

Nebenwirkungen waren Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Juckreiz, Fieber, Müdigkeit und ein Entzündungsgefühl im Rachen. Bei der zweiten Infusion ergaben sich keine Unterschiede mehr in den Nebenwirkungen zwischen Verum und Plazebo.

**Kommentar**

Diese sehr kleine randomisierte, doppelblinde, prospektive Studie mit schiefer Randomisierung (Verhältnis 2 : 1; Rituximab : Plazebo) deutet darauf hin, dass Rituximab bei der schubförmigen multiplen Sklerose nicht nur die Zahl neuer

Kontrastmittel-aufnehmender Herde in der Kernspintomographie, sondern auch die Schubrate reduziert. Das Nebenwirkungsprofil ist günstig bezogen auf die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Infusion von Rituximab stehen. Langzeit-Nebenwirkungen, wie sie meist erst nach mehreren Jahren oder nach der Behandlung von mehreren tausend Patienten beobachtet werden und die durch die Immunsuppression bedingt sind, konnten naturgemäß hier nicht entdeckt werden. Die Ergebnisse sind deswegen sehr wichtig, weil sie zeigen, dass B-

Zell-medierte Faktoren eine wichtige Rolle bei der schubförmigen multiplen Sklerose spielen. Die Ergebnisse dieser kleinen Pilotstudie müssen jetzt durch große randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien bestätigt werden.

**Quelle**

Hauser SL, et al. for the HERMES Trial Group. B-cell depletion with Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:676–88.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen*

**Multiple Sklerose**

**Reduktion der Entzündungsherde durch oralen Fumarsäureester BG-12**

Fumarsäureester werden bereits seit fast 15 Jahren in der Therapie der Psoriasis eingesetzt. Nun wurde die Wirksamkeit des Fumarsäuredimethyl-esters BG-12 bei Patienten mit einem schubförmig remittierenden Verlauf der multiplen Sklerose in einer Phase-II-Studie gezeigt. In zwei Phase-III-Studien mit jeweils über 1 000 Patienten soll nun die Wirksamkeit, auch im Vergleich zu einer Standardtherapie mit Glatirameracetat, gezeigt werden.

In Deutschland leiden etwa 130 000 Menschen an multipler Sklerose. Davon sind etwa zwei Drittel Frauen. Bei der multiplen Sklerose handelt es sich um eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung.

Oft verläuft die Erkrankung in den ersten sieben bis zehn Jahren schubförmig remittierend, bevor ein sekundär progredienter Verlauf eintritt.

Zu den Standardtherapeutika bei der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose gehören Interferon-beta-Präparate (z. B. Avonex®) und Glatirameracetat (Copaxone®).

Bei Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität, trotz einer Interferon-beta-Therapie, oder einem rasch fortschreitenden schubförmig rezidivierenden Verlauf stellen Mitoxantron (Ralenova®) und Natalizumab (Tysabri®) eine wirksame Option dar.

Die multiple Sklerose bleibt jedoch weiterhin eine große therapeutische Heraus-

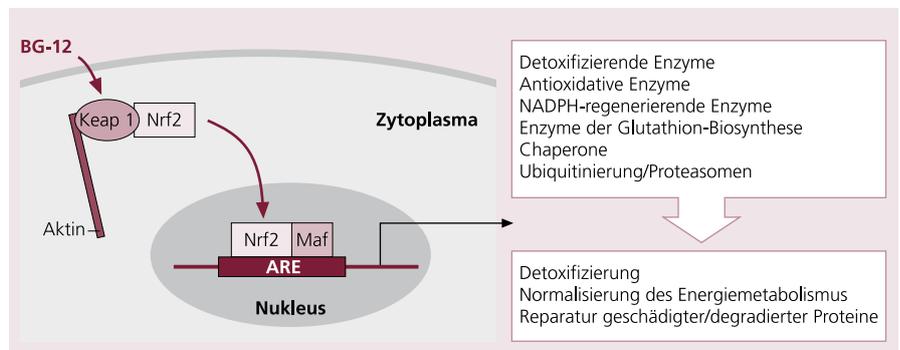
forderung und neue Therapieansätze, die ebenfalls in die Pathophysiologie der Erkrankung eingreifen, sind notwendig. Denn zum einen tritt mit den verschiedenen Medikamenten nicht bei allen Patienten eine Remission ein und zum anderen kann die parenterale Verabrei-

chung dieser Medikamente mit Nebenwirkungen wie lokalen Reaktionen an der Einstichstelle und einer verminderten Compliance verbunden sein.

**Fumarsäureester**

Bereits seit 1994 werden Fumarsäureester (Fumaderm®) bei der Behandlung der Psoriasis eingesetzt. Für den Fumarsäureester *Dimethylfumarat* (DMF) wurde eine immunsupprimierende Wirkung nachgewiesen. In klinischen Studien zeigte sich eine Abnahme der peripheren Blutleukozyten durch DMF, die vermutlich durch Apoptose-Induktion in T-Zellen ausgelöst wird.

In Zellkulturmodellen konnte gezeigt werden, dass DMF (BG-12) über eine Translokation des Transkriptionsfaktors Nrf2 vom Zytoplasma in den Zellkern die



**Abb. 1. Aktivierung des Nrf2-Signalwegs durch BG-12.**

Im Zytoplasma wird der Transkriptionsfaktor Nrf2 (NF-E2 related factor 2) durch die Bindung an Keap 1 (Kelch-like ECH associating protein 1) am Zytoskelett festgehalten. Durch die Bindung von BG-12 an Keap1 wandert der Transkriptionsfaktor Nrf2 in den Zellkern. Dort findet eine Dimerisierung mit beispielsweise Proteinen der Maf(musculoaponeurotic fibrosarcoma)-Familie statt und es kommt zur Bindung an das ARE (antioxidant response element) im Promotor der DNS. Dadurch wird die Transkription verschiedener Gene induziert.

Transkriptionsaktivierung und die Synthese verschiedener Proteine induziert (Abb. 1). Die Induktion der Hämoxigenase-1-Synthese führt beispielsweise zu einer Verringerung der proinflammatorischen Zytokine Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin(IL)-12 und Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ). In Rattengliazellen konnte ein neuroprotektiver Effekt über eine verstärkte Expression der NAD(P)H-Chinonreduktase (NQO-1) und eine Verringerung der TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ - und IL-6-Expression nachgewiesen werden.

Der Zusammenhang von Nrf2 und multipler Sklerose konnte an Knock-out-Mäusen gezeigt werden. Nrf2-Knock-out-Mäuse sind durch eine Degeneration der weißen Substanz im ZNS gekennzeichnet.

### Studien

In einer doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Phase-II-Studie mit 257 Patienten mit einer schubförmig remittierenden multiplen Sklerose wurde die Wirksamkeit von BG-12 untersucht. Die Patienten wurden für 24 Wochen wie folgt behandelt:

- 120 mg 1x/d (n=59)
- 120 mg 3x/d (n=56)
- 240 mg 3x/d (n=54)
- Plazebo (n=54)

Nach dieser Behandlungsphase wurden die Patienten 24 Wochen verblindet weiterbehandelt, wobei die Patienten der Plazebo-Gruppe mit der höchsten Dosis von 720 mg BG-12 täglich behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der mit Gadolinium(Gd)-angereicherten Läsionen in 4-wöchentlichen MRT-Untersuchungen.

Die Abnahme der Gd-positiven Läsionen war dosisabhängig. Die Patienten in der Gruppe mit der höchsten Dosierung (720 mg/d) hatten nach 24 Wochen eine 69%ige Reduktion der Gd-positiven Herde im Vergleich zu Plazebo ( $p < 0,001$ ).

Häufige unerwünschte Wirkungen waren Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden und Flush. Bei BG-12 handelt es sich, im Gegensatz zu dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm<sup>®</sup>, ausschließlich um den Dimethylester

der Fumarsäure. Dadurch und durch den magensaftresistenten Überzug kommt es seltener zu gastrointestinalen Beschwerden als bei der Psoriasis-Therapie. Bei einer Hochdosis-Therapie wurde bei Ratten eine Nierentoxizität beobachtet. Bislang gibt es bei den Humanstudien keine Hinweise darauf; die Nierenfunktion wird dennoch überwacht.

Aufgrund der positiven Ergebnisse für die Wirksamkeit von BG-12 werden derzeit zwei multizentrische Phase-III-Studien durchgeführt. In der DEFINE-Studie (Determination of efficacy and safety of oral fumarate in relapsing-remitting MS) und der CONFIRM-Studie (Comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting MS) werden unterschiedliche Dosierungen von BG-12 bei neu erkrankten Patienten mit multipler Sklerose und solchen, die eine Interferon-beta-Therapie abgebrochen haben, für eine Dauer von 2 Jahren untersucht. In der CONFIRM-Studie wird zusätzlich in einem Arm die Therapie mit Glatirameracetat verglichen.

### Fazit

Fumarsäureester werden bereits erfolgreich in der Psoriasis-Therapie eingesetzt. Die Reduktion der Gd-

positiven Herde durch den oral applizierbaren Wirkstoff BG-12 bei Patienten mit einem schubförmigen Verlauf der multiplen Sklerose konnte in einer Phase-II-Studie belegt werden. Die nun beginnenden Phase-III-Studien sollen die Wirksamkeit dieser Substanz, auch im Vergleich zu einer Standardtherapie mit Glatirameracetat, zeigen. Eine Therapie mit BG-12 könnte aufgrund des alternativen Wirkungsmechanismus das Therapiespektrum, gerade auch für eine Kombinationstherapie, erweitern und durch seine orale Applizierbarkeit die Compliance der Patienten erhöhen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund, dass etwa 20 bis 30% der Patienten bereits in den ersten sechs Monaten die Therapie abbrechen, interessant.

### Quellen

Prof. Dr. Alfred Sandrock, Cambridge, USA, Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum. Pressegespräch „Zukunft der multiple Sklerose-Therapie: orales Fumarsäureester BG-12 aus der Biogen Idec Pipeline“, Frankfurt, 4. April 2008, veranstaltet von Biogen Idec GmbH.

Stangel M, et al. Fumarat in der Behandlung der multiplen Sklerose. Nervenarzt 2008;79: 212–7.

Dr. Tanja Sauße,le, Stuttgart

## Natalizumab in der Praxis

### Effektive Schubreduktion auch bei hoher MS-Krankheitsaktivität

**Für Patienten mit einer schubförmigen multiplen Sklerose (MS) mit hoher Krankheitsaktivität gab es bis zur Zulassung von Natalizumab nur wenige Therapieoptionen. Eine erste Bilanz zeigt, dass die guten Ergebnisse der Zulassungsstudie mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper bei entsprechender Patientenselektion auch in der Praxis erreicht werden können, so das Fazit von Prof. Ralf Gold, Bochum, auf einer Pressekonferenz.**

Bei der MS gibt der klinische Schub nur geringe Hinweise über die eigentliche Krankheitsaktivität, er ist nur die „Spitze des Eisbergs der Erkrankung“, meinte Dr. Tjalf Ziemssen vom MS-Zentrum der TU Dresden. MRT-Verlaufsuntersuchungen zeigen, dass auf jeden Schub rund zehn Entzündungsherde kommen. Für die MS-Therapie spielt

die Beurteilung der Krankheitsaktivität daher eine ebenso große Rolle wie die klinische Symptomatik.

Mit Natalizumab (Tysabri<sup>®</sup>) ist inzwischen der erste humanisierte monoklonale Antikörper zur MS-Therapie zugelassen. Weltweit wurden bisher über 36 000 Patienten damit behandelt. Mit einer relativen Risikoreduktion eines