Rituximab versus Fingolimod bei schubförmiger Multipler Sklerose

Was kommt nach Natalizumab?

Fragestellung: Wie wirksam ist Rituximab im Vergleich zu Fingolimod in der Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) bei Patienten, die vorher mit Natalizumab behandelt worden sind und umgestellt werden?

Hintergrund: Mit der Dauer der Natalizumabtherapie steigt bei JCV-Antikörper-positiven Patienten das PML-Risiko, sodass eine Therapieumstellung in Erwägung gezogen werden muss. Einheitliche Empfehlungen oder Kriterien für die Auswahl der Folgepräparate gibt es nicht, lediglich für die Dauer der therapiefreien Zeit bis zur Initiierung der neuen Substanz. In kleineren Studien war Fingolimod bei einem Wechsel von Natalizumab wirksamer als Interferon- oder Glatirameracetatpräparate. Rituximab zeigte in einer großen Phase-II-Studie und in mehreren Fallberichten eine hohe Wirksamkeit bei schubförmiger MS.

Patienten und Methoden: In dieser Studie trugen drei schwedische Zentren prospektiv die Daten aller ihrer jemals mit Natalizumab behandelten Patienten zusammen. In die Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen die Indikation zur Umstellung auf ein anderes Präparat aufgrund eines po-

Alping P, Frisell T, Novakova L et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. Ann Neurol 2016; 79: 950–8

sitiven JCV-Antikörperstatus bestand. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die nicht mindestens sechs Monate mit Natalizumab behandelt worden waren oder bei denen die Washout-Periode länger als sechs Monate dauerte. Eine Randomisierung in eine der Gruppen erfolgte jedoch nicht. Die Patienten wurden zirka alle drei Monate kernspintomografisch und klinisch untersucht und mindestens 18 Monate nachbeobachtet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 256 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei 142 mit Fingolimod und 114 mit Rituximab behandelt wurden. Innerhalb der 18 Monate nach Absetzen von Natalizumab erlitten 1,7 % der Patienten unter Rituximab und 17,6 % unter Fingolimod klinische Schübe. Gadolinium aufnehmende Herde zeigten 1,4 % der Rituximab- und 24,2 % der Fingolimodpatienten. Die Unterschiede waren jeweils statistisch signifikant, auch nach einer Adjustierung von Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer. Insgesamt brachen 42 Patienten während des Untersuchungszeitraums die Therapie ab, davon zwei in der Rituximab- und 40 in der Fingolimodgruppe. Bezüglich der Nebenwirkungen gab es keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerungen: Rituximab kann offensichtlich auch nach Absetzen von Natalizumab genutzt werden. In dieser Studie war Rituximab signifikant wirksamer als Fingolimod, mit einer deutlich niedrigeren Abbrecherquote. Beide Substanzen wurden gut vertragen und waren sicher.

– **Kommentar** von Volker Limmroth, Köln

B-Zell-Depletion nach Absetzen von Natalizumab?

Das schwedische Gesundheitssystem ist im Umgang mit Off-label-Therapien grundsätzlich pragmatischer als das deutsche. Hochwirksame Substanzen, die auch noch günstiger sind als weniger wirksame, aber teurere Präparate werden wohlwollend und unbürokratisch geduldet. Daher ist es kein Zufall, dass die Studie aus Schweden und nicht aus Deutschland kommt. Klinisch wie pathophysiologisch sind die Daten sehr interessant und passen gut in die bisherige Datenlage zu allen B-Zell-depletierenden monoklonalen Antikörpern (mAK), auch wenn es sich hier um keine randomisierte, doppelblinde Studie handelt. Insbesondere bei Patienten, die aufgrund ihrer hohen Krankheitsaktivität zunächst auf Natalizumab eingestellt worden sind und hierunter jahrelang stabil waren, ist die Auswahl von Substanzen nach Absetzen von Natalizumab nicht einfach. Zum einen sind nicht alle Substanzen wirksam genug, zum anderen sind die Langzeiteffekte der verschiedenen Substanzen noch nicht vollständig bekannt, auch wenn bisher keine Sicherheitssignale erkennbar sind.

Rituximab ist zweifellos in der Behandlung der MS effektiv. In der HERMES-Studie ist es überraschend klar wirksamer als Fingolimod und zwar klinisch wie hinsichtlich aller MRT-Parameter. Auch die Compliance war bezüglich der Abbrecherquote unter

Rituximab deutlich besser. Ist es also eine Alternative für initial hochaktive Patienten nach Absetzen von Natalizumab? Sehr wahrscheinlich ja, man würde nur gerne mehr Sicherheits- und Langzeitdaten bei mit Natalizumab vorbehandelten Patienten sehen. Bisher gab es zwar vereinzelte PML-Fälle unter Rituximab bei mit Chemotherapeutika vorbehandelten Patienten mit Lupus und rheumatoider Arthritis, aber nicht bei MS-Patienten. B-Zell-depletierende mAK sind also ohne Frage im Vormarsch, so oder so, günstig als Off-label-Therapie oder bald weniger günstig, dafür on label. In jedem Fall sind sie eine Bereicherung unserer therapeutischen Möglichkeiten.

Prof. Dr. med. Volker Limmroth, Köln-Merheim

Chefarzt der Klinik für Neurologie und Palliativmedizin Köln-Merheim
E-Mail: LimmrothV@kliniken-koeln.de