

Dimethylfumarat kann Krankheitsstillstand bei Multipler Sklerose ermöglichen

Datum: 28.12.2020

Original Titel:

Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies

In der klinischen Praxis ist es zur Therapiewahl kritisch zu wissen, welches Medikament die Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose möglichst schnell eindämmt. Dies betrifft neue Patienten, für die die Behandlung umso erfolgreicher sein kann, je seltener sie Therapieansätze wechseln müssen. Aber auch bei Patienten, die aus unterschiedlichsten Gründen eine neue Medikation benötigen, ist es wesentlich, das nach dem Wechsel möglicherweise überaktive Immunsystem und damit die Krankheit schnell in den Griff zu bekommen.

Behandlung der schubförmigen MS mit Dimethylfumarat im Vergleich zu einem Placebo oder Glatirameracetat untersucht

In zwei klinischen Studien wurden bereits Anzeichen für die Wirksamkeit von Dimethylfumarat zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose demonstriert. In diesen Studien wurden Multiple Sklerose-Patienten jeweils für 96 Wochen entweder mit Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo (DEFINE-Studie) oder mit Dimethylfumarat im Vergleich zu Glatirameracetat (CONFIRM-Studie) behandelt. In der Studie von Neurologin Prof. Havrdova von der Karlsuniversität in Prag in der Tschechischen Republik und Kollegen wurden beide Studien erneut analysiert, um zu überprüfen, ob die Dimethylfumarat-Therapie messbar einen Krankheitsstillstand, also Symptommfreiheit, erreichen kann (*no evidence of disease activity*, NEDA).

Zwei oder drei Dosen Dimethylfumarat am Tag

Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 55 Jahre alt. Die jeweilige Diagnose der schubförmigen Multiplen Sklerose musste nach bestimmten Kriterien erfolgt sein (McDonald Kriterien). Die krankheitsbedingte Behinderung durfte höchstens zu einem Wert von 5,0 auf der EDSS-Skala (*expanded disability status scale*) führen. Die Patienten sollten also beispielsweise noch über eine Strecke von mindestens 200 m ohne Hilfe und Pause gehen können. In der DEFINE-Studie erhielten die Patienten, zufällig zugewiesen, entweder zweimal täglich oder dreimal täglich 240 mg Dimethylfumarat oder Placebo. In der CONFIRM-Studie erhielten die Patienten entweder zwei- oder dreimal täglich 240 mg Dimethylfumarat, den Vergleichswirkstoff Glatirameracetat, oder Placebo.

Alle drei Monate neurologischer Check

Die Patienten wurden während der Studie alle 12 Wochen neurologisch untersucht um einerseits die Wirksamkeit der Behandlung zu überprüfen, und andererseits neue Krankheitsschübe frühzeitig zu erkennen. Mit dem bildgebenden Verfahren der Magnetresonanztomografie wurden zu Beginn der Studie sowie nach 24, 48 und 96 Wochen eventuelle Schädigungen des Nervengewebes überprüft. In beiden Studien wurde der Anteil an Patienten mit klinischer Symptommfreiheit (NEDA) bestimmt. Damit war eine Phase von mindestens 12 Wochen ohne Schub oder Fortschreiten der krankheitsbedingten Beeinträchtigung gemeint. Ebenso wurde der Krankheitsstillstand nach

neuroradiologischen Kriterien bestimmt. Damit war gemeint, dass in den bildgebenden Verfahren keine neuen oder größer werdenden Nervengewebsschäden gefunden werden konnten. Beide Ergebnisse wurden auch zu einem Gesamtwert zusammengefasst (klinische und neuroradiologische NEDA).

Krankheitsstillstand konnte bei einem Teil der Patienten, die Dimethylfumarat erhielten, erreicht werden

Klinisch untersucht wurden 2301 Patienten, von denen 769 den Wirkstoff zweimal, 761 dreimal täglich erhielten. Eine Untergruppe dieser Patienten (347 Placebo, 345 2-mal täglich, 354 3-mal täglich Wirkstoff) wurde mit bildgebenden Verfahren getestet. In den beiden Studien, DEFINE und CONFIRM, konnten bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose deutliche Effekte von Dimethylfumarat auf die klinische und neuroradiologische Krankheitsaktivität gesehen werden. Deutlich mehr der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten waren in den 2 Jahre klinisch frei von Symptomen und zeigten einen Stillstand der in der Bildgebung sichtbaren Schädigungen (neuroradiologische NEDA) als mit Placebo. Das Risiko, klinisch oder im Beeinträchtigungsgrad eine weiter aktive Multiple Sklerose mit fortschreitender Schädigung zu haben, sank um 38,9 % ($p < 0,0001$) mit Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo. Das Risiko fortschreitender Nervenschäden in der Bildgebung zu sehen sank um 40,0 % ($p < 0,0001$). Ebenso war über die 2 Jahre auch die Prozentzahl an Patienten mit gesamter NEDA unter Behandlung mit Dimethylfumarat (26 %) höher als mit Placebo-Behandlung (12 %). Das Gesamtrisiko (klinisch und neuroradiologisch), eine weiterhin aktive Multiple Sklerose zu erleiden, sank damit für die Dimethylfumarat-Patienten um 42,7 % ($p < 0,0001$).

Damit bewirkte Dimethylfumarat über die Studiendauer von 2 Jahren also deutlich häufiger Symptomfreiheit bei den Multiple Sklerose-Patienten als Placebo. Eine Behandlung mit Dimethylfumarat kann im Vergleich zu Placebo demnach schnell die Krankheit zum Stillstand bringen und damit das Leben der Patienten, womöglich auch bei Therapiewechsel deutlich verbessern. Eine weitergehende Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit über längere Zeiträume als 2 Jahre ist derzeit unterwegs (ENDORSE, ClinicalTrials.gov NCT00835770).

Referenzen:

Havrdova E, Giovannoni G, Gold R, Fox RJ, Kappos L, Phillips JT, Okwuokenye M, Marantz JL. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies. *Eur J Neurol.* 2017 May;24(5):726-733. doi: 10.1111/ene.13272. Epub 2017 Mar 22.