

**Schubförmig remittierende multiple Sklerose**

**Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Dimethylfumarat im klinischen Alltag bestätigt**

Der oral zu verabreichende Immunmodulator Dimethylfumarat (DMF) bietet die Möglichkeit, erwachsene Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (MS) von Anfang an mit zwei Tabletten am Tag wirksam zu behandeln und die Krankheitsaktivität über einen Zeitraum von mindestens sieben Jahren erfolgreich zu kontrollieren. Der therapeutische Nutzen der Substanz und ihr im Allgemeinen günstiges Verträglichkeitsprofil hat sich auch unter den Bedingungen des klinischen Alltags mehrfach bestätigt. Diese Erfahrungen wurden bei einer Pressekonferenz der Firma Biogen von Experten diskutiert.

Das übergeordnete Ziel in der Behandlung der schubförmig remittierenden MS ist die Freiheit von klinisch und kernspintomographisch messbarer Krankheitsaktivität [5]. Alle Therapieentscheidungen – sowohl nach der Diagnosestellung als auch bei unzureichendem Ansprechen auf eine immunmodulatorische Behandlung – sollten unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse, des Krankheitsverlaufs und des Nebenwirkungsprofils der verfügbaren Medikamente gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden [5]. Da sich der Verlauf der schubförmig remittierenden MS in der Frühphase, das heißt bei EDSS(Expanded disability status scale)-Werten von <3, am besten beeinflussen lässt, wird ein möglichst frühzeitiger Beginn mit einer möglichst wirksamen Medikation empfohlen [6, 8].

Gut belegt ist die Wirksamkeit von Dimethylfumarat (DMF [Tecfidera®], 240 mg 2-mal täglich). Mittlerweile liegen Langzeitdaten über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt sieben Jahren vor, die in den beiden zulassungsrelevanten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien DEFINE und CONFIRM (zwei Jahre) und der offenen Anschlussstudie ENDORSE (fünf Jahre) gewonnen wurden [4]. Der klinische

Nutzen war unabhängig davon, ob die Patienten neudiagnostiziert waren (definiert als Diagnosestellung innerhalb eines Jahres vor Einschluss in DEFINE/CONFIRM) oder zu Beginn der ENDORSE-Studie von Placebo auf DMF umgestellt wurden [4].

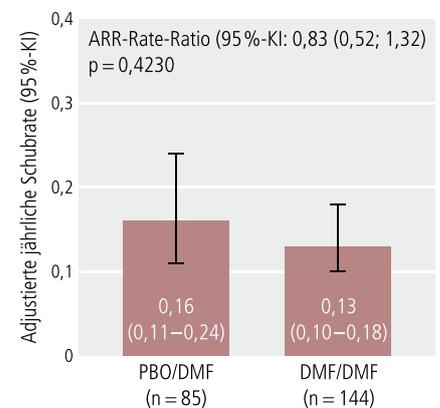
**Langzeitwirksamkeit über sieben Jahre**

In der Gruppe der neudiagnostizierten Patienten, die durchgehend über sieben Jahre mit DMF behandelt wurden (DMF/DMF), blieb die mittlere jährliche Schubrate über den gesamten Behandlungszeitraum stabil auf einem niedrigen Niveau von 0,13 Schüben/Jahr (Abb. 1) [4]. Nahezu zwei Drittel (61,8%) der Patienten blieben schubfrei. Der überwiegende Anteil der DMF/DMF-Patienten (85,4%) hatte auch nach sieben Jahren keine über 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression erlitten. Mehr als jeder Zweite (54,9%) blieb während der gesamten Beobachtungszeit ohne klinische Krankheitsaktivität [4]. Ein vergleichbarer klinischer Nutzen wurde auch bei den Patienten dokumentiert, die im Jahr 3 von Placebo auf DMF umgestellt wurden (PBO/DMF). Die kumulative Schubrate nahm signifikant um 61 % ab ( $p < 0,0001$ ). Über die Hälfte

te der PBO/DMF-Patienten (55,3%) blieb schubfrei, 77,6% blieben frei von Behinderungsprogression und 48,2% ohne klinische Krankheitsaktivität [4].

**Registerdaten bestätigen die Wirksamkeit unter Praxisbedingungen**

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine retrospektive Analyse der Behandlungsdaten von 8199 Patienten mit schubförmig remittierender MS, die in der klinischen Routineversorgung unterschiedliche krankheitsmodifizierende Therapien erhalten hatten [1]. Nach Adjustierung der Basischarakteristika war DMF mit einer signifikant niedrigeren jährlichen Schubrate in den 12 Monaten nach Therapiebeginn assoziiert als Interferon beta, Glatirameracetat und Teriflunomid. Die jährlichen Schubraten unter DMF waren vergleichbar mit denen unter Fingolimod [1]. Eine retrospektive Datenanalyse des globalen Registers MSBase bestätigt eine mit Fingolimod vergleichbare schubprophylaktische Wirksamkeit von DMF im klinischen Alltag [9]. Auch hier war das Schubrisiko unter DMF niedriger als unter Interferon beta, Glatirameracetat und Teriflunomid. In der DMF-Kohorte von MSBase waren



**Abb. 1. Anhaltend niedrige mittlere jährliche Schubrate nach 7 Jahren unter kontinuierlicher DMF-Therapie (DMF/DMF) und nach Umstellung von Placebo auf DMF nach 2 Jahren (PBO/DMF) (mod. nach [4]). ARR: annualisierte Schubrate, KI: Konfidenzintervall**

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

nach zwei Jahren Therapie etwa 75% der Patienten schubfrei [9]. Zudem weisen Anwendungsdaten aus deutschen Arztpraxen darauf hin, dass eine Therapieumstellung auf DMF die jährliche Schubrate gegenüber einer Interferon-basierten Vortherapie um 72% und gegenüber einer Vortherapie mit Glatirameracetat um 78% reduzieren kann [7].

### Praktikables Therapiemanagement mit DMF

Unter einer Behandlung mit DMF nehmen die Lymphozytenzahlen um etwa 30% ab und bleiben dann stabil [3]. Der Mittelwert bleibt bei der Mehrzahl der Patienten im Normbereich. Ein anhaltender Abfall der Zellzahlen auf Werte  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  ist selten und wurde bei insgesamt 2,5% der Patienten beobachtet, die mehr als sechs Monate mit DMF behandelt wurden [3]. Um potenziell gefährdete Patienten rechtzeitig zu erkennen, wird empfohlen, vor Einleitung der DMF-Therapie und im weiteren Verlauf alle drei Monate ein Blutbild einschließlich Lymphozyten zu bestimmen [2].

## Multiple Sklerose (MS)

### Ocrelizumab verhindert Fortschreiten der neurologischen Behinderung bei MS

Der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab verlangsamt als erste Substanz das Fortschreiten der körperlichen Behinderung bei Menschen mit primär progredienter multipler Sklerose (PPMS) in einer Phase-III-Studie (ORATORIO). Zudem schneidet er auch in zwei weiteren Phase-III-Studien bei der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RMS) signifikant besser ab als eine hochdosierte Therapie mit Interferon beta-1a (OPERA I und II). Diese Studien sind die Grundlage für eine noch in diesem Jahr angestrebte Zulassung der Substanz in Europa.

Bei der Entstehung typischer MS-Entzündungen im zentralen Nervensystem spielen neben den T-Lymphozyten auch B-Lymphozyten eine zentrale Rolle. Ocrelizumab – eine Variante des Rheuma- und Krebsmedikaments Rituximab – ist selektiv gegen CD20-positive B-Lymphozyten gerichtet. Es bindet an die CD20-Rezeptoren der Zellmembran und führt zur vollständigen Deple-

Die Einnahme von DMF hat keinen relevanten Einfluss auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften oraler Kontrazeptiva mit den Wirkstoffen Norgestimat und Ethinylestradiol und umgekehrt [2, 10]. Der Wirkstoff hat eine Halbwertszeit von nur einer Stunde [2] und kann somit bei Kinderwunsch oder spätestens bei Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests kurzfristig abgesetzt werden.

#### Quelle

Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum, Prof. Dr. Aiden Haghikia, Bochum, Pressekonferenz „Drei Jahre TECFIDERA® – Erweiterte Perspektive für MS-Patienten“, München, 14. Februar 2017; veranstaltet von Biogen.

#### Literatur

1. Boster A, et al. Annual relapse rates in multiple sclerosis patients treated with different disease-modify therapies – findings from a real world setting. ECTRIMS 2016; Abstract EP1481.
2. Fachinformation Tecfidera®, Stand: November 2016.
3. Fox RJ, et al. Absolute lymphocyte count and lymphocyte subset profiles during long-term treatment with delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting

multiple sclerosis. ECTRIMS 2016; Abstract P716.

4. Gold R, et al. Seven-year follow-up of the efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. ECTRIMS 2016; Abstract P631.
5. Gold R, et al. Therapieziele und Therapiemanagement bei schubförmig-remittierender multipler Sklerose. Nervenheilkunde 2015;34:915–23.
6. Leray E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain 2010;133:1900–13.
7. Miclea A, et al. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a multi-center observational study. J Neurol 2016;263:1626–32.
8. Scalfari A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain 2010;33:1914–29.
9. Spelman T, et al. Comparative analysis of MS outcomes in dimethyl fumarate-treated patients relative to propensity matched fingolimod, interferon, glatiramer acetate, or teriflunomide. ECTRIMS 2016; Abstract P1157.
10. Zhu B, et al. Delayed-release dimethyl fumarate does not adversely affect the pharmacokinetics of a commonly used oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) in healthy women: Drug-drug interaction study results. AAN 2016; Abstract P2.097.

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

oder Placebo alle 24 Wochen. Die Therapie erfolgte über 120 Wochen und bis ein vordefinierter Anstieg in der EDSS (Expanded disability status scale) gemessen wurde, welche MS-bedingte Behinderungen systematisch erfasst. Jeder Patient bekam vor der Infusion Methylprednisolon (i. v. 100 mg). *Primärer Endpunkt* der Studie war der Prozentsatz Patienten mit nach 12 Wochen bestätigter *Krankheitsprogression*.

### Ocrelizumab verlangsamt Fortschreiten der PPMS

In der Ocrelizumab-Gruppe verzeichneten die Forscher bei 32,9% der Patienten eine anhaltende Krankheitsprogression; in der Placebo-Gruppe bei 39,3%. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 24% durch den Anti-CD20-Antikörper (Hazard-Ratio [HR] 0,76; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,59–0,98;  $p=0,03$ ). Eine nach 24 Wochen bestätigte Krankheitsprogression betraf unter Ocrelizumab