einmal alle vier Wochen randomisiert. Das MRT-Begutachtungskomitee, das unabhängige neurologische Adjudikationskomitee und die untersuchenden Neurologen vor Ort waren verblindet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl der neuen oder sich vergrößernden T2-hyperintensiven Läsionen in der Kernspintomographie in Woche 72. Dieser Endpunkt wurde bei allen Teilnehmern ermittelt, die mindestens eine Dosis Natalizumab und eine MRT-Untersuchung erhalten hatten, bei denen ein MS-Rezidiv aufgetreten war oder die eine neurologische Untersuchung hatten. Ein sekundärer Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten ohne Krankheitsaktivität.

Ergebnisse

Zwischen Dezember 2018 und August 2019 wurden 499 Patienten eingeschlossen und randomisiert. Von diesen erhielten 251 Natalizumab einmal alle 6 Wochen und 248 einmal alle 4 Wochen. Die Patienten waren im Mittel 40 Jahre alt und 71 % waren Frauen. Die MS bestand im Mittel seit 9,5 Jahren, die Behandlung mit Natalizumab seit vier Jahren. In den letzten zwölf Monaten vor Beginn der Therapie mit Natalizumab war im Schnitt ein MS-Schub pro Jahr aufgetreten. Der EDSS-Score zu Beginn der Studie betrug im Mittel 2,3.

Nach vordefinierten Anpassungen für fehlende Daten betrug die mittlere Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-hyperintensiver Läsionen in Woche 72

- 0,20 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,07–0,63) in der Gruppe „einmal alle 6 Wochen“ und
- 0,05 (95%-KI 0,01–0,22) in der Gruppe „einmal alle 4 Wochen“.

Zwei Teilnehmer in der Gruppe „einmal alle 6 Wochen“ mit extrem vielen neuen oder sich vergrößernden hyperintensiven T2-Läsionen (≥ 25) trugen am meisten zu den vermehrten MS-Läsionen bei. Unerwünschte Ereignisse traten bei 194 (78 %) von 250 Teilnehmern in der Alle-6-Wochen-Gruppe und 190 (77 %) von 247 Teilnehmern in der Alle-4-Wo-

chen-Gruppe auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 17 (7 %) bzw. 17 (7 %). Es wurden keine Todesfälle gemeldet. Ein Fall einer asymptomatischen progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (ohne klinische Symptome) wurde in der Gruppe, die alle 6 Wochen behandelt wurde, dokumentiert. Für die Zahl erneuter MS-Schübe, die jährliche Schubrate, die Zeit bis zum nächsten MS-Schub und den Prozentsatz der Patienten ohne Krankheitsaktivität nach 72 Wochen (70 %) zeigten sich zwischen den beiden Therapiegruppen keine Unterschiede.

Kommentar

Die randomisierte Studie sollte zeigen, ob Natalizumab mit einem Behandlungsintervall von sechs Wochen genauso wirksam und sicher ist wie die Gabe alle vier Wochen. Bezogen auf den primären statistischen Endpunkt der Studie war die Gabe alle vier Wochen mit weniger neuen MS-Herden in der Kernspintomographie verbunden. Das Ergebnis ist allerdings „kontaminiert“

durch zwei Patienten in der Gruppe, die alle sechs Wochen behandelt wurde, die im Verlauf der Studie extrem viele neue MS-Herde aufwiesen. Werden diese beiden Patienten nicht berücksichtigt, ergeben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. Das gilt auch für die klinischen Endpunkte wie Zahl der Schübe, Progression der MS und den Prozentsatz der Patienten ohne erkennbare Krankheitsaktivität. Die PML ist außerordentlich selten. Daher ist es keine Überraschung, dass in dieser Studie nur ein Fall mit einer asymptomatischen PML beobachtet wurde. Für den klinischen Alltag bedeuten diese Studienergebnisse, dass es wahrscheinlich vertretbar ist, das Behandlungsintervall von Natalizumab von vier auf sechs Wochen zu erhöhen.

Quelle

Foley JF, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2022;21:608–19.

Therapie der schubförmigen und sekundär progredienten MS

Zu lange zuwarten ist ein schlechter Ratgeber

Dr. Alexander Kretzschmar, München

Um den Erhalt der neurologischen Funktionen und die Langzeitprognose von MS-Patienten entscheidend zu beeinflussen, sollte eine adäquate Therapie der schubförmigen MS (RMS) frühzeitig beginnen. Auf einer Pressekonferenz der Firma Novartis wurden die vorliegenden Daten diskutiert, die für einen frühen Einsatz von Ofatumumab bei therapie-naiven RMS-Patienten sprechen. Eine frühe Therapieanpassung ist auch bei der sekundär progredienten MS (SPMS) entscheidend für den Langzeit-Outcome. Dies ergaben Langzeitdaten über sieben Jahre für den S1P-Rezeptor-Modulator Siponimod.

Derzeit wird intensiv über den therapeutischen Nutzen und die Risiken des frühen Einsatzes hochwirksamer krankheitsmodifizierender Therapien (DMT) als Erstlinientherapie bei Patienten mit aktiver RMS diskutiert [8, 9]. Ofatumumab (Kesimpta®) zeigte in den

Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II (n = 1882) eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Teriflunomid [5]. In einer Subgruppenanalyse bei therapie-naiven RMS-Patienten reduzierte Ofatumumab das Risiko einer nach sechs Monaten bestätigten Behinderungspro-

gression (6M-CDW) gegenüber Teriflunomid um 46 %, während der Unterschied in der Gesamtpopulation [5] nur 32,5 % betrug, berichtete Dr. Daniela Rau, Ulm. Die Gruppe der therapie-naiven Patienten wurde deutlich früher behandelt als der Durchschnitt der Gesamtpopulation (Zeit seit MS-Diagnose: im Median 0,35 Jahre vs. 5,63 Jahre) und hatte einen niedrigeren Expanded Disability Status Score (EDSS; im Mittel 2,3 vs. 2,9). Diese Daten aus den randomisierten, kontrollierten Studien ASCLEPIOS I und II wurden nun kürzlich publiziert [4]. Sie werden durch Auswertungen aus MS-Registern und durch nichtinterventionelle Beobachtungsstudien unterstützt [7].

1367 Patienten (72,6 %) der Population von ASCLEPIOS I und II wurden in der offenen Phase-IIIb-Extensionsstudie ALITHIOS entweder weiter mit Ofatumumab behandelt oder von Teriflunomid auf Ofatumumab (Switch-Gruppe) umgestellt. In einer Interimsanalyse nach vier Jahren lag die jährliche Schubrate der kontinuierlich mit Ofatumumab behandelten Patienten um 43,4 % niedriger als in der Vergleichsgruppe. Das Sicherheitsprofil von Ofatumumab entsprach demjenigen der Phase-III-Studien ohne neue Signale. Die Serum IgG-Spiegel blieben im Gruppenschnitt in beiden Therapiearmen stabil. Es bestand keine Assoziation zwischen erniedrigten IgM bzw. IgG-Spiegeln und dem Risiko ernster Infektionen [6].

Die Rate und der Schweregrad von COVID-19-Infektionen unter Ofatumumab-Therapie entsprechen derjenigen in der Gesamtbevölkerung [2]. In der in Deutschland durchgeführten, offenen, prospektiven KYRIOS-Studie wird derzeit die Immunantwort nach Impfung

mit einer SARS-CoV-2-mRNA-Vakzine bei zwei Kohorten – Patienten vor Therapiebeginn mit Ofatumumab im Vergleich zu stabil auf Ofatumumab eingestellten Patienten – untersucht. Erste, noch sehr vorläufige Daten zeigen bei den bisher ausgewerteten Patienten eine SARS-CoV-2-spezifische Immunantwort.

SPMS: kognitive Defizite als Warnsignal

Die Diagnose einer SPMS erfolgt heute meist erst retrospektiv, denn der Verlauf ist eher subtil und insbesondere durch zunehmende kognitive Beeinträchtigungen gekennzeichnet. Ein Signal für erhöhte Aufmerksamkeit ist laut Priv.-Doz. Dr. Antonio Bayas, Augsburg, wenn die Patienten über zunehmende Konzentrationsschwierigkeiten als Zeichen kognitiver Defizite klagen.

Siponimod (Mayzent®) ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver SPMS zugelassen. Seine Wirksamkeit und Sicherheit bei SPMS wurde in der Placebo-kontrollierten EXPAND-Studie nachgewiesen. Eine Post-hoc-Analyse der EXPAND-Kernstudie unterstreicht die Bedeutung einer frühen Therapieanpassung bei Anzeichen für eine SPMS. Über zwei Jahre hinweg zeigten in der Siponimod-Gruppe mehr Patienten Verbesserungen als in der Placebo-Gruppe, sowohl hinsichtlich der nach sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression (6M-CDP) (Verbesserung bei 11,1 % vs. 8,5 % der Patienten; $p=0,029$) als auch beim Erhalt der Gehfähigkeit (Verbesserung bei 14,9 % vs. 10,6 %; $p=0,0053$) [3].

Langzeitdaten über sieben Jahre zeigten für die Subgruppe der Patienten mit aktiver SPMS eine Reduktion des Risikos

einer nach sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression gegenüber einem virtuellen Placebo-Arm, gebildet aus der früheren EXPAND-Placebo-Gruppe, um 42 % ($p < 0,0001$); die mittlere Dauer bis zu einer 6M-CDP verlängerte sich um 79 % [1].

Quelle

Dr. med. Daniela Rau, Ulm, Priv.-Doz. Dr. med. Antonios Bayas, Augsburg, digitales Pressegespräch „Navigieren im MS-Kontinuum: Ein Daten-Update zu Ofatumumab und Siponimod“, 27. April 2022, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH.

Literatur

1. Cree B, et al. Estimating long-term effect of siponimod on disability progression versus virtual placebo in SPMS using RPSFT model: EXPAND data up to 7 years. AAN 2022; Poster P6.004.
2. Cross AH, et al. COVID-19 outcomes and vaccination in people with relapsing multiple sclerosis treated with ofatumumab. *Neurol Ther* 2022;11:741–58.
3. D'Souza M, et al. Effect of siponimod on disability progression as measured by the ambulation score, a subscore of the neurostatus-EDSS: Post hoc analysis of the EXPAND trial in SPMS. AAN 2022; Poster P6.001.
4. Gaertner J, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler* 2022;28:1562–75.
5. Hauser SL, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383:546–57.
6. Hauser SL, et al. Long-term safety of ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis. AAN 2022; Oral Session S14.004.
7. He A, et al. Timing of high efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:307–16.
8. Kotelnikova E, et al. Dynamics and heterogeneity of brain damage in multiple sclerosis. *PLoS Comput Biol* 2017;26:e1005757.
9. Wiendl H, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211039648.