

sich im Hinblick auf die *nichtkonvulsiven Anfälle* kein deutlicher Rückgang feststellen. Eine *komplette Anfallsfreiheit* verzeichneten 5% der Kinder mit Cannabidiol, dagegen erreichte keiner der Teilnehmer mit Placebo dieses Ziel ( $p=0,08$ ).

*Unerwünschte Begleiteffekte der Therapie* traten unter Cannabidiol häufiger auf als unter Placebo, bei acht Patienten wurde die Behandlung deshalb abgebrochen, gegenüber einem unter Placebo. Zu den Nebenwirkungen, die mit Cannabidiol häufiger auftraten als in der Placebo-Gruppe, zählten Diarrhö, Erbrechen, Müdigkeit bis zur Somnolenz sowie Fieber. Bei einigen Probanden, die gleichzeitig mit Valproinsäu-

re und Cannabidiol therapiert wurden, kam es zu einem Anstieg der Leberwerte (Aminotransferase-Aktivität).

**Fazit der Studienautoren**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie versprechen neue Behandlungsoptionen mit dem nicht psychoaktiv wirkenden Cannabinoid Cannabidiol für das bislang nur schwer therapierbare Dravet-Syndrom bei Kindern. Allerdings wurden die Erfolge unter der Begleitmedikation herkömmlicher Antikonvulsiva erzielt. Auch war die Therapie mit Cannabidiol nicht frei von Risiken; im Vergleich zu Placebo kam es häufiger zu schweren Nebenwirkungen. Möglicherweise resultieren einige dieser un-

erwünschten Effekte aus Interaktionen mit den gleichzeitig eingesetzten Antikonvulsiva, wie die Erhöhung der Aminotransferase-Spiegel unter der Komedikation mit Valproinsäure. Das Ziel künftiger Studien sollte es deshalb sein, weitere Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Cannabidiol in der Therapie Dravet-Syndroms zu sammeln.

**Quelle**

Devinsky O, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011–20.

*Dr. Barbara Ecker-Schlippf,  
Holzgerlingen*

**Multiple Sklerose**

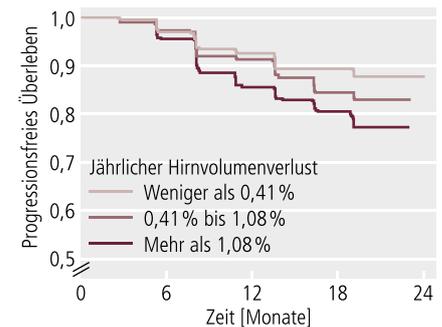
**Cladribin zur Therapie der schubförmigen MS**

Auf den Jahrestagungen 2017 der amerikanischen und europäischen Neurologengesellschaft (AAN, EAN) wurden neue Daten aus dem klinischen Studienprogramm für Cladribin vorgestellt. Insgesamt liegen für Cladribin inzwischen Studiendaten über bis zu acht Jahre, entsprechend rund 10 000 Patientenjahren vor. Ende August 2017 hat die Europäische Kommission den Arzneistoff zur Therapie der schubförmigen MS bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zugelassen (Mavenclad®).

In der Phase-III-Studie CLARITY und ihrer Extensionsstudie über jeweils zwei Jahre reduzierte Cladribin 3,5 mg (siehe **Kasten**) die Schubrate bei den kontinuierlich damit behandelten Patienten auf 0,13 Schübe/Jahr (Jahr 1 und 2) bzw. 0,12 (Jahr 3 und 4). In der Gruppe der nach zwei Jahren von Placebo auf Cladribin 3,5 mg umgestellten Patienten sank die jährliche Schubrate

um 60,7% von 0,26/Jahr auf 0,10/Jahr ( $p<0,0001$ ) [5]. Bei Patienten mit hoher Schubaktivität und/oder Therapie-Non-Response war Cladribin 3,5 mg bei der Schubreduktion ebenso oder besser wirksam als bei der gesamten Studienpopulation [2].

De Stefano et al. untersuchten in einer exploratorischen Analyse der CLARITY-Basisstudie die Wirkung von Cladribin 3,5 mg auf den jährlichen Hirnvolumenverlust und die Assoziation mit der Entwicklung der Behinderungsprogression. Dabei reduzierte Cladribin 3,5 mg im Vergleich zu Placebo den jährlichen Hirnvolumenverlust signifikant ( $p=0,010$ ). Die Patienten erreichten damit annähernd den Hirnvolumenverlust gesunder Individuen. Nach Korrektur möglicher Gruppeneffekte korrelierte der jährliche Prozent-



**Abb. 1. Prozentsatz an jährlichem Hirnvolumenverlust (in Tertilen) in Assoziation mit der kumulativen Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression (mod. nach [1])**

satz an Hirnvolumenverlust (PBVC/y [percentage brain volume change/year]) mit der kumulativen Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression (Hazard-Ratio 0,67; 95%-Konfidenzintervall 0,571–0,787;  $p<0,001$ ). Nach Unterteilung in Tertilen hatte die Gruppe mit dem niedrigsten PBVC/y den höchsten Anteil von Patienten ohne Behinderungsprogression (89%) im Vergleich zu der Tertile mit dem höchsten PBVC/y (79%) (**Abb. 1**) [1].

**Sicherheitsaspekte**

In der CLARITY-Basisstudie waren Lymphopenien neben Kopfschmerzen und Nasopharyngitis die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen. Soelberg-Sorensen et al. untersuchten

**Dosierung von Cladribin**

Cladribin wird körperegewichtsadaptiert dosiert. Die Einnahme der Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Cladribin für zwei Jahre erfolgt verteilt auf vier Zyklen (in Woche 1, 5, 48 und 52), wobei in jedem Zyklus 0,875 mg/kg in Form von 10-mg-Tabletten verteilt über vier bis fünf Tage eingenommen werden.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

den Verlauf der absoluten Lymphozytenzahlen in der CLARITY-Basis- und Extensionsstudie. In der Basisstudie erreichten unter Einhaltung der Vorgaben zu den Mindest-Lymphozytenzahlen 89,1% der Patienten bis zum Ende des ersten Therapiejahres sowie 88,3% zum Ende des zweiten Jahres wieder Lymphozytenzahlen im Normbereich [6]. Eine weitere Sicherheitsauswertung zum Verlauf der absoluten Lymphozytenzahlen wurde bei allen Patienten durchgeführt, die Cladribin 3,5 mg (n=685) oder Placebo (n=435) in der CLARITY-Basis- oder Extensionsstudie sowie der sich daran anschließenden Sicherheits-Registerstudie PREMIERE (Prospective observational long-term safety registry) über mindestens zwei Jahre erhalten hatten. In Jahr 1 erreichten die medianen Lym-

phozytenzahlen unter Cladribin einen Nadir ( $1,00 \times 10^9/l$ ) innerhalb von neun Wochen nach der Behandlung und stiegen bis Jahresende (Woche 48) wieder auf  $1,21 \times 10^9/l$  an. Nach der zweiten Behandlung wurde im zweiten Jahr ein Nadir ( $0,81 \times 10^9/l$ ) nach 55 Wochen erreicht, gefolgt von einem Wiederanstieg auf  $1,03 \times 10^9/l$  bis Woche 96. Im weiteren Follow-up stiegen die medianen Lymphozytenzahlen in der Cladribin-Gruppe kontinuierlich wieder bis auf  $1,76 \times 10^9/l$  nach 6,5 Jahren (312 Wochen). Die medianen Lymphozytenzahlen unter Placebo lagen zwischen  $1,69 \times 10^9/l$  und  $1,95 \times 10^9/l$  [4]. Gegenwärtig wird Cladribin vom britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) evaluiert. Die Ergebnisse sollen Ende Februar 2018 vorliegen [3].

## Multiple Sklerose (MS)

### Ocrelizumab: neue Option bei der RRMS und PPMS

Nach Jahren einer T-Zell-orientierten MS-Therapie ist mit der Zulassung des humanisierten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Ocrelizumab in den USA für Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) und als erste Therapie auch bei der primär progressiven MS (PPMS) jetzt auch eine selektive B-Zell-Depletion als neues Behandlungsprinzip anerkannt. Damit verbindet sich die Erwartung, mit einer frühen und effektiven Therapie bei guter Verträglichkeit die Krankheitsaktivität der MS besser kontrollieren zu können als Basis für ein besseres klinisches Outcome. Der europäische Zulassungsantrag wird zurzeit geprüft.

In den Phase-III-Studien OPERA I und OPERA II wurde bei Patienten mit RRMS die jährliche Schubrate (primärer Endpunkt) unter Ocrelizumab (600 mg i. v. alle 6 Monate) gegenüber Interferon beta-1a (44 µg s. c. 3-mal wöchentlich) nach zwei Jahren um 46% bzw. 47% reduziert (jeweils  $p < 0,001$ ) (Abb. 1). Die gepoolten Daten zeigten, dass signifikant weniger Patienten eine Behinderungsprogression, bestätigt nach 12 Wochen, erlitten (Ocrelizumab: 9,8%; Interferon beta-1a: 15,2%; Hazard-Ratio [HR] 0,60; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,45–0,81;  $p = 0,0006$ ) (Abb. 2). Mit 47,6% erreichten signifikant mehr Teilnehmer die NEDA-Kri-

terien (No evidence of disease activity) unter Ocrelizumab als unter Interferon beta-1a (28,0%;  $p < 0,001$ ) [5]. Der Verlust des Ganzhirnvolumens wurde gegenüber Placebo um 22,8% (OPERA I:  $p = 0,004$ ) bzw. 14,9% (OPERA II:  $p = 0,09$ ) reduziert. Inzwischen liegen Daten zur Therapie der RRMS bis zu drei Jahren aus einer offenen Extensionsstudie vor. Im ersten Jahr der Therapie mit Ocrelizumab hatte sich bei Patienten, die in den Basisstudien mit Interferon beta-1a behandelt worden waren, die jährliche Schubrate derjenigen der Patienten angeglichen, die von Anfang an Ocrelizumab erhielten. Auch die im Kern-

#### Quellen

3. Jahrestagung der European Academy of Neurology (EAN), Amsterdam, 24. bis 27. Juni 2017, und 69. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN), Boston, 22. bis 28. April 2017.

#### Literatur

1. De Stefano N, et al. Mult Scler 2017; Jan 1:1352458517690269. doi: 10.1177/1352458517690269. [Epub ahead of print].
2. Giovannoni G, et al. EAN 2017, Abstract EP1157.
3. NICE Guidance: Multiple sclerosis – cladribine [ID64]. Im Internet abrufbar unter <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag392> (Zugriff am 21.08.2017).
4. Soelberg-Sorensen P, et al. AAN 2017, Abstract P5.379.
5. Soelberg-Sorensen P, et al. AAN 2017, Abstract P6.353.
6. Soelberg-Sorensen P, et al. EAN 2017, Abstract EP3120.

Dr. Alexander Kretzschmar,  
München

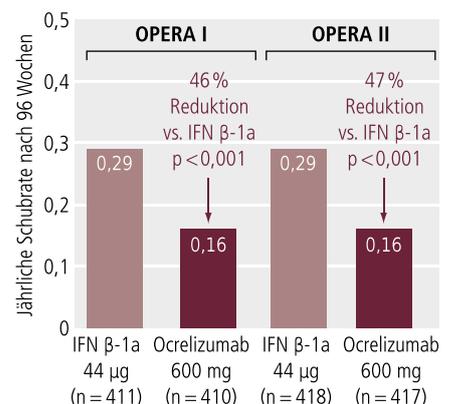


Abb. 1. Schubratenreduktion mit Ocrelizumab bei schubförmiger MS in den Phase-III-Studien OPERA I und OPERA II: (mod. nach [5])

spintomogramm (MRT) nachweisbare Krankheitsaktivität war fast vergleichbar, sowohl in Bezug auf Läsionen im Gadolinium-anreichernden ( $Gd^{+}$ ) T1-MRT (Interferon beta-1a/Ocrelizumab: 0,01; Ocrelizumab: 0,00) als auch auf neue bzw. vergrößerte Läsionen im T2-MRT (0,37 vs. 0,09) [10].

#### Wirksam nach 4 bis 8 Wochen

In OPERA I und in OPERA II korrespondierte die Reduktion der jährlichen Schubrate als primärer klinischer Studienendpunkt zeitlich mit der Reduktion der Krankheitsaktivität in den be-