

Innovative MS-Therapie - Der Weg in die Zukunft

6. MS-Fachtagung

NeuroCafe Stuttgart 23.07.2010



PD Dr. Tjalf Ziemssen, Leiter MS Zentrum, Klinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Eine Vielzahl neuer Wirkstoffe gegen MS befindet sich in fortgeschrittenen Stadien der klinischen Entwicklung. Dabei werden sowohl Tabletten als auch neue Biologicals für die Anwendung bei meistens schubförmigen MS-Patienten im Rahmen von klinischen Studien getestet.

Seit einigen Jahren arbeiten Forscher intensiv daran, Substanzen zur oralen Applikation für die Behandlung der MS zu entwickeln. Diese ermöglichen eine bequemere Applikation als die derzeitigen Immunmodulatoren und eröffnen neue Kombinationsmöglichkeiten. Da die MS eine Dauertherapie erfordert, kann die perorale Gabe die Compliance erhöhen. Fünf Substanzen befinden sich im fortgeschrittenen Stadium der klinischen Entwicklung: Cladribin, Teriflunomid, Fingolimod, Fumarsäureester und Laquinimod.

Cladribin ist ein Chemotherapeutikum mit selektiv lymphotoxischer Wirkung. Daher ist der Wirkstoff als Leustatin® seit 1997 zur Behandlung der Haarzell-Leukämien zugelassen. Cladribin senkt die Zahl der Lymphozyten. Es wird bei der Zellteilung in die DNA eingebaut und hemmt die Replikation. Es kommt zu DNA-Schäden und schließlich zum Zelltod.

Das Medikament wird derzeit in einem umfassenden Phase-III-Studienprogramm geprüft. Die größte Studie (CLARITY; Cladribine tablets in treating MS orally) schloss 1326 Patienten mit schubförmig-remittierender MS ein. In der zweiarmigen Verumgruppe wurde auch geprüft, ob eine Therapie mit vier Cladribin-Zyklen zu Beginn des ersten Behandlungsjahrs mehr Nutzen bringt als zwei Zyklen. In jedem Zyklus nahmen die Patienten an vier bis fünf aufeinanderfolgenden Tagen 10 mg/Tag Cladribin oder Placebo ein. Im zweiten Behandlungsjahr erhielten alle Patienten nur zwei Zyklen. Primärer Endpunkt war die Schubrate nach 96 Wochen. Die sekundären Endpunkte umfassten den Anteil der schubfrei gebliebenen Teilnehmer, das Fortschreiten der Behinderung sowie Endpunkte im MRT nach 96 Wochen. In beiden Verumgruppen war die Schubrate nach 96 Wochen im Vergleich zu Placebo signifikant verringert. Unter der niedrigeren Gesamtdosis sank die jährliche Schubrate um 58 Prozent gegenüber Placebo (0,14 versus 0,33; $p < 0,001$). Hatten die Patienten zu Beginn vier Cladribin-Zyklen bekommen, lagen die Schubraten pro Jahr um 55 Prozent

niedriger (0,15 versus 0,33; $p < 0,001$). Nebenwirkungen traten ähnlich häufig wie in der Placebogruppe auf. Die sekundären Endpunkte wurden ebenfalls erreicht.

Eine kombinierte Analyse von fünf Studien, in denen Cladribin parenteral gegeben wurde, ergab als häufigste Nebenwirkungen obere Atemwegsinfektionen, Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle. In der CLARITY-Studie waren nach bisherigen Daten Nebenwirkungen unter Verum nicht häufiger als unter Placebo. Die Langzeittoxizität ist noch unklar. Mit der intravenösen Formulierung wurden unter anderem sekundäre (hämatologische) Neoplasien in Verbindung gebracht.

Fingolimod ist ein peroral applizierbares Derivat von Myriocin, einem Metaboliten des Pilzes *Isaria sinclairii*. Eine Hypothese zum Wirkungsmechanismus beinhaltet, dass Fingolimod direkt als Agonist an S1P1-Rezeptoren auf Lymphozyten bindet («funktioneller Antagonismus»). Hieraus soll die Auswanderung autoaggressiver Lymphozyten aus den Lymphknoten verhindert werden. Fingolimod soll so CD4-, CD8- und B-Zellen in den sekundären Lymphorganen zurückhalten, die dann nicht zu entzündlichen Herden im ZNS gelangen.

Ergebnisse zweier doppelblinden Phase-III-Studie liegen vor. In der TRANSFORMS-Studie (Trial assessing injectable interferon vs FTY720 oral in rrMS) erhielten 1292 Patienten mit schubförmig-remittierender MS ein Jahr lang entweder Fingolimod oral (0,5 mg oder 1,25 mg/Tag) oder IFN-beta-1a. Primärer Endpunkt war die Reduktion der Schubrate. Sekundäre Endpunkte waren ein Vergleich schubfreier Patienten, Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit sowie die Krankheitsaktivität gemessen mit MRT. Die jährliche Schubrate lag bei der niedrigeren Dosis bei 0,16 und unter IFN-beta-1a doppelt so hoch. Bei der höheren Fingolimod-Dosis betrug die Reduktion nur 38 Prozent (0,20 zu 0,33). Der Unterschied zwischen beiden Fingolimod-Dosierungen war statistisch nicht signifikant.

In der FREEDOMS-I Studie wurde Fingolimod mit Placebo verglichen. Die in der TRANSFORMS-Studie beobachteten Nebenwirkungen waren erheblich. In der Gruppe mit 1,25 mg Fingolimod starben zwei Patienten aufgrund von Herpes-Infektionen. Darüber hinaus kam es bei sieben Patienten zu örtlich begrenztem Hautkrebs und bei acht Patienten zu Makulaödemen.

Teriflunomid ist der aktive Metabolit von Leflunomid, das als Arava® für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist. Der Arzneistoff hemmt die Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) in den Mitochondrien, die ein Schlüsselenzym bei der Pyrimidin-Synthese ist. Es hemmt dadurch die Proliferation und Funktion von aktivierten Lymphozyten, nicht jedoch von ruhenden Zellen. In einer Phase-II-Studie erhielten 179 Patienten mit schubförmig remittierender und sekundär progredienter MS über 36 Wochen entweder 7 mg oder 14 mg Teriflunomid täglich oder Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht: Patienten der Teriflunomid-Gruppen hatten signifikant weniger aktive MS-Läsionen und eine geringere Anzahl neuer Läsionen im MRT. Mit der höheren Dosis wurde die EDSS-

Progression verzögert und die Schubrate ging leicht zurück. Jetzt ist ein umfangreiches klinisches Entwicklungsprogramm angelaufen, in dem Teriflunomid als Monotherapie (TEMSO-, TOWER-, TOPIC-, TENERE Studien) untersucht wird.

Teriflunomid wurde gut vertragen. Infektionen der oberen Atemwege und Kopfschmerzen waren die häufigsten Nebenwirkungen. Bei der Anwendung von Leflunomid bei rheumatoider Arthritis traten jedoch toxische Lebernekrosen und Panzytopenien gehäuft auf. Ob diese Nebenwirkungen auch in der Dauertherapie mit dem aktiven Metaboliten auftreten, muss kritisch beobachtet werden.

Dimethylfumarat (BG-12) ist ein peroral applizierbares Fumarsäure-Derivat in magensaftresistenter Zubereitung, das auch bei Psoriasis-Patienten eingesetzt wird. BG-12 und sein wichtigster Metabolit Monomethylfumarat aktivieren den Nuclear-Factor-E2-related Factor-2 (Nrf2)-Transkriptionsweg. Dieser ist für die oxidative Stressreaktion und die Immunhomöostase wichtig. Die Aktivierung des Nrf2-Stoffwechselweges schützt Oligodendrozyten und Neuronen vor entzündlichen und metabolischen Schäden. Zusätzlich kann Dimethylfumarat die Entzündung lindern oder beseitigen, indem es die Expression von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen hemmt.

In einer Phase-II-Studie erhielten 257 Patienten mit schubförmiger MS randomisiert Placebo oder BG-12 in verschiedenen Dosierungen (120, 360 und 720 mg/Tag) über sechs Monate. Von Woche 12 bis Woche 24 kam es in der 720-mg-Gruppe im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion der Gadolinium-aufnehmenden Läsionen um 69 Prozent. Außerdem wurde in dieser Gruppe eine Reduktion neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen um 48 Prozent und eine Reduktion neuer T1-Läsionen um 53 Prozent beobachtet. Die jährliche Schubrate wurde im Vergleich zu Placebo um 32 Prozent verringert ($p = 0,272$, die Studie war für diesen Endpunkt nicht ausgelegt).

Das Phase-III-Programm hat 2007 mit zwei Studien begonnen, die jeweils über 1000 Patienten mit schubförmiger MS einschließen sollen. In der CONFIRM-Studie wird BG-12 randomisiert mit Placebo und Glatirameracetat, in der DEFINE-Studie nur mit Placebo verglichen. Endpunkte beider Studien sind die Schubrate nach zwei Jahren, Progression der Behinderung und MRT-Parameter. Erste Ergebnisse werden 2010 erwartet.

Die Substanz ist gut verträglich. Häufigste unerwünschte Ereignisse in der Phase-II-Studie waren Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Gesichtsrötung und Flush, die jedoch im Verlauf der Therapie abklagen. Schwere unerwünschte Ereignisse waren unter Verum und Placebo vergleichbar häufig. Insgesamt wird das Sicherheitsprofil von Dimethylfumarat günstig bewertet, da nur gelegentlich therapielimitierende gastrointestinale Störungen auftreten. Wenn sich die Wirksamkeit in der Phase III bestätigt, könnte die Substanz für die Basistherapie, auch in Kombinationen, interessant werden.

Das orale Medikament **Laquinimod** ist ein Immunmodulator, der immunregulierend, jedoch nicht immunsuppressiv wirkt. Es vermindert die T-Zellinfiltration und reguliert Entzündung und MHC-Klasse-II-Gene herunter, wobei der genaue Mechanismus bei MS-Patienten noch unklar ist.

In einer multizentrischen Phase-II-Studie bekamen 306 Patienten mit schubförmiger MS 0,3 mg oder 0,6 mg Laquinimod täglich oder Placebo. Der primäre Endpunkt, die Senkung der Gd-positiven Läsionen, wurde mit der höheren Dosis erreicht (um 51 bis 60 Prozent). Die jährliche Schubrate nahm um 33 Prozent ($p = 0,09$) ab; allerdings war die Studie nicht dafür ausgelegt, einen statistischen Effekt auf die Schubrate nachzuweisen. Die Verträglichkeit war gut. In den Phase-III-Studien ALLEGRO und BRAVO wird Laquinimod weiter untersucht. In der randomisierten, multizentrischen doppelblinden ALLEGRO-Studie wird es bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS gegen Placebo verglichen. In der BRAVO-Studie wird es im Vergleich zu Placebo und IFN-beta-1a untersucht. Auch bei Laquinimod scheint das Sicherheitsprofil bislang relativ günstig zu sein. Sollte sich bei dieser Substanz die Wirksamkeit in der Phase III bestätigen, wäre sie ebenfalls interessant für die Basistherapie.