

Multiple Sklerose

Progressive multifokale Leukenzephalopathie durch Fingolimod sehr selten

Seit der Zulassung von Fingolimod zur Behandlung der multiplen Sklerose wurden bis August 2017 mehr als 217 000 Patienten weltweit in klinischen Studien und in der klinischen Praxis mit Fingolimod behandelt. In diesem Zeitraum wurden 15 Patienten mit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) identifiziert. Dies entspricht einem Risiko von $< 1 : 10\,000$, unter Fingolimod eine PML zu entwickeln.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) steht eine Vielzahl immunsuppressiv wirkender Therapeutika zur Verfügung. Bei einem Teil der Substanzen wurden Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) beschrieben. Dies ist eine seltene opportunistische Infektion des zentralen Nervensystems, die durch eine Reaktivierung latenter JC-Viren bedingt ist. Im Jahr 2005 wurden die ersten PML-Fälle bei Behandlung von multipler Sklerose oder von Morbus Crohn mit Natalizumab (Tysabri®) beschrieben. Bis August 2017 waren bei MS-Patienten 749 bestätigte PML-Fälle unter Natalizumab und fünf Fälle mit Dimethylfumarat (Tecfidera®) berichtet worden.

Fingolimod (Gilenya®) ist ein Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor-Modulator, der die Freisetzung von T- und B-Lymphozyten aus Lymphknoten reduziert und die Infiltration autoaggressiver Zellen in das zentrale Nervensystem blockiert. In der Sicherheitsdatenbank von Novartis wurden bis zum August 2017 15 Fälle einer PML unter Fingolimod-Behandlung erfasst. Davon wurden 14 Patienten länger als zwei Jahre mit Fingolimod behandelt. Zwei Patienten hatten zuvor Natalizumab erhalten. Die klinischen Charakteristika der PML unterschieden sich bei den Fällen, die unter Fingolimod auftraten, nicht von denen die unter Natalizumab beschrieben worden waren. Geht man davon aus, dass im Rahmen von Studien und nach der Zulassung etwa 217 000 Patienten weltweit mit Fingolimod wegen mul-

tipler Sklerose behandelt worden sind, beträgt das Risiko einer PML 0,069 pro 1000 Patienten und die geschätzte Inzidenzrate 3,12 pro 100 000 Patientenjahre.



Kommentar

Unter immunsuppressiver Therapie kann es in seltenen Fällen zur Aktivierung von latent vorhandenen JC-Viren im Gehirn kommen, was zu einer pro-

Schubförmige multiple Sklerose

Subkutanes Ofatumumab verringert Zahl neuer Entmarkungsherde im MRT

Die subkutane Gabe von Ofatumumab alle zwölf Wochen verringert bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) die Zahl neu aufgetretener Entmarkungsherde in der Kernspintomographie (MRT). Die Therapieeffekte sind am ausgeprägtesten bei einer Dosierung von ≥ 30 mg Ofatumumab alle 12 Wochen. Dies ergab die Phase-IIb-Studie MIRROR (Ofatumumab subcutaneous administration in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis) mit 232 MS-Patienten.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Für die Verhinderung neuer Schübe bei der schubförmigen MS gibt es eine Vielzahl von oralen und parenteralen immunsuppressiven Therapien, die mit großem Erfolg eingesetzt werden. Einer der therapeutischen Ansätze sind gegen CD20 gerichtete monoklonale Antikörper, die die Funktion von B-Zellen hemmen, wie Rituximab (z. B. MabThera®) und Ocrelizumab (Ocre-

gressiven multifokalen Leukenzephalopathie führt. Diese Therapiekomplication ist allerdings unter Natalizumab deutlich häufiger als unter Fingolimod. Die Diagnose kann bei Verschlechterung einer bestehenden neurologischen Symptomatik am besten durch die Kernspintomographie mit Kontrastmittel gesichert werden. Bei Absetzen des Immunsuppressivums kann es dann zu einem immunologischen Rekonstitutionssyndrom mit schwerwiegenden Komplikationen kommen. Das extrem seltene Auftreten einer PML unter Fingolimod rechtfertigt nicht, bei diesen Patienten, regelmäßige MR-Kontrollen durchzuführen, wie es bei Natalizumab vorgeschrieben ist.

Quelle

Berger JR, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 2018;90:e1815–e21.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

bei der MS befindet sich eine subkutane Applikationsform in der Entwicklung.

Studiendesign

In der Phase-IIb-Studie MIRROR sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ofatumumab in steigenden Dosen bei Patienten mit schubförmiger MS im Vergleich zu Placebo untersucht werden. In die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie wurde 231 Patienten mit schubförmiger MS im mittleren Alter von 37 Jahren aufgenommen. Sie waren im Durchschnitt seit 4,4 Jahren erkrankt, der Behinderungsgrad auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) lag unter 5,5.

In den ersten 24 Wochen der Behandlung erhielten die Patienten Placebo (n=67) oder Ofatumumab 3 mg (n=34), 30 mg (n=32) oder 60 mg alle zwölf Wochen (n=34) oder 60 mg alle vier Wochen (n=64). In Woche 12 erhielten alle Patienten in der Placebo-Gruppe eine Einzeldosis von 3 mg Ofatumumab. Die Nachbeobachtungsphase erstreckte sich über 24 Wochen. Primärer Endpunkt war die kumulative Zahl neu aufgetretener Kontrastmittel-aufnehmender Herde in der Kernspintomographie in Woche 12 (**Tab. 1**).

Ergebnisse

Über alle Dosierungen hinweg ergab sich für Woche 0 bis 12 eine 65%ige Reduktion der mittleren Zahl neuer Kontrastmittel-aufnehmender Herde in der Kernspintomographie durch Ofatumumab im Vergleich zu Placebo (Rate-Ratio 0,35; 95%-Konfidenzintervall 0,221–0,548; $p < 0,001$). Mit Dosierungen ≥ 30 mg Ofatumumab wurde das Auftreten neuer Herde in der Kernspintomographie zwischen den Wochen 4 und 12 um $\geq 90\%$ reduziert.

In der Placebo-Gruppe berichteten 64% der Patienten und in der Ofatumumab-Gruppe 74% über unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bei drei Patienten in der Verum-Gruppe kam es zu einer Reaktion nach der Injektion und bei einem Patienten kam es zu einem Zytokin-Freisetzungssyndrom nach der ersten Gabe von Ofatumumab (60 mg). Je ein Patient in der Verum-Gruppe

Tab. 1. Studiendesign [nach Bar-Or A, et al.]

Erkrankung	Schubförmige MS
Studienziel	Verringerung der Zahl neuer Kontrastmittel-aufnehmender Herde in der MRT durch subkutanes Ofatumumab in steigender Dosierung
Studientyp	Interventionsstudie mit Dosisfindung
Studienphase	Phase IIb
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	231
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n=67) • Ofatumumab 3 mg/12 Wochen (n=34), 30 mg/12 Wochen (n=32), 60 mg/12 Wochen (n=34), 60 mg/4 Wochen (n=64)
Primäre Endpunkte	Zahl der neu aufgetretenen Kontrastmittel-aufnehmenden Herde im MRT nach 12 Wochen
Sponsor	GlaxoSmithKline
Studienregisternummer	NCT01457924 (ClinicalTrials.gov)

(60 mg/4 Wochen) erlitt eine Cholelithiasis und eine Hypokaliämie. Bei einem Patienten unter 3 mg Ofatumumab entwickelten sich Angioödem und Urtikaria.



Kommentar

Diese kleine Dosisfindungsstudie legt nahe, dass Ofatumumab den für diese Entwicklungsstufe typischen Endpunkt, nämlich die Zahl neu aufgetretener Gadolinium-aufnehmender Herde in der Kernspintomographie, signifikant reduziert. Die Effekte sind am ausgeprägtesten bei einer Dosis von ≥ 30 mg pro zwölf Wochen. Ofatumumab unterscheidet sich von anderen Therapien zur B-Zelldepletion dadurch, dass es die B-

Zellen nicht vollständig eliminiert, sondern nur auf 25% des Ausgangsniveaus reduziert. Ob sich dies in einem besseren Sicherheitsprofil niederschlägt und zu einer reduzierten Zahl von Infektionen führt, können erst Phase-III-Studien belegen. Diese sind auch mit großen Patientenzahlen notwendig, um zu belegen, dass die Substanz die Zahl der Schübe reduziert und die klinische Verschlechterung der MS aufhält.

Quelle

Bar-Or A, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology* 2018;90:e1805–e14.

Prof. Dr. med. H.-C. Diener, Essen

Sekundär progrediente multiple Sklerose

Siponimod wirksamer als Placebo in einer doppelblinden randomisierten Phase-III-Studie

In einer großen Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose hatte Siponimod einen signifikanten Einfluss auf die Krankheitsprogression im Vergleich zu Placebo. Der absolute Therapieerfolg war allerdings gering.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Bei mehr als 50% aller Patienten mit multipler Sklerose (MS) entwickelt sich aus einer ursprünglich schubförmigen MS innerhalb von 10 bis 20 Jahren eine sekundär progrediente Form. In diesem

Stadium sind die Schübe seltener oder kommen gar nicht mehr vor. Die neurologischen und neuropsychologischen Defizite verschlechtern sich kontinuierlich. Für die schubförmige MS steht