

Alemtuzumab bei MS – wie geht es weiter?

CARE-MS I: In dieser Phase-III-Studie werden – analog zur hier referierten Phase-II-Studie CAMMS223 – Alemtuzumab und Interferon beta-1a bei bislang unbehandelten MS-Patienten verglichen. Die Patientenrekrutierung ist abgeschlossen, die Daten sind voraussichtlich im März 2011 komplett (NCT00530348).

CARE-MS II: In dieser Phase-III-Studie werden Alemtuzumab und Interferon beta-1a bei MS-Patienten verglichen, die trotz Behandlung mit Interferon beta oder Glatirameracetat einen erneuten Schub erlitten haben. Die Daten sind voraussichtlich im April 2012 vollständig (NCT00548405).

Patienten, die in der CAMMS223-Studie, der CARE-MS I oder der CARE-MS II Alemtuzumab erhalten haben, können auf Einladung an einer Erweiterungsstudie teilnehmen, in der die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Alemtuzumab untersucht werden soll (NCT00930553).

[Quelle: www.clinicaltrials.gov]

genen thrombozytopenischen Purpura (3% vs. 1%) sowie zu Infektionen, vor allem des Respirationstrakts (66% vs. 47%). Unterschiede zwischen der 12-mg- und der 24-mg-Dosis zeigten sich nicht.

Diskussion

Bei Patienten mit einer frühen schubförmigen MS war der monoklonale Antikörper Alemtuzumab therapeutisch effektiver als Interferon beta-1a, führte jedoch zu deutlich mehr Autoimmunreaktionen, vor allem zu Schilddrüsen-Autoimmunerkrankungen und immu-

nogener thrombozytopenischer Purpura. Die retrospektive Evaluation des Thrombozytopenie-Falls mit Todesfolge ergab, dass die Hautsymptome schon einige Wochen vor Auftreten der Hirnblutung vorhanden waren. Daraufhin wurden alle Patienten über die ersten Anzeichen einer Thrombozytopenie aufgeklärt und regelmäßige Blutuntersuchungen angeordnet. Nach den gemeldeten ersten drei Thrombozytopenie-Fällen wurden dann noch drei weitere Patienten mit einer thrombozytopenischen Purpura entdeckt, die Behandlung erfolgte mit Glucocorticoiden oder Rituximab.

Multiple Sklerose

Retardiertes Fampridin verbessert Gehfähigkeit bei jedem Dritten

Für die nachlassende Gehfähigkeit bei multipler Sklerose (MS) gibt es bisher außer physiotherapeutischen Maßnahmen keine Behandlungsmöglichkeit. In einer randomisierten, doppelblinden Studie verbesserte der Kaliumkanalblocker Fampridin die Gehfähigkeit bei etwa jedem dritten MS-Betroffenen. Als unerwünschte Wirkung können Krampfanfälle auftreten.

Die multiple Sklerose (MS) wird als eine Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems angesehen. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Therapieansätze, die den MS-Verlauf beeinflussen sollen, in klinischen Studien untersucht. Zur symptomatischen Behandlung dieser Erkrankung gibt es dagegen kaum Untersuchungen.

Der Kaliumkanalblocker *Fampridin* (4-Aminopyridin) verstärkt die elektrische Signalübertragung in demyelinisierten Nervenbahnen und ist damit ein potenzieller Kandidat für eine symptomatische Therapie bei multipler Sklerose. Der Wirkstoff ist nicht neu, sondern wurde bereits in den 1990er Jahren in kleineren, klinischen Studien unter-

Trotz der überzeugenden Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers auf das Fortschreiten der MS müssen die Nachteile der Nebenwirkungen sorgfältig abgewogen werden, insbesondere weil es sich bei den Patienten um klinisch noch nicht stark belastete Menschen handelt und die Studie über langfristige Nebenwirkungen keine Auskunft gibt. Möglicherweise reichen aber auch schon ein oder zwei Therapiezyklen aus, um langfristig eine immunologische Homöostase zu induzieren und den MS-Patienten im Frühstadium so über mehrere Jahre eine krankheits- und behandlungsfreie Zeit zu verschaffen.

Im übergeordneten Sinn sollten die Ergebnisse auch zu einem Überdenken der allgemeinen Therapiestrategien bei der MS führen: Ähnlich wie bei vielen onkologischen Entitäten könnte vielleicht auch hier eine frühe intensive Induktionsphase den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen und dadurch eine weniger belastende Dauertherapie ermöglichen.

Quellen

The CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359:1786–801.

Hauser SL. Multiple lessons for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359:1838–41.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

sucht. Ein Review der Cochrane Collaboration kam im Jahr 2002 zu dem Schluss, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Aminopyridinen zur Symptomverbesserung bei multipler Sklerose bislang noch nicht geklärt ist.

Da die fortschreitende Abnahme der Gehfähigkeit als ein Hauptmerkmal der multiplen Sklerose gilt, initiierte der Hersteller von Fampridin eine doppelblinde, randomisierte Studie, in der über 14 Wochen die Wirksamkeit einer retardierten Formulierung von Fampridin auf die Gehfähigkeit von MS-Patienten untersucht wurde.

In dieser Studie erhielten 301 MS-Patienten, die eine Beeinträchtigung der Gehfähigkeit aufwiesen, randomisiert entweder zweimal täglich 10 mg retardiertes Fampridin (n=229) oder Placebo (n=72). Eingeschlossen wurden

Patienten mit jeglicher Form des MS-Verlaufs, die für eine Gehstrecke von 25 Fuß (rund 7,6 Meter) zwischen 8 und 45 Sekunden benötigten. Die Beeinträchtigung der Gehfähigkeit durfte also in einem weiten Bereich variieren. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Krampfneigung in der Vorgeschichte. Zusätzlich wurden potenzielle Studienteilnehmer auf epileptiforme Nervenaktivität hin untersucht und bei Vorliegen einer solchen von der Teilnahme ausgeschlossen.

Primärer Studienendpunkt war das „Ansprechen auf die Behandlung“, gemessen als Verbesserung der Gehgeschwindigkeit unter der Behandlung. Diese wurde anhand wiederholter, standardisierter Messung einer 25 Fuß langen Gehstrecke vor, während und nach der Behandlung bestimmt. Zur Validierung des primären Endpunkts wurde zusätzlich die Sicht der Patienten abgefragt: Dazu wurde ein Zwölf-Punkte-Fragebogen, der MS-Walking-Scale-12 (MSWS-12), verwendet.

Ergebnisse

Auf die Behandlung sprachen in der Fampridin-Gruppe 35% und in der Placebo-Gruppe 8% der Patienten an ($p < 0,0001$). Die durchschnittliche Gehgeschwindigkeit der Responder stieg dabei

- in der Fampridin-Gruppe um 25,2% oder 0,51 Fuß/s (15,5 cm/s),
- in der Placebo-Gruppe um 4,7% oder 0,10 Fuß/s (3 cm/s).

Die Wirkung auf die Gehgeschwindigkeit blieb während der 14-wöchigen Behandlungsphase erhalten; bereits 2 Wochen nach Ende der Behandlung hatte die Gehgeschwindigkeit wieder bis auf den Ausgangswert abgenommen, ein Zeichen für die rein symptomatische Wirkung von Fampridin.

Patienten beider Behandlungsgruppen, die auf die Behandlung ansprachen, stellten auch auf dem Zwölf-Punkte-Fragebogen (MSWS-12) eine Abnahme der Beeinträchtigung ihrer Gehfähigkeit fest. Ausgehend von 70,3 bzw. 70,1 Punkten betrug die durchschnittliche Veränderung des MSWS-12-Scores während der Behandlung

- in der Responder-Gruppe $-6,84$ (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] $-9,65$ bis $-4,02$),
 - in der Nonresponder-Gruppe $+0,05$ (95%-KI $-1,48$ bis $1,57$; $p = 0,0002$).
- Bei zwei Patienten der Fampridin-Gruppe kam es zu schweren unerwünschten Wirkungen, die der Studienmedikation zugeschrieben wurden: Ein bereits zuvor wegen Angststörungen behandelter Patient erlitt eine schwere Angstattacke; ein weiterer bekam im Verlauf einer durch eine Lungenentzündung ausgelösten Sepsis einen fokalen Krampfanfall. Eine Zunahme der Krampfneigung bei steigender Fampridin-Dosis war bereits in vorangegangenen Studien beobachtet worden und scheint auch aufgrund der Wirkungsweise von Fampridin plausibel.

Fazit

Eine Stärke dieser Studie ist, dass nicht nur die Verbesserung der Gehfähigkeit gemessen wurde, sondern auch die Patientenperspektive abgefragt wurde. Warum die Behandlung nur bei einem Teil der Patienten wirksam war, ist unklar. Welche MS-Patienten auf die Behandlung ansprechen, lässt sich nach den Ergebnissen dieser Studie nicht vorhersagen, da sich die Patienten, bei denen sich die

Gehfähigkeit verbesserte, in keinem der registrierten Merkmale von den Patienten ohne Verbesserung unterschieden.

Es wird vermutet, dass Fampridin eine enge therapeutische Breite hat. Um das möglicherweise mit der Behandlung einhergehende Epilepsierisiko einschätzen zu können, waren die bisherigen Studien zu klein. In der vorliegenden Studie wurden Patienten im Voraus auf eine erhöhte Krampfneigung hin untersucht und bei Vorliegen einer solchen von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Da die Unklarheit darüber, welche Patienten von dem Mittel profitieren, eine erhebliche Unsicherheit für die Therapie bedeutet, erscheint es notwendig, weitere Studien durchzuführen, bevor Fampridin in Behandlungsregime bei MS integriert werden kann.

Quellen

- Goodman AD, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373:732–8.
- Thompson A, Polman C. Improving function: a new treatment era for multiple sclerosis? *Lancet* 2009;373:697–8.

Dr. Birgit Schindler,
Freiburg

Generalisierte Angststörung bei Älteren

Begrenzte Erfolge mit Escitalopram

Älteren Patienten mit einer generalisierten Angsterkrankung kann mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Escitalopram geholfen werden. Vor allem die Angstsymptome und die Rollenfunktion bessern sich. Die Patienten sprechen allerdings meist erst nach vier Wochen oder noch später auf die Behandlung an. Häufigste Nebenwirkungen sind Fatigue und Somnolenz. Der Effekt der SSRI-Therapie könnte sich durch eine 20-mg-Dosierung, Augmentationen und zusätzliche nichtpharmakologische Therapieangebote möglicherweise weiter verbessern.

Die Prävalenz der generalisierten Angsterkrankung (GAS) beträgt bei älteren Menschen rund 7%; bei Patienten in ärztlicher Versorgung dürfte die Quote noch höher liegen. GAS-Patienten haben eine schlechte Lebensqualität, suchen häufiger ihren Arzt auf und leiden

öfter unter kognitiven Defiziten. Auch somatische Erkrankungen wie Asthma bronchiale, kardiovaskuläre und onkologische Erkrankungen kommen bei ihnen häufiger vor.

Den Patienten werden häufig Benzodiazepine verordnet. Benzodiazepine sind