

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Multiple Sklerose - Risiken und Nutzen der neuen antiinflammatorischen Substanzen

Weißert R

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2015; 16 (3), 95-101

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Multiple Sklerose – Risiken und Nutzen der neuen antiinflammatorischen Substanzen

R. Weißert

Kurzfassung: Anfang 2014 wurden die neuen Substanzen Teriflunomid, Dimethylfumarat und Alemtuzumab für die Behandlung schubförmiger Verläufe der Multiplen Sklerose (MS) von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen und sind nun in Österreich und Deutschland auf dem Markt verfügbar. Bisher liegen zu den Präparaten noch keine langfristigen Sicherheitsdaten vor. Bei Teriflunomid sind Lebererkrankungen als schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten. Patienten mit einer Hypertonie sollten Teriflunomid nicht erhalten. Bei Dimethylfumarat sind bisher, außer einem Fall mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten. Alemtuzumab führt bei bis zu 40 % der behandelten Patienten zu einer Schilddrüsenerkrankung, etwa 3 % der Patienten erkranken an einer idiopathischen Thrombozytopenie (ITP) und sehr selten sind Glomerulonephritiden aufgetreten. Darüber hinaus muss mit dem Auftreten von Tumoren wie Melanomen sowie mit schwerwiegenden Infektionen gerechnet werden. Keine der neuen Substanzen darf in der Schwangerschaft verabreicht werden. Die Pharmakovigilanz, die in den nächsten Jahren erfolgen wird, ist sehr wichtig, um das langfristige Sicherheits-

risiko der neuen Substanzen zu evaluieren. Da die medikamentöse Therapie der MS in der Regel eine lebenslange Therapie ist, muss das Langzeitrisiko sequenzieller Gaben unterschiedlicher Substanzen evaluiert werden. Es ist wichtig, die jetzt zur Verfügung stehenden MS-Therapeutika mit Bedacht zu wählen. Bisher können keine befriedigenden Aussagen in Bezug auf die langfristige Sicherheit der neuen Substanzen getroffen werden.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Pharmakotherapie, Pharmakovigilanz, Sicherheit, Schwangerschaft, Teriflunomid, Dimethylfumarat, Alemtuzumab

Abstract: Multiple Sclerosis – Risks and Benefits of New Anti-Inflammatory Drugs. The new drugs teriflunomide, dimethylfumarate, and alemtuzumab have recently been approved for relapsing forms of multiple sclerosis (MS) by the European Medicines Agency (EMA) and are marketed in Austria and Germany. So far there is no data regarding the long-term safety risk of these drugs. Regarding severe side effects, treatment with teriflunomide can lead to severe liver disease. Patients with

hypertonia should not receive teriflunomide. The treatment with dimethylfumarate has not resulted in severe side effects, except one case of progressive multifocal leukoencephalopathy. Alemtuzumab leads in 40 % of treated patients to thyroid disease during the first 3 years, about 3 % of patients developed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), and there are rare cases with glomerulonephritis. In addition, there is the risk for development of neoplasias like melanomas and severe infections. None of the new drugs can be given during pregnancy. Pharmacovigilance will be very important during the next years to assess the long-term safety risk of these new drugs. Due to the fact that the therapy of MS with therapeutics is presently a lifelong therapy, the long-term risk of sequential medications needs to be evaluated. It is of importance to select the available drugs with care. Up to now, no satisfying conclusions can be made in regard to the long-term safety risk of these novel drugs. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (3): 95–101.**

Key words: multiple sclerosis, pharmacotherapy, pharmacovigilance, safety, pregnancy, teriflunomide, dimethylfumarate, alemtuzumab

■ Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) [1]. Durch immunologisch vermittelte Vorgänge kommt es zu Läsionen, vornehmlich in der weißen, aber auch in der grauen Substanz des ZNS. Das Auftreten der Läsionen ist mit neurologischen Ausfällen verbunden. Die MS verläuft bei etwa 85 % der Betroffenen zuerst schubförmig („relapsing-remitting MS“ [RR-MS]), gefolgt von einer sekundär chronisch-progredienten Phase („secondary chronic progressive MS“ [SP-MS]). Auch in dieser Phase können noch Schübe auftreten („relapsing secondary chronic progressive MS“ [rSP-MS]). Bei etwa 15 % der Betroffenen ist die Erkrankung von Beginn an primär chronisch-progredient („primary chronic progressive MS“ [PP-MS]).

Es gibt Hinweise darauf, dass die Pathophysiologie zwischen schubförmigen und nichtschubförmigen Verläufen unterschiedlich ist. So stehen bei schubförmigen Verläufen die T- und B-Zell- sowie die Makrophagen-vermittelte Entzündung im Mittelpunkt der Pathogenese. Die gegenwärtig verfügbaren verlaufsmodifizierenden Therapien beeinflussen vornehmlich

die entzündliche Komponente der Erkrankung. Das Hauptziel der verlaufsmodifizierenden Therapie ist es, das weitere Auftreten von Läsionen und die damit verbundene neurologische Behinderung zu verhindern.

Seit Ende 2013 wurde eine Reihe von neuen Substanzen für die Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RR-MS; frühe Phasen rSP-MS) von der EMA zugelassen. Dazu gehören Teriflunomid (Aubagio®), Dimethylfumarat (Tecfidera®) und Alemtuzumab (Lemtrada®). Bei Teriflunomid und Dimethylfumarat handelt es sich um kleine chemische Verbindungen. Im englischen Sprachgebrauch werden diese auch „new chemical entities“ (NCE) genannt (Tab. 1). Es handelt sich um Moleküle mit einem Molekulargewicht (MW) < 500 Dalton (Da). Diese entstehen durch chemische Synthesen. Für die Selektion der geeigneten Verbindungen ist in der Regel das Vorhandensein großer Bibliotheken von chemischen Verbindungen notwendig. Durch rationale Modifikationen lassen sich die Eigenschaften der Moleküle verbessern. Zumeist ist die orale Gabe der NCEs möglich. Im Vergleich zu biopharmazeutischen Produkten, die im englischen Sprachgebrauch „biologicals“ oder „new biological entities“ (NBE) genannt werden, sind die Produktionskosten meist geringer. Allerdings ist die Gefahr der potenziellen Nebenwirkungen im Vergleich zu den NBEs höher, da aufgrund der geringeren Selektivität in Bezug auf das Zielmolekül des Wirkmechanismus häufiger so genannte „Off-target“-Effekte auftreten können. Bei den „Off-target“-Effekten handelt es sich um Aktivitäten, die nicht auf das eigentliche Zielmolekül, sondern auf andere Moleküle des Organismus gerichtet sind. Dadurch besteht auch eine ge-

Eingelangt am 19. August 2014; angenommen am 17. Oktober 2014; Pre-Publishing Online am 9. Dezember 2014

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Bezirksklinikum Regensburg, Universität Regensburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. Robert Weißert, Klinik und Poliklinik für Neurologie am Bezirksklinikum Regensburg, Universität Regensburg, D-93053 Regensburg, Universitätsstraße 84; E-Mail: robert.weissert@ukr.de

Tabelle 1: Unterschiede NCE zu NBE

NCE (pharmazeutisches Produkt, „chemical“)	NBE (biopharmazeutisches Produkt, „biological“)
Kleine Moleküle (MW < 500 Da)	Große Moleküle (MW von mehreren tausend Da)
Chemische Synthese	Proteine, Antikörper
Vorhandensein von großen Bibliotheken	Geringe Anzahl von Varianten für die Optimierung
Rationale Modifikation	Hohe Spezifität für Zielstruktur
Orale Gabe zumeist möglich	Parenterale Gabe (i.v., s.c.)
Niedrige Produktionskosten	Expression, Produktion und Aufreinigung notwendig
Potenziell mehr Nebenwirkungen durch geringere Spezifität	Potenziell weniger Nebenwirkungen aufgrund hoher Spezifität
Geringere Wahrscheinlichkeit der Zulassung	Höhere Wahrscheinlichkeit der Zulassung

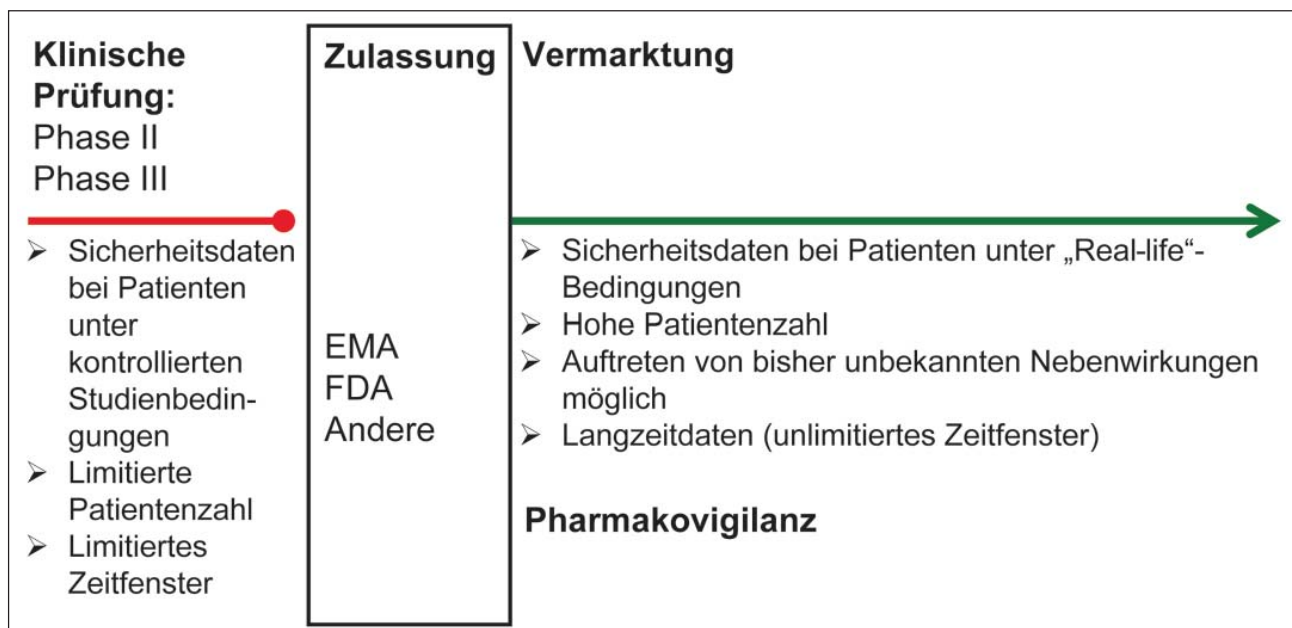
ringere Wahrscheinlichkeit der Zulassung von NCEs im Vergleich zu NBEs, die in der Regel eine höhere Spezifität in Bezug auf die Zielstruktur aufweisen. NBEs sind große Moleküle mit einem MW von mehreren tausend Dalton. Dazu gehören therapeutische Proteine und monoklonale Antikörper (mAk). Im Gegensatz zu den NCEs stehen in der Regel weniger Varianten für die Optimierung zur Verfügung. Aufwendig sind die Verfahren, die zur Herstellung der NBEs notwendig sind. So müssen diese in geeigneten Systemen exprimiert und dann aufgereinigt werden. Im Vergleich zu den NCEs ist das Nebenwirkungsprofil aufgrund der höheren Spezifität für die Zielstruktur besser. Auch ist im Vergleich zu den NCEs die Wahrscheinlichkeit der Zulassung höher. So wurde vor kurzer Zeit Alemtuzumab (Lemtrada®), ein mAk zur Behandlung der schubförmigen MS, zugelassen.

Der Nutzen der neuen Therapeutika ist, dass diese oral verabreicht werden können (Teriflunomid, Dimethylfumarat) und eine voraussichtlich besonders hohe Effizienz aufweisen (Alemtuzumab). Diese positiven Eigenschaften müssen in Bezug auf die Sicherheitseigenschaften dieser Substanzen abgewogen werden.

Bereits früh in der Medikamentenentwicklung werden Sicherheitseigenschaften von neuen Substanzen überprüft. Dies er-

folgt bereits in der präklinischen Entwicklung in geeigneten zellulären und *In-vivo*-Modellen. In der Folge werden die Sicherheitseigenschaften zunächst an gesunden Probanden in Phase I überprüft. In den Wirksamkeitsstudien der Phasen II und III werden dann wichtige Sicherheitsdaten bei Patienten mit der entsprechenden Krankheitsindikation gewonnen. Die bis Ende der Phase III gewonnenen Sicherheitsdaten bilden die Grundlage für die Beurteilung der Sicherheit durch die regulatorischen Behörden. In Europa ist dies die EMA, in den USA die Food and Drug Administration (FDA). Diese beiden Behörden sind die wichtigsten Zulassungsbehörden, an denen sich auch jene aus anderen Regionen der Welt in ihren Entscheidungen zur Zulassung eines Arzneimittels häufig orientieren.

Nachdem ein Arzneimittel zugelassen ist und die Vermarktung beginnt, ist die Pharmakovigilanz zur Erkennung von Sicherheitsproblemen sehr wichtig (Abb. 1) [2]. Dabei werden nun die Sicherheitsdaten bei Patienten unter „Real-life“-Bedingungen erfasst. Da nun nach der Zulassung in der Regel viele Patienten mit einem neuen Präparat behandelt werden, ist das Auftreten von bisher unbekannten Nebenwirkungen möglich. Daher werden zeitlich unlimitierte Langzeitdaten gewonnen, die eine realistische Abschätzung des Sicherheitsprofils eines neuen Pharmakons erlauben [3].

**Abbildung 1:** Darstellung der Phasen zur Gewinnung von Sicherheitsdaten

In der EU ist das Sammeln von und der Umgang mit Daten zur Sicherheit von Medikamenten Pflicht (<http://ec.europa.eu/health>). Die Analyse der Daten kann zur Erkennung von „Signalen“ führen, die Hinweise auf mögliche Sicherheitsprobleme geben. Diese Daten werden ständig evaluiert. Ein proaktiver Umgang im Risikomanagement ist dabei notwendig, um das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen gering zu halten. Aufgrund der gewonnenen Daten können Maßnahmen zum Schutz der Bevölkerung erfolgen, wie z. B. der Entzug der Zulassung eines Medikaments. Zur Pharmakovigilanz gehören auch die Kommunikation und Information mit/von Interessengruppen und der Öffentlichkeit sowie die Überprüfung der Maßnahmen und Prozesse.

An der Pharmakovigilanz beteiligen sich Patienten, Ärzte, Apotheker, Krankenschwestern und andere Angehörige des Gesundheitswesens, die in den Umgang mit Arzneimitteln einbezogen sind. Die Pharmakovigilanz erfolgt in Europa neben der EMA durch die Behörden der EU-Mitgliedsländer, die für das Monitoring der Sicherheitsdaten verantwortlich sind. In Deutschland ist dies das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, www.bfarm.de) und in Österreich das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG, www.basg.gv.at). Zudem sind pharmazeutische Unternehmen und solche, die Pharmaka importieren und verteilen, verpflichtet, an der Pharmakovigilanz teilzunehmen.

Ein gutes Beispiel für die Wichtigkeit der Pharmakovigilanz und der daraus entstehenden Konsequenzen ist Natalizumab (Tysabri®). Natalizumab ist ein blockierender mAk des „very late antigen-4“ (VLA-4) auf T-Zellen [4]. Die Blockade von VLA-4 führt dazu, dass aktivierte T-Zellen nicht mehr die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren können und damit das Auftreten von neuen Läsionen bei Patienten mit schubförmiger MS verhindert werden kann [5]. Die präklinische Entwicklung von Natalizumab und auch die Phase-I- und -II-Studien bei Patienten mit MS sowie M. Crohn verliefen unproblematisch [6]. Schwerwiegende Sicherheitsbedenken wurden nicht erkannt. Erst in Phase III fanden sich Sicherheitshinweise. So trat in einer der zwei Phase-III-Zulassungsstudien, bei denen Natalizumab in Kombination mit Interferon-beta-1a (Avonex®) verabreicht wurde, ein Fall von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) auf [7, 8]. Zudem erkrankten 2 weitere Patienten an einer PML nach Abschluss der Phase-III-Studien für MS und M. Crohn [8–11]. Daraufhin wurde das zunächst zugelassene Natalizumab von der FDA wieder vom Markt genommen. In der Folge wurde eine genaue Sicherheitsanalyse durchgeführt und das Präparat, welches zunächst als Basistherapeutikum für die schubförmige MS zugelassen worden war, als Eskalationstherapie auf den Markt gebracht. Bis heute wurden etwa 150.000 MS-Patienten mit Natalizumab behandelt. Von diesen sind etwa 480 Patienten an PML erkrankt. Davon sind ca. 25 % verstorben, die restlichen Patienten sind schwer behindert. Die PML ist eine seltene Erkrankung, die durch das JC-Virus verursacht wird. Dieses führt zur lytischen Destruktion von Oligodendrozyten [12]. Die Infektion mit dem JC-Virus erfolgt meist in der Kindheit. Das Virus persistiert daraufhin im Körper. Alternativ kann es wohl auch zu einer erneuten oder späteren Infektion kommen. Im Rahmen der Blockade der BHS mit Natalizumab ist die normale Überwachung des Gehirns durch T-Zellen eingeschränkt und

es kann zu einer PML kommen. Patienten mit MS, die Antikörper im Blut gegen das JC-Virus aufweisen, haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an PML zu erkranken, vor allem dann, wenn die Behandlung länger als 2 Jahre angehalten hat und eine Vorbehandlung mit einem Immunsuppressivum wie Mitoxantron erfolgte [13]. Patienten, die keine Antikörper gegen das JC-Virus aufweisen, haben nur ein sehr geringes Risiko, an PML zu erkranken. Diese Befunde haben nun eine hohe klinische Relevanz erhalten, da sie die Stratifizierung der Patienten erlauben. So können Patienten ohne das Vorliegen der Antikörper gegen das JC-Virus lange mit Natalizumab behandelt werden. Bei Patienten mit Vorliegen von Antikörpern und vor allem bei Vortherapie mit einem Immunsuppressivum sollte die Therapiedauer unbedingt auf 2–3 Jahre begrenzt werden. Aus den Befunden lässt sich die Empfehlung ableiten, dass die JC-Virus-Antikörper vor Behandlungsbeginn mit Natalizumab sowie in halbjährlichem Abstand nach Behandlungsbeginn bestimmt werden sollen.

Von den Erfahrungen mit Natalizumab sollte auch für andere neue Medikamente gelernt werden. Vor allem erscheint es wichtig, zu verstehen, dass mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen erst nach längerem Einsatz der auf dem Markt befindlichen Medikamente auftreten können, da sodann höhere Patientenzahlen erreicht werden.

■ Teriflunomid

Teriflunomid (Aubagio®) ist zur Behandlung der schubförmigen MS in einer Dosierung von 14 mg/Tag oral zugelassen (Abb. 2). Diese Substanz führt zu einer Reduktion der Pyrimidin-*de-novo*-Synthese durch Inhibition der Dihydroorotat-Dehydrogenase [14]. Dadurch steht Zellen weniger Pyrimidin zur Verfügung. In weiterer Folge können schnell teilende Zellen wie Lymphozyten nach Antigenkontakt nicht mehr oligoklonal expandieren, da Pyrimidin als Baustein für die DNS in unzureichender Menge zur Verfügung steht. Auch andere Zellen, die eine hohe Teilungsrate haben, sind vornehmlich beeinträchtigt und einige der Nebenwirkungen können aus dem Wirkmechanismus abgeleitet werden. Wichtig ist, dass durch die Blockade der Dihydroorotat-Dehydrogenase zwar weniger Pyrimidin zur Verfügung steht, aber es zu keiner Schädigung der DNS kommt, wie dies z. B. bei Purin- und Pyrimidinanaloga der Fall sein kann. Als schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bisher Leberschädigungen erkannt [15, 16]. Deshalb müssen die Leberwerte auch zu Therapiebeginn in 2-wöchigem Abstand kontrolliert werden. Nach einem halben Jahr Verabreichung von Teriflunomid ist es ausreichend, die Leberwerte alle 8 Wochen zu kontrollieren. Schwangere dürfen Teriflunomid nicht erhalten und sofern unter Teriflunomid eine Schwangerschaft auftritt, sollte das Präparat sofort abgesetzt werden. Da Teriflunomid nicht über die Niere verstoffwechselt wird, sondern dem enterohepatischen Kreislauf unterliegt, kann eine Beschleunigung der Elimination aus dem Organismus durch Gabe von Aktivkohle oder Cholestyramin herbeigeführt werden. Patienten mit Hypertonie sollen Teriflunomid nicht erhalten. Zudem muss regelmäßig der Blutdruck kontrolliert werden. Weitere mögliche schwerwiegende, aber bisher seltene Nebenwirkungen sind Infektionen, Nephrotoxizität, Hyperkaliämie, Hautveränderungen und Lungentoxizität. Zu Therapiebeginn kann es

Teriflunomid – Aubagio®		
Indikation: schubförmige Formen der MS	EMA 2013: Empfehlung zur Zulassung	Markteinführung: Ende 2013
Effekte:	Sicherheit:	Typ:
Reduktion Schübe Reduktion Progression Reduktion T1 Gd+ Reduktion T2	Hepatotoxizität Infektionen Nephrotoxizität Hyperkaliämie Hautveränderungen Lungentoxizität Hypertonie	NCE „Small molecule“
	Schwangerschaft:	Dosierung:
	Teratogenität (FDA Kategorie X)	14 mg/Tag oral
Phase-III-Studien:	MoA:	
Temso, Topic, Tower	Reduktion Pyrimidin- <i>de-novo</i> -Synthese durch Inhibition Dihydroorotat-Dehydrogenase	
Daten Vergleichsstudie:		
Tenere: Aubagio® vs. Rebif® – kein Unterschied (limitierte Aussagekraft, Studie nicht auf Vergleich Wirksamkeit ausgelegt)		

Abbildung 2: Profil von Teriflunomid

zu vermehrtem Haarausfall kommen, dieser ist aber rückbildungsfähig.

■ Dimethylfumarat

Dimethylfumarat (Tecfidera®) erhielt die Zulassung für die Behandlung der schubförmigen MS (Abb. 3). Die orale Gabe erfolgt zunächst in einer Dosis von 2× 120 mg/Tag. Die Dosis wird nach einer Woche auf 2× 240 mg gesteigert. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht bekannt [17]. Es kommt zu einer Modulation des Nrf2-Signalwegs. Dieser ist ein endogener zellprotektiver Signalweg. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bisher bei der Gabe von Dimethylfumarat nicht berichtet [18, 19]. Zu Behandlungsbeginn kommt es oft zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. Diese sind z. T. gut kupierbar, indem das Präparat zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen wird. Vor allem die Einnahme zusammen mit Milchprodukten scheint zu einer besseren Verträglichkeit zu führen. Eine weitere häufige Nebenwirkung ist das Auftreten einer „Flush“-Symptomatik. Diese ist zumeist selbstlimitierend. Die Gabe von Aspirin kann zu einer deutlichen Reduktion der Beschwerden führen. Seltenere Nebenwirkungen sind Infektionen. Fumarsäure wird schon viele Jahre in der Dermatologie zur Behandlung der Schuppenflechte eingesetzt. Erfahrungen aus diesem Bereich haben gezeigt, dass unter der Behandlung eine chronische Niereninsuffizienz auftreten kann. Basierend auf diesen Befunden sollten Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion besonders gut beobachtet werden. Die Empfehlung für die Häufigkeit der Durchführung von Blutuntersuchungen (Leber, Niere, Differenzialblutbild) bei der Gabe von Dimethylfumarat lautet zurzeit alle 8 Wochen. Bei Risikopatienten sollten häufigere Kontrollen erfolgen. Vier Patienten mit Schuppenflechte, die Fumarsäure erhielten, haben eine PML entwickelt [20, 21]. Ein Patient, welcher Dimethylfumarat für die Behandlung der MS erhielt, hat

eine PML bekommen (www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm424625.htm). Bei allen Patienten fand sich eine deutliche und langanhaltende Lymphopenie. Man geht davon aus, dass die regelmäßige Kontrolle der Blutwerte dazu geführt hätte, dass diese Patienten frühzeitig als Risikopatienten erkannt worden wären und das Auftreten der PML verhindert werden hätte können. In der Schwangerschaft darf Dimethylfumarat nicht verabreicht werden. Kommt es unter der Einnahme zu einer Schwangerschaft, sollte die Therapie mit Dimethylfumarat umgehend beendet werden.

■ Alemtuzumab

Alemtuzumab (Lemtrada®) erhielt die Zulassung für die Behandlung der schubförmigen MS in Europa [22–24]. Die Substanz wird i.v. verabreicht (Abb. 4). So erhalten Patienten 12 mg/Tag i.v. für 5 Tage. Die Infusi-

on sollte über einen Zeitraum von 4 Stunden verabreicht werden. Erneut wird die Substanz nach 12 Monaten für 3 Tage in einer Dosierung von 12 mg/Tag i.v. verabreicht. Zusätzlich erhalten Patienten in den ersten 3 Tagen Methylprednisolon in einer Dosierung von 1000 mg zur Verhinderung von Infusionsreaktionen sowie eine Herpes-Prophylaxe mit Aciclovir in einer Dosierung von 2× 200 mg/Tag. Alemtuzumab bindet an CD52, welches auf T- und B-Zellen sowie auch anderen weißen Blutzellen exprimiert wird [25]. Die Verabreichung von Alemtuzumab führt zur Depletion dieser Zellpopulationen. In der Folge kommt es zu einer Lymphopenie. Die T-Zellen werden langfristig depletiert (> 3 Jahre); die B-Zellen erholen sich in der Regel innerhalb eines Zeitraumes von 6–9 Monaten. Die Depletion der Lymphozyten ist wahrscheinlich das vornehmliche Wirkprinzip von Alemtuzumab. Als Folge der Depletion kommt es zu einer Repopulation von Lymphozyten mit möglicherweise verändertem Profil.

Basierend auf diesem Wirkmechanismus können einige der Nebenwirkungen hergeleitet werden [26]. Diese sind eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung mit Hyper- und Hypothyreose, die im Verlauf bei bis zu 40 % der Patienten auftreten kann, eine ITP bei etwa 3 % der Patienten und selten auch eine Glomerulonephritis. Darüber hinaus besteht eine größere Gefahr für das Auftreten von schwerwiegenden Infektionen und Neoplasien. Bei den Studien gab es zwar keine Hinweise für das Auftreten von Neoplasien, allerdings finden sich solche in der Literatur. So wurden z. B. maligne Melanome beobachtet [27]. Auch sollten gegebenenfalls Patienten mit erhöhtem Melanomrisiko nicht mit Alemtuzumab behandelt werden [28]. Bei der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen mit Alemtuzumab wurden schwerwiegende Infektionen beobachtet [29, 30]. Bisher ist nicht bekannt, ob die Behandlung mit Alemtuzumab längerfristig auch mit dem Auftreten einer PML bei MS-Patienten assoziiert sein könnte.

Bisher gibt es dafür keine Hinweise. Alemtuzumab darf in jedem Fall nicht in der Schwangerschaft gegeben werden.

■ Diskussion

Die neuen Medikamente Teriflunomid (Aubagio®), Dimethylfumarat (Tecfidera®) und Alemtuzumab (Lemtrada®) erweitern das Repertoire der bereits zuvor auf dem Markt befindlichen Substanzen zur Behandlung der schubförmigen MS. Teriflunomid und Dimethylfumarat sind bereits jetzt, kurz nach der Zulassung, wichtige Medikamente der MS-Basistherapie. Bei Alemtuzumab wird sich in den nächsten Jahren zeigen, wo die genaue Indikation zur Behandlung der MS zu finden sein wird. Alemtuzumab ist für die schubförmige MS zugelassen, allerdings wird dieser mAk aufgrund der langfristigen Depletion von T- und B-Zellen und des Nebenwirkungsprofils nur mit Vorsicht eingesetzt. Die Substanz ist möglicherweise von großem Nutzen bei schnell progredienten schubförmigen Verläufen sowie bei MS-Patienten mit deutlichem Anteil des Hirnstamms und Rückenmarks an der Läsionslast und der sich daraus ergebenden klinischen Konsequenzen.

Die gegenwärtigen Ziele der modernen MS-Therapie bestehen vornehmlich darin, MS-Patienten in einem krankheitsfreien Zustand in der schubförmigen Phase verharren zu lassen und das Auftreten der chronisch-progredienten Phase zu verhindern. Um dies zu erreichen, ist es nötig, Therapeutika gelegentlich zu wechseln oder eine so genannte Eskalationstherapie bei befehlendem Ansprechen eines Therapeutikums durchzuführen. Für die Eskalationstherapie sind gegenwärtig Natalizumab (Tysabri®), Fingolimod (Gilenya®) und Mitoxantron (Ralenova®) in Deutschland und Österreich zugelassen. Aufgrund von Sicherheitsaspekten, wie z. B. dem erhöhten Risiko des Auftretens einer PML, kann es notwendig sein, nach einer gewissen Zeit von einer Eskalationstherapie wieder auf Basistherapeutika umzustellen. Dabei ist zu beachten, dass das Sicherheitsrisiko eines Therapeutikums nicht isoliert betrachtet werden sollte, sondern im Kontext mit den zuvor verabreichten Substanzen. Nach derzeitigem Wissensstand ist dies vor allem nach vorheriger Verabreichung von Mitoxantron, Natalizumab und Alemtuzumab wichtig, da

diese Präparate mit einem besonders hohen Nebenwirkungsprofil belastet sind. Dabei besteht die Gefahr, dass Nebenwirkungen auch noch nach Beendigung der Therapien auftreten und durch die in der Folge eingesetzten Substanzen aggraviert werden können. Bisher sind die Daten (außer für Patienten, die Natalizumab erhielten/erhalten und davor Mitoxantron verabreicht bekommen haben) allerdings nicht ausreichend.

Es ist essenziell, zu verstehen, dass durch die sequenzielle Gabe dieser Substanzen die Risiken für schwerwiegende Ne-

Dimethylfumarat – Tecfidera®		
Indikation: schubförmige Formen der MS	EMA 2013: Empfehlung zur Zulassung	Markteinführung: Anfang 2014
Effekte:	Sicherheit:	Typ:
Reduktion Schübe Reduktion Progression Reduktion T1 Gd+ Reduktion T2	Gel. Lymphopenie Ggf. Infektionen „Flushing“ Niereninsuffizienz	NCE „Small molecule“
	Schwangerschaft:	Dosierung:
	Nicht indiziert (FDA Kategorie C)	Initial 2x 120 mg/Tag oral; 2x 240 mg/Tag oral
Phase-III-Studien:	MoA:	
Define, Confirm	Nicht bekannt Nrf2-Signalweg	
Daten Vergleichsstudie:		
Confirm: Tecfidera® vs. Copaxone® – keine bessere Wirkung (limitierte Aussagekraft, Studie nicht auf Vergleich Wirksamkeit ausgelegt)		

Abbildung 3: Profil von Dimethylfumarat

Alemtuzumab – Lemtrada®		
Indikation: aktive Formen der MS	EMA 2013: Empfehlung zur Markteinführung	Markteinführung: Anfang 2014
Effekte:	Sicherheit:	Typ:
Reduktion Schübe Reduktion Progression Reduktion T1 Gd+ Reduktion T2	Autoimmunität Hyper- und Hypothyreose ITP Glomerulonephritis Lymphopenie Leukopenie Infektionen Neoplasien	NBE mAk gegen CD52
	Schwangerschaft:	Dosierung:
	Nicht indiziert (FDA Kategorie C)	12 mg/Tag i.v. für 5 Tage; danach nach 12 Monaten für 3 Tage
Phase-III-Studien:	MoA:	
Care-MSI, Care-MSII	Lymphozytendepletion und nachfolgende Repopulation	
Daten Vergleichsstudien:		
Care-MSI, Care-MSII, CAMMS223: Lemtrada® vs. Rebif® – bessere Wirksamkeit		

Abbildung 4: Profil von Alemtuzumab

benwirkungen erhöht werden können. Auch im Falle einer möglichen bisher nicht zugelassenen Kombinationstherapie mit verschiedenen auf das Immunsystem wirkenden Substanzen ist von einem höheren Sicherheitsrisiko auszugehen. Bisher gibt es keine gut simulierten Modelle, um für einen Patienten das Langzeitsicherheitsrisiko nach sequenzieller Verabreichung verschiedener MS-Therapeutika zu bestimmen. Versuche, solche Modelle zu entwickeln, bestehen [31].

Auch genetische und umweltbezogene Faktoren haben einen Einfluss auf dieses Risiko. Es ist zu erwarten, dass hier in den nächsten Jahren neue Erkenntnisse vorliegen werden, die es erlauben, das individuelle Risiko eines Patienten für Therapiekomplikationen genauer einzuschätzen. Da die Behandlung der MS sich mehr und mehr in Richtung einer lebenslangen Behandlung entwickelt, sollte der Einsatz der neu verfügbaren Therapeutika, für die bisher keine ausreichenden Langzeitsicherheitsdaten vorliegen, mit einer gewissen Vorsicht erfolgen. Für verschiedene schon länger verfügbare Substanzen wie Mitoxantron und auch für in anderen Therapiegebieten eingesetzte Substanzen wurde bereits gezeigt, dass das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen mit der Dauer der Exposition steigen kann. Gegensätzlich zu diesen Beobachtungen sind die Langzeitsicherheitsdaten für die Interferon-beta-Präparate und Glatirameracetat sehr gut [1].

Das Ziel der modernen MS-Therapie sollte sein, die Krankheit zu kontrollieren und das potenzielle Langzeitnebenwirkungsrisiko der MS-Medikamente bei einem Patienten so gering wie möglich zu halten. Um dies zu erreichen, ist es wichtig, sowohl jeden MS-Patienten als auch die Aktivität der Erkrankung individuell zu betrachten. Deeskalationsstrategien sollten durchgeführt werden, sofern der Krankheitsverlauf dies erlaubt. Bisher gibt es allerdings noch wenige Daten zur Anwendung von erfolgreichen Deeskalationsstrategien. Solche Daten sind von großer Wichtigkeit. Patienten sollten offen über das Sicherheitsprofil der verabreichten Präparate informiert und auch darauf hingewiesen werden, wenn keine Langzeitdaten in Bezug auf die Sicherheit vorliegen. Die Empfehlungen der Fachgesellschaften sollten stärker als bisher das Langzeitsicherheitslebensrisiko aufgrund der Verabreichung krankheitsmodifizierender Therapeutika mit in Betracht ziehen. Die neuen Immuntherapeutika sollten bis zum Vorliegen von Langzeitsicherheitsdaten, abhängig von der verabreichten Substanz und dem Risikoprofil des MS-Patienten, mit einer gewissen Vorsicht eingesetzt werden.

■ Relevanz für die Praxis

- Seit Ende 2013/Anfang 2014 stehen 3 neue Präparate zur Behandlung der schubförmigen MS zur Verfügung. Teriflunomid (Aubagio®) und Dimethylfumarat (Tecfidera®) werden oral verabreicht, Alemtuzumab (Lemtrada®) hingegen intravenös. Diese Substanzen haben in Phase-III-Studien eine gute Effizienz gezeigt.
- Die Nebenwirkungsprofile von Teriflunomid, Dimethylfumarat und Alemtuzumab sind unterschiedlich. Das beste Sicherheitsprofil haben gegenwärtig Dimethylfumarat und Teriflunomid, gefolgt von Alemtuzumab.

- Die neuen Substanzen sollten erst nach eingehender Evaluation der Notwendigkeit der Therapieanpassung eingesetzt werden. Patienten mit einer stabilen Form der MS, die Interferon-beta-Präparate (Betaferon®, Extavia®, Rebif®, Avonex®, Plegridy®) oder Glatirameracetat (Copaxone®) erhalten, sollten, sofern sie keine Nebenwirkungen von diesen Präparaten haben, nicht einem Automatismus folgend auf die neuen Substanzen umgestellt werden.
- Die Pharmakovigilanz ist wichtig, um langfristige Sicherheitsrisiken der neuen Substanzen zu evaluieren. Ein proaktiver Umgang mit der Pharmakovigilanz ist sinnvoll, um schwerwiegende wie seltene Nebenwirkungen zu erkennen und das Risiko für den Einsatz der neuen Substanzen gering zu halten.
- Da die Gabe von MS-Medikamenten in der Regel sequenziell erfolgt, sollte auch das Risiko von Nebenwirkungen in Bezug auf im Vorfeld verabreichte Therapeutika evaluiert werden.

■ Interessenkonflikt

R. W. hat Honorare als Berater und Vortragender von Biogen Idec, Novartis und Merck Serono erhalten.

Literatur:

- Weissert R. The immune pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8: 857–66.
- Ray A. Beyond debacle and debate: developing solutions in drug safety. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 775–9.
- Eichler HG, Pignatti F, Flaminio B, et al. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 818–26.
- Weissert R. The curtain is drawn for both natalizumab and fingolimod (FTY720): a new era of multiple sclerosis therapy has arrived. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1587–90.
- Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* 1992; 356: 63–6.
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15–23.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–23.
- Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375–81.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 369–74.
- Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362–8.
- Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924–33.
- Weissert R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmunol* 2011; 231: 73–7.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870–80.
- Bar-Or A. Teriflunomide (Aubagio®) for the treatment of multiple sclerosis. *Exp Neurol* 2014; 262 (Pt 1): 57–65.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–303.
- Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler* 2012; 18: 1278–89.
- Salmen A, Gold R. Mode of action and clinical studies with fumarates in multiple sclerosis. *Exp Neurol* 2014; 262 (Pt 1): 52–6.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–107.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97.
- Ernis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 2013; 368: 1657–8.
- van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, et al. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013; 368: 1658–9.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–39.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised

- controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–28.
24. Investigators CT, Coles AJ, Compston DA, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–801.
25. Jones JL, Coles AJ. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab. *Exp Neurol* 2014; 262 (Pt 1): 37–43.
26. Jones JL, Thompson SA, Loh P, et al. Human autoimmunity after lymphocyte depletion is caused by homeostatic T-cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 20200–5.
27. Pace AA, Zajicek JP. Melanoma following treatment with alemtuzumab for multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009; 16: e70–e71.
28. Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 51–65.
29. Kim SJ, Moon JH, Kim H, et al. Non-bacterial infections in Asian patients treated with alemtuzumab: a retrospective study of the Asian Lymphoma Study Group. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1515–24.
30. Elter T, Vehreschild JJ, Gribben J, et al. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol* 2009; 88: 121–32.
31. Sathish JG, Sethu S, Bielsky MC, et al. Challenges and approaches for the development of safer immunomodulatory biologics. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 306–24.

Univ.-Prof. Dr. med. Robert Weißert

1986–1993 Studium der Medizin und Immunologie an den Universitäten Tübingen, Hamburg, Miami und Illinois in Chicago. 1994 Promotion Dr. med., Universität Tübingen. 1993–1995 Arzt im Praktikum, Neurologie, Universität Tübingen. 1995–1998 Postdoktorand am Karolinska-Krankenhaus und -Institut, Stockholm. 1999 Promotion Ph.D., Karolinska-Krankenhaus und -Institut, Stockholm. 1995–2001 Assistenzarzt Neurologie, Universität Tübingen. Seit 2001 Facharzt für Neurologie. 2002 Habilitation für Allgemeine Neurologie, Universität Tübingen. 2002–2007 Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung der Universität Tübingen. 2005–2007 Funktionsoberarzt Neurologie, Universität Tübingen. Seit 2006 außerplanmäßiger Professor für Neurologie, Universität Tübingen. 2007–2010 Direktor, Forschung und Entwicklung für die pharmazeutische Industrie, Genf. 2007–2010 Neurologe, Universität Genf. Seit 2011 Oberarzt Neurologie, Universität Regensburg. Seit 2012 Universitätsprofessor für Klinische Neurobiologie mit Schwerpunkt Neuroimmunologie und -infektiologie, Universität Regensburg.



Oberarzt, Leitung des neuroimmunologischen Forschungslabors, Ambulanzen für Multiple Sklerose und seltene neuroimmunologische Erkrankungen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)