

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- α), Interleukin(IL)-12 und Interferon gamma (IFN- γ). In Rattengliazellen konnte ein neuroprotektiver Effekt über eine verstärkte Expression der NAD(P)H-Chinonreduktase (NQO-1) und eine Verringerung der TNF- α , IL-1 β - 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[®], 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[®]) 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

neuen Schubs nach zwei Jahren um 68 % und der Reduktion einer anhaltenden Behinderungsprogression um 54 % sind die Ergebnisse etwa doppelt so gut wie unter der Therapie mit Interferon beta.

Wichtig ist eine genaue Patientenselektion entsprechend den Zulassungskriterien, um diese Ergebnisse auch in der Praxis zu realisieren. Natalizumab ist in Europa zugelassen in Monotherapie bei Patienten mit schnell voranschreitender, schwerer schubförmiger MS oder bei Patienten mit neuen Schüben, also hoher Krankheitsaktivität, unter einer Therapie mit Interferon beta. Bis vor wenigen Jahren war bei solchen Patienten nur die Therapie mit einem Zytostatikum möglich, die jedoch nur für einen begrenzten Zeitraum angewendet werden konnte und mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden war.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren in der Zulassungsstudie mit Natalizumab Kopfschmerzen (38 %), Ermüdung (27 %), Harnwegsentzündungen (20 %) und Arthralgien (19 %) sowie Infusionsreaktionen (24 %). Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nur bei 4 % der Patienten beobachtet. Neue Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) wurden nicht beobachtet.

Schubrate auch in der Praxis „erfreulich gering“

Natalizumab wird derzeit in mehreren Studien im Rahmen von Pharmakovigilanz-Untersuchungen in der Praxis beobachtet. Bisher ist jedoch die Schubrate auch in der Routineversorgung „erfreulich gering“, so Gold. Genaue Zahlen lassen sich derzeit noch nicht nennen, da bisher mehr Interferon-resis-

tente MS-Kranke auf Natalizumab umgestellt wurden, im Vergleich zu „echten“ Neueinstellungen.

Am Universitätsklinikum Bochum existiert ein unabhängiges Referenzlabor, in dem Blutproben auf Natalizumab-Antikörper untersucht werden. Eine erste Auswertung von rund 800 Patienten zeigt eine Antikörperbildung bei rund 5 bis 6 % der Behandelten. Persistierende Antikörper wurden nur in etwa 4 % der Fälle beobachtet.

Quelle

Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum, Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden, Sven Möllers, Beverungen. Pressekonferenz „Schübe vermeiden, bei Schüben handeln – Frühe und effektive Therapie der multiplen Sklerose mit Tysabri®“, München, 3. Juni 2008, veranstaltet von Biogen Idec GmbH.

Dr. Alexander Kretzschmar,
München

Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen

Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol vergleichbar mit Clopidogrel

Das Risiko für einen erneuten Schlaganfall ist bei Patienten, die nach kurz zurückliegendem ischämischen Schlaganfall entweder Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol oder Clopidogrel zur Sekundärprophylaxe erhielten, vergleichbar. Die Ergebnisse der PROFESS-Studie wurden bei der XVII. European Stroke Conference in Nizza vom 13. bis 16. Mai 2008 vorgestellt.

In der PROFESS-Studie (Studienakronyme siehe **Kasten**) (695 Zentren in 35 Ländern) wurden 20 332 Patienten mit kurz zurückliegendem Schlaganfall im Median 15 Tage nach Ereignis auf eine Sekundärprophylaxe mit Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol (2-mal täglich 25 mg + 200 mg; Aggrenox®) oder Clopidogrel (1-mal täglich 75 mg; Plavix®, Iscover®) randomisiert. Nach Bekanntwerden der Ergebnisse der MATCH-Studie, in der kein verbessertes Nutzen-Risiko-Verhältnis für die zusätzliche Gabe von Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) zu Clopidogrel in der Prävention weiterer ischämischer Ereignisse bei Hochrisikopatienten gezeigt werden konnte, wurde die Behandlung

im zweiten Studienarm acht Monate nach Studienbeginn auf eine Monotherapie mit Clopidogrel umgestellt. Unabhängig davon erfolgte außerdem eine Randomisierung auf Telmisartan (80 mg; Micardis®, Kinzalmono®) versus Plazebo (2 x 2-faktorielles Studiendesign). *Primärer Endpunkt* war die Zeit bis zum Auftreten eines erneuten Schlaganfalls, *sekundärer Endpunkt* eine Kombination aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulär bedingtem Tod.

Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol versus Clopidogrel

Die Ergebnisse für den Vergleich Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol versus

Clopidogrel sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Die Studie war auf 1 715 primäre Endpunktereignisse ausgerichtet. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 2,4 Jahren wurden bei Studienende 1 814 Schlaganfälle, 375 Myokardinfarkte und 1 495 Todesfälle festgestellt. Der primäre Endpunkt trat über eine durchschnittliche Beobachtungsdauer von 2,4 Jahren bei 9,0 % der Patienten unter Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol gegenüber 8,8 % der Patienten, die Clopidogrel erhielten, ein (Hazard-Ratio [HR] 1,1, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,92–1,11).

Dabei traten unter Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol zwar geringfügig seltener ischämische Schlaganfälle (7,7 %

Studienakronyme

PROFESS: Prevention regimen for effectively avoiding second strokes
MATCH: Management of atherothrombosis with clopidogrel in high risk patients with recent TIA or ischemic stroke
ESPRIT: European/Australasian stroke prevention in reversible ischaemia trial