lymphomen zu evaluieren, untersucht nun die sogenannte MATRix-Studie den Einsatz von Hochdosis-Chemotherapie vor autologer SZT nach der Induktionstherapie im Vergleich zu konventioneller Immuno-Chemotherapie.

#### **Allogene Transplantation** im Rezidiv

Bei Rezidiv nach allogener SZT stellt sich die Frage, ob die Behandlung besser medikamentös unter Einschluss neuer Substanzen erfolgt, oder ob eine zweite allogene SZT durchgeführt werden sollte. Christopoulos und Kollegen boten Patienten mit rezidivierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die bereits eine allogene SZT erhalten hatten, die bisher nicht übliche Durchführung einer zweiten SZT an [3]. Das mediane Alter der 58 Patienten lag bei 53 Jahren. Die Konditionierung bestand aus einer Chemotherapie mit reduzierter Intensität mit Fludarabin (90 bis 150 mg/m<sup>2</sup>) und Thiotepa (15 mg/kg). Nach drei Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate 18%; 13% überlebten drei Jahre ereignisfrei. Bei den Patienten unter 65 Jahren, deren Erkrankung frühestens 12 Monate nach der ersten SZT rezidiviert war (n=20), betrug das 3-Jahres-Gesamtüberleben 41% (19-62%), das ereignisfreie Überleben 25%. Junges Alter und eine lange rezidivfreie Zeit nach der ersten SZT verbesserten die Überlebenschancen.

#### **Fazit**

Die Stammzelltransplantation ist integraler Bestandteil der therapeutischen Planung bei hämatologischen Neoplasien, wobei die vorgeschaltete myeloablative Konditionierung eine wichtige Rolle einnimmt, insbesondere bei aggressiven Lymphomen. In randomisierten Studien werden derzeit verschiedene Konditionierungsprotokolle im Hinblick auf das beste Verhältnis von Effektivität und Tolerabilität hin geprüft.

#### Quelle

Prof. Dr. med. Jürgen Finke, Freiburg, Prof. Dr. med. Andrea Bacigalupo, Genua (Italien), "Aggressive hämatologische Erkrankungen wirkungsvoll anpacken: eine TEAM-Arbeit", veranstaltet von RIEMSER Pharma GmbH im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Wien (Österreich), 18. bis 22. Oktober 2013.

#### Literatur

- 1. Passweg JR, et al. The EBMT activity survey: 1990-2010. Bone Marrow Transplant 2012;47:906-23.
- Illerhaus G, et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012: 120: Abstract 302.
- Christopoulos P, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine and thiotepa for second allogeneic transplantation of relapsed patients with AML. Bone Marrow Transplant 2013:48:901-7.

Dr. Petra Ortner, München

#### Mukoviszidose

### Ivacaftor zeigt stabile Langzeiteffekte

Das seit August 2012 zugelassene Ivacaftor ist ein selektiver Potentiator des CFTR-Kanals. Voraussetzung für den Einsatz ist das Vorliegen einer bestimmten CFTR-Mutation, somit die Genotypisierung. Aktuelle Langzeitstudiendaten zeigen eine anhaltende therapeutische Wirksamkeit von Ivacaftor bei gutem Sicherheitsprofil. Die Ergebnisse wurden auf einem Symposium der Firma Vertex anlässlich der 16. Deutschen Mukoviszidose-Tagung in Würzburg vorgestellt.

Mukoviszidose (Cystic fibrosis, CF) ist durch die Abwesenheit oder eine Fehlfunktion eines epithelialen Ionenkanals, des sogenannten CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), gekennzeichnet. Das Protein reguliert als Chloridionenkanal den Salz- und Wasserhaushalt.

Die Fehlfunktion und die daraus folgende Unterbrechung beim Chloridtransport führt zu CF-Symptomen. Dieser Rationale folgt der Einsatz von

CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor (Kalydeco®).

Für den epithelialen Chloridionenkanal kodiert das CFTR-Gen. Man unterscheidet fünf Klassen von CFTR-Mutationen, die allein oder kombiniert auftreten und zu mehr oder minder schweren Symptomen wie Husten, Sputumbildung und Dyspnoe führen können. Die Klassen I bis III betreffen Synthese (Mutation G542X), Reifung (G542X) und das sogenannte Gating, die "Öffnungswahrscheinlichkeit" des CFTR-Kanals (G551D). Es sind schwerwiegende, mit Pankreasinsuffizienz verbundene Erbgutveränderungen. Eher milde Auswirkungen haben Mu-

tationen, welche die Leitfähigkeit (Klasse IV, R117H) und das Splicing beeinflussen (Klasse V).

Voraussetzung für eine CF-Therapie mit selektiven, Ionenkanal-beeinflussenden Substanzen wie Ivacaftor ist eine Genotypisierung bezüglich des CFTR-Gens. Einer solchen wurden bis 2012 in einem deutschen Mukoviszidose-Register 81% von 8115 Register-Patienten unterzogen.

Bei diesen lagen zu 80% zwei Mutationen im CFTR-Gen vor, 1026 (16%) wiesen eine Mutation auf und nur 290 Patienten (4%) zeigten keine Mutation. Die häufigste Kombination mit 48% ist die Mutation von F508 auf zwei Allelen. Eine G551D-Mutation auf mindestens einem Allel lag bei nur 4% der CF-Patienten vor.

#### **Vom Genotyp zur Therapie**

Mutationsspezifisch eröffnen sich Therapieansätze durch eine Modulation des gestörten CFTR-Kanals.

- Korrektoren genannte Moleküle zielen auf Mutationen der Klassen I, II und V. Sie fördern Synthese und Reifung der CFTR-Proteine und erhöhen die Anzahl an funktionsfähigen Chloridkanälen an der Zelloberfläche. In klinischer Prüfung befindet sich unter anderem der Korrektor Lumacaftor (VX661).
- Potentiatoren heißen Ionenkanalaktivatoren, zu ihnen zählt Ivacaftor. Sie zielen auf die bei Klasse-III- und -IV-Mutationen gestörte Öffnung (Gating) und die Leitfähigkeit des CFTR-Kanals.

Ivacaftor ist seit August 2012 zugelassen zur Therapie von CF-Patienten ab sechs Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen.

Bei dieser Mutation ist ein Glycin (G) an Position 551 durch Asparaginsäure (D) ersetzt. Betroffen ist die Bindungsregion für ATP, das die Öffnung des Ionenkanals initiiert. Folge ist eine gesenkte Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals mit insgesamt reduziertem Chloridfluss in die Flüssigkeitsschicht auf der Atemwegsoberfläche, die sogenannte Airway-Surface-Liquid-Schicht (ASL). Durch osmotische Kräfte wird der ASL Wasser entzogen; ihre Fluidität sinkt, der Zilienschlag wird gebremst. Die verringerte mukoziliäre Clearance führt zu der für die CF typischen pulmonalen Schleimansammlung.

In zwei randomisierten Phase-III-Studien mit Mukoviszidose-Patienten von sechs bis elf Jahren (ENVISION) und ab 12 Jahren (STRIVE) mit einer G551D-Mutation auf dem CFTR-Gen führte Ivacaftor zu schnellen (15 Tage), substanziellen und nachhaltigen (über 48 Wochen) Besserungen: Der Unterschied zwischen Verum und Plazebo bei der mittleren relativen Änderung der Einsekundenkapazität (forciertes exspiratorisches Volumen, FEV<sub>1</sub>) in Prozent des Sollwerts bis Woche 24 betrug 17,1% (STRIVE) bzw. 15,8% (ENVISION).

#### **Stabile Langzeiteffekte**

144 Erwachsene und Jugendliche aus der STRIVE-Studie sowie 48 Kinder aus der ENVISION-Studie wurden in die offene Langzeitstudie PERSIST überführt. Sie untersucht vorrangig die Entwicklung von FEV<sub>1</sub> und Körpergewicht sowie Verträglichkeit und Sicherheit der Einnahme von Ivacaftor (150 mg alle 12 Stunden). Berichtet werden stabile Effekte von Ivacaftor über 144 Wochen hinweg. Auch Patienten, die in der Vorstudie Plazebo erhalten hatten,

sprachen nach dem Wechsel auf Verum anhaltend an. Diese positiven Effekte wurden bei Patienten aller Altersgruppen beobachtet. Als unerwünschte Wirkungen wurden in allen Studien Husten und obere Atemwegsinfekte registriert. 2% der Teilnehmer brachen die Langzeitstudie aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse wie Depression, Nebennierenrindeninsuffizienz und Leberwerterhöhung ab. Insgesamt wird die Sicherheit auch nach 144 Wochen als gut bewertet.

#### Quelle

Dr. Lutz Nährlich, Gießen, Priv.-Doz. Dr. Jochen Mainz, Jena, Priv.-Doz. Dr. Rainald Fischer, München, Symposium "Ein Jahr nach Zulassung von Kalydeco® - Highlights und Zukunft", veranstaltet von Vertex Pharmaceuticals im Rahmen der 16. Deutschen Mukoviszidose-Tagung, Würzburg, 15. November 2013.

> Ralf Schlenger, München

#### **Diabetes mellitus**

### **Neue Perspektiven individualisierter** Therapien mit GLP-1-Analoga

Als injizierbare Alternative zu Insulin haben GLP-1-Analoga in der Therapie des Typ-2-Diabetes seit einigen Jahren ihren festen Platz eingenommen. Sie erwiesen sich als gute Kombinationspartner mit oralen Antidiabetika und auch mit Basalinsulin. Die kurz- und langwirksamen Vertreter der Substanzklasse eröffnen zudem neue Perspektiven individualisierter Therapien. Auch bei Typ-1-Diabetes zeichnen sich interessante Einsatzmöglichkeiten ab. Einen guten Überblick über die neuen Behandlungsoptionen bot die 49. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Barcelona.

Um die Blutzucker-senkenden Wirkungen des Darmhormons Glucagonlike Peptide 1 (GLP-1) entgegen seiner raschen enzymatischen Degradierung durch die Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) aufrecht zu erhalten, wurden mittlerweile insgesamt sechs GLP-1-Analoga entwickelt. Exenatid (Byetta®), der Pionier der Inkretinmimetika, und das erst kürzlich in den USA und in Europa zugelassene Lixisenatid (Lyxumia®) stellen die kurzwirksamen Vertreter der Substanzklasse dar. Liraglutid (Victoza®) bot als zweites zugelassenes GLP-1-Analogon mit seiner Halbwertszeit über 24 Stunden erstmals die Möglichkeit einer nur einmal täglichen Gabe. Die Entwicklung von Taspoglutid wurde insbesondere aufgrund schwerer allergischer Reaktionen abgebrochen und nicht weiter verfolgt. Mit Albiglutid und Dulaglutid stehen jetzt zwei Erfolg versprechende Kandidaten lang wirksamer GLP-1-Analoga vor der Zulassung. Sie unterscheiden sich durch ihr Design grundsätzlich von der nur pharmakokinetisch herbeigeführten verlängerten Wirksamkeit von Exenatid als ebenfalls nur einmal wöchentlich zu applizierendes Präparat.

#### **Neues Therapieregime**

intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) könnte in Zukunft durch eine Kombination eines kurzwirksamen GLP-1-Analogons mit einem langwirksamen Basalinsulin ernsthafte Konkurrenz bekommen. Das legten die Ergebnisse der sogenannten 4B-Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nahe.

Kam es unter dem langwirksamen Insulin glargin nicht zu einer guten Blutzuckereinstellung, wurde in dieser Studie Insulin lispro (3-mal täglich) oder Exenatid (2-mal täglich) zur Ausschaltung der prandialen Glucose-Exkursionen eingesetzt.

Nach 30 Wochen ergab sich eine vergleichbare HbA<sub>1c</sub>-Senkung um 1,10 bis 1,13 Prozentpunkte. Der Gewichtsunterschied fiel im selben Beobachtungszeitraum mit 4,6 kg indes drastisch aus: die ICT-Patienten legten 2,1 kg zu, während die Patienten unter Inkretinbasierter Therapie 2,5 kg abnahmen. In Bezug auf nächtliche Hypoglykämien gab es zwar kaum Unterschiede beider Therapieregime, die mit dem GLP-1-Analogon behandelten Patienten profitierten aber deutlich von einer halbierten Rate an Unterzuckerungen tagsüber (33,7 vs. 15,2%). Darüber hinaus profitierten sie von einer Blutdrucksenkung von 4,13 mm Hg systolisch. Initial vermehrte Probleme mit Übelkeit, die etwa einem Drittel der Patienten zu schaffen machten, bildeten sich im Laufe der Therapie wieder zurück.

#### **Typ-1-Diabetes**

Das GLP-1-Analogon Liraglutid wurde jetzt auch bei schlecht eingestelltem Typ-1-Diabetes getestet.

45 Patienten erhielten Liraglutid in den Dosierungen 0,6 bzw. 1,2 bzw. 1,8 mg.

Als Ergebnis zeigte sich eine dosisabhängige Senkung der Glucagon-Spiegel. Versus Plazebo kam es allerdings zu keinerlei Veränderung des Glucose-Stoffwechsels und weder zu einer Veränderung des HbA<sub>1c</sub> noch des Nüchternblutzuckers. Die Insulin-Dosierungen in den Gruppen mit 1,2 und 1,8 mg Liraglutid konnten jedoch deutlich reduziert werden. Ebenso kam es unter Liraglutid zu einer signifikanten Gewichtsreduktion.

#### **Albiglutid**

Der langwirksame GLP-1-Rezeptoragonist besteht aus einem DPP-4-resistenten GLP-1-Dimer und ist an rekombinantes humanes Albumin gekoppelt. Daraus resultiert die auf etwa fünf Tage verlängerte Halbwertszeit.

Im HARMONY-Studienprogramm zeigte Albiglutid als Add-on zur Metformin-Basistherapie gegenüber Plazebo nach 104 Wochen zwar eine signifikante Verbesserung im Erreichen des HbA<sub>1c</sub>-Ziels (<7% erreichten 38,6 vs. 15,5% der Patienten). Gegenüber Sitagliptin und Glimepirid (31,6 bzw. 31,4%) verfehlte der Vorteil aber die statistische Signifikanz, die als p<0,05 definiert war.

#### **Dulaglutid**

Das Fusionsprotein besteht aus einem rekombinanten humanen GLP-1-Analogon und einem humanen Immunglobulin-4(IgG-4)-Fragment. Dieses Design verhindert nicht nur die rasche Degradierung über DPP-4, sondern aufgrund der Molekülgröße auch die Eliminierung über die Niere. Die Bindung des GLP-1-Analogons an humanes IgG-4 sorgt ferner für eine stabilisierte Plasma-Halbwertszeit von etwa fünf Tagen und für ein verringertes Risiko neutralisierender Antikörper.

Im AWARD-Studienprogramm erwies sich Dulaglutid gegenüber Sitagliptin signifikant überlegen. Unter Sitagliptin erreichten hier nach 52 Wochen 33% ihr HbA<sub>1c</sub>-Ziel von <7%, während es unter Dulaglutid dosisabhängig (0,75 bzw. 1,5 mg) 49 bzw. 58% waren (p<0,001). Im direkten Vergleich als Monotherapie gegenüber Metformin schnitt Dulaglutid ebenfalls gut ab. Demnach erreichten 63 bzw. 62% der Patienten unter Dulaglutid 0,75 bzw. 1,5 mg pro Woche vs. 54% unter Metformin (1500 bis 2000 mg/Tag je nach Verträglichkeit) innerhalb von 26 Wochen ihr HbA<sub>1c</sub>-Ziel von unter 7% (p < 0.05).

#### Ouelle

OP 01 "Individualising the choice among GLP-1 receptor agonists" und PS 072 "Incretin-based agents: assessing the risk-benefit ratio" veranstaltet im Rahmen der 49. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD), Barcelona, 24. bzw. 26. September 2013.

> Martin Wiehl. Königstein-Falkenstein

### Arzneimitteltherapie - Vorschau

### In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Management der Sepsis -Maßnahmenbündel bleiben eine Herausforderung

Tocilizumab bei rheumatoider Arthritis -Vergleich subkutan versus intravenös

#### **Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP**

Zulassung erfolgt für

- Vortioxetin (Brintellix, Lundbeck) bei Major Depression (siehe Notizen Nr. 12/2013)
- Sofosbuvir (Sovaldi, Gilead Sciences) bei chronischer Hepatitis C (siehe Notizen Nr. 12/2013)
- Dolutegravir (Tivicay, ViiV Healthcare) bei HIV-Infizierten (siehe Notizen Nr. 10/2013)

Zulassungsempfehlung für Albiglutid (Eperzan, GlaxoSmithKline): Der GLP-1-Agonist (Glucacon-like peptide) soll bei Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen werden. Der Wirkstoff besteht aus einem GLP1-Analogon, das an Albumin gebunden ist, was im Vergleich zu nativem GLP zu einer verlängerten Halbwertszeit führt. Albiglutid soll sowohl als Monotherapie, wenn Metformin nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist, wie auch als Add-on-Therapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 24.1.2014

Zulassungsempfehlung für Lurasidon (Latuda, Takeda): Das Antipsychotikum soll für die Behandlung von Erwachsenen mit Schizophrenie zugelassen werden. Die Wirkung beruht auf einer Blockade von Dopamin-D2- und Serotonin-5-HT<sub>2a</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren.

Mitteilung der EMA vom 24.1.2014

Zulassungsempfehlung für Riociquat (Adempas, Bayer Pharma): Riociguat soll für die Behandlung der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) und der pulmonalen Hypertonie (PAH) zugelassen werden. Riociguat stimuliert die lösliche Guanylatcyclase, was gefäßerweiternd und somit blutdrucksenkend wirkt. Riociguat hat Orphan-Drug-Status.

Zulassungserweiterung für Catridecacog (Novo Thirteen, NovoNordisk) empfohlen: Der Blutgerinnungsfaktor soll nun zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Erwachsenen und Kindern mit Faktor-XIII-A-Mangel eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 24.1.2014

Mitteilung der EMA vom 24.1.2014

Zulassungserweiterung für Ustekinumab (Stelara, Janssen-Cilag) empfohlen: Der Interleukin-Inhibitor soll für die Behandlung der Plaque-Psoriasis bei Patienten, die auf andere systemische Therapien oder PUVA nicht angesprochen haben, eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 24.1.2014

Zulassungserweiterung für Omalizumab (Xolair, Novartis) empfohlen: Der monoklonale Antikörper soll nun auch für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit inadäquatem Ansprechen auf H<sub>1</sub>-Antihistaminika eingesetzt werden können. Bisher wurde es bei schwerem persistierendem Asthma bronchiale angewendet. Mitteilung der EMA vom 24.1.2014

Zulassungserweiterung für Misoprostol (Hemoprostol, Linepharma) zur Anwendung außerhalb der europäischen Union empfohlen: Das Prostaglandinderivat soll bei Frauen zur Blutungsstillung nach der Geburt bei Wehenschwäche eingesetzt werden, wenn Oxytocin nicht verfügbar ist.

Mitteilung der EMA vom 24.1.2014

Keine Zulassungsempfehlung für Ataluren (Translarna, PTC Therapeutics): Ataluren war am 27. Mai 2007 als Orphan-Drug für die Behandlung der Duchenne-Dystrophie eingestuft worden. Die Wirksamkeit konnte allerdings bisher nicht ausreichend belegt werden.

Mitteilung der EMA vom 24.1.2014

Keine Zulassungsempfehlung für Laquinimod (Nerventra, Teva Pharma): Der Immunmodulator war vorgesehen zur Behandlung der multiplen Sklerose. Im Tierversuch wurden allerdings ein kanzerogenes Potenzial sowie teratogene Eigenschaften beobachtet. Die Wirkung war ersten Studienergebnissen zur Folge zudem nur mäßig. Daher bewertete die EMA das Nutzen-Risiko-Verhältnis als negativ.

Mitteilung der EMA vom 24.1.2014

Keine Zulassungsempfehlung für Masitinib (Masiviera, AB Science): Der Tyrosinkinase-Inhibitor war am 28. Oktober 2009 als Orphan-Drug für die Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Pankreaskarzinom einIn dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

#### EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das COMP (Committee for Orphan Medicinal Products). Das PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind,

#### FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

#### BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

#### AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe).

gestuft worden. Nur in einzelnen Subgruppen konnte aber eine Wirksamkeit in den Studien gezeigt werden. Darüber hinaus bestanden Zweifel an der Qualität des Produkts.

Mitteilung der EMA vom 24.1.2014

Keine Zulassungsempfehlung für Serelaxin (Reasanz, Novartis): Das rekombinante humane Peptidhormon war vorgesehen zur Anwendung bei akuter Herzinsuffizienz. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses neuen Behandlungskonzepts war für die EMA in den bisherigen Daten aber nicht überzeugend. Mitteilung der EMA vom 24.1.2014

Widerruf der Zulassung für Strontiumranelat (Protelos, Servier, Osselor) empfohlen: Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) empfiehlt die Zulassung zur Behandlung der Osteoporose zu widerrufen. Bereits im April 2013 hatte die EMA empfohlen, die Anwendung von Strontiumranelat wegen des Risikos kardialer Probleme zu begrenzen. Eine weiter gehende Überprüfung der Daten hat nun ergeben, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis

von Strontiumranelat nicht ausgewogen ist.

Mitteilung des PRAC vom 10.1.2014

#### Wichtige Mitteilungen der **FDA**

Zulassung für Dapagliflozin (Farxiga, BMS): Der selektive und reversible SGLT2-Hemmer wurde für die Behandlung von Typ-2-Diabetikern zugelassen. Durch die Hemmung des Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Proteins in den Nieren wird vermehrt Glucose über den Urin ausgeschieden und damit die glykämische Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verbessert, ohne die Insulinsekretion zu verstärken. In der EU wurde Dapagliflozin bereits im November 2012 zugelassen. Mitteilung der FDA vom 8.1.2014

Zulassungserweiterung für Trametinib (Mekinist, GlaxoSmithKline) bzw. Dabrafenib (Tafinlar, GlaxoSmithKline): Die beiden bisher als Monotherapie zugelassen Substanzen können zukünftig auch kombiniert angewendet werden bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Mitteilung der FDA vom 13.1.2014

## Wichtige Mitteilungen der

Rote-Hand-Brief zu nab-Paclitaxel (Abraxane, Celgene) wegen sichtbaren Fäden im Infusionsbeutel zur intravenösen Anwendung: Bei dem Zytostatikum wurden dünne, durchscheinende oder weiß bis gelbe proteinöse (1-2 mm lange) Fäden bei der visuellen Untersuchung der rekonstituierten Suspension im Infusionsbeutel beobachtet. Ursache ist eine Interaktion von Albumin, einem Hauptbestandteil der Suspension, und Silikonöl, einem Gleitmittel im Medizinprodukt, die zur Bildung von Fäden aus Humanalbumin, Paclitaxel und Silikon führt. Zurzeit gibt es keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko embolischer Ereignisse, wenn diese Fäden den Patienten versehentlich verabreicht werden. Als Vorsichtmaßnahme sollte die Suspension im Infusionsbeutel visuell gemäß dem Standardverfahren für Untersuchung auf Fremdpartikel oder Farbveränderung vor der Verabreichung untersucht werden: Sie sollte milchig und homogen aussehen und keine sichtbaren Ausfällungen aufweisen. Falls Fäden im Infusionsbeutel sichtbar sind, ist Abraxane mittels eines Infusionsbestecks mit integriertem 15-µm-Filter zu verabreichen. Ist ein 15-um-Filter nicht verfügbar, ist das Arzneimittel zu verwerfen.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 3-2014 vom 17.1.2014

Bettina Christine Martini, Legau

### **Arzneimitteltherapie**

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

#### Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg Prof. Dr. Drs. h.c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M. Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung), Dr. Stefan Fischer, Rika Rausch und Dr. Tanja Saußele Assistenz: Gabriele Frev. Madeleine Titeux Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Tel.: (0711)2582-234, Fax: -283 E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

#### Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart Tel.: (0711)2582-0, Fax: -290 www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

#### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

#### Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich) Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Tel.: (0711) 2582-245, Fax: -252 Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann Tel.: (0711) 2582-242, Fax: -263 E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek Reiderstraße 34, 42566 Solingen Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 32 vom 1. 10. 2013

#### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart Postfach 101061, 70009 Stuttgart Tel.: (0711) 2582-353/352/357, Fax: -390 E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

#### Bezuasbedinaunaen

Die "Arzneimitteltherapie" erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 89,90, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 53,–, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 23,80 Ausland € 46,–); Einzelheft €11,– (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

#### Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

#### Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungs-anweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2014 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart Printed in Germany

ISSN 0723-6913

#### Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart