

ma-Verhältnis vorhanden. Obwohl ein Risiko für eine induzierte Schläfrigkeit des Säuglings nicht ausgeschlossen werden kann, lassen die verfügbaren Fälle keine Rückschlüsse auf schwerwiegende Nebenwirkungen zu.

#### Fazit der Studienautoren

Antipsychotika der zweiten Generation, darunter Aripiprazol, werden zunehmend zur Behandlung der Schizophrenie und bipolaren Störungen eingesetzt. Daher steigt auch die Anzahl der Schwangeren, Gebärenden und Stillenden unter dieser Medikation. Obwohl

die vorhandene Datenlage noch keine endgültige Bewertung von Aripiprazol zulässt, stimmen die Ergebnisse hoffnungsvoll. Es gibt bislang keine Informationen, die für eine Kontraindikation in Schwangerschaft und Stillzeit sprechen, nicht tragbare Risiken wurden weder für Mutter noch Kind gefunden. Ziel sollte allerdings eine *individuelle Behandlung* für jede Schwangere sein, mit einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung aufgrund ihrer klinischen Vorgeschichte, der laufenden Behandlung und den derzeitigen Symptomen. Da Nebenwirkungen für den Fötus und

das Neugeborene gering zu sein scheinen, sollten die Risiken im Falle eines Therapieabbruchs immer genau gegen die Risiken einer Fortführung der Therapie abgewogen werden.

#### Quelle

Cuomo A, et al. Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice. *J Affect Disord* 2018;228:22–37.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,  
Holzgerlingen

## Schubförmige multiple Sklerose

### Erste Phase-III-Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod

**Der neue Immunmodulator Ozanimod gehört zur Gruppe der Sphingosin-1-phosphat-(S1P-)Rezeptormodulatoren. Die kleinmolekulare Substanz bindet selektiv an die S1P-Rezeptorsubtypen 1 und 5. Auf demECTRIMS-ACTRIMS-Kongress 2017 wurden erstmals die Ergebnisse von zwei großen, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) vorgestellt, in denen Ozanimod 0,5 mg/Tag und 1 mg/Tag mit Interferon beta-1a (IFN-β 1a) 30 µg einmal wöchentlich verglichen wurde. Der neue orale S1P-Rezeptormodulator führte zu einer gegenüber IFN-β statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Schubrate und war auch in Bezug auf die Läsionslast im MRT und die Minderung der Hirnatrophie überlegen. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen war in allen Studienarmen vergleichbar. Die Behandlung mit Ozanimod war nicht mit einem erhöhten kardialen Risiko assoziiert.**

In der Erforschung der Pathomechanismen der schubförmigen MS sind in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt worden, was sich in einem breiteren Spektrum an immunmodulierenden Therapieoptionen widerspiegelt. Allerdings besteht trotz der Vielzahl an zugelassenen krankheitsmodifizierenden Substanzen im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit, aber auch auf die Anwenderfreundlichkeit noch ein ungedeckter Bedarf an neuen Therapien, die eine starke Effektivität mit einem verbesserten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und einer einfachen oralen Einnahme verbinden [5]. Eine

der größten Herausforderungen in der Behandlung der MS ist die fortschreitende Hirnatrophie [5]. Bei MS-Patienten verläuft die Abnahme des Hirnvolumens mit 0,5% bis 1,0% pro Jahr wesentlich schneller als bei gesunden Menschen gleichen Alters (0,1% bis 0,4% pro Jahr) [7].

#### Modulation des S1P-Rezeptors

Mit Ozanimod ist ein neuer Immunmodulator in der fortgeschrittenen Phase der klinischen Entwicklung. Ozanimod gehört zur Wirkstoffklasse der S1P-Rezeptormodulatoren. Die Familie der S1P-Rezeptoren besteht aus fünf im

Organismus weit verbreiteten Rezeptorsubtypen (S1P1 bis S1P5), die verschiedene immunologische und kardiovaskuläre Vorgänge regulieren [1, 6]. So spielt der S1P1-Rezeptor bei der Regulation der Migration von Lymphozyten eine wichtige Rolle [10]. S1P-Rezeptoren werden auch im ZNS exprimiert, einschließlich Neuronen, Astrozyten, Mikroglia und Oligodendrozyten [6, 10].

Anders als der nichtselektive S1P-Rezeptoragonist Fingolimod, der an die Rezeptorsubtypen S1P1, S1P3, S1P4 und S1P5 bindet [6], weist Ozanimod eine Selektivität für die Subtypen 1 und 5 des S1P-Rezeptors auf [8, 10]. Unterschiedliche Bindungsaffinitäten können verschiedene unerwünschte Wirkungen wie Bradykardien, AV-Block, Erhöhung von Lebertransaminasen oder Makulaödem bedingen, wie sie von Fingolimod bekannt sind [2, 10].

#### Wirkung auf Schubrate, Hirnatrophie und Behinderungsprogression

Auf demECTRIMS-ACTRIMS-Kongress stellte Prof. Dr. Giancarlo Comi, Mailand/Italien, die noch nicht veröffentlichten Ergebnisse der zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien SUNBEAM und RADIANCE-Part B vor. In die beiden dreiarmligen Studien wurden jeweils über 1300 Patienten mit schubförmiger MS eingeschlossen und nach Randomi-

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