

## Aktuelle Studien – kurz gefasst

### MS: Alemtuzumab ähnlich effektiv wie Natalizumab

**Alemtuzumab ist in der Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) nachweislich besser wirksam als Interferon beta-1a. Ungeklärt sei allerdings bis anhin, wie der Vergleich mit potenteren Immuntherapien ausfalle, schreiben die Autoren der internationalen MSBase Study Group. Die vorliegende Studie verglich den Anti-CD52-Antikörper mit Natalizumab, Fingolimod und Interferon beta in insgesamt 7 Kohorten aus 77 Zentren in 21 Ländern.**

Die Patienten waren zwischen 1994 und 2016 in Behandlung. Der primäre Endpunkt war die jährliche Rezidivrate (ARR), zu den sekundären Endpunkten zählten das kumulative Rezidivrisiko sowie das Fortschreiten beziehungsweise die Verbesserung der Behinderung.

- Alemtuzumab war versus Interferon beta und versus Fingolimod mit einer niedrige-

ren ARR assoziiert (0,19 vs. 0,53 bzw. 0,15 vs. 0,34; beide  $p < 0,0001$ ); versus Natalizumab war die Rate ähnlich (0,20 vs. 0,19;  $p = 0,78$ ).

- Behinderung: Alemtuzumab führte versus Interferon beta, Fingolimod und Natalizumab mit ähnlicher Wahrscheinlichkeit zu einem Fortschreiten der Behinderung (Hazard Ratio [HR] jeweils 0,66, 1,27 bzw. 0,81;  $p =$  jeweils 0,37, 0,67 bzw. 0,60).
- Unter Alemtuzumab war eine Verbesserung der Behinderung ähnlich wahrscheinlich wie unter Interferon beta und Fingolimod (0,98 bzw. 0,50;  $p = 0,93$  bzw. 0,18).
- Alemtuzumab war versus Natalizumab mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit einer verbesserten Behinderung assoziiert (0,35;  $p = 0,0006$ ).

Alemtuzumab und Natalizumab scheinen eine ähnliche Wirkung auf die jährliche Rezidivrate bei schubförmiger MS zu haben. Alemtuzumab

scheint allerdings Fingolimod und Interferon beta bezüglich der Abschwächung der Rezidivaktivität überlegen zu sein, während Natalizumab wahrscheinlich besser als Alemtuzumab in der Erholung der Behinderung wirkt. Sowohl Alemtuzumab als auch Natalizumab scheinen hocheffektive Immuntherapien in der Behandlung der MS zu sein; bei Entscheidungen zwischen diesen beiden Wirkstoffen sollten sich behandelnde Ärzte hauptsächlich an den Sicherheitsprofilen orientieren, so die Autoren.

*Dr. med. Lydia Unger-Hunt  
Freie Journalistin*

*Quelle: Kalincik T et al.: Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study; Lancet Neurol 2017; 16: 271–281.*

### ADHS-Patienten: Medikation senkt Verletzungsrisiko

**Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) seien anfälliger für körperliche Verletzungen durch Autounfälle, Frakturen und zerebrale Verletzungen, sagen chinesische, englische und niederländische Forscher in einer gemeinsamen Untersuchung.**

So zeigte eine taiwanesischen Kohortenstudie mit knapp 670 erwachsenen ADHS-Patienten auch nach Berücksichtigung möglicher Störfaktoren ein 143 Prozent höheres Risiko für Verletzungen als die Kontrollen (1). Auch der Zusammenhang zwischen der pharmakologischen Behandlung des ADHS und der Inzidenz körperlicher Verletzung wurde bereits in mehreren Beobachtungsstudien untersucht – in der oben erwähnten Kohortenstudie war der Einsatz von Methylphenidat mit einer Senkung des Verletzungsrisikos um 22,6 Prozent assoziiert – doch nicht alle Studien kamen zum selben Ergebnis. Eine systematische Über-

sichtsarbeit und Metaanalyse der derzeit verfügbaren Literatur verweist nun ebenfalls auf ein geringeres Verletzungsrisiko für pharmakologisch behandelte ADHS-Patienten (2).

Basis der Studie waren die üblichen Datenbanken (PubMed, EMBASE, PsycINFO, CINAHL und Cochrane Review). Eingeschlossen wurden relevante Studien, die bis Mai 2017 veröffentlicht worden waren und die sich auf die ADHS-Medikation und das Verletzungsrisiko bezogen. Verletzungen waren definiert als medizinisch betreute körperliche Verletzungen in Form von stationären Aufnahmen, Notfallaufnahmen oder einem Aufsuchen des Hausarztes. Die Autoren führten sowohl Analysen innerhalb der Studien (intra-individuell) als auch Vergleiche zwischen den Studien (interindividuell) durch. 2001 Zitate wurden identifiziert. Drei selbst kontrollierte Fallserien und zwei selbst kontrollierte Kohorten waren für die Metaanalyse der intraindividuellen Studien geeignet; fünf Kohortenstudien wurden in die Metaanalyse der

interindividuellen Studien aufgenommen. Das angepasste Risikoverhältnis für Verletzungen unter ADHS-Medikation lag demnach in intra-individuellen Analysen bei 0,76 (95%-KI: 0,61–0,93) sowie in interindividuellen Studien bei 0,88 (95%-KI: 0,85–0,92).

Diese Ergebnisse verweisen auf ein geringeres Verletzungsrisiko für erwachsene ADHS-Patienten unter ADHS-Medikation im Vergleich zu nicht behandelten ADHS-Patienten.

*Dr. med. Lydia Unger-Hunt  
Freie Journalistin*

*Quellen:*

1. Chien WC et al.: The risk of injury in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: A nationwide, matched-cohort, population-based study in Taiwan. *Res Dev Disabil 2017; 65: 57–73.*
2. Man KKC et al.: Effectiveness of Pharmacological Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder on Physical Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *CNS Drugs 2017; 31: 1043–1055.*

## Aktuelle Studien – kurz gefasst

### Multiple Sklerose: Ein Überblick

**In der Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) kam es in letzter Zeit mit der Zulassung neuer und teilweise oral zu verabreichenden Medikamenten zu gewaltigen Veränderungen. Zwei Neurologen der Ruhr-Universität Bochum in Deutschland geben eine Übersicht über Cladribin, Fingolimod, Dimethylfumarat, Laquinimod und Teriflunomid.**

#### Cladribin

**Wirkmechanismus:** Das Purin-Nukleosid wird in Zellen mit hohen Mengen von Deoxycytidinkinase zum aktiven Metaboliten phosphoryliert, was zu einer Störung des zellulären Metabolismus und zu einer DNA-Schädigung führt. Dieser Prozess läuft hauptsächlich in Lymphozyten ab, da sie hohe Mengen an Deoxycytidinkinase enthalten, was die Wirkung bei schubförmiger MS erklärt.

**Zulassung:** 2017 (EMA)

**Klinische Studien:** In der Phase-III-Studie CLARITY führte Cladribin zu einer signifikanten Senkung des Fortschreitens der Behinderung sowie der MRT-(Magnetresonanztomografie-) Läsionen; nach 96 Wochen waren 44 Prozent der Patienten frei von Krankheitsaktivität, dies versus 15 Prozent in der Placebogruppe. In der ORACLE-Studie zeigte sich unter Cladribin ein um 62 Prozent vermindertes Konversionsrisiko vom ersten Ereignis zu einer klinisch definierten MS.

**Sicherheit:** Die Behandlung war mit erhöhten Raten von Lymphozytopenien und Herpes zoster assoziiert. Ein erhöhtes Krebsrisiko wurde nicht festgestellt.

#### Fingolimod

**Wirkmechanismus:** Der orale Wirkstoff moduliert den Sphingosin-1-Phosphatrezeptor (S1P) und beeinträchtigt damit die Fähigkeit autoreaktiver T-Lymphozyten, lymphoide Organe zu verlassen; dies vermindert den Einstrom von Lymphozyten in das Zentralnervensystem. Zudem soll eine neuroprotektive Wirkung vorliegen.

**Klinische Studien:** In der FREEDOMS-Studie führte Fingolimod versus Placebo zu einer signifikanten Reduktion der jährlichen Rezidivrate (ARR) (0,5 mg: ARR 0,18; 1,25 mg: 0,16;

Placebo: 0,4) und zu einer Senkung des Fortschreitens der Behinderung (HR: 0,70 bzw. 0,68 vs. Placebo). Auch MRT-Parameter waren verbessert. Die TRANSFORMS-Studie wiederum zeigte unter einem Switch von IFN- $\beta$ 1a auf Fingolimod eine 50-prozentige Senkung der ARR (0,4 vs. 0,2), eine verminderte MRT-Aktivität und einen verminderten Verlust an Gehirnvolumen. **Sicherheit:** Fingolimod ist relativ gut verträglich, eine wichtige Nebenwirkung (AE) ist die Senkung der Herzfrequenz um rund 8,5 Schläge pro Minute. Weitere AE sind Lymphopenie, erhöhte Leberwerte, Herpes zoster und Hypertonie. Die Rate schwerer AE (Infektionen, Basalzellkarzinom) war in Behandlungs- und Placebogruppen ähnlich.

Die stärker selektiven S1P-Agonisten *Ponesimod*, *Ozanimod* und *Siponimod* befinden sich in der Schlussphase der Studienevaluation. Diese Moleküle haben kürzere Halbwertszeiten als Fingolimod und sollen zu einer rascheren Erholung der Lymphozytenzahlen nach Beendigung der Behandlung führen. Ob sie ein besseres Wirkprofil haben als Fingolimod, muss sich noch weisen.

#### Dimethylfumarat (DMF)

**Wirkmechanismus:** DMF übt eine pleiotrope Wirkung auf Immunzellen, Gliazellen und Neurone aus, es ist immunmodulierend und hat zytoprotektive Eigenschaften. Die antiinflammatorischen Eigenschaften könnten zudem eine Neuroprotektion zur Folge haben.

**Klinische Studien:** In der DEFINE-Studie kam es unter DMF zu einer signifikanten Reduktion der Schubrate um jeweils 41 Prozent in der zweimal täglichen Dosierung von 240 mg beziehungsweise von 43 Prozent in der Gruppe, die den Wirkstoff dreimal täglich verabreicht bekam. Der Anteil der Patienten mit bestätigtem Fortschreiten der Behinderung wurde um jeweils 38 beziehungsweise 34 Prozent gesenkt. Die CONFIRM-Studie wies signifikant weniger neue Läsionen (T1 und T2) nach.

**Sicherheit:** Die klinischen Phase-II-Trials und Real-World-Daten der letzten Jahre haben für DMF ein gutes Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil gezeigt; am häufigsten treten gastrointestinale Nebenwirkungen auf.

#### Laquinimod

**Wirkmechanismus:** Orales Quinolin-3-Carboxamid mit Auswirkung auf verschiedene Immunzellen: Der Wirkstoff reduziert dendritische Zellen, hemmt die Ausbreitung von T-Zellen und unterdrückt die Neubildung von B-Zellen in Keimzentren. Auch hier liegt möglicherweise eine neuroprotektive Wirkung vor.

**Noch keine Zulassung.**

**Klinische Studien:** Die Ergebnisse sind bislang uneinheitlich: Die Phase-III-Studie ALLEGRO zeigte eine signifikante Senkung der ARR um 23 Prozent, in der Follow-up-Studie war jedoch kein Unterschied bezüglich der ARR versus Placebo zu erkennen; hier zeigte sich allerdings eine signifikante Verminderung der zerebralen Atrophie.

**Sicherheit:** Bislang wurde Laquinimod gut vertragen.

#### Teriflunomid

**Wirkmechanismus:** Teriflunomid hemmt die Proliferation aktivierter Lymphozyten.

**Klinische Studien:** In der TEMSO-Studie reduzierte der Wirkstoff die ARR um 31 Prozent und verbesserte zudem die MRT-Parameter. In der TOWER-Studie wurde eine 36-prozentige Reduktion der ARR beobachtet.

**Sicherheit:** Teriflunomid gilt als gut verträglich. Zu den möglichen AE zählen gastrointestinale Symptome, erhöhte Leberwerte sowie Alopezia.

**Fazit der Autoren:** Das zunehmende Wirkstoffarsenal in der Behandlung der MS erlaubt die individuelle Anpassung einer optimalen Therapie sowie einen Switch bei ausbleibender Effektivität, ohne die Ersttherapie eskalieren zu müssen. Allerdings ist auch der Bedarf für eine Therapie des Fortschreitens der Behinderung zu erwähnen; für diese Indikation ist derzeit keine Behandlung zugelassen.

*Dr. med. Lydia Unger-Hunt  
Freie Journalistin*

*Quelle: Faissner S et al.: Oral Therapies for Multiple Sclerosis, Cold Spring Harb Perspect Med 2018; doi: 10.1101/cshperspect.a032011.*