

geeignet sein [2]. Die Einnahme sollte mit etwas Flüssigkeit zu oder direkt nach einer Mahlzeit erfolgen. In Abhängigkeit von der Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgt die Aufdosierung wöchentlich in 2,5- bis 5-mg-Schritten. Die Maximaldosis beträgt 20 mg, jedoch können bei älteren Kindern Tagesdosen von 40 mg zur Einstellung notwendig sein.

Behandlungspausen („Drug holidays“), beispielsweise in den Schulferien, sind geeignet um herauszufinden, ob das Medikament noch notwendig ist [1]. Da bei abruptem Absetzen von Dexamfetamin nach längerer Behandlung starke Müdigkeit und Depressionen auftreten können, muss das Absetzen ausschleichend erfolgen.

Demgegenüber raten europäische Leitlinien [2] von Behandlungspausen ab, da eine Unterbrechung der Stimulanzientherapie auch mit höheren Risiken (beispielsweise Unfällen) verbunden sein kann und noch nicht genügend Da-

ten aus randomisierten Langzeitstudien vorliegen [3].

Die Behandlung mit Dexamfetamin ist zu beenden, wenn nach einem Monat Therapie keine Verbesserung der Symptome zu verzeichnen ist.

Suchtpotenzial beachten

Wie alle Amphetamine kann auch Dexamfetamin zur Abhängigkeit führen. Daher müssen die Patienten diesbezüglich sorgfältig überwacht werden. Zu den Anzeichen eines Amphetamin-Missbrauchs zählen unter anderem schwere Dermatosen, ausgeprägte Schlaflosigkeit, Hyperaktivität, Persönlichkeitsveränderungen sowie unplausible Rezeptverlängerungen. Jedoch ist in den USA, wo Dexamfetamin bereits viel länger als in Deutschland sowie in größerem Umfang eingesetzt wird, bisher keine Häufung von Missbrauchsfällen aufgetreten. Für Patienten mit einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist Dexamfetamin nicht geeignet. Des Wei-

teren ist der verschreibende Arzt angehalten, neben Blutdruck und Puls sowie Körpergröße, Wachstum und Appetit bei jedem Kontrolltermin und jeder Dosisanpassung auch psychiatrische Störungen zu erfassen.

Quelle

Prof. Dr. Michael Huss, Mainz, Dr. Klaus Skrodzki, Forchheim, Dr. Henrik Uebel-von Sandersleben, Göttingen; Pressekonferenz „Patient im Fokus: Neue Möglichkeiten in der Amfetamin-Therapie der ADHS im Kindes- und Jugendalter“, veranstaltet von Medice im Rahmen des DGPPN-Kongresses 2015, Berlin, 26. November 2015.

Literatur

1. Fachinformation Attentin® 5 mg Tablette; Stand Juli 2015.
2. Graham J, et al. European Guidelines on managing adverse effects of medication für ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatr 2011;20:17–37.
3. Huss M, et al. Dexamphetamin in der ADHS-Therapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2015.

Dr. Claudia Bruhn,
Schmölln

Multiple Sklerose (MS)

Nachhaltige Hemmung von aktivierten Lymphozyten

Teriflunomid und der monoklonale Antikörper Alemtuzumab sind zur Basistherapie einer multiplen Sklerose (MS) indiziert. Sie wirken in erster Linie auf die aktivierten autoreaktiven T- und B-Lymphozyten und verändern so die Immunreaktion. Auf dem 31. Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) in Barcelona im Herbst 2015 wurden auf zwei von Genzyme unterstützten Veranstaltungen neue Daten vorgestellt.

Therapie nach Stufenschema

Eine immunmodulatorische Basistherapie wird heute bereits für Patienten mit einem klar definierten klinisch isoliertem Syndrom (CIS) empfohlen, wenn diese ein hohes Risiko haben, eine klinisch gesicherte multiple Sklerose zu entwickeln. Das ist der Fall, wenn im MRT mehrere zeitlich und räumlich disseminierte Läsionen nachweisbar sind. Außerdem deuten oligoklonale Banden im Liquor auf ein hohes Risiko

hin, eine klinisch manifeste MS zu entwickeln.

Am besten wirken immunmodulatorische Basistherapeutika, wenn sie in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung eingesetzt werden, möglichst bei einem EDSS-Wert unterhalb von 3 (Expanded disability status scale nach Kurtzke, kennzeichnet das Ausmaß der Behinderung).

Bei einer milden bis moderaten Verlaufsform werden neben den Beta-

Interferonen und Glatirameracetat (Copaxone®) die oralen Wirkstoffe Dimethylfumarat (Tecfidera®) und Teriflunomid (Aubagio®) zur Erstlinientherapie empfohlen; Alternativen sind Azathioprin sowie unter den besonderen Bedingungen des Off-Label-Use intravenöse Immunglobuline (IVIG).

Bei hoch aktiven Verlaufsformen oder wenn die Krankheit unter den oben genannten Basistherapeutika weiterhin aktiv bleibt, also Schübe auftreten und neue Entzündungsherde im MRT nachweisbar sind, sollte auf eine andere Basistherapie oder eine der stärker wirksamen Alternativen umgestellt werden. Das sind nach derzeitigem Stand das oral wirksame Fingolimod (Gilenya®) oder die monoklonalen Antikörper Natalizumab (Tysabri®) und Alemtuzumab (Lemtrada®).

Teriflunomid hemmt T- und B-Lymphozyten

Teriflunomid wird einmal täglich oral in einer Dosis von 14 mg eingenom-

men. Der Wirkstoff hemmt selektiv und reversibel das Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH), das für die De-novo-Synthese von Pyrimidin-Ribonukleotiden verantwortlich ist. Da vor allem autoreaktive T- und B-Lymphozyten einen hohen Pyrimidin-Umsatz aufweisen, lässt sich durch Teriflunomid die Proliferation dieser Zellen hemmen, ohne die übrigen Immunzellen zu beeinträchtigen. Daraus resultiert eine deutliche Reduktion der Zahl autoreaktiver T- und B-Zellen, die ins ZNS einwandern können.

Am klinischen Entwicklungsprogramm zu Teriflunomid nehmen 5000 Patienten in 36 Ländern teil, einige wurden im Rahmen von Verlängerungsstudien bis zu neun Jahre lang behandelt. Teriflunomid reduzierte die Schubrate im Vergleich zu Placebo um 30 bis 50%; im direkten Vergleich war es vergleichbar wirksam wie Interferon beta-1a (Rebif®, dreimal wöchentlich s. c.).

Hirnatrophie wird verlangsamt

Eine neue Analyse der Daten aus der Phase-III-Studie *TEMPO* deutet darauf hin, dass Teriflunomid bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose den Prozess der Hirnatrophie aufhalten kann. Nach kernspintomographischen Daten verlangsamt Teriflunomid 14 mg oder 7 mg den Verlust an Hirnvolumen über einen Zeitraum von zwei Jahren im Vergleich zu Placebo signifikant: In Monat 12 betrug die mediane Abnahme des Hirnvolumens gegenüber dem Ausgangswert 0,39%, 0,40% beziehungsweise 0,61% unter Teriflunomid 14 mg, 7 mg oder Placebo. Damit war der Verlust an Hirnvolumen in beiden Teriflunomid-Gruppen geringer als in der Placebo-Gruppe: in der 14-mg-Gruppe um 36,9% ($p=0,0001$), in der 7-mg-Gruppe um 34,4% ($p=0,0011$). Der signifikante Unterschied bestand auch noch in Monat 24. Hier betrug die mediane Abnahme des Hirnvolumens gegenüber dem Ausgangswert 0,90%, 0,94% beziehungsweise 1,29% unter Teriflunomid 14 mg, 7 mg oder Placebo. Damit war der Verlust an Hirnvolumen in beiden Teriflunomid-Gruppen geringer als in der Place-

bo-Gruppe: in der 14-mg-Gruppe um 30,6% ($p=0,0001$), in der 7-mg-Gruppe um 27,6% ($p=0,0019$).

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen von Teriflunomid gehören reversible Störungen des Haarwachstums, erhöhte Leberwerte, gastrointestinale Beeinträchtigungen und Veränderungen des Blutbilds. Eine erhöhte Infektionsrate wurde nicht festgestellt. Teriflunomid wirkt möglicherweise teratogen. Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war unter Teriflunomid und unter Placebo vergleichbar.

Alemtuzumab führt zur Lymphozyten-Depletion

Auch der monoklonale Antikörper Alemtuzumab wirkt auf T- und B-Lymphozyten. Er bindet selektiv an das Glykoprotein CD52, das auf der Oberfläche von T- und B-Lymphozyten in großer Menge vorkommt.

Alemtuzumab führt zu einer nachhaltigen und über Monate andauernden Depletion von T- und B-Zellen, von denen man annimmt, dass sie für den schädigenden Entzündungsprozess bei MS verantwortlich sind. Unspezifische Immunzellen wie NK-Zellen werden nicht beeinträchtigt. Auf die akute antiinflammatorische Wirkung des Antikörpers folgt eine anhaltende T- und B-Zell-Repopulation. Auf diese Weise scheint wieder ein ausgewogeneres Immunsystem zu entstehen, wodurch die MS-Krankheitsaktivität reduziert wird. Der Antikörper wird in zwei Behandlungszyklen mit fünf und dann drei Infusionen im Abstand von zwölf Monaten verabreicht. Bei den meisten Patienten konnten so anhaltende Therapieerfolge erzielt werden, die über einen Zeitraum von fünf Jahren anhielten.

Alemtuzumab war in klinischen Studien bei RRMS-Patienten mit aktiver Erkrankung über einen Zeitraum von zwei Jahren dem Basistherapeutikum Interferon beta-1a (dreimal wöchentlich s. c.) in den meisten Endpunkten signifikant überlegen.

Lang anhaltende Behandlungserfolge

An der Phase-III-Zulassungsstudie *CARE-MS I* nahmen 581 therapienaive

Patienten teil. Alemtuzumab senkte die jährlichen Schubraten signifikant stärker als Interferon beta-1a: Unter Alemtuzumab blieben 77,6% der Patienten zwei Jahre lang schubfrei, unter Interferon waren es 58,7% ($p<0,0001$). Die Verlangsamung der Behinderungsprogression zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In *CARE-MS II* (Patienten hatten auf eine andere Therapie nur unzureichend angesprochen) senkte Alemtuzumab die jährlichen Schubraten ebenfalls signifikant stärker als Interferon beta-1a, hier verlangsamte sich auch die Behinderungsprogression im Vergleich zu Interferon beta-1a statistisch signifikant. In der Interferon-beta-1a-Gruppe erlitten 104 Patienten Schübe (51%; 201 Ereignisse), in der Alemtuzumab-Gruppe waren es 147 (35%; 236 Ereignisse; relatives Risiko 0,51; 95%-KI 0,39–0,65; $p<0,0001$). Das entspricht einer 49,4%igen Verbesserung unter Alemtuzumab. 94 (47%) Patienten in der Interferon-beta-1a-Gruppe waren nach zwei Jahren schubfrei, in der Alemtuzumab-Gruppe waren es 278 (65%; $p<0,0001$).

40 Patienten (20%) unter Interferon hatten eine Behinderungsprogression, verglichen mit 54 (13%) unter Alemtuzumab (Hazard-Ratio 0,58; 95%-KI 0,38–0,87; $p=0,008$), das entspricht einer 42%igen Verbesserung in der Alemtuzumab-Gruppe.

Mehr als 90% der Patienten, die in den *CARE-MS*-Studien mit Alemtuzumab behandelt worden waren, nahmen an der Verlängerungsstudie teil. Sie konnten eine weitere Behandlung mit Alemtuzumab erhalten, wenn bei ihnen mindestens ein Schub oder mindestens zwei neue oder sich vergrößernde Hirn- oder Rückenmarksläsionen auftraten.

Bei den Patienten mit schubförmig remittierender MS hielten die Behandlungserfolge auch in den drei Jahren der Verlängerungsstudie (Jahr 3, 4 und 5) an. Nach den ersten beiden Behandlungsphasen (in Monat 0 und 12) erhielten 68% der Alemtuzumab-Patienten aus *CARE-MS I* und 605 aus *CARE-MS II* in den darauffolgenden vier Jah-

ren (bis einschließlich Monat 60) keine weitere Behandlung mit Alemtuzumab. Die niedrigen jährlichen Schubraten bei den Patienten, die in CARE-MS I (0,18) oder CARE-MS II (0,27) Alemtuzumab erhalten hatten, hielten von Jahr 3 (0,19 bzw. 0,22) bis einschließlich Jahr 5 (0,15 bzw. 0,18) an. Bis einschließlich Jahr 5 trat bei 80% beziehungsweise 76% der Patienten, die in CARE-MS I oder CARE-MS II Alemtuzumab erhalten hatten, kein über sechs Monate bestätigtes Fortschreiten der Behinderungsprogression gemessen am EDSS-Wert ein. Unter den Patienten, die vor ihrer Behandlung mit Alemtuzumab in CARE-MS I oder CARE-MS II einen gewissen Grad an Behinderung aufgewiesen hatten, zeigten 33% beziehungsweise 43% eine über mindestens sechs Monate bestätigte Verbesserung im EDSS-Score sowie eine Verlangsamung der Hirnatrophie im Vergleich

zum Ausgangswert vor Beginn der Therapie. In Jahr 3, 4 und 5 betrug der mediane jährliche Hirnvolumenverlust höchstens 0,20% und war damit niedriger als während der zweijährigen Zulassungsstudien.

In den drei Jahren der Verlängerungsstudie (Jahr 3, 4 und 5) war bei den meisten Patienten keinerlei Hinweis auf eine Krankheitsaktivität im MRT zu beobachten (70 bis 72%, CARE-MS I; 68 bis 70%, CARE-MS II). Bis einschließlich Jahr 5 war die Inzidenz der meisten unerwünschten Ereignisse während der Verlängerungsstudie ähnlich wie in den Zulassungsstudien oder sogar niedriger. Zu den möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören infusionsassoziierte Reaktionen, Infektionen und Pneumonitis. Weil sich durch die Behandlung das Risiko für einige B-Zellvermittelte Autoimmunerkrankungen (z. B. Schilddrüsenerkrankungen, Au-

toimmunitopenien, Nephropathien) erhöht, müssen die Patienten ab Behandlungsbeginn bis 48 Monate nach der letzten Infusion monatlich kontrolliert und die Blutwerte überwacht werden.

Quellen

- Comi G, Mailand, Reder AT, Chicago, Kappos L, Basel, Wiendl H, Münster, Symposium „Preserving brain and function; evolution from T and B cell pathophysiology to treatment“, veranstaltet von Genzyme im Rahmen des 31th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Barcelona, 8. Oktober 2015.
- Schippling S, Zürich, Meuth S, Münster, Dinner Lecture „Diagnose MS? Prognosefaktoren für die Entscheidung der Therapie“, veranstaltet von Genzyme im Rahmen des 31th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Barcelona, 9. Oktober 2015.

Dr. Bettina Hellwig,
Konstanz

Multiple Sklerose (MS)

Innovative Wirkstoffe: Dimethylfumarat und pegyliertes Interferon beta-1a

Seit 2014 stehen mit Dimethylfumarat (DMF) zur oralen Therapie und mit Peginterferon beta-1a zur subkutanen Injektion (s. c.) alle zwei Wochen zwei weitere Wirkstoffe zur Behandlung der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RRMS) zur Verfügung. Für DMF liegen mit den Interimsdaten der Langzeitstudie ENDORSE 5-Jahres-Werte vor, die eine anhaltend niedrige jährliche Schubrate von 0,14 zeigen. Auch zu Peginterferon beta-1a gibt es Interimsdaten, die die Wirksamkeit nach dreijähriger Behandlung widerspiegeln. Diese Daten wurden auf einem von Biogen veranstalteten Symposium im Rahmen des 88. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Düsseldorf vorgestellt.

Mit der Entwicklung innovativer Wirkstoffe wird auch das übergeordnete Therapieziel anspruchsvoller – es lautet jetzt Freiheit von Krankheitsaktivität (NEDA: no evidence of disease activity). Dazu gehören die klinischen Parameter Schubfreiheit und Freiheit von Behinderungsprogression sowie die möglichst unveränderten radiologischen Gradmesser Gadolinium-aufnehmende (Gd⁺), T1- und T2-Läsionen. Die Therapiesteuerung sollte durch die

sensitive Detektion der genannten Parameter für Krankheitsaktivität sowie die Berücksichtigung der individuellen Lebensqualität und der persönlichen Präferenzen des MS-Patienten erfolgen.

Orale MS-Therapie mit Dimethylfumarat

Das orale Basistherapeutikum DMF (Tecfidera[®]) ist eine natürlich vorkommende Substanz aus dem zellulären oxidativen Energiestoffwechsel. Es wird

nach der Resorption im Darm rasch und nahezu vollständig in den aktiven Metaboliten Monomethylfumarat (MMF) umgewandelt. Dieser wirkt immunmodulatorisch, indem er körpereigene Abwehrmechanismen gegen Entzündungen und oxidativen Stress aktiviert.

Unter 5-jähriger DMF-Therapie blieben mehr als 80% der Patienten ohne Behinderungsprogression und 60% ohne Schub. Diese Effekte wurden in der ENDORSE-Studie beobachtet; einer multizentrischen, dosisblinden Parallelgruppenstudie mit insgesamt 1736 Patienten, die zuvor an einer der beiden Zulassungsstudien *DEFINE* oder *CONFIRM* teilgenommen hatten. Auch die Läsionslast im MRT blieb anhaltend niedrig: 88% der Patienten blieben ohne neue Gd⁺-Läsionen, 73% ohne neue T1-Läsionen und 63% ohne neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen. Die mittlere Zahl neuer Gd⁺-Läsionen lag bei 0,2 pro Jahr. Das heißt, DMF erwies sich bei allen drei Parametern des NEDA-Konzepts als wirksam.

Aus den klinischen Studiendaten ergab sich kein Signal für eine Erhöhung schwerwiegender Infektionen oder ma-