

depressive Phase hatte Aripiprazol, im Vergleich zu Placebo, jedoch keinen signifikanten Einfluss (**Abb. 2**). Die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Wirkungen mit Aripiprazol, die mit einer Häufigkeit unter 10% auftraten, waren Akathisie, Vaginitis und Gliederschmerzen. Metabolische Parameter wie Cholesteroll-, Glucose-, Prolactinwerte oder das Gewicht der Patienten waren in der Aripiprazol-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht signifikant verändert.

Fazit

Für Aripiprazol konnte nicht nur in der Akutbehandlung, sondern auch in der Langzeitbehandlung bipolarer Störungen eine gute Wirksamkeit gezeigt werden. Diese bestand

jedoch nur für die Prophylaxe manischer Episoden, weshalb der Wirkstoff auch nur zur Behandlung und Prävention manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung zugelassen ist. Aripiprazol hat, im Vergleich zu anderen atypischen Antipsychotika, ein sehr günstiges Profil auf metabolische Parameter, wie Gewichtsveränderungen, Cholesteroll- oder Blutzuckerspiegel. Gerade bei der langfristigen Therapie stellen solche Nebenwirkungen wegen des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht außer Acht gelassen werden.

Um aber auch depressive Episoden effektiv zu verhindern, da Suizidversuche meist in dieser Phase ausgeübt werden, stellen beispiels-

weise Lithiumsalze einen idealen Kombinationspartner für Aripiprazol bei der Langzeitprophylaxe von Bipolar-I-Störungen dar. Auch Lamotrigin oder Carbamazepin könnten sinnvolle Kombinationspartner darstellen, um manische und depressive Episoden zu verhindern; diese Therapieregime wurden allerdings noch nicht hinreichend untersucht.

Quelle

Prof. Dr. Michael Deuschle, Mannheim, Prof. Dr. Dr. Michael Bauer, Dresden. Pressekonferenz „Individuelle und effektive Therapie mit Aripiprazol – Neue Therapieoption bei bipolaren Störungen“, München, 30. Mai 2008, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb.

Dr. Tanja Sauße, Stuttgart

Multiple Sklerose

Rituximab zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose

Rituximab, ein monoklonaler Antikörper, der CD20-positive B-Zellen hemmt, war in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose in der Lage, neu auftretende Entmarkungsherde in der Kernspintomographie signifikant zu reduzieren.

In den letzten zehn Jahren gibt es wichtige Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie der multiplen Sklerose. Eine wichtige Rolle spielen CD4-positive Typ-1-Helfer-T-Zellen.

Interferone (Avonex[®], Rebif[®], Betaferon[®]) und Glatirameracetat (Copaxone[®]) hemmen diese T-Zellen und führen dadurch zu einer verminderten Schubrate und zu weniger Entzündungsherden in der Kernspintomographie. Natalizumab (Tysabri[®]) ist ein monoklonaler Antikörper, der Alpha-4-Integrin hemmt und damit verhindert, dass Lymphozyten aus dem Gefäßsystem ins Hirnparenchym eindringen.

Neuere Studien zeigen, dass aber auch autoimmune B-Zellen und humorale Immunmechanismen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der multiplen Sklerose spielen. Ausdruck dessen sind oligoklonale Banden und eine intrathe-

kale IgG-Synthese im Liquor beim Patienten mit multipler Sklerose.

Rituximab (MabThera[®]) ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler Antikörper, der CD20-positive B-Zellen hemmt. Dies führt zur Hemmung der Produktion von Antikörpern, zu hemmenden Effekten auf Zytokine und auf B-Zell-mediierte Antigen-Präsentationen. Daher war es gerechtfertigt, eine Phase-II-Studie bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose durchzuführen.

Studiendesign

In die doppelblinde Studie wurden 104 Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose eingeschlossen. 69 Patienten erhielten 1000 mg Rituximab i. v. und 35 Patienten erhielten Placebo. Die Injektionen wurden nach 15 Tagen wiederholt. Der primäre End-

punkt war die Zahl von Gadolinium-(Kontrastmittel-)aufnehmenden Läsionen in der Kernspintomographie nach 12, 16, 20 und 24 Monaten. Klinische Parameter umfassten die Sicherheit der Behandlung, der Prozentsatz der Patienten, der erneute Schübe hatte, und die jährliche Rate der Schübe.

Ergebnisse

Die mittlere Zahl neuer Läsionen in der Kernspintomographie betrug innerhalb von 24 Wochen 4,5 in der Placebo-Gruppe und 0,2 in der Rituximab-Gruppe. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,001$). Ähnliche Zahlen fanden sich für die Gesamtzahl der Kontrastmittelaufnehmenden Läsionen in der Kernspintomographie des Gehirns. Diese betrug 5,5 in der Placebo-Gruppe und 0,5 in der Rituximab-Gruppe ($p < 0,001$). Erneute Schübe hatten 14,5% der Patienten in der Rituximab-Gruppe verglichen mit 34,3% in der Placebo-Gruppe nach 24 Wochen. Nach 48 Wochen betragen die entsprechenden Zahlen 20,3% und 40%. Beide Unterschiede waren signifikant ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,04$).

Nebenwirkungen traten in der Rituximab-Gruppe nach der Infusion häufiger auf, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen gleich häufig waren. Typische

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

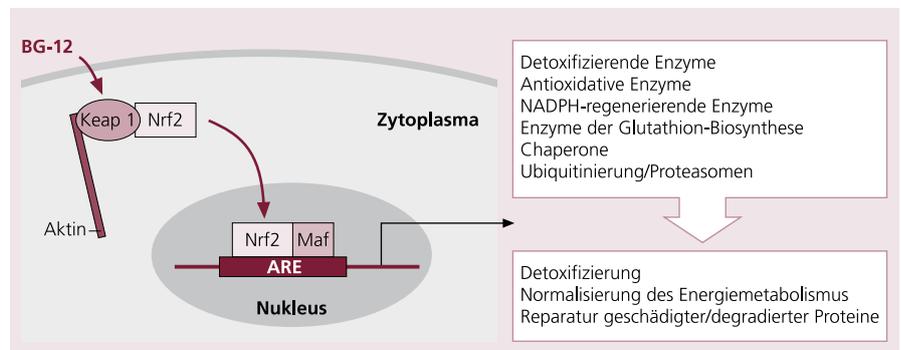


Abb. 1. Aktivierung des Nrf2-Signalwegs durch BG-12.

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.