

Rituximab bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS)

B-Zell-Depletion wirksam in der SPMS-Therapie

Fragestellung: Ist die Behandlung mit Rituximab potenziell wirksam in der Therapie der sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS)?

Hintergrund: Die Therapieoptionen bei sekundär chronisch-progredienter MS sind limitiert. Neben dem alten Chemotherapeutikum Mitoxantron, älteren Interferonen und dem kürzlich zugelassenen Siponimod sind keine zugelassenen Substanzen für die Behandlung dieser MS-Form verfügbar. Auch aus pathophysiologischer Sicht ist eine Behandlung schwieriger, da die zugrunde liegenden Mechanismen weniger gut verstanden sind als beim schubförmigen Verlauf und wahrscheinlich eine komplexe Mischung aus inflammatorischen und langsam zunehmenden neurodegenerativen Prozessen vorherrscht. Klinische wie experimentelle Daten deuten darauf hin, dass auch in der fortschreitenden MS-Form B-Zellen eine wichtige Rolle spielen. Eine B-Zell-Depletion könnte daher auch in dieser Erkrankungsphase therapeutisch wirksam sein. Zwei Phase-II-Studien untersuchten den Effekt von Rituximab bei schubförmig remittierender MS (RRMS; HERMES-Studie) und primär progredienter MS (PPMS; OLYMPUS-Studie). Bei RRMS-Patienten war Rituximab hochsignifikant wirksam. Bei PPMS-Patienten zeigte Rituximab nur in einer Subgruppe im Alter unter 51 Jahren mit aktiven MRT-Herden klinisch signifikante Effekte. Diese Studie untersuchte nun die klinische Wirksamkeit von Rituximab bei Patienten mit SPMS.

Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S et al. Association of rituximab treatment with disability progression among patients with secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA Neurology* 2019;76:274–81

Patienten und Methodik: Die retrospektive Studie untersuchte die klinischen Effekte von Rituximab bei SPMS-Patienten und verglich deren klinischen Verlauf mit dem von demografisch vergleichbaren SPMS-Patienten ohne Therapie. Eingeschlossen wurden 54 mit Rituximab behandelte und 59 unbehandelte SPMS-Patienten. Der primäre Endpunkt war die Progression des EDSS, ein sekundärer Endpunkt die Zeit bis zur bestätigten Progression.

Ergebnisse: Die mit Rituximab behandelten Patienten hatten bei Baseline ein mittleres Alter von 49,7 Jahren, eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 18,2 Jahren und einen durchschnittlichen EDSS-Score von 5,9. In der Kontrollgruppe hingegen lag das mittlere Alter bei 51,3 Jahren, die Erkrankungsdauer bei 19,4 Jahren und der mittlere EDSS-Score bei 5,7. In der adjustierten Analyse hatten die mit Rituximab behandelten Patienten zu den vergleichbaren Follow-up-Zeitpunkten einen signifikant niedrigeren EDSS-Score als die Kontrollgruppe (mittlerer Unterschied: -0,52; 95%-Konfidenzintervall: -0,79 bis -0,26; $p < 0,001$). Auch die Zeit bis zur bestätigten Erkrankungsprogression war in der Rituximabgruppe signifikant verzögert. So zeigten nach vier Jahren nur 25% der Patienten in der Rituximabgruppe eine bestätigte Progression, während in der Kontrollgruppe bereits zirka 50% der Patienten eine bestätigte Progression aufwiesen.

Schlussfolgerung: In dieser Studie hatten SPMS-Patienten unter einer Rituximabtherapie einen signifikant niedrigeren EDSS in einem Beobachtungszeitraum von bis zu zehn Jahren und die Zeit bis zur bestätigten Erkrankungsprogression war signifikant verzögert. Damit scheint eine B-Zell-Depletion auch bei SPMS-Patienten therapeutisch wirksam zu sein.

– Kommentar von Volker Limmroth, Köln

B-Zell-Depletion in das Repertoire der SPMS-Behandlung aufnehmen

Anders als für die Gruppe der Patienten mit RRMS gab es in der Vergangenheit leider nur wenige prospektive randomisierte Therapiestudien für SPMS-Patienten. Auch wenn diese Studie retrospektiv, die Fallzahl relativ klein und die Kontrollgruppe sicherlich heterogen war (insbesondere hinsichtlich der Frage, warum diese Patienten nicht behandelt worden sind), liefert die Propensity-Score-Analyse wertvolle Daten für die potenzielle Behandlung von SPMS-Patienten. Demnach wirkt die B-Zell-Depletion eben nicht nur bei Patienten mit RRMS und Untergruppen der PPMS (insbesondere der frühen PPMS, entsprechend der HERMES-Studie und der ORATORIO-Studie mit Ocrelizumab) sondern eben auch für Patienten mit SPMS. Völlig überraschend sind diese Ergebnisse angesichts der bisherigen Studienlandschaft daher also nicht. Einen wichtigen Aspekt konnte die Studie leider nicht herausarbeiten: Charakteristika, die eine bessere oder auch keine Wirkung der B-Zell-Depletion vorhersehen lassen. Der Vergleich aller demografischen Aspekte wie Alter, Erkrankungsdauer usw. ergab keine

Unterschiede zwischen den Gruppen, was aber auch an der niedrigen Fallzahl gelegen haben mag.

Der therapeutische Unterschied zwischen den Gruppen entspricht übrigens in etwa auch den Ergebnissen, die kürzlich zur Behandlung von SPMS-Patienten mit Siponimod publiziert worden sind (EXPAND-Studie), auch wenn sich beide Studien hinsichtlich des Designs nicht vergleichen lassen. Dies ist auch pathophysiologisch interessant, weil andere Studien bei SPMS-Patienten überwiegend negativ waren (z.B. Natalizumab in der ASCEND-Studie oder ältere Studien mit Interferonen und Glatirameracetat) – jedenfalls im Hinblick auf Progressionsparameter. Es darf daher spekuliert werden, welche spezielle Rolle die B-Zellreihe in der Pathophysiologie der SPMS spielen könnte.

Wichtig für alle Kliniker, die MS-Patienten behandeln, bleibt jedoch, dass die B-Zell-Depletion zukünftig mit in das Repertoire bei der Behandlung von SPMS-Patienten aufgenommen werden sollte – off-label oder nicht.