

Ponesimod verbessert auch die Fatigue-Symptomatik

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Starnberg

Ponesimod ist ein neuer selektiver Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-1(S1P1)-Modulator. Die Substanz hemmt die funktionelle S1P-Aktivität kurz und reversibel. Dadurch wird die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten reduziert. Im Rahmen der OPTIMUM-Studie wurde Ponesimod mit Teriflunomid verglichen. Im Hinblick auf die jährliche Schubrate, Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen im MRT und Fatigue-bezogene Symptome war Ponesimod signifikant überlegen. Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines von der Firma Janssen virtuell veranstalteten Pipeline-Workshops vorgestellt.

Ponesimod verfügt über eine Reihe von im Vergleich mit anderen Vertretern dieser Substanzklasse günstigen Eigenschaften. Dazu gehören die hohe Selektivität am S1P1-Rezeptor, der schnelle Wirkungseintritt, die klare Dosis-Wirkungs-Beziehung und die rasche Reversibilität, was insbesondere bei Infektionen, Nebenwirkungen oder einer Umstellung auf ein anderes Präparat vorteilhaft ist.

OPTIMUM-Studie

Im Rahmen der OPTIMUM-Studie (Oral ponesimod versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid untersucht. Eingeschlossen in diese prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie wurden 1133 Patienten mit einer schubförmigen MS, von denen 944 abschließend ausgewertet werden konnten. Die Patienten erhielten über 108 Wochen täglich entweder 20 mg Ponesimod oder 14 mg Teriflunomid oral. Primärer Endpunkt der Studie war die jährliche Schubrate (annualized relapse rate, ARR). Als sekundäre Endpunkte wurden die Änderung Fatigue-bezogener Symptome, die mittlere Anzahl neuer Gadolinium anreicherender T1-Läsionen oder neuer

sich vergrößernder T2-Läsionen (combined unique active lesions, CUAL) und die Zeit bis zu einer anhaltenden Behinderungsprogression erfasst.

Primärer Endpunkt um über 30 % gesenkt

Die ARR wurde mit Ponesimod im Vergleich mit Teriflunomid signifikant um 30,5 % gesenkt ($p = 0,0003$), nämlich von 0,29 auf 0,20. Damit wurde der primäre Endpunkt erreicht [3].

Aber die Symptomatik der MS-Patienten wird nicht nur von den motorischen Störungen bestimmt. Vielmehr spielen auch neuro-psychiatrische Begleitsymptome eine wichtige Rolle, zumal diese die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit wesentlich beeinflussen. Dazu gehören Depression/Angststörungen, kognitive Einschränkungen und vor allem die Fatigue, wobei die psychische und mentale Fatigue oft gemeinsam vorkommen. Im Hinblick auf die sekundären Endpunkte konnte für Ponesimod im validierten MS-spezifischen FSIQ-MRS-Fragebogen ein signifikanter Rückgang der Fatigue-bezogenen Symptome gezeigt werden. Im Hinblick auf neue Läsionen (CUAL) fand sich unter Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid eine Verminderung von 56 % ($p < 0,0001$) [2]. Der Verlust an Hirnvolumen war um 17 % niedriger. Das Risiko einer

nach 12 bzw. 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression war unter Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid um 17 % geringer, was aber statistisch nicht signifikant war [1].

Auch funktionelle Verbesserung

Eine Post-hoc-Analyse der OPTIMUM-Daten zu Behinderungs- und Funktionsparametern ergab im MSFC (Multiple sclerosis functional composite)-Score einen signifikanten Unterschied zugunsten von Ponesimod. Im Hinblick auf den Grad der Behinderung zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied. Unter Ponesimod kam es aber seltener zu einer Verschlechterung der Zeit für eine 25-Fuß-Gehstrecke um mindestens 20 %.

Daten belegen Sicherheit

Das Sicherheitsprofil war in beiden Gruppen vergleichbar. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen ($< 10\%$) waren Anstiege der Leberenzymwerte, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Infektionen der Atemwege. Bezüglich kardiovaskulärer Sicherheit fand sich unter Ponesimod kein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Tod.

Fazit

Ponesimod ist ein neuer S1P1-Inhibitor, der sich durch eine hohe Selektivität und kurze Halbwertszeit auszeichnet. Im Rahmen der OPTIMUM-Studie wurde die Substanz mit Teriflunomid verglichen. Dabei erwies sich Ponesimod als überlegen, sowohl im Hinblick auf die jährliche Schubrate als auch auf die Fatigue-bezogenen Symptome.

Im Frühjahr 2020 wurde für Ponesimod die Zulassung in Europa und den USA beantragt.

Quelle

Prof. Dr. med. Till Sprenger, Wiesbaden, Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Iris-Katharina Penner, Düsseldorf; virtueller Pipeline-Presseworkshop „Neue Daten zu Ponesimod bei schubförmig remittierender MS (RRMS)“, 12. November 2020, veranstaltet von Janssen.

Literatur

1. Fox, et al. Effect on disability measures and MSFC in patients with relapsing multiple sclerosis from the phase 3 OPTIMUM study. Virtuelles Joint Meeting des American und des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS – ECTRIMS), 9.–12. September 2020, Poster # 0204.

2. Kappos L, et al. Effect of oral ponesimod on clinical disease activity and MRI-based outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis: Phase 3 OPTIMUM study. Virtuelles Joint Meeting des American und des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS – ECTRIMS), 9.–12. September 2020, Poster # 0071.

3. Kappos L, et al. Efficacy and safety of ponesimod compared to teriflunomide in patients

with relapsing multiple sclerosis. Results of the randomized, active controlled, double-blind, parallel group phase 3 OPTIMUM study. Jahrestagung des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Stockholm, Schweden, 11.–13. September 2019, ECTRIMS Online Library. Kappos L. 09/11/19; 279416;93.

Intrazerebrale Blutungen bei Faktor-Xa-Inhibitoren

Andexanet alfa schließt Versorgungslücke

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Starnberg

Die gefährdetste Komplikation bei einer oralen Antikoagulation mit einem direkten oralen Antikoagulans (DOAK) sind intrakranielle Blutungen. Eine solche Komplikation erfordert ein rasches Gerinnungsmanagement. Mit Andexanet alfa steht jetzt ein spezifisches Antidot für Faktor-Xa-Inhibitoren zur Verfügung. Die aktuelle Studienlage wurde im Rahmen eines von der Firma Portola anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) veranstalteten digitalen Symposiums diskutiert.

Intrakranielle Blutungen treten unter einem DOAK (auch NOAK [nicht-Vitamin-K-antagonistisches orales Antikoagulans]) deutlich seltener auf als unter einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Trotz des geringeren Risikos kann es unter einer Therapie mit einem Faktor-Xa-Inhibitor wie Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban zu einem solchen potenziell fatalen Ereignis kommen. Dies erfordert neben einer sofortigen Blutdrucksenkung ein rasches effektives Gerinnungsmanagement, um das Hämatomwachstum zu verhindern. Die Verhinderung eines Hämatomwachstums ist der einzige modifizierbare Prognoseparameter.

Die Blutdrucksenkung auf einen Wert $\leq 140/90$ mm Hg ist bei tiefen zerebralen Blutungen von Vorteil. Das gilt vor allem bei Stammganglienblutungen; bei Thalamus-Blutungen konnte kein sicherer Effekt dokumentiert werden. Ein intensives Blutdruckmanagement ist insbesondere innerhalb von zwei Stunden nach Symptombeginn wirksam. Was das neurochirurgische Vorgehen betrifft, so

konnten bisher insgesamt keine eindeutigen positiven Effekte nachgewiesen werden, wobei jedoch durch minimalinvasive Verfahren eine günstige Wirkung erzielt werden könnte. Wichtig ist aber eine rasche Fiebersenkung, da eine solche das Perifokalödem mindern kann und dies mit einem besseren Outcome einhergeht.

Hämostatisches Management

Für das Gerinnungsmanagement bei intrakraniellen Blutungen konnte für VKA gezeigt werden, dass eine rasche Senkung des INR-Werts das Outcome verbessert, wobei Prothrombin-Komplex-Konzentrate (PPSP) effektiver sind als Fresh-Frozen-Plasma (FFP). Zusätzlich empfiehlt die Leitlinie 10 mg Vitamin K i. v. Auch wenn ein solches Gerinnungsmanagement intuitiv sicher sinnvoll erscheint, so konnte bisher kein eindeutiger Effekt auf Mortalität und Morbidität nachgewiesen werden. Für Blutungen unter dem Thrombin-Inhibitor Dabigatran steht seit einigen Jahren mit Idarucizumab ein spezifisches Anti-

dot zur Verfügung. Mit Andexanet alfa (Ondexxa®) gilt dies jetzt auch für Faktor-Xa-Inhibitoren wie Apixaban und Rivaroxaban. Damit wird eine wichtige Versorgungslücke geschlossen.

Klinische Daten

Andexanet alfa ist ein modifiziertes humanes Faktor-Xa-Molekül, das biotechnologisch hergestellt wird. Es hat selbst keinen Einfluss auf die Blutgerinnung, sondern fängt Apixaban und Rivaroxaban ab.

Im Rahmen der ANNEXA-4-Zulassungsstudie wurde bei 352 Patienten, die unter der Behandlung mit einem Faktor-Xa-Hemmer eine schwere Blutung erlitten, die Wirksamkeit von Andexanet alfa untersucht. Die Mehrheit der Patienten (64%) hatte eine intrakranielle Blutung, wobei diese meist klein ($< 10 \text{ cm}^3$) waren. Am Ende der Bolusgabe von Andexanet alfa war die Anti-F-Xa-Aktivität um 92% gesunken. Am Ende der zweistündigen Infusion betrug die Reduktion noch 32 bis 42%. Bei 82% der Patienten wurde zwölf Stunden nach der Behandlung eine sehr gute bis gute Blutstillung erreicht [2].

Bezüglich des intrakraniellen Hämatomwachstums konnten die Daten von 71 Patienten ausgewertet werden. 56 Patienten zeigten ein Hämatomwachstum von $\leq 35\%$ nach einer Stunde. Von denen wiederum fand sich bei 55 (98%) keine zusätzliche Hämatomausdehnung nach 12 Stunden. Eine Progression zeigte sich bei 16 Patienten (22,6%) und die Rate an thrombotischen Komplikationen (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Lungenembolie, Thromboembolie) lag innerhalb von 30 Tagen bei 9,7% [1, 2].