

hoch aktiver Erkrankung und dem gesamten Kollektiv mit einer Verminderung um 82 % vs. 47 % noch deutlicher.

Wirksamkeit hält ohne weitere Behandlung an

Bedingt durch den Wirkungsmechanismus von Cladribin kommt es nach Einnahme der Tabletten zu einer (therapeutisch erwünschten) Lymphopenie. Nach Abschluss der CLARITY-Kernstudie kehrte die Lymphozytenzahl bei 98 Patienten, die in der Kernstudie Cladribin und in der Extensionsstudie Placebo erhalten hatten, langsam wieder in den Normbereich zurück [5]. Dennoch war der Anteil schubfreier Patienten in der Extensionsstudie mit fast 80 % genauso hoch wie in der Kernstudie [6]. Die unter Placebo zurückkehrenden Lymphozyten müssen sich demnach von den zuvor vorhandenen autoaggressiven Immunzellen unterscheiden. Hieraus wiederum ist zu schließen, dass Cladribin die Zusammensetzung des Immunsystems nachhaltig verändert.

Kein erhöhtes Risiko für Infektionen oder Tumoren

Therapien, die das Immunsystem adressieren, bergen prinzipiell ein erhöhtes

Risiko für Infektionen und Krebserkrankungen. Denn ein intaktes Immunsystem schützt vor beidem. Verglichen mit Placebo geht die Behandlung mit Cladribin 3,5 mg/kg aber laut den gepoolten Daten der CLARITY-Kern- und Extensionsstudie sowie weiteren Studien- und Registerdaten *nicht* mit einem gesteigerten Risiko einher [7]. Eine Ausnahme bildet ein erhöhtes Vorkommen von Herpes zoster (nur dermatologisch, keine systemischen Infektionen), insbesondere bei Patienten mit Lymphopenien Grad 3–4 nach dem zweiten Behandlungszyklus. Eine Metaanalyse aus elf Studien ergab keine Hinweise auf eine erhöhte Malignität [8].

Quelle

Prof. Dr. med. Stefan Bittner, Mainz; 3. MS-Presseclub „Es ist an der Zeit“, Frankfurt a.M., 18. Mai 2017, veranstaltet von Merck.

Literatur

1. EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004230/smops/Positive/human_smop_001150.jsp&mid=WC0b01ac058001d127 (Zugriff im Juni 2017).
2. Giovannoni G, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:416–26.

3. Giovannoni G, et al. Safety and efficacy of oral cladribine in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: results from the 96-week Phase IIIb extension trial to the CLARITY study. 65. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN), San Diego, USA, 16.–23. März 2013, Poster P07.119.
4. Giovannoni G, et al. Efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in high disease activity (HDA) subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) in the CLARITY study. Jahrestagung der AAN, Boston, USA, 22.–28. April 2017, Poster P6.360.
5. Soelberg-Sorensen P, et al. Absolute lymphocyte count recovery in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY and CLARITY Extension. *AAN* 2017, P5.379.
6. Soelberg-Sorensen P, et al. Durable efficacy of cladribine tablets in patients with multiple sclerosis: analysis of relapse rates and relapse-free patients in the CLARITY and CLARITY Extension studies. *AAN* 2017, P6.353.
7. Cook S, et al. Cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis of safety from the multiple sclerosis clinical development program. 32. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), London, UK, 14.–17.9.2016, Poster P644.
8. Pakpoor J, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*;2:e158.

Dr. Matthias Herrmann,
Berlin

Multiple Sklerose

Immunmodulatorische Therapien bei multipler Sklerose – eine Kohortenstudie

In einer großen Kohortenstudie mit 4332 Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) waren Alemtuzumab und Natalizumab wirksamer als Fingolimod und Interferon beta. Allerdings müssen bei der Therapieentscheidung die seltenen, aber schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Alemtuzumab und Natalizumab berücksichtigt werden.



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

In den letzten 15 Jahren hat sich die Prognose der schubförmigen MS dramatisch verbessert. Dies liegt daran, dass eine ganze Reihe von neuen Substanzen entwickelt wurde, die in die Immunologie der MS eingreifen und die Schubrate reduzieren. Darüber hinaus kommt es zu einer Abnahme kli-

nisch stummer Entzündungsherde im Gehirn, die mit der Kernspintomographie nachgewiesen werden und zu einer Reduktion der progredienten Hirnatrophie. Nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie besteht die Basistherapie aus Interferon beta oder Fingolimod mit ei-

ner Eskalationstherapie zu Natalizumab oder Alemtuzumab bei Patienten mit weiterhin bestehender hoher Schubrate. Die neueren und besser wirksamen Immunmodulatoren Natalizumab und Alemtuzumab haben allerdings ein höheres Risiko schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen, bei Natalizumab insbesondere die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). In den randomisierten Studien für die Zulassung wird entweder eine neue immunmodulatorische Therapie mit Placebo verglichen oder wie in den letzten Jahren eine neue immunmodulatorische Therapie mit Interferon beta. Vergleiche mehrerer immunmodulatorischer Therapien werden allerdings nur in großen Kohortenstudien gewonnen. Die MSbase Study Group untersucht in einer prospektiven Kohortenstudie Patienten mit schubförmiger (rezidi-

vierender remittierender) MS. Für die vorliegende Studie wurden Daten aus 71 MS-Zentren in 21 Ländern gewonnen. Eingeschlossen wurden

- 2155 Patienten, die mit Interferon beta-1a (44 µg s. c. 3-mal pro Woche) behandelt wurden,
- 828 Patienten, die Fingolimod (0,5 mg oral 1-mal täglich) erhielten,
- 1160 Patienten, die mit Natalizumab (300 µg i. v. alle 4 Wochen) behandelt wurden und
- 189 Patienten, die den monoklonalen Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab erhielten (12–24 mg i. v. 1-mal täglich für 5 Tage [Zyklus 1] bzw. 3 Tage [Zyklus 2 nach einem Jahr]).

Um die Patienten vergleichen zu können, wurden Propensity-gematchte Patienten verglichen, das heißt Patienten mit identischen Krankheitsparametern zu Beginn der Therapie. Die Beobachtungszeit erstreckte sich vom 1. November 2015 bis zum 30. Juni 2016. Der primäre Endpunkt war die jährliche

Schubrate, der sekundäre Endpunkt war das Risiko eines erneuten Schubs und die Behinderung.

Alemtuzumab hatte eine geringere jährliche Schubrate als Interferon beta-1a (0,19 vs. 0,53; $p < 0,0001$) und Fingolimod (0,15 vs. 0,34; $p < 0,0001$) und hatte eine ähnlich hohe Schubrate wie Natalizumab (0,20 vs. 0,19; $p = 0,78$). Bezüglich des Behinderungsgrads durch die MS ergab sich zwischen den vier Therapien in dem kurzen Zeitintervall kein signifikanter Unterschied.

Kommentar

Diese große Registerstudie bei Patienten mit schubförmiger MS legt nahe, dass Alemtuzumab und Natalizumab bezüglich der Reduktion der Schubrate wirksamer sind als Interferon beta und Fingolimod. Das Register hat zwei schwerwiegende Mängel. Nebenwirkungen, insbesondere schwerwiegende Nebenwirkungen, wurden nicht systematisch erfasst. Darüber

hinaus liegen keine Ergebnisse von Magnetresonanztomographie(MR)-Untersuchungen vor, die heute als unabdingbar gelten, um jenseits der klinischen Schubrate die Krankheitsaktivität zu erfassen und das Fortschreiten der Erkrankung bezüglich einer progredienten Hirnatrophie zu belegen. Darüber hinaus war die Beobachtungszeit relativ kurz. Der behandelnde Neurologe kann aus dieser Studie zwar den überlegenen therapeutischen Nutzen von Alemtuzumab und Natalizumab gegenüber Interferon beta und Fingolimod ableiten, aber leider keine vernünftige Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vornehmen.

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;16:271–81.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen*

Multiple Sklerose

Mit monoklonalen Antikörpern bei aktiver MS

Zur Behandlung von Patienten mit multipler Sklerose (MS) stehen mittlerweile verschiedene hochwirksame Medikamente zur Verfügung, die eine individualisierte und auf die Krankheitsaktivität abgestimmte Behandlung ermöglichen. Für die Langzeitprognose ist ein früher Therapiebeginn von Bedeutung. Zeigt sich unter der Behandlung weiterhin Krankheitsaktivität, sollte die Therapie rechtzeitig optimiert werden. Hinweise zum therapeutischen Vorgehen gaben Experten bei einem von der Firma Biogen veranstalteten Pressegespräch.

Die Fortschritte im Verständnis der komplexen Pathomechanismen der MS führten zur Entwicklung neuer Wirkstoffe, die spezifisch in das Krankheitsgeschehen eingreifen, und damit auch zur Formulierung neuer Therapieziele. Das oberste Ziel der MS-Therapie ist heute die langfristige Freiheit von klinischer und kernspintomographisch nachweisbarer Krankheitsaktivität [4]. Um es zu erreichen, sollte unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse bereits unmittelbar nach der Diagnosestellung eine möglichst effek-

tive Therapie eingeleitet werden [4]. Bei Wiederauftreten von Krankheitsaktivität ist rechtzeitig eine Anpassung der Therapie vorzunehmen [4]. Mit den monoklonalen Antikörpern Natalizumab (Tysabri®) [2] und Daclizumab (Zinbrya®) [3] stehen zwei hochwirksame Therapieoptionen zur Behandlung der aktiven MS zur Verfügung.

Natalizumab: individuelles Patientenmanagement

Der humanisierte monoklonale Anti- $\alpha 4$ -Integrin-Antikörper Natalizumab

ist seit mehr als zehn Jahren zur Therapie der hochaktiven schubförmig remittierenden MS zugelassen. In kontrollierten Studien wie auch unter den Bedingungen des klinischen Alltags zeigte Natalizumab ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis [7, 8]. In der Zulassungsstudie AFFIRM reduzierte die Substanz die jährliche Schubrate um 68%, die Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression (bestätigt nach 24 Wochen) um 54% und die Zahl der Gadolinium-aufnehmenden (Gd^{+} -)Läsionen um 92% (jeweils $p < 0,001$ vs. Placebo) [7].

Neue Daten aus der offenen, prospektiven TOP-(Tysabri observational program)-Studie bestätigen die Wirksamkeit von Natalizumab im klinischen Alltag und den Vorteil einer Frühtherapie: Bei frühzeitigem Beginn der Natalizumab-Therapie, das heißt bei einer vor weniger als einem Jahr diagnostizierten MS, zeigten 49,3% der Patienten im Verlauf von drei Jahren eine EDSS-Verbesserung, bei späterem Therapiebeginn hingegen nur 38,1%