

fluss auf die Lebensqualität liegen erst wenige Daten aus EVOLVE-MS 1 und 2 vor. DRF kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden [2]. Im Normalfall sind im ersten Jahr 3-monatliche Laborkontrollen ausreichend [2].

Quelle

Jun.-Prof. Dr. med. Simon Faissner, Bochum, Dr. med. Birte Elias-Hamp, Hamburg, virtuelle Launch-Fachpressekonferenz „Multiple Sklerose – Fumarat-Therapie weitergedacht: Mehr Flexibilität im Alltag“, 8. Dezember 2021, veranstaltet von Biogen GmbH.

Literatur

1. Everage N et al. Safety and effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis patients treated in routine medical practice: the first interim analysis of ESTEEM.ECTRIMS 2016; Poster EP1485.
2. Fachinformation Vumerity®, Stand November 2021.
3. Gold R, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* 2017;23:253–65.
4. Gold R, et al. Overall safety and efficacy through 10 years of treatment with delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *ACTRIMS/ECTRIMS 2020*; Abstract FC02.05
5. Gold R, et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler* 2021;(Sep 1):13524585211037909
6. Hemmer B, et al. S2k-Leitlinie, 2021. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.) Online: www.dgn.org/leitlinien (Zugriff am 13.12.201).
7. Naismith RT, et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler J* 2020;26:1729–39.
8. Naismith RT, et al. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS Drugs* 2020;34:1885–99.
9. Palte MJ, et al. Improving the gastrointestinal tolerability of fumaric acid esters: Early findings on gastrointestinal events with diroximel fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from the phase 3, open-label EVOLVE-MS-1 study. *Adv Ther* 2019;36:3154–65.
10. Sammarco C, et al. Strategies to reduce adverse events related to oral dimethyl fumarate. *ECTRIMS 2014*; Poster P311.
11. Wehr A, et al. Relative bioavailability of monomethyl fumarate after administration of ALKS 8700 and dimethyl fumarate in healthy subjects. *AAN* 2018; Poster P403.
12. Wundes A, et al. Improved gastrointestinal profile with diroximel fumarate is associated with a positive impact on quality of life compared with dimethyl fumarate: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:1756286421993999.

Multiple Sklerose



Hydroxychloroquin zur Therapie der primär progredienten multiplen Sklerose (PPMS)

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer offenen Studie mit 35 Patienten mit primär progredienter multipler Sklerose hatte eine Therapie mit Hydroxychloroquin möglicherweise einen positiven Effekt auf die Zunahme der Behinderung. Hydroxychloroquin sollte daher in randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Studien weiter untersucht werden.

Die primär progrediente multiple Sklerose (PPMS) spricht nicht gut auf immunmodulatorische oder immunsuppressive Behandlungen an. Pathophysiologisch wird eine chronische Aktivierung der Mikroglia vermutet. Das Antimalariamittel Hydroxychloroquin reduziert die Aktivität menschlicher Mikroglia und hat in vitro bei entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) neuroprotektive Wirkungen gezeigt.

Studiendesign

Es handelt sich um eine einarmige Phase-II-Studie, in der die Wirksamkeit von Hydroxychloroquin in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich über 18 Monate untersucht wurde. Ziel der Studie war es, eine Zunahme der Behinderung durch die multiple Sklerose (MS) zu reduzieren. Eingeschlossen wurden 49 Patienten mit primär progredienter MS, bei denen im Magnetresonanztomogramm keine Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen erkennbar waren. Der primäre End-

punkt war eine $\geq 20\%$ ige Verschlechterung beim 25-Foot-Walk-Test, gemessen jeweils nach sechs und 18 Monaten nach Beginn der Nachbeobachtung. Auf der Grundlage früherer Studiendaten wurde bei 40 % der eingeschlossenen Patienten eine Verschlechterung der MS erwartet. Bei einer Fehlerquote von 5 % und einer Power von 80 % würde die Hydroxychloroquin-Behandlung als erfolgreich gelten, wenn bei weniger als 10 von 35 Teilnehmern eine klinisch signifikante Verschlechterung eintritt.

Ergebnisse

Von den ursprünglich 49 Patienten wurden protokollgemäß die ersten 35 mit vollständigen Daten aus der 18-monatigen Nachbeobachtung zur Endauswertung herangezogen. Es handelte sich um 22 Männer und 13 Frauen mit einem mittleren Alter von 56 Jahren. Die MS bestand im Mittel seit 9,8 Jahren und der mittlere Wert der Expanded Disability Status Scale (EDSS) betrug 5,6. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, da sich nur bei 8 von 35 Teilnehmern die MS innerhalb des Follow-ups verschlechterte. Bei 82 % der Studienteilnehmer wurden unerwünschte

Arzneimittelwirkungen registriert. Am häufigsten waren dies Stürze, Infektionen der oberen Atemwege und Schlafstörungen. Bei sechs Patienten (12%) kam es zu schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Kommentar

Es ist immer wieder erstaunlich, dass auch schlechte Studien Eingang in hochrangige Zeitschriften finden. Es ist nach-

zuvollziehen, dass dringend eine Therapie für die primär progrediente MS benötigt wird. Bisher stehen nur Rituximab und Ocrelizumab zur Verfügung. In der Vergangenheit hat sich vielfach gezeigt, dass offene Studien nicht in der Lage sind, die Wirksamkeit einer neuen Therapie bei der MS zu belegen. Es ist auch nicht verständlich, warum die Studienautoren Hydroxychloroquin nicht mit Placebo verglichen haben. Es bleibt

aber zu hoffen, dass zukünftig weitere, größere Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt werden.

Quelle

Koch MW, et al. Hydroxychloroquine for primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2021;00:1-9; doi: 10.1002/ana.26239.

Multiple Sklerose

Etablierte und neue Strategien bei der schubförmigen MS

Dr. Alexander Kretschmar, München

Die Behandlung der multiplen Sklerose (MS) entwickelt sich weiterhin dynamisch. Dabei weitet sich auch die therapeutische Perspektive, wie in einem von Sanofi Genzyme organisierten Symposium bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie deutlich wurde. Es wird absehbar, dass etablierte Therapiekonzepte durch neue ZNS-gängige Wirkstoffe ergänzt werden. Hoffnungsträger sind die oralen Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), die zurzeit in einem Phase-II/III-Studienprogramm bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie der MS untersucht werden.

Die zur Progression führenden Mechanismen werden schon früh im Krankheitsverlauf aktiviert [2]. Die neuroaxonale Schädigung erfolgt vor allem durch fokale Entmarkungsprozesse und eine diffuse Neurodegeneration. Das Ausmaß der akuten axonalen Schädigung korreliert dabei mit der Infiltration von Zellen des adaptiven und angeborenen Immunsystems. Ein wesentlicher Teil des neuronalen Axonverlusts tritt unabhängig von fokaler Entmarkung auf [4, 9]. Am deutlichsten wird der Zusammenhang zwischen axonaler Schädigung, Neurodegeneration und der Läsionsentwicklung bei den sogenannten aktiven „schwelenden“ Läsionen (smoldering lesions), vorwiegend in der weißen Substanz. Diese chronisch-dif-

fusen Entzündungsprozesse besitzen scharf begrenzte Entmarkungsherde mit einem Makrophagen-/Mikroglia-Saum und einem charakteristischen paramagnetischen Ringsaum von mit Eisen beladenen Phagozyten („Rim“). Bei den aktivierten Makrophagen/Mikroglia handelt es sich überwiegend um den neurotoxischen M1-Phänotyp. Die M2-Makrophagen/Mikroglia produzieren demgegenüber antiinflammatorische Substanzen wie Interleukin 10 (IL-10), Transforming Growth Factor beta (TGF- β), Fibronectin und Scavenger-Rezeptoren [4, 9]. In den smoldering lesions finden also gleichzeitig neurodegenerative und neuroreparative Prozesse statt. Die klinische Relevanz dieser hirnatrophischen Prozesse wird im klinischen

Alltag oft unterschätzt. Die Hirnatrophie korreliert mit der individuellen Prognose und hat große prädiktive Bedeutung für die Vorhersage der Behinderungsprogression [3, 6]. In der Phase-III-Studie TEMSO reduzierte Teriflunomid (Aubagio®) nach 12 bzw. 24 Monaten die prozentuale Änderung des Hirnvolumens signifikant um 36,9% ($p = 0,0001$) bzw. 30,6% ($p = 0,0001$) [7]. Hier müssen sich Basistherapien wie Teriflunomid auch nicht hinter hochwirksamen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT) verstecken. So wurde beispielsweise in den Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II zwischen Teriflunomid und dem Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab kein signifikanter Unterschied bei der Reduktion der jährlichen Atrophierate nach 12 und 24 Monaten gefunden [5].

Neue Targets und Therapien

Eine Option zur Weiterentwicklung der MS-Therapie ist die Beeinflussung der zentralen Inflammation, die im Verlauf der Erkrankung zunehmend kompartimentalisiert abläuft, also durch die Blut-Hirn-Schranke von peripheren Entzündungsmechanismen abgesondert wird. Ein therapeutischer Angriffspunkt ist die Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Die BTK spielt bei den intrazellulären Signalwegen zur Aktivierung und Proliferation von B-Zellen, aber auch von Mikrogliazellen als wichtigen ortsständigen Immunzellen eine große Rolle. Von