

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Aktuelles: Gilenya® bei juveniler
Multipler Sklerose**

Kornek B

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2019; 20 (1), 38-39

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deimer Deque/Kosch/KARL70
Bavaria_HFB/Alto/Wiki | Stock Adobe

Gilenya® bei juveniler Multipler Sklerose

B. Kornek

■ Einleitung

Die Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter ist eine seltene Erkrankung, sie beginnt nur in etwa 3–5 % aller Fälle vor dem 18. Geburtstag. Dennoch bedarf sie aufgrund ihrer Besonderheiten einer gesonderten Beachtung. Zahlreiche Untersuchungen der letzten 15 Jahre haben gezeigt, dass die Erkrankung für die Betroffenen im Vergleich zur MS mit Beginn im Erwachsenenalter weniger günstig verlaufen kann. So haben die jungen Patientinnen und Patienten eine 2–3 × höhere Schubrate [1, 2] und langfristig tritt der Übergang in die sekundär progrediente Phase um etwa 10 Jahre früher ein [3]. Wenn chronisch rezidivierende Entzündungsvorgänge auf das sich entwickelnde Gehirn treffen, kann es zu einem verminderten Zuwachs an Hirnvolumen kommen, je nachdem wie hoch die Läsionslast ist [4]. Unabhängig von möglichen motorischen und koordinativen Problemen weisen viele Jugendliche mit MS kognitive Probleme, Fatigue und eine Neigung zu Depressionen auf.

■ Therapie der pädiatrischen MS

Bislang gab es keine randomisierten kontrollierten Studien zur Therapie der MS im Kindes- und Jugendalter. Eine Zulassung von der EMA gibt es dennoch für Interferon beta-1a s.c. (Rebif) ab 2 Jahren, Interferon beta-1b s.c. (Betaferon), Interferon beta 1a i.m. (Avonex) und Glatirameracetat (Copaxone) ab 12 Jahren. Die Zulassung erfolgte auf der Basis mehrerer, überwiegend retrospektiver, aber auch einiger prospektiver, nicht-kontrollierter Datensammlungen, welche ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie bei Erwachsenen zeigten. Mehrere Untersuchungen weisen außerdem auf häufige Therapiewechsel bei der juvenilen MS aufgrund der hohen klinischen und subklinischen Aktivität hin [5, 6].

Aufgrund der Problematik der Off-label-Therapie bei Kindern und Jugendlichen sowie der fehlenden validen Sicherheits-

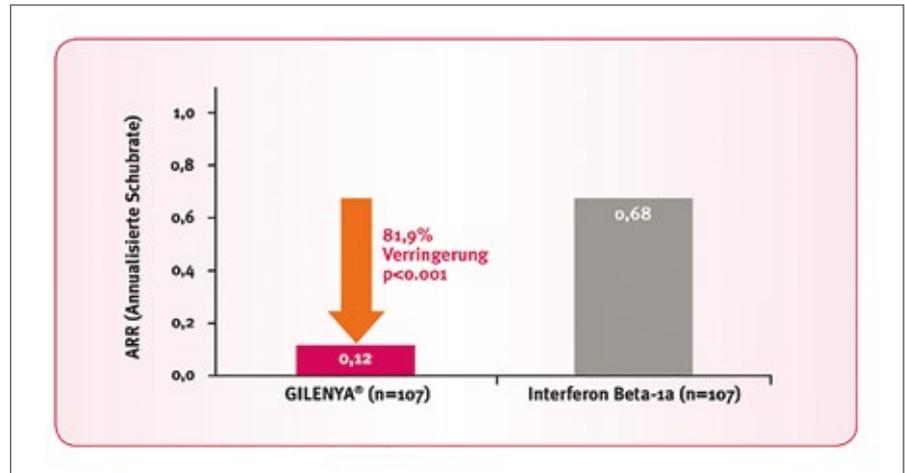


Abbildung 1: Signifikante Abnahme der annualisierten Schubrate in einer direkten Vergleichsstudie (mod. nach [8], © Novartis)

und Wirksamkeitsdaten wurde die Notwendigkeit randomisierter Therapiestudien zur pädiatrischen MS in einem Gipfelgespräch zwischen MS-Experten und Behörden nochmals betont [7]. Zudem weisen Subgruppenanalysen der Phase-III-Zulassungsstudien auf eine höhere Schubratenreduktion bei jüngeren Patienten unter immunmodulierender bzw. immunsuppressiver Therapie hin. Die PARADIGMS ist hiermit die erste erfolgreich abgeschlossene Phase-III-Studie zur Behandlung der pädiatrischen MS.

■ PARADIGMS

In dieser prospektiven randomisierten multizentrischen aktiv-kontrollierten doppel-blinden Studie wurde Fingolimod mit Interferon beta-1a i.m. verglichen [8]. Primärer Endpunkt war die annualisierte Schubrate. Sekundäre Endpunkte waren die Wirksamkeit von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a i.m. in Hinblick auf die Entstehung neuer bzw. sich vergrößernder T2-Läsionen im MRT sowie die Abnahme von Kontrastmittel-aufnehmenden T1-Läsionen, die Zeit bis zum ersten Schub sowie der Anteil schubfreier Patienten. Weitere wichtige Endpunkte waren die Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a i.m.

Die Studie wurde an 80 Zentren in 25 Ländern durchgeführt. Eingeschlossen

wurden Kinder und Jugendliche zwischen 10 und < 18 Jahren mit aktiver schubförmiger MS in Klinik oder Bildung mit oder ohne Vortherapie. Das Studiendesign wurde in Anlehnung an die TRANSFORMS-Studie (Fingolimod versus Avonex bei Erwachsenen mit schubförmiger MS) gewählt. Nach Vorgabe der EMA wurden die Patienten nach Abschluss der 2-jährigen Kernstudie in eine 5-jährige Extensionsstudie zur Gewinnung von Langzeitsicherheitsdaten übergeführt.

Von den 215 eingeschlossenen Patienten wurden 107 zu Fingolimod und 108 zu Interferon beta-1a i.m. randomisiert. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Randomisierung im Mittel 15,3 Jahre alt, 78 % waren zwischen 14 und < 18 Jahre alt, 12 bzw. 8 % waren zwischen 10 und < 12 Jahre alt. Erwartungsgemäß war die Zahl präpubertärer Kinder gering (insgesamt 10).

In Hinblick auf den primären Endpunkt führte Fingolimod zu einer 81,9 % igen Reduktion der jährlichen Schubrate gegenüber Interferon beta-1a i.m. (Abbildung 1). Unter Fingolimod blieben 85,7 % schubfrei im Gegensatz zu Interferon beta-1a i.m. mit 38,8 %. Die Zahl neuer / sich vergrößernder Läsionen verringerte sich um 52,6 % und die Zahl Kontrastmittel-aufnehmender Läsionen verringerte sich um 66 % unter Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a

i.m. Die jährliche Rate von Gehirnvolumensverlust war signifikant geringer unter Fingolimod als unter Interferon beta-1a i.m. (0,48 versus 0,8). Der Anteil an Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression über 3 Monate war erwartungsgemäß gering in beiden Gruppen, dennoch zeigte sich auch hier eine Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Avonex (95,2 % versus 84,7 %).

In Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit zeigten sich unter Fingolimod insgesamt weniger, dafür etwas mehr schwerwiegende Nebenwirkungen als unter dem Komparator. Insgesamt war das Sicherheitsprofil unter Fingolimod konsistent mit den bisherigen Langzeitsicherheitsdaten bei Erwachsenen mit schubförmiger Multipler Sklerose. Patienten unter Fingolimod zeigten etwas häufiger Leukopenie (14 % versus 2,8 %), die auf den Mechanismus der Lymphozytensequestration im Lymphknoten zurückzuführen ist. Leukopenie erhöht das Infektionsrisiko, sodass unter Fingolimod etwas häufiger Infekte als schwerwiegende Nebenwirkungen angegeben wurden. Grippe-ähnliche Beschwerden waren die häufigsten Nebenwirkungen in der Interferon beta-1a i.m.-Gruppe. Epileptische Anfälle traten bei 6 Patien-

ten der Fingolimod-Gruppe und bei 1 Patienten der Avonex-Gruppe auf. Anfälle könnten bei pädiatrischen Patienten unter Fingolimod eine größere Rolle spielen als bei Erwachsenen und werden daher in Folge weiter überwacht. Hautmalignome traten in der Studie keine auf. 18,5 % unter Interferon beta-1a i.m. versus 6,5 % der Teilnehmer unter Fingolimod beendeten die Studie vorzeitig, etwas die Hälfte der Studienabbrüche unter Interferon beta-1a i.m. erfolgte aufgrund unzureichender Wirksamkeit.

Zusammenfassend zeigte sich bei pädiatrischen Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose eine eindrucksvoll höhere Wirksamkeit von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a i.m. in Hinblick auf die Schubratenreduktion und andere klinische und MRT-Parameter bei vergleichbarem Sicherheitsprofil.

Fingolimod wurde im Dezember 2018 von der EMA zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit aktiver schubförmiger MS zwischen 10 und < 18 Jahren freigegeben. Fingolimod ist damit die erste Substanz zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit MS, deren Wirksamkeit und Sicherheit in einer Phase-III-Studie nachgewiesen wurde.

Die Studie ist in Hinblick auf ihr Design beispielgebend, die Ergebnisse eröffnen nun eine neue und hochwirksame Therapieoption für diese Altersgruppe.

Literatur:

1. Gorman MP et al. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 54–9.
2. Benson LA et al. Elevated relapse rates in pediatric compared to adult MS persist for at least 6 years. *Mult Scler Rel Dis* 2014; 3: 186–93.
3. Renoux C et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007; 356: 2603–13.
4. Aubert-Broche B et al. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology* 2014; 83: 2140–6.
5. Baroncini et al. Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable first-line agents: A multi-center, Italian, retrospective, observational cohort. *Mult Scler* 2018; Jan 1: doi: 10.1177/1352458518754364. [Epub ahead of print]
6. Huppke P et al. Treatment of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; Sep 1: doi: 10.1177/1352458517732843. [Epub ahead of print]
7. Chitnis T et al. International Pediatric MS Study Group Clinical Trials Summit. Meeting report. *Neurology* 2013; 80: 1161–8.
8. Chitnis T et al. Trial of Fingolimod versus Interferon beta 1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 1017–27.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Barbara Kornek
Abteilung für Neurologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-mail:
barbara.kornek@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)