

sierung im Verhältnis 1:1:1 einer Therapie mit Ozanimod 0,5 mg oder 1 mg einmal täglich oder IFN-β 1a 30 µg i. m. einmal wöchentlich zugeteilt. Primärer Endpunkt war die Veränderung der jährlichen Schubrate (ARR [annualized relapse rate]) nach 12 Monaten (SUNBEAM) bzw. 24 Monaten (RADIANCE-Part B). Wichtige sekundäre Endpunkte waren die Zahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen und Gd-anreichernder Läsionen sowie die Behinderungsprogression.

Nach den Ausführungen von Comi führte Ozanimod 0,5 mg und 1 mg in der SUNBEAM-Studie nach 12 Monaten zu einer signifikanten Reduktion der ARR um 31% bzw. 48% im Vergleich zu IFN-β 1a ($p=0,0013$ bzw. $p<0,0001$) [4]. In der RADIANCE-PART-B-Studie sank die ARR unter Ozanimod um 21% ($p=0,0167$) und 38% ($p<0,0001$) gegenüber IFN-β 1a. Statistisch signifikante Überlegenheit wurde für den neuen Wirkstoff auch bei den MRT-Parametern nachgewiesen: In SUNBEAM war die Zahl der Gd-anreichernden Läsionen in der 0,5-mg-Dosisgruppe um 25% ($p=0,0182$) und in der 1-mg-Gruppe um 63% ($p<0,0001$) geringer als mit IFN-β 1a. Die Anzahl der neuen/neu sich vergrößernden T2-Läsionen wurde in der SUNBEAM-Studie um 25% ($p=0,0032$) bzw. 48%

($p<0,0001$) und in der RADIANCE-Part-B-Studie um 34% ($p=0,0001$) bzw. 42% ($p=0,0001$) reduziert. Weiterhin wurde in beiden Studien der Hirnvolumenverlust im Vergleich zu IFN-β 1a signifikant reduziert – auch in der kortikalen grauen Substanz und im Thalamus. Die Rate der Behinderungsprogression war in allen Behandlungsgruppen sehr niedrig und erreichte unter Ozanimod keine statistische Signifikanz im Vergleich zu IFN-β 1a. In Übereinstimmung mit früheren Daten [3, 9] bestätigen die neuen Phase-III-Studienergebnisse ein günstiges Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil. Laut Comi wurde keine QT-Verlängerung, keine klinisch relevante Bradykardie und kein AV-Block zweiten oder höheren Grades berichtet.

Quelle

Prof. Dr. Bruce Cree, San Francisco/USA, Prof. Dr. Giancarlo Comi, Mailand/Italien, Prof. Dr. Patrick Vermersch, Lille/Frankreich, Presseveranstaltung „The evolution of MS and recently presented data on an investigational compound from ECTRIMS“, veranstaltet von Celgene im Rahmen des ECTRIMS-ECTRIMS-Kongresses, Paris, 28. Oktober 2017.

Literatur

1. Blaho VA, Hla T. An update on the biology of sphingosine-1-phosphate receptors. *J Lipid Res* 2014;55:1596–608.

2. Cohen JA, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402–15.
3. Cohen JA, et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine-1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016;15:373–81.
4. Comi G, et al. Ozanimod demonstrates efficacy and safety in a phase 3 trial of relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM). *ECTRIMS-ECTRIMS 2017*, Abstract 232.
5. Mehr SR, Zimmerman MP. Reviewing the unmet needs of patients with multiple sclerosis. *Am Health Drug Benefits* 2015;8:426–31.
6. Proia RL, Hla T. Emerging biology of sphingosine-1-phosphate: its role in pathogenesis and therapy. *J Clin Invest* 2015;125:1379–87.
7. Smeets D, et al. Reliable measurements of brain atrophy in individual patients with multiple sclerosis. *Brain Behav* 2016;6:e00518.
8. Sorensen PS. Ozanimod: a better or just another S1P receptor modulator? *Lancet Neurol* 2016;15:345–47.
9. Tran JQ, et al. Cardiac safety of ozanimod, a novel sphingosine-1-phosphate receptor modulator: Results of a thorough QT/QTc study. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017 Aug 7; doi: 10.1002/cpdd.383.
10. Tran JQ, et al. Results from the first-in-human study with ozanimod, a novel, selective sphingosine-1-phosphate receptor modulator. *J Clin Pharmacol* 2017;57:988–96.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Multiple Sklerose

Einsatz von Rituximab zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose

In einer retrospektiven Kohorten-Studie aus Schweden war Rituximab anderen krankheitsmodulierten Therapien bei der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) überlegen und führte signifikant seltener zum Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. H.-C. Diener, Essen

Für die schubförmig remittierende multiple Sklerose steht eine Vielzahl von immunmodulatorischen Therapien zur Verfügung, die zum Teil subkutan oder intravenös appliziert werden. Seit einiger Zeit gibt es auch wirksame orale

Therapien. Für die parenterale Therapie sind Interferon beta, Glatirameracetat, Natalizumab und Alemtuzumab zugelassen. Für die orale Therapie sind zugelassen Fingolimod, Dimethylfumarat und Teriflunomid. Es gibt vie-

le Registerstudien über eine positive Wirkung von Rituximab, einer Substanz, die CD20-B-Zellen depletiert. Da Rituximab kurz vor dem Ende des Patentschutzes stand, wurden keine großen randomisierten Zulassungsstudien durchgeführt. Man ist daher auf die Ergebnisse von Registerstudien angewiesen, in denen die Substanz off Label eingesetzt wurde.

Die hier referierte Publikation ist eine retrospektive Kohorten-Studie von prospektiv erhobenen Daten aus zwei schwedischen Landkreisen, in denen man Patienten mit schubförmiger MS untersuchte (Tab. 1). Der Untersuchungszeitpunkt erstreckte sich von Januar 2012 bis Oktober 2015. Erfasst

Tab. 1. Studiendesign [nach Granqvist et al. 2018]

Erkrankung	Schubförmig remittierende multiple Sklerose (MS)
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab im Vergleich zu anderen MS-Arzneimitteln
Studientyp/Design	Retrospektiv, Kohorten-Studie
Patienten	494
Intervention	Rituximab, injizierbare krankheitsmodulierende Therapien, Dimethylfumarat, Fingolimod oder Natalizumab
Sponsor	Unabhängig

wurden die Wirksamkeit, gemessen anhand der Schubrate, und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In die Studie wurden 494 Patienten aufgenommen, die im Mittel 34 Jahre alt waren. 215 Patienten (53,5%) wurden mit parenteralen krankheitsmodulierenden Therapien behandelt, 86 (17,4%) erhielten Dimethylfumarat, 17 Patienten (3,4%) Fingolimod, 50 Patienten (10%) Natalizumab, 120 Patienten (24,3%) Rituximab und sechs Patienten (1,2%) andere Therapien. Therapieabbrüche pro Jahr gab es für

• Rituximab 3%,
 • injizierbare krankheitsmodulierende Therapien 53%,
 • Dimethylfumarat 32%,
 • Fingolimod 38% und
 • Natalizumab 29%.

Die häufigste Ursache für Therapieabbrüche war eine weiterhin hohe Schubrate, die zweihäufigste Nebenwirkungen. Die Schubrate war für Rituximab signifikant geringer als für andere injizierbare krankheitsmodulierende Therapien ($p < 0,01$) und Dimethylfumarat ($p < 0,05$). Der Unterschied zu Natalizumab war nicht mehr signifikant ($p = 0,05$), im Vergleich zu Dimethylfumarat und Fingolimod ergab sich nur ein Trend ($p = 0,06$ bzw. $p = 0,15$).

 **Kommentar**

Diese offene Registerstudie aus Schweden zeigt eine gute Wirksamkeit von Rituximab in der Behandlung einer

schubförmig remittierenden MS. Rituximab hat die geringste Abbruchrate wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen oder fehlender Wirksamkeit. Da die Substanz bereits aus dem Patentschutz ist, sollte es leichter möglich sein, Rituximab über Genehmigungen durch die Krankenkassen bei der Therapie der schubförmigen MS insbesondere bei Patienten einzusetzen, die bei den hoch wirksamen Therapien wie mit Natalizumab Kontraindikationen oder Unverträglichkeitsprobleme haben.

Quelle

Granqvist M, et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. JAMA Neurol published online January 8, 2018. Doi:10.1001/jamaneurol.2017.4011.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Lewy-Körperchen-Erkrankung

Kombinationstherapie von Zonisamid und Levodopa für Patienten mit Parkinson-Syndrom

Die zusätzliche Gabe von Zonisamid zu Levodopa führte in einer kleinen Phase-II-Studie zu einer Verbesserung von Parkinson-Symptomen bei der Demenz mit Lewy-Körperchen, ohne kognitive Funktionen zu verschlechtern oder psychiatrische Nebenwirkungen hervorzurufen.

 Mit einem Kommentar von Prof. Dr. H.-C. Diener, Essen

Die Demenz mit Lewy-Körperchen ist die zweithäufigste Demenz nach der Alzheimer-Erkrankung. Sie betrifft etwa 10 bis 15% aller Demenz-Patienten. Im Vordergrund der Symptomatik stehen neben Halluzinationen auch Parkinson-Symptome wie Hypokinese und Rigor sowie REM(rapid eye movement)-Schlafstörungen. Wenn Patienten mit einer Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ Parkinson-Symptome aufweisen, sprechen diese in der Regel auf eine Behandlung mit Levodopa an. Zonisamid ist in Europa zur Behand-

lung der Epilepsie zugelassen, in Japan auch zur Behandlung motorischer Symptome der Parkinson-Erkrankung. Die Zulassung beruht auf vier Placebo-kontrollierten randomisierten Studien, die in Japan durchgeführt wurden. Die genaue Wirkung von Zonisamid im dopaminergen System ist allerdings bisher nicht aufgeklärt.

In die hier referierte japanische Studie wurden 158 Patienten mit Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ aufgenommen, die gleichzeitig Parkinson-Symptome aufwiesen (**Tab. 1**). Die Patienten er-

Tab. 1. Studiendesign [nach Murata et al.]

Erkrankung	Lewy-Körperchen-Erkrankung mit Parkinson-Syndrom
Studienziel	Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Zonisamid und Levodopa
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, interventionell, Phase II
Patienten	158 Patienten mit Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ und Parkinson-Symptomen
Intervention	• Zonisamid 25 oder 50 mg einmal täglich • Placebo zusätzlich Levodopa
Primärer Endpunkt	Änderung in der Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3 nach 12 Wochen
Sponsor	Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
Studienregister-Nr.	JapicCTI-122040

hielten entweder Placebo, Zonisamid 25 oder 50 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen zusätz-