

pen wurde die Zeit bis zum ersten Schub mit 87 bzw. 91 Wochen im Vergleich zu Plazebo (38 Wochen) signifikant verlängert. Die jährliche Schubrate betrug unter zweimal täglich BG-12 0,17, unter dreimal täglich BG-12 0,19 und unter Plazebo 0,36, wurde also durch die BG-12-Behandlung um 53 % bzw. 48 % verringert ($p < 0,001$).

Eine Progression der Behinderung erfuhr in der Plazebo-Gruppe 27 % der Patienten. Durch BG-12 wurde das Risiko der Behinderungsprogression um 38 % (2-mal täglich; $p = 0,005$) bzw. um 34 % (3-mal täglich; $p = 0,01$) gesenkt.

CONFIRM-Studie

In der Phase-III-Studie CONFIRM (Comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis) erhielten 1417 Patienten mit schubförmiger MS randomisiert

- BG-12 zweimal täglich 240 mg ($n = 359$),
- BG-12 dreimal täglich 240 mg ($n = 345$),
- Glatirameracetat 20 mg/Tag s. c. ($n = 350$; verblindet für das Studienpersonal, nicht für die Patienten) oder
- Plazebo ($n = 363$).

Die Patienten hatten in den vorangegangenen 12 Monaten im Mittel 1,4 Schü-

be gehabt. Etwa 30 % der Patienten waren vorbehandelt.

Primärer Endpunkt war die jährliche Schubrate. Der Anteil der Patienten mit erneutem Schub innerhalb von zwei Jahren wurde als sekundärer Endpunkt erfasst; auch die weiteren Endpunkte waren ähnlich wie in der DEFINE-Studie.

Die jährliche Schubrate betrug 0,22 unter zweimal täglich und 0,20 unter dreimal täglich BG-12 sowie 0,40 unter Plazebo, was einer Verringerung durch BG-12 um 44 bzw. 51 % entsprach ($p < 0,001$). Glatirameracetat senkte die jährliche Schubrate um 29 % im Vergleich zu Plazebo ($p = 0,01$). In einer Post-hoc-Analyse zeigte sich auch ein signifikanter Vorteil von dreimal täglich 240 mg BG-12 im Vergleich mit Glatirameracetat ($p = 0,02$).

Die Gabe von 480 mg/Tag BG-12 reduzierte das Schubrisiko um 34 % ($p = 0,002$), mit 720 mg/Tag sank es um 45 % ($p < 0,001$) und mit Glatirameracetat um 29 % ($p = 0,01$) im Vergleich zu Plazebo.

Das Risiko der Behinderungsprogression wurde in allen drei Verum-Gruppen im Vergleich zu Plazebo (Progression bei 17 % der Patienten) nicht signifikant verringert.

Gute Verträglichkeit

Die Substanz war gut verträglich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in beiden Studien waren gastrointestinale Beschwerden (ca. 40 %), Gesichtsrötung und Flush (ca. 35 %) sowie eine leichte Lymphopenie.

Fazit

Die Befunde der beiden Studien weisen darauf hin, dass BG-12 eine geeignete orale Initialtherapie für Patienten mit schubförmig remittierender MS und eine Alternative zu den derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten sein könnte.

Quellen

1. Prof. Dr. Bernhard Hemmer, München, Satellitensymposium „Ziele der MS-Therapie: Illusion oder Realität?“, veranstaltet von Biogen Idec beim DGN-Kongress 2012, Hamburg, 27. September 2012.
2. Gold R, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098–107.
3. Fox RJ, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087–97.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Multiple Sklerose

Der CD52-Antikörper Alemtuzumab in der Therapie der schubförmigen MS

Die klinische Prüfung von Alemtuzumab als Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) weckt Hoffnungen auf eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten. In Studien der Phase II und III war der monoklonale Antikörper hochwirksam: Er verringerte die Schubrate und verlangsamte das Fortschreiten von MS-bedingten Behinderungen. Die Wirkungsweise des Antikörpers und Studiendaten waren Thema eines von Genzyme/Sanofi veranstalteten Presse-Workshops.

Der rekombinante, monoklonale Antikörper Alemtuzumab, der bis vor Kurzem unter dem Handelsnamen MabCampath zur Behandlung von Patienten mit chronisch-lympatischer B-Zell-Leukämie eingesetzt wurde, gilt

für viele als „Hoffnungsträger“ für die Therapie der multiplen Sklerose. Seine Wirkung beruht auf einer gezielten Depletion von Immunzellen: Alemtuzumab bindet an das Oberflächenprotein CD52, das besonders stark auf zir-

kulierenden B- und T-Lymphozyten exprimiert ist. Nach Bindung des Antikörpers werden diese Zellen relativ rasch zerstört. Damit sind die Immunzellen dieses Typs erst einmal aus dem Blutkreislauf entfernt. Das Immunsystem erholt sich zwar innerhalb eines Jahres, aber dabei wird es nicht 1 : 1 wiederhergestellt, sondern rekonditioniert. So scheint sich die mit der multiplen Sklerose (MS) einhergehende Imbalance zwischen autoreaktiven T-Effektorzellen und regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) zugunsten der T_{reg} zu verschieben [1].

Geringere Behinderungszunahme und weniger Schübe in Phase II

Die klinische Prüfung von Alemtuzumab wird vor allem deshalb mit

Spannung verfolgt, weil die bisherigen Studienergebnisse eine Verlangsamung der Behinderungsprogression erkennen lassen. So zeigte sich bereits in der Phase-II-Studie CAMMS223 (Campath in multiple sclerosis) [2] eine beeindruckende Wirkung auf das Fortschreiten der Behinderung. In diese Studie wurden 334 nicht vorbehandelte Patienten mit früher schubförmiger MS eingeschlossen. Die Teilnehmer wurden randomisiert über drei Jahre mit Alemtuzumab (12 oder 24 mg/Tag i. v. jährlich an 5 bzw. 3 aufeinander folgenden Tagen) oder Interferon beta-1a (Rebif®, 44 µg s. c. 3-mal wöchentlich) behandelt. Unter Alemtuzumab war das Risiko einer über sechs Monate anhaltenden Behinderungsprogression (gemessen anhand der Expanded disability status scale [EDSS]) um rund 70% niedriger als in der Kontrollgruppe. Zudem war die Zahl der Schübe unter dem Antikörper um 75% signifikant gegenüber der Interferon-Therapie verringert.

Wirksamkeit in Phase III bestätigt

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in zwei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien (CARE-MS I und II, Comparison of alemtuzumab and Rebif® efficacy in multiple sclerosis) bestätigt.

An der zweijährigen CARE-MS-I-Studie nahmen 581 therapienaive Patienten (mittleres Alter 33 Jahre) mit einer mittleren Krankheitsdauer von 1,7 Jahren und einer geringgradigen Behinderung (mittlerer EDSS-Score 2,0) teil [3]. Sie wurden mit Alemtuzumab (12 mg/Tag an Tag 1–5 im ersten Jahr und an Tag 1–3 im zweiten Jahr) oder Interferon beta-1a (44 µg s. c. 3-mal wöchentlich) behandelt.

Unter der Antikörpertherapie zeigte sich eine signifikant niedrigere adjustierte jährliche Schubrate (0,18 vs. 0,39; $p < 0,0001$; **Abb. 1**): Gegenüber dem aktiven Komparator reduzierte Alemtuzumab die Schubrate noch einmal um etwa die Hälfte, was angesichts des frühen Krankheitsstadiums einen großen Therapieerfolg darstellt. Der Anteil der Patienten mit einer über sechs Monate anhaltenden Behinderungsprogressi-

on (EDSS) war im Alemtuzumab-Arm mit 8% ebenfalls geringer als im Interferon-Arm (11%; $p = 0,22$).

Die Wirksamkeit des Antikörpers spiegelte sich auch in verschiedenen Surrogat-Parametern wider. So war der Anteil der Patienten mit Gadolinium-aufnehmenden Herden in der Alemtuzumab-Gruppe signifikant geringer als in der Kontroll-Gruppe (27% vs. 15,4%, $p = 0,0008$). Die Atrophie des Gehirns wurde anhand der Brain Parenchymal Fraction in der Magnetresonanztomographie beurteilt: Hier zeigte sich unter Alemtuzumab eine signifikant geringere Abnahme als unter dem Interferon ($-0,87$ vs. $-1,49$; $p < 0,0001$).

Wirksamkeit nach Therapieversagen

Dass Alemtuzumab auch bei Patienten wirkt, die unter einer Ersttherapie bereits einen neuen Schub erlitten haben, zeigen die Daten der CARE-MS-II-Studie: In diese Studie wurden 840 Patienten aufgenommen, die im Mittel seit 3,8 Jahren erkrankt waren und einen mittleren EDSS-Score von 2,7 aufwiesen. Alle Teilnehmer hatten unter einer vorhergehenden Behandlung bereits einen Schub erlitten. Sie wurden wie in der CARE-MS-I-Studie mit Interferon beta-1a oder Alemtuzumab behandelt. Unter Alemtuzumab verringerte sich die jährliche Schubrate über zwei Jahre um 49% gegenüber dem Interferon ($p < 0,0001$). Gleichzeitig sank das Risiko für eine über sechs Monate anhaltende Behinderungsprogression, gemessen

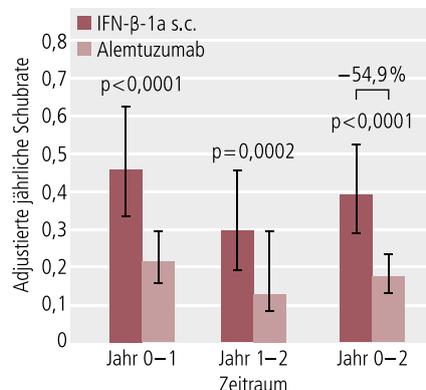


Abb. 1. In der zweijährigen Phase-III-Studie CARE-MS-I senkte Alemtuzumab (i. v. in jährlichen Zyklen zu 12 mg/Tag an 3–5 Tagen) die adjustierte jährliche Schubrate signifikant gegenüber Interferon beta-1a (44 µg s. c. 3-mal wöchentlich) [3]

anhand der EDSS, unter dem Antikörper signifikant um 42% gegenüber der Vergleichstherapie ($p = 0,0084$) [4].

Wie sicher ist die Behandlung?

In allen drei Studien traten unter Alemtuzumab leichte bis mäßige Infusionsreaktionen auf, die durch eine Prämedikation und eine symptomorientierte Behandlung gut zu beherrschen waren. In der CARE-MS-I-Studie waren schwere unerwünschte Ereignisse im Alemtuzumab-Arm nicht signifikant häufiger als im Interferon-Arm (18 vs. 14%), sie führten jedoch seltener zum Behandlungsabbruch als in der Interferon-Gruppe. Infektionen waren in beiden Gruppen häufige unerwünschte Ereignisse, wobei die Inzidenz in der Alemtuzumab-Gruppe höher war als in der Kontrollgruppe (67 vs. 46%). Behandlungsbedingte lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen traten in keiner Gruppe auf.

Ausblick

Erste Langzeitdaten lassen erkennen, dass viele Patienten, denen Alemtuzumab in zwei aufeinander folgenden Jahren appliziert wurde, vier Jahre nach der letzten Infusion noch stabil waren, also weniger Schübe und geringere Behinderungsprogression aufwiesen, ohne weitere Infusionszyklen zu benötigen [5]. Alemtuzumab könnte somit das potenteste Therapieprinzip sein, das sich zurzeit in der klinischen Prüfung befindet.

Vieles spricht dafür, dass die Substanz in frühen Krankheitsstadien besonders wirksam ist. Um den Patienten optimal zu helfen, wäre demnach eine frühzeitige Therapie mit Alemtuzumab sinnvoll. Wichtig ist dabei aber ein engmaschiges Monitoring, denn schwerwiegende Ereignisse wie eine thrombozytopenische Purpura oder eine Autoimmunthyreoiditis, die in den Studien bei weniger als 5% der Behandelten auftraten, können durch Laborkontrollen frühzeitig erkannt und so gegebenenfalls rechtzeitig behandelt werden.

Die europäische Zulassung wurde beantragt, eine Entscheidung der European Medicines Agency (EMA) wird 2013

erwartet. Für den Einsatz in der Praxis empfiehlt es sich, zu Patienten, die mit dem neuen Arzneimittel behandelt werden, eine enge Patientenbindung aufzubauen und einen Patientenvertrag abzuschließen, der beispielsweise Blutbildkontrollen im Abstand von zwei Monaten beinhaltet.

Quellen

Priv.-Doz. Dr. med. Mathias Mäurer, Bad Mergentheim, Prof. Dr. med. Heinz Wiendl,

Münster, Prof. Dr. med. Peter Rieckmann, Würzburg. Presse-Workshop „Teriflunomid und Alemtuzumab: Neue Perspektiven in der MS-Therapie“, Frankfurt, 21. März 2012, veranstaltet von Genzyme/Sanofi.

1. Klotz L, et al. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis – A focus on alemtuzumab. *Clin Immunol* 2012;142:25–30.
2. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359:1786–801.
3. Coles AJ, et al. Efficacy and safety results from CARE-MS I: A phase 3 study compar-

ing alemtuzumab and interferon beta-1a ECTRIMS/ACTRIMS Amsterdam, 19.–22. Oktober 2011, P151.

4. Genzyme: Genzyme gibt erfolgreiche Ergebnisse der Phase-III-Studie zu Alemtuzumab bei Multipler Sklerose bekannt. Presseinformation 14. November 2011.
5. Boyko A, et al. Alemtuzumab's durable efficacy in multiple sclerosis four years after last treatment cycle. ECTRIMS/ACTRIMS Amsterdam, 19.–22. Oktober 2011, P931.

Dr. Ellen Jahn,
Bad Homburg

Morbus Parkinson

Keine Wirkung von Coffein auf Tagesmüdigkeit

In einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie mit 61 Parkinson-Patienten mit Tagesschläfrigkeit ergab sich kein therapeutischer Nutzen einer Behandlung mit Coffein.

Viele Patienten mit M. Parkinson klagen über Tagesmüdigkeit und plötzliches Einschlafen. Dieses Phänomen ist Teil der Krankheit selbst, wird aber auch durch Dopaminagonisten verstärkt. Parkinson-Patienten wird oft empfohlen, gegen die Tagesmüdigkeit vorbeugend Coffein zu sich zu nehmen. Coffein wirkt als nichtselektiver Antagonist an Adenosinrezeptoren und könnte sich aufgrund seiner allgemein bekannten zentral stimulierenden Wirkung positiv bei Parkinson-Patienten auswirken.

Eine internationale Studiengruppe unter kanadischer Leitung führte eine randomisierte, kontrollierte Studie durch, um zu untersuchen, wie sich eine sechswöchige Coffein-Einnahme bei Parkinson-Patienten auf die Tagesschläfrigkeit, die motorischen Symptome und andere Symptome auswirkt.

Insgesamt wurden 61 Parkinson-Patienten mit Tagesmüdigkeit eingeschlossen. Sie erhielten entweder Coffein (100 mg 2-mal täglich für 3 Wochen, dann 200 mg 2-mal täglich für 3 Wochen) oder Plazebo. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Tagesschläfrigkeit, gemessen mithilfe der Epworth Sleepiness Scale (ESS; Skala von 0 bis 24; Werte > 10 entsprechen einer abnormalen Schläfrigkeit). Als se-

kundäre Endpunkte wurden die motorische Behinderung, die Schlafqualität, Müdigkeit, Depression und Lebensqualität untersucht.

In der Intention-to-treat-Analyse führte Coffein zu einer nicht signifikanten Reduktion des ESS-Scores um 1,71 Punkte (95%-Konfidenzintervall –3,57 bis +0,13; Anfangswert rund 15 Punkte). Coffein führte ferner zu einer leichten Verbesserung der Parkinson-Symptomatik, ermittelt mithilfe der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), und der motorischen Behinderung (Teil III der UPDRS). Es ergaben sich keine Veränderungen in der

Lebensqualität, bei der Depression oder bei der Schlafqualität. Die Einnahme von Coffein führte nicht zu wesentlichen Nebenwirkungen.

Kommentar

Diese relativ kleine randomisierte Studie zeigt, dass Coffein in der hier untersuchten, eher niedrigen Dosis die Tagesmüdigkeit bei Parkinson-Patienten nicht verringert. Allerdings kam es zu einer leichten Verbesserung der Parkinson-Symptomatik selbst und der motorischen Einschränkungen. Dies würde eine größere Studie mit längerer Behandlungszeit rechtfertigen.

Quelle

Postuma RB, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2012;79:651–8.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Gedächtnisstörungen

Ginkgo-biloba-Extrakt verhindert nicht das Auftreten der Alzheimer-Erkrankung

In einer großen randomisierten, Parallelgruppen-Studie mit doppelblindem und Plazebo-kontrolliertem Design war Ginkgo-biloba-Extrakt, über einen Zeitraum von fünf Jahren gegeben, nicht in der Lage, bei Menschen über 70 Jahre mit beginnenden Gedächtnisstörungen das Auftreten einer Alzheimer-Erkrankung zu verhindern.

Fast alle Therapiestudien zur Behandlung des Morbus Alzheimer in den letzten Jahren sind negativ ausgefallen.

Dies mag nicht unbedingt daran liegen, dass die Substanzen nicht wirksam sind, sondern, dass der Krankheitspro-