



Kontakt: Klinik für Neurologie
 Caritas-Krankenhaus
 Bad Mergentheim GmbH
 Uhlandstr. 7,
 97980 Bad Mergentheim

Kümmern sich um die Betreuung von MS-Patienten am Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim (v.r.n.l.): Dr. Jochen Ulzheimer, ltd. Oberarzt, Sandra Schwarz, MS-Nurse, Priv.-Doz. Dr. Mathias Mäurer, Chefarzt, Barbara Schweigert, Oberärztin, Dr. Gertraud Riesterer-Hemm, Oberärztin, Dr. Armin Rettinger und Rene Trabold, Assistenzärzte.

Neue Studien zur Therapie der Multiplen Sklerose

Aus internationalen Journals | Eine aktuelle Studie liefert weitere Gründe, Frauen mit MS zum Stillen zu ermutigen. Die Kollegen vom Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim haben diese und Arbeiten zu neuen Therapien, Kombinationsbehandlungen sowie symptomatischen Therapien für Sie referiert.

Frauen mit MS zum Stillen ermutigen

Schubrisiko reduziert | Ausschließliches Stillen, zumindest in den ersten zwei Monaten postpartum, reduziert einer kleinen prospektiven Kohortenstudie zufolge das Risiko für postpartale Schübe. Dieser Effekt geht verloren, sobald zugefüttert wird. Frauen mit Multipler Sklerose sollten daher zumindest in den ersten beiden Monaten nachhaltig zum Stillen ermutigt werden, statt unmittelbar abzustillen, um die immunmodulatorische Therapie wieder aufnehmen zu können.

Langer-Gould A et al.: Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis *Arch Neurol*, 2009;66(8):958–63

Die Multiple Sklerose (MS) betrifft vorwiegend Frauen im gebärfähigen Alter. Es ist bekannt, dass während der Schwangerschaft weniger Schübe auftreten, postpartal aber ein erhöhtes Schubrisiko besteht. Alle verfügbaren immunmodulatorischen Substanzen sind nicht für die Gabe in der Schwangerschaft und Stillzeit zugelassen. Bisher gibt es keine ausreichenden Daten darüber, ob Frauen abstillen sollten, um eine Therapie postpartal rasch wiederaufnehmen zu können, oder im Interesse der

Gesundheit Ihres Kindes weiter stillen sollten und damit unbehandelt bleiben.

Das Ziel der Untersuchung von *Langer-Gould et al.* war herauszufinden, ob ausschließliches Stillen vor postpartalen MS-Schüben schützt und, falls ja, ob dieser Schutz in Zusammenhang mit der verlängerten laktationsbedingten Amenorrhö steht. Als ausschließliches Stillen wurde hierbei regelmäßiges Stillen mit höchstens einer Zufütterung pro Tag in den ersten beiden Monaten postpartum definiert. Als nicht ausschließliches Stillen wurde gar nicht Stillen, Stillen von weniger als zwei Monaten oder der Beginn einer regelmä-

ßigen Zufütterung innerhalb der ersten beiden Monate definiert.

In die prospektive Kohortenstudie wurden 32 schwangere MS-Patientinnen und 29 gleichaltrige gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen. Es wurden während jedes Trimesters sowie im zweiten, vierten, sechsten, neunten und zwölften Monat postpartum strukturierte Interviews hinsichtlich des klinischen Verlaufs und der Menstruations- und Stillanamnese durchgeführt. Der primäre Endpunkt war ein postpartales Schubereignis, definiert als das Auftreten oder die Verschlechterung von neurologischen Symp-



tomen oder Funktionsstörungen, die länger als 48 Stunden anhielten.

Während bei den gesunden Probandinnen 96 % ihre Kinder stillten, war dies nur bei 69 % der Patientinnen mit MS der Fall. Darüber hinaus begannen 30 % der MS-Patientinnen mit einer frühen Zufütterung, aber nur 18 % der gesunden Kontrollpersonen. Die Mehrzahl der MS-Patientinnen, die nicht ausschließlich stillten, war vorher mit immunmodulatorischen Substanzen behandelt worden. Demnach war der häufigste Abbruchgrund des Stillens auch der Wunsch, die MS-Therapie wieder aufnehmen zu können.

Interessanterweise zeigte sich jedoch, dass Patientinnen mit MS, die gar nicht stillten oder bereits innerhalb der ersten zwei Monate postpartal mit einer regelmäßigen Zufütterung begannen, ein erheblich höheres Risiko hatten, Schübe zu erleiden. Während 87 % der Frauen, die nicht ausschließlich stillten, im ersten Jahr postpartal einen Schub erlitten, war dies nur bei 36 % der MS-Patientinnen der Fall, die wenigstens zwei Monate postpartal ausschließlich stillten. Dieser protektive Effekt des Stillens war unabhängig vom Alter, von der Krankheitsdauer, der Zahl der Schübe vor/während der Schwangerschaft sowie der Therapie in der Schwangerschaft. Frauen, die ausschließlich stillten, hatten auch einen signifikant späteren Wiederbeginn der Menses (5,9 vs. 2,2 Monate). Häufigkeit und Zeitpunkt des Auftretens postpartaler Schübe von Frauen, die innerhalb der ersten zwei Monate mit regelmäßigem Zufüttern begonnen hatten, war denen ähnlich, die gar nicht stillten. Darüber hinaus war auch kein Unterschied im Wiederauftreten der Menses zwischen diesen beiden Subgruppen zu beobachten.

Somit ist anzunehmen, dass ausschließliches Stillen andere Effekte haben könnte als die Kombination aus Stillen und regelmäßigem Zufüttern. Dies wurde bereits in Studien über das Stillen gesunder Frauen belegt. Durch das Stillen kommt es zu erhöhten Prolactin-, niedrigeren und nicht pulsatilem LH-Spiegeln und zu einer ovariellen Suppression. Die Voraussetzung

dafür sind hohe Stillfrequenz und intensives Saugen des Kindes. Sobald zugefüttert wird, gehen Stillfrequenz und Gesamtdauer des Saugens zurück, dadurch fällt der Prolactinspiegel. Die ovarielle Aktivität und die Menses kommen zurück.

KOMMENTAR:

Diese kleine prospektive Kohortenstudie zeigt einen signifikanten protektiven Effekt des ausschließlichen Stillens bezüglich postpartaler Schubereignisse. Dieser Effekt geht verloren, sobald zugefüttert wird. Daher sollten zukünftige Studien über postpartale MS-Aktivität, besonders Therapiestudien, unbedingt zwischen ausschließlichem und nicht ausschließlichem Stillen unterscheiden. Trotz der geringen Patientenzahl lässt sich auf

Basis dieser Untersuchung eine wichtige praktische Konsequenz für die Betreuung von Patientinnen mit MS ableiten: Frauen mit MS sollten zumindest in den ersten beiden Monaten nachhaltig zum Stillen ermutigt werden, statt unmittelbar abzustillen, um die immunmodulatorische Therapie wieder aufnehmen zu können.

Selbstverständlich sollten die Ergebnisse bei einer größerer Fallzahl bestätigt werden. Interessant wäre auch die Klärung des hormonellen Einflusses auf die Pathophysiologie von Autoimmunerkrankungen. Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, nochmals eine kritische Evaluation bezüglich der Wirksamkeit einer frühen postpartalen Immuntherapie vorzunehmen, insbesondere wenn diese nicht mit Stillen kompatibel ist. ─



Versorgung am Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim

Das Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim ist das Haus der Zentralversorgung im Norden Baden-Württembergs auf halbem Weg zwischen Heilbronn und Würzburg. Das Haus verfügt über 530 Planbetten in 13 Hauptfachabteilungen sowie zwei Belegabteilungen. Die Klinik für Neurologie wird seit November 2008 von PD Dr. Mathias Mäurer geleitet. Daher liegt ein wesentlicher Schwerpunkt der Neurologischen Klinik auf der Betreuung von Patienten mit Multipler Sklerose; aber auch Patienten mit entzündlichen Erkrankungen des Nerven und der Muskeln inkl. der Myasthenia gravis finden in Bad Mergentheim kompetente Ansprechpartner. Bei der Betreuung von MS-Patienten geht es v.a. um die Sicherung der Diagnose und die Beratung zur medikamentösen Behandlung unter aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen inkl. der Einleitung und Überwachung immunmodulatorischer Therapien wie z.B. Natalizumab. Darüber hinaus besteht eine große Expertise in der Planung und Durchführung symptomatischer Therapiemaßnahmen bei Blasenstörungen, Spastik und Schmerzen. Alle relevanten diagnostischen und therapeutischen Methoden stehen am Caritas-Krankenhaus zur Verfügung. Eine Stärke liegt vor allem in der interdisziplinären Zusammenarbeit mit anderen Kliniken und Fachabteilungen wie z.B. der Klinik für Urologie. Zusätzlich stehen auch experimentelle Ansätze zur Verfügung, da sich das Caritas-Krankenhaus als Studienzentrum an internationalen multizentrischen Studien zur Untersuchung neuer Medikamente mit verbesserter Wirkung bzw. besserer Verträglichkeit beteiligt.

Ein besonderer wissenschaftlicher Schwerpunkt ist die Untersuchung der Auswirkungen von körperlicher Aktivität und Sport auf die Multiple Sklerose, die in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Sportwissenschaften und Sport der Universität Erlangen-Nürnberg sowie den regionalen REHA-Zentren durchgeführt wird.

4-Aminopyridin kann Gehfähigkeit bei MS verbessern

Symptomatische Therapie | Retardiertes 4-Aminopyridin zeigt in einer eher niedrigen Dosierung von 2 x täglich 10 mg bei ausreichenden Plasmaspiegeln von knapp 30 ng/ml eine signifikante Wirksamkeit auf die Gehfähigkeit von Patienten mit MS.

Goodman AD et al. (Fampridine MS-F203 Investigators): Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2009 Feb 28;373(9665):732–8

Einschränkungen der Gehfähigkeit sind eine der häufigsten Folgen der Multiplen Sklerose. Sowohl als Residuum nach Schüben als auch im Sinne einer chronischen Progression können Schwäche und Spastik eines oder beider Beine zu einer persistierenden Reduktion der Selbstständigkeit und damit der Lebensqualität führen. Etablierte Immuntherapien können zwar den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen, haben jedoch keinen direkten Einfluss auf Ausprägung und Schwere bereits bestehender neurologischer Symptome. Symptomatische Therapieoptionen zur Verbesserung der Gehfähigkeit stellen daher eine wichtige Ergänzung der immunmodulatorischen Basistherapie dar.

Zulassung besteht nicht

Bereits seit mehreren Jahren findet der unselektive Kaliumkanalblocker 4-Aminopyridin sporadisch und ohne entsprechende Zulassung Anwendung zur symptomatischen Therapie verschiedener, insbesondere temperatursensibler MS-Symptome wie Fatigue, Muskelkraft und körperliche Ausdauer. In dieser Indikation war 4-Aminopyridin auch in die Leitlinien der MSTKG zur symptomatischen Therapie aufgenommen worden.

4-Aminopyridin ist in Deutschland jedoch bislang nicht als Fertigarzneimittel verfügbar und muss nach individueller Rezeptur konfektioniert oder als Auslandsimport gehandelt werden. Da die Wirkung offensichtlich streng serumspiegelabhängig ist (effektiv erst ab 30 ng/ml)

und das therapeutische Fenster eng scheint, wurde bereits vor Jahren eine retardierte Darreichungsform als Fampridine-SR (für sustained release) zur klinischen Erprobung entwickelt.

Responderrate bei 35 %

Goodman et al. untersuchten in einer doppelblinden, placebokontrollierten



Einschränkungen der Gehfähigkeit erleben viele Patienten mit MS als einen deutlichen Verlust an Lebensqualität.

Phase-III-Studie die Wirkung 2 x 10 mg Fampridine-SR gegenüber Placebo. In die Studie wurden ca. 300 Patienten mit MS eingeschlossen (229 Patienten erhielten Fampridine, 72 Placebo). Die Studiendauer betrug 14 Wochen, der primäre Endpunkt war eine Verbesserung der Geschwindigkeit der 7,6-Meter-Gehstrecke (25 ft). In der Fampridinegruppe betrug die Responderrate 35 %, in der Placebogruppe nur 8 %.

Bemerkenswert ist, dass die durchschnittliche Verbesserung der Gehgeschwindigkeit bei den Respondern von 25,2 % vs. 4,7 % unter Placebo über den gesamten Behandlungszeitraum stabil blieb. Die mittleren Plasmaspiegel von 4-Aminopyridin lagen knapp unter 30 ng/ml. In dieser Studie wurde bei einem Patienten ein einfach-fokaler epileptischer Anfall verzeichnet, welcher jedoch unter Behandlung eines Harnwegsinfektes aufgetreten war. Übrige Nebenwirkungen traten in der Verum- und Placebogruppe nicht unterschiedlich häufig auf.

KOMMENTAR:

Retardiertes 4-Aminopyridin (Fampridine-SR) zeigt unter kontrollierten Bedingungen in einer eher niedrigen Dosierung von 2 x täglich 10 mg p.o. bei ausreichenden Plasmaspiegeln von knapp 30 ng/ml eine signifikante Wirksamkeit auf die Gehfähigkeit von Patienten mit MS. Die Verträglichkeit, insbesondere hinsichtlich des Risikos von Anfallsereignissen, ist gut. Bei einer bislang noch nicht prädiktiv charakterisierbaren Subpopulation von MS-Patienten scheint Fampridine auch Verbesserungen der Gehgeschwindigkeit herbeiführen zu können, während Spastik und Bein kraft allenfalls marginal und Fatigueparameter wohl gar nicht beeinflusst werden.

Ein Problem aller Fampridinstudien sind die nicht näher kontrollierbaren Einflüsse etwaiger symptomatischer, insbesondere antispastischer Begleitmedikationen, wenngleich diese während der Behandlungsphase weitgehend unverändert bleiben sollten.

Möglicher Wirkverlust von Interferonen durch Statine

Kombinationstherapien | Bisher war angenommen worden, dass Statine einen positiven Effekt auf den Verlauf der MS haben. Eine kleine Studie zeigt jedoch, dass die Kombination von Atorvastatin mit Interferon beta-1a s.c. zwar gut verträglich ist, die Wirkung des Interferons durch das Statin allerdings offenbar vermindert wird.

Birnbaum G et al.: Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*, 2008;71(18):1390–5

Es gibt Hinweise, wonach Statine sowohl die Anzahl gadoliniumpositiver Läsionen im zerebralen MRT wie auch die Schubrate bei MS reduzieren können. Bei HMG-CoA-Reduktase-Hemmern sind vielfältige Auswirkungen auf immunologische Vorgänge bekannt.

In einer Studie von *Birnbaum et al.* wurde der Effekt der Gabe von hohen Dosen Atorvastatin (40 und 80 mg/d) bei Patienten mit schubförmiger MS bei gleichzeitiger Applikation von Interferon beta-1a s.c. (44 µg 3 x/Woche) untersucht.

Die Studienteilnehmer (n=26) mit gesicherter schubförmiger MS und mindestens sechs Monate Schubfreiheit unter 44 µg Interferon beta-1a s.c. erhielten 40mg (n=7) bzw. 80 mg (n=10) Atorvastatin bzw. Placebo (n=9). Als Zielparameter wurden das Auftreten von Schüben sowie die Anzahl neuer Gadolinium aufnehmender Herde im zerebralen MRT definiert. Die Patienten wurden bei Studieneintritt sowie nach drei, sechs und neun Monaten untersucht. Die Patienten der Atorvastatingruppe zeigten eine signifikant höhere Läsionslast im zerebralen MRT und ein häufigeres Auftreten von Schüben. Zehn der 17 Patienten unter Atorvastatin (beide Dosierungen) erlitten entweder einen Schub oder wiesen neue Gadolinium aufnehmende Herde im zerebralen MRT auf.

KOMMENTAR:

Es handelt sich zugegebenermaßen um eine kleine Studie. Dennoch belegt diese Untersuchung, wie wichtig es ist, Kombinationstherapien in der Praxis zu testen. Mit Kom-

binationstherapien sollte bei MS nicht unkritisch umgegangen werden, auch wenn für die Einzelsubstanzen prinzipiell eine positive Wirkung auf den Krankheitsverlauf angenommen werden kann.

Als Ursache für den negativen Ausgang der Kombinationsstudie von Interferon-beta und Atorvastatin vermuten die Autoren mehrere gegensätzliche Wirkungen am Immunsystem beider Substanzen. So blockieren Statine Teile der Wirkungskaskade der Interferone und steigern die Aktivität bestimmter, im Immunsystem agierender Metalloproteinasen, die wiederum von Interferon-beta gehemmt werden.

„Mit Kombinationstherapien sollte bei MS nicht unkritisch umgegangen werden, auch wenn für die Einzelsubstanzen eine positive Wirkung angenommen werden kann.“

Demnach kann nach derzeitigem Kenntnisstand die Kombination von Interferonen und Statinen nicht empfohlen werden, die bereits bestehende gleichzeitige Einnahme von Statinen und Interferon-beta muss klinisch und bildgebend intensiver überwacht werden. Die Studie wurde mit sehr hohen Dosen Atorvastatin durchgeführt. Daher stellt sich die Frage, ob auch niedrigere Statin-Tagesmengen einen ungünstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf von mit Interferon-beta behandelten MS-Patienten ausüben, zumal frühere Studien über die Kombination von Interferon-beta und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern keine negative Wirkung auf die Krankheitsaktivität der MS gezeigt hatten.

Alemtuzumab hoch wirksam – Sicherheit muss sich erst erweisen

Neue Therapieoptionen | Der humanisierte monoklonale Antikörper Alemtuzumab war in einer Phase-II-Studie signifikant wirksamer als Interferon beta-1a s.c. Problematisch ist jedoch das Nebenwirkungsprofil mit der Gefahr einer lebensbedrohlichen idiopathischen thrombozytopenischen Purpura. Langzeitdaten zur Sicherheit und Verträglichkeit fehlen bisher noch.

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

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche von Lymphozyten und Monozyten bindet und zu einer anhaltenden Depletion dieser Zellen führt. Alemtuzumab ist derzeit für die Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) zugelassen.

Die randomisierte Phase-II-Studie CAMMS223 untersuchte über drei Jahre die Wirksamkeit von Alemtuzumab im Vergleich zu einer Interferontherapie bei 334 bislang unbehandelten Patienten mit schubförmiger MS. Verglichen wurden zwei Dosen Alemtuzumab (12 und 24 mg) mit der Gabe von 3 x 44 µg Interferon beta-1a s.c. Die Alemtuzumabgabe erfolgte zu den Zeitpunkten 0, 12 und 24 Monate, jeweils vorbereitet durch eine Methylprednisolongabe von 1 g/d über drei Tage. Eingeschlossen wurden Patienten mit schubförmig remittie-

rendem Krankheitsverlauf, einer Krankheitsdauer von nicht mehr als 36 Monaten, einem EDSS < 3 und mindestens einer Kontrastmittel aufnehmenden Läsion im kranialen MRT. Primäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten Behinderung und die Schubrate.

Alemtuzumab reduzierte das Risiko anhaltender Behinderung im Vergleich zu Interferon beta-1a s.c. um 71 %, darüber hinaus verbesserte sich der EDSS um 0,39 Punkte im Gegensatz zu einer Verschlechterung um 0,38 Punkte unter der Interferontherapie. Ebenso konnte die Anzahl der Schübe deutlich reduziert werden. Der Anteil schubfreier Patienten unter Alemtuzumab nach einer Beobachtungszeit von 36 Monaten betrug 80 %. Das klinische Ergebnis wurde durch die signifikante Abnahme Kontrastmittel aufnehmender Läsionen und eine Reduktion der postentzündlichen Hirninvolution unterstützt.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die primären End-

punkte hinsichtlich der unterschiedlichen Alemtuzumab-Dosen und der Anzahl der Behandlungszyklen. Im Vergleich war die Abbruchrate unter Interferontherapie aufgrund mangelnder Wirksamkeit und einer höheren Nebenwirkungsrate höher. Das Risiko infusionsassoziiierter Nebenwirkungen durch Alemtuzumab lag bei 1,4 %. Die meisten unerwünschten Ereignisse entfielen auf Infekte der oberen Atemwege. Ein wesentliches Problem stellten jedoch sechs Fälle von idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP), einer davon mit Todesfolge, dar. Darüber hinaus kam es bei etwa einem Viertel der mit Alemtuzumab behandelten Patienten zu einer Autoimmunthyreoiditis.

Das Vorliegen von Alemtuzumab bindenden Antikörpern (bei 26,3 % der Patienten nach 12 bzw. 24 Monaten) hatte keine manifesten Auswirkungen auf Wirksamkeit, Grad der T-Zell-Depletion oder Infusionsreaktionen. Es wurde kein Fall von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bekannt, wenngleich ein spezifisches Monitoring diesbezüglich nicht durchgeführt wurde.

KOMMENTAR:

Die CAMMS223-Studie zeigte eine überlegene Wirksamkeit von Alemtuzumab im Vergleich zu Interferon beta-1a s.c. Daher besteht die berechtigte Hoffnung, mit Alemtuzumab eine sehr potente antiinflammatorische Therapie zur Verfügung zu haben. Allerdings stellt das Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab mit Gefahr einer lebensbedrohlichen ITP ein Problem dar. Regelmäßige Blutbildkontrollen und Patientenaufklärungen wurden im Studiendesign zwar ergänzt, Langzeituntersuchungen bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit fehlen jedoch.

Seit September 2007 werden zwei Phase-III-Studien zur Bestätigung der Ergebnisse der CAMMS223-Studie durchgeführt (CARE-MS = Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis). Von diesen Studien wird auch eine weitere Klärung des Sicherheitsprofils dieser immunologisch sehr interessanten Substanz erwartet. ─

- Anzeige -



Ihre Meinung zählt!

Deshalb befragen wir Sie zur **Qualität in der medizinischen Fachpresse** in den nächsten Wochen zusammen mit



Machen Sie mit!

PML auch unter Natalizumab-Monotherapie

Sicherheit | Seit Einführung von Natalizumab in die MS-Therapie stellt das Auftreten einer PML einen wichtigen Sicherheitsaspekt dieses monoklonalen Antikörpers dar. Anfänglich dachte man, dass die Kombination mit Interferon-beta ein wesentliches Risiko für das Auftreten einer PML darstellt. Mittlerweile sind jedoch mehrere bestätigte Fälle unter Natalizumab-Monotherapie bekannt geworden.

[1] Wenning W et al.: Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Natalizumab. *N Engl J Med*, 2009;361:1075–80

[2] Lindä H et al.: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Monotherapy. *N Engl J Med*, 2009;361:1081–7

[3] Chen Y et al.: Asymptomatic Reactivation of JC Virus in Patients Treated with Natalizumab. *N Engl J Med*, 2009;361:1067–74

Die PML ist eine seltene, opportunistische ZNS-Infektion, die durch eine Reaktivierung des JC-Virus verursacht wird und fast ausschließlich bei immunsupprimierten Patienten auftritt. Seit Einführung von Natalizumab in die MS-Therapie stellt das Auftreten einer PML einen wichtigen Sicherheitsaspekt dieses monoklonalen Antikörpers dar. Nachdem innerhalb der klinischen Phase-III-Studie PML-Fälle nur in der Natalizumab-IFN-Kombinationsstudie (SENTINEL) aufgetreten waren, dachte man anfänglich, dass die Kombination ein wesentliches Risiko für das Auftreten dieser opportunistischen Infektion darstellt. Mittlerweile sind jedoch mehrere bestätigte Fälle einer PML unter Natalizumab-Monotherapie bekannt geworden.

Wenning et al. [1] berichteten über einen 52-jährigen Mann mit schubförmig verlaufender MS, der zu Erkrankungsbeginn für kurze Zeit mit Interferonpräparaten und schließlich über ca. 5 Jahre mit Azathioprin behandelt wurde. Wegen einer Krankheitsprogression wurde die Behandlung auf Natalizumab eskaliert. Der Patient entwickelte nach zwölfmonatiger Therapie eine linksseitige Hemiparese und psychische Auffälligkeiten. Anfangs wurde die Symptomatik auf einen erneuten MS-Schub zurückgeführt und mit zweimaliger Steroidpulstherapie behandelt. Die cMRT zeigte eine große, atypische Läsion im Thalamus

und eine bandförmige subinsuläre Läsion mit schwachem KM-Enhancement jeweils rechts, die den Verdacht auf eine PML weckten. Diese Diagnose wurde durch den Nachweis von JC-Virus-DNA im Liquor gestützt. Die Therapie mit Natalizumab wurde daraufhin nach insgesamt 14 Monaten beendet.

Ein weiterer Fall einer PML unter Natalizumab-Monotherapie wurde von Lindä et al. [2] veröffentlicht. Dabei handelte es sich um einen 35-jährigen MS-Patienten, der nach 14-monatlich durchgeführten Natalizumab-Infusionen progrediente, aktionsinduzierte Myoklonien und eine Parese des linken Armes entwickelte. Die cMRT zeigte eine kleine, subkortikale Läsion im rechten motorischen Kortex, die in Kontroll-MRT-Aufnahmen deutlich größenprogredient war. Die im Labor vor Ort zweimal durchgeführte Liquordiagnostik konnte keinen Nachweis von JC-Virus-DNA erbringen; erst die Untersuchung in einem Referenzlabor des NINDS war positiv.

Plasmapherese und Immunadsorption

Beide Patienten wurden einem Plasmaaustausch unterzogen. Der Erste erhielt zusätzlich drei Zyklen einer Immunadsorption und wurde mit Mefloquin, das in vitro die Replikation des JC-Virus hemmt, behandelt. Beide Patienten entwickelten als Folge der beschleunigten Immunrestitution ein IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome), das mit einer Verschlechterung der neurologischen Ausfallsymptomatik einherging. Die cMRT zeigte eine Zunahme der Läsionen mit KM-Enhancement und im Fall des ersten Patienten auch mit raumfor-

dernder Wirkung. Beide Patienten erhielten zur Abmilderung der entzündlichen Reaktion Steroidpulstherapien und stabilisierten sich im weiteren Verlauf.

KOMMENTAR:

Die wichtigste Maßnahme bei der Gabe von Natalizumab ist die sorgfältige Überwachung der Patienten, um eine PML frühzeitig zu erkennen. Langsam progrediente, für MS untypische Ausfälle und atypische Läsionen im MRT sollten an eine PML denken lassen. Der JC-Virus-DNA-Nachweis im Liquor hat zwar eine Spezifität von 100 %, aber nur eine Sensivität von 60–80 %, so dass in unklaren Fällen auch eine Hirnbiopsie erwogen werden sollte. Da es keine spezifische antivirale Therapie gibt, besteht der Therapieansatz derzeit darin, Natalizumab durch Plasmapherese und Immunadsorption zu entfernen, um die Migrationsfähigkeit der Leukozyten wiederherzustellen. Eine gravierende Komplikation dieser Therapie ist das Auftreten eines immune reconstitution inflammatory syndrome. Eine weitere Behandlungsoption der PML könnte Mefloquin darstellen, das derzeit in einer kontrollierten Studie untersucht wird.

Die Primärinfektion mit JC-Virus erfolgt im Kindesalter und verläuft asymptomatisch. Bei bis zu 86 % aller Erwachsenen lassen sich JC-Virus-Antikörper im Serum nachweisen; von ca. einem Drittel sowohl von Immunsupprimierten als auch von immunkompetenten Kontrollpersonen wird JC-Virus im Urin ausgeschieden. Chen et al. [3] untersuchten kürzlich, ob eine Behandlung von MS-Patienten mit Natalizumab zu einer subklinischen Aktivierung und zu einer neurotrophen Transformation des JC-Virus führt. Während des gesamten Beobachtungszeitraums zeigte keiner der Patienten (n=19) weder klinisch noch kernspintomografisch Zeichen einer PML. Nach 12 Monaten Behandlung mit Natalizumab war bei 63 % der Patienten JC-Virus im Urin (Ausgangswert 19 %) nachweisbar, nach 18 Monaten Behandlung bei 20 % der Patienten im Plasma und bei 60 % in peripheren Blutmonozyten (Ausgangswerte jeweils 0 %). Die DNA-Se-

quenzen der JCV-Kontrollregion entsprachen in allen Blutproben und in den meisten Urinproben nicht dem Archetyp, sondern dem pathologischen PML-Typ, also dem Typ, der an PML-Erkrankten isoliert wird. Diese Ergebnisse (Aufreten der Virurie vor der Virämie, Nachweis des PML-Typs statt des Archetyps) stützen nach Ansicht der Autoren die Hypothese, dass JC-Viren im Nierengewebe

persistieren, unter Natalizumab reaktiviert und zum PML-Typ transformiert werden, anschließend hämatopoetische Vorläuferzellen infizieren und so über eine Virämie zur ZNS-Infektion führen können. Die Diskrepanz zwischen der im Plasma niedrigeren Nachweisrate von JC-Virus als der in peripheren Blutmonozyten legt nahe, dass Reaktivierung und Ausbreitung der Viren zellver-

mittelt sind. Außerdem wurde zwischen dem 6. und 12. Behandlungsmonat – zeitgleich mit dem Auftreten der Virurie – ein Abfall der T-Zell-vermittelten Immunantwort gegen das JC-Virus beobachtet. Daraus schließen die Autoren, dass Natalizumab einen direkten negativen Einfluss auf JC-Virus-spezifische T-Zellen haben könnte. ─

Wirksamkeit von Fingolimod bei MS bestätigt

Orale Therapieoption | Fingolimod, eine mögliche orale Therapieoption zur Behandlung der MS, konnte in einer Phase-II-Studie die Zahl der Schübe und andere Krankheitsparameter signifikant verringern. In der Extension dieser Studie wird die Sicherheit der Substanz bestätigt, wobei sich eine bessere Verträglichkeit der niedrigeren Dosierung zeigt.

O'Connor P et al.: FTY720 D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: two-year results of a phase II extension study. Neurology, 2009;72(1):73–9

Der Sphingosin-1-Phosphatrezeptor-Modulator Fingolimod (FTY720) – derzeit im klinischen Entwicklungsprogramm – gilt als eine vielversprechende orale Therapieoption bei schubförmiger MS. Anfang 2009 publizierten O'Connor et al. die Ergebnisse der Extension einer Phase-II-Studie zur Wirkung von FTY 720. In der ursprünglichen Kernstudie waren 281 Patienten entweder mit FTY720 1,25 mg, FTY720 5 mg oder Placebo über 6 Monate im doppelblinden Design behandelt worden. Es zeigte sich, dass FTY720 die Anzahl neuer Gadolinium aufnehmender Läsionen und die jährliche Schubrate im Vergleich zu Placebo signifikant verminderte. Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Dosierungen konnten jedoch nicht gefunden werden. Von diesen 281 Patienten nahmen 250 Patienten an der Extensionsphase teil, 189 (76 %) wurden für 24 Monate mit FTY720 behandelt. In der Extensionsphase wurden die Patienten, die bisher Placebo erhalten hatten, auf die zwei FTY720-Dosen re-randomisiert. Pa-

tienten, die 5 mg FTY720 erhielten, wurden zwischen Monat 15 und 24 auf die reduzierte Dosis von 1,25 mg umgestellt.

Grundsätzlich verringerte sich bei den Patienten der ursprünglichen Placebogruppe, die in der Extensionphase Verum erhielten, die Anzahl der Gadolinium aufnehmenden Herde im MRT sowie die jährliche Schubrate gegenüber der Placebophase signifikant. Darüber hinaus zeigte sich während der Extensionsphase eine anhaltende Wirkung der Behandlung mit FTY720. Nach 24 Monaten waren bis zu 91 % der Patienten ohne Gadolinium aufnehmende Herde im MRT und bis zu 77 % der Patienten blieben schubfrei. Das wichtigste Ergebnis der Studie war jedoch, dass sich während der Extensionsphase keine neuen Sicherheitsaspekte ergaben. Die meisten Nebenwirkungen in der Extensionsphase waren mild bis moderat. Es handelte sich um das Auftreten eines Infektes der oberen Luftwege, Kopfschmerzen und Lymphozytopenie. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 26 Patienten beobachtet, wobei die höchste Inzidenz in der 5-mg-Gruppe auftrat. Keine schwere Nebenwirkung (außer Asthma) wurde mehrfach

beobachtet. Somit bestätigt die Extensionsphase die Wirksamkeit und die Sicherheit von FTY720 über den Einnahmezeitraum von zwei Jahren.

KOMMENTAR:

Die Ergebnisse der Extensionsphase der Phase-II-Studie zur Wirksamkeit von FTY720 unterstreichen das Interesse an dieser interessanten Substanz zur oralen Therapie der MS. Über einen Zeitraum von zwei Jahren konnte sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit der Substanz belegt werden.

Mittlerweile sind auch Ergebnisse der wichtigen Phase-III-Studien mit FTY720 bekannt geworden. In der Studie TRANSFORMS zeigte FTY720 eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Interferon beta-1a i.m. Darüber hinaus wurden kürzlich die ersten Ergebnisse der placebo-kontrollierten Studie FREEDOMS bekannt gegeben, die ebenfalls eine überlegene Wirksamkeit von FTY720 auf die schubförmige MS demonstrieren konnten. In diesen Phase-III-Studien wurden allerdings Dosierungen von 0,5 und 1,25 mg FTY720 untersucht. Wiederum zeigte sich ein günstigeres Nebenwirkungsprofil der niedriger dosierten Substanz. Der Sicherheitsaspekt der Substanz spielt weiterhin eine große Rolle. Nicht nur, weil die Einleitung der Therapie mit signifikanten Herz-Kreislauf-Problemen behaftet sein kann, sondern auch weil sich innerhalb der Phase-III-Studien Probleme mit opportunistischen Infektionen ergeben haben. Daher werden in Zukunft vor allem die Sicherheitsdaten der Phase-III-Studien von großem Interesse sein. ─