

waren 36 von 47 (77%) anschließend für vier Jahre schubfrei.

Die jährlichen Schubraten sanken von Jahr zu Jahr.

Insgesamt wiesen 208 der 225 Teilnehmer (92%), die Inebilizumab erhielten, mindestens eine behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkung auf, von denen die häufigsten Harnwegsinfektionen 59 (26%), Nasopharyngitis 47 (21%) und Arthralgien 39 (17%) waren. Die Infektionsraten stiegen über vier Jahre nicht an. Drei der 225 Teilnehmer in der Population mit Inebilizumab starben während des offenen Zulassungszeitraums, je einer aufgrund eines ZNS-Ereignisses unbekannter Ursache und einer Lungenentzündung, respiratorischer Insuffizienz infolge eines NMOSD-Schubs und einer viralen Lungenentzündung im Zusammenhang mit COVID-19.

Kommentar

Bis vor einigen Jahren gab es keine Therapie der NMOSD. Das lag daran, dass die Pathophysiologie der Erkrankung nicht bekannt war. Bis zur Entdeckung der Rolle der Aquaporin-Kanäle war man von einer Sonderform der Multiplen Sklerose ausgegangen. Die Klärung der pathophysiologischen Ursachen der NMOSD führte zur Entwicklung von gezielten Therapien. Ein Wirkungsnachweis konnte erbracht werden für den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptorantikörper Satralizumab, die Anti-Komplement-5-Antikörper Eculizumab und Ravulizumab und jetzt den Anti-CD19-Antikörper Inebilizumab [1]. All diese Antikörper haben in Placebo-kontrollierten Studien ihre Wirksamkeit belegt. Wichtig in der vorliegenden Studie ist die Beobachtung, dass die Wirksamkeit von Inebilizumab auch über einen

Zeitraum von bis zu drei Jahren anhält und die Schubrate anhaltend hoch signifikant reduziert wird. Alle diese modernen Antikörper haben unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Der therapeutische Nutzen übersteigt aber bei Weitem das Risiko.

Quelle

Cree BAC, et al. Safety and efficacy of inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: end-of-study results from the open-label period of the N-Momentum trial. *Lancet Neurol* 2024;23:588–602.

Literatur

1. Anderson M, Levy M. Advances in the long-term treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Cent Nerv Syst Dis* 2024;16:11795735241231094.
2. Cree BAC, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-Momentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:1352–63.

Multiple Sklerose (MS)



Welchen Einfluss hat das Absetzen einer hochwirksamen immunmodulatorischen Therapie bei Patienten ab 50 Jahren?

Prof. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Wie bei jüngeren Patienten ist auch bei Patienten über 50 Jahren mit nicht mehr aktiver MS das Risiko eines Schubs nach Absetzen einer hochwirksamen, immunmodulatorischen Therapie mit Natalizumab oder Fingolimod erhöht. Nach dem Absetzen einer hochwirksamen immunmodulatorischen Therapie, die B-Zellen vermindert – einer sogenannten Anti-CD20-Therapie – mit Ocrelizumab oder Rituximab war das Risiko hingegen nicht signifikant erhöht.

Eine randomisierte klinische Studie ergab, dass der Abbruch einer mittelwirksamen Therapie mit Beta-Interferon, Glatirameracetat, Teriflunomid oder Dimethylfumarat für ältere Patienten mit nicht aktiver Multipler Sklerose (MS) eine sinnvolle Option sein könnte

[2]. Es fehlten jedoch Daten über das Absetzen einer hochwirksamen Therapie bei dieser Patientengruppe. Bei jüngeren Patienten ist das Absetzen von Natalizumab und Fingolimod mit einem erhöhten Risiko für das Wiederauftreten der Krankheitsaktivität verbunden

[1, 3]. Es sollte daher ermittelt werden, ob das Absetzen einer hochwirksamen Therapie bei Patienten ab 50 Jahren mit nicht aktiver MS ebenfalls mit einem erhöhten Risiko eines erneuten Schubs verbunden ist, verglichen mit der Fortsetzung der Therapie.

Studiendesign

In dieser Kohortenstudie wurden Daten von 38 Zentren aus dem französischen MS-Register analysiert (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques) [4]. Von den 84 704 Patienten in der Datenbank wurden die Daten von 1857 Patienten \geq 50 Jahren mit schubförmiger MS, die mit hochwirksamer Therapie behandelt wurden und bei denen seit mindestens einem Jahr kein MS-Schub vorgekommen war oder seit mindestens zwei Jahren keine Krankheitsaktivität in der Magnetresonanztomographie (MRT) zu sehen war, ausgewertet. Bei 1620 Patienten war die hochwirksame Therapie entweder abgesetzt ($n=168$) oder fortgeführt worden ($n=1452$). Sie

hatten Natalizumab, Fingolimod, Rituximab oder Ocrelizumab erhalten. Die Patienten wurden von 2008 bis 2021 eingeschlossen, mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,1 Jahren. Extrahiert wurden die Daten im Juni 2022.

Ergebnisse

Von den 1620 eingeschlossenen Patienten waren 73 % weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 54,7 ($\pm 4,8$) Jahre. Aus der Fortsetzungs- und der Abbruchgruppe wurden jeweils 154 Patienten anhand von Propensity-Scores gematcht (einschließlich Alter, Geschlecht, Krankheitsbild, Behinderung und Behandlung). Die Zeit bis zum ersten erneuten MS-Schub war in der Gruppe, die die hochwirksame Therapie absetzte, signifikant kürzer als in der Gruppe, in der die hochwirksame Therapie fortgesetzt wurde (Hazard-Ratio [HR] 4,1; 95%-Konfidenzintervall [KI] 2,0–8,5; $p < 0,001$). Es gab einen Unterschied für Natalizumab (HR 7,2; 95%-KI 2,1–24,5; $p = 0,001$) und Fingolimod (HR 4,5; 95%-KI 1,3–15,5; $p = 0,02$), aber nicht für eine Anti-CD20-Therapie (HR 1,1; 95%-KI 0,3–4,8; $p = 0,85$).

Kommentar

In dieser Studie wurde eine klinisch extrem wichtige Frage in der Langzeittherapie der MS untersucht. Es ist bekannt, dass die Krankheitsaktivität jenseits des 50. Lebensjahres langsam abnimmt. Daher stellt sich die Frage, ob eine wirksame immunmodulatorische Therapie ab einem bestimmten Alter, wenn keine neuen Schübe mehr aufgetreten sind und das Kernspintomogramm keine Krankheitsaktivität zeigt, beendet werden kann. Bisher durchgeführte Studien zu dieser Fragestellung mit immunmodulatorischen Therapeutika der ersten und zweiten Generation legten nahe, dass dies tatsächlich möglich ist. Die hier durchgeführte Beobachtungsstudie lässt allerdings vermuten, dass eine hochwirksame immunmodulatorische Therapie mit einem B-Zell-depletierenden Ansatz wie Natalizumab oder Fingolimod nicht ohne Weiteres abgesetzt werden kann. Die Beobachtung, dass dies für Anti-CD20-Therapien nicht gilt, ist allerdings nicht sehr aussagekräftig. Anti-CD20-Therapien wirken deutlich länger und hier war der Beobachtungszeitraum zu kurz, um endgültige Aussagen treffen zu können, dass diese

Therapie bei inaktiver MS jenseits des 50. Lebensjahres beendet werden kann. Nachteil der Studie ist, dass es keine randomisierte, sondern lediglich eine Beobachtungsstudie war. Zu der klinisch wichtigen Fragestellung, ob und wann eine immunmodulatorische Therapie bei MS beendet werden kann, müssen große randomisierte Studien durchgeführt werden.

Quelle

Jouvenot G, et al. High-efficacy therapy discontinuation vs continuation in patients 50 years and older with nonactive MS. *JAMA Neurol* 2024;81:490–8.

Literatur

1. Barry B, et al. Fingolimod rebound: a review of the clinical experience and management considerations. *Neurol Ther* 2019;8:241–50.
2. Corboy JR, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2023;22:568–77.
3. Prosperini L, et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419837809.
4. Vukusic S, et al. Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP): A unique multimodal nationwide MS registry in France. *Mult Scler* 2020;26:118–22.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin
Dr. Maja Christ bloggt für Sie:
Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

