

und 0,26 mit Glatirameracetat. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 40,7% ( $p = 0,01$ ). Die relative Reduktion für Fingolimod 0,25 mg (jährliche Schubrate 0,22) im Vergleich zu Glatirameracetat betrug 14,6% und war statistisch nicht signifikant. Die Behandlung mit beiden Fingolimod-Dosierungen (0,5 mg und 0,25 mg) führte im Vergleich zur Behandlung mit Glatirameracetat zu einer signifikanten Reduktion neuer oder vergrößerter T2- und Gadolinium-aufnehmender T1-Läsionen in der Kernspintomographie.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren zwischen den drei Therapiegruppen vergleichbar. Sie betrafen 312 Teilnehmer (90,4%) in der Fingolimod-0,5-mg-Gruppe, 323 Teilnehmer (88,3%) in der Fingolimod-0,25-mg-Gruppe und 283 Teilnehmer (87,3%) in der Glatirameracetat-Gruppe. Kopfschmerzen und Müdigkeit waren unter Fingolimod häufiger als unter Glatirameracetat.

### Kommentar

Die Studie zeigt eine Überlegenheit der höheren Dosis von Fingolimod (0,5 mg) im Vergleich zu Glatirameracetat bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose. Die niedrigere Dosis von Fingolimod unterschied sich bezüglich der Wirksamkeit nicht von Glatirameracetat. Bei der Erstgabe von Fingolimod müssen die Patienten für einige Stunden überwacht werden, da es zu Herzrhythmusstörungen und Bradykardien kommen kann. Fünf der 343 Patienten in der Gruppe mit der höheren Fingolimod-Dosis mussten eine Nacht zur Überwachung im Krankenhaus bleiben. Wie in allen anderen Studien mit Fingolimod wurde auch hier eine Reduktion der Lymphozyten beobachtet. Es gab allerdings keinen Bezug zwischen der Reduktion der Lymphozyten und einer erhöhten Rate von Infektionen.

Die Studie hatte eine Reihe von methodischen Problemen. Bezüglich der Therapie war die Studie nicht verblindet, da es

den Teilnehmern nicht zuzumuten war, täglich Placebo subkutan zu injizieren. Die Rekrutierung verlief sehr langsam und die Studie erreichte nicht die ursprünglich angestrebte Patientenzahl. Fingolimod war bezüglich der meisten MR-Parameter besser wirksam als Glatirameracetat. Dies war allerdings nicht der Fall für die Reduktion des Hirnvolumens. Bezüglich Verträglichkeit und Sicherheit ergaben sich keine Unterschiede zu den zuvor durchgeführten Zulassungsstudien für Fingolimod und Glatirameracetat.

### Quelle

Cree BAC, et al.; for the ASSESS trial investigators. Efficacy and safety of 2 fingolimod doses vs glatiramer acetate for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; doi:10.1001/jamaneurol.2020.2950.

## Neuroprotektive Therapie des akuten Schlaganfalls



### Natalizumab zur Behandlung des akuten ischämischen Insults nicht wirksam

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

**Die einmalige Gabe von 300 oder 600 mg Natalizumab innerhalb von  $\leq 24$  Stunden nach einem akuten ischämischen Insult war in einer randomisierten Studie nicht wirksam. Insgesamt war der funktionelle Outcome nach 90 Tagen bei Patienten besser, die mit Placebo behandelt wurden.**

Im Rahmen des akuten ischämischen Insults kommt es auch zu einer Immunreaktion und entzündlichen Veränderungen, welche die Prognose negativ beeinflussen. In präklinischen Tiermodellen zeigte sich, dass monoklonale Antikörper gegen das Adhäsionsmolekül (Integrin) VLA-4 die Größe des is-

chämischen Areals reduzieren und den funktionellen Outcome verbessern. Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Alpha-4 von VLA-4 blockiert. Die Substanz ist bei der schubförmigen multiplen Sklerose wirksam. In einer kleinen Phase-II-Studie mit 161 Patienten mit ischämischen

die innerhalb von neun Stunden mit Natalizumab oder Placebo behandelt wurden, zeigte sich keine Wirkung auf die Größe des Infarkts in der Bildgebung. Es ergab sich aber eine Verbesserung einiger sekundärer und tertiärer Endpunkte nach 30 und 90 Tagen [1]. Dies führte dazu, dass Natalizumab in einer größeren Phase-IIb-Studie untersucht werden sollte.

### Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die an 53 internationalen Schlaganfallzentren durchgeführt wurde. Eine systemische Thrombolyse oder eine Thrombektomie war vor Studieneinschluss möglich. Die Behandlung erfolgte entweder mit Placebo oder einer einmaligen Infusion mit 300 oder 600 mg Natalizumab. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren mit einem akuten ischä-

mischen Insult und einer Schwere auf der National Institute of Stroke Skala (NIHSS) zwischen 5 und 23. Ausgeschlossen wurden Patienten mit lakunären Infarkten sowie Ischämien in der hinteren Schädelgrube. Der primäre Endpunkt der Studie war die funktionelle Beeinträchtigung gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala (mRS) mit einem Wert von 0 oder 1 und einem Wert von > 95 für den Barthel-Index an Tag 90.

### Ergebnisse

In die Studie wurden 277 Patienten aufgenommen. 90 Patienten erhielten Placebo, 88 erhielten 300 mg Natalizumab und 89 erhielten 600 mg Natalizumab. Das mittlere Alter betrug 68 Jahre und 64 % der Patienten waren männlich. 79 % der Patienten wurden mit einer systemischen Thrombolyse oder einer Thrombektomie vorbehandelt. Der mediane Schweregrad des Schlaganfalls gemessen mit der NIHSS betrug 9. Der primäre Endpunkt (mRS 0 oder 1) wurde mit Natalizumab seltener erreicht als mit Placebo (Natalizumab 300 mg oder 600 mg Odds-Ratio 0,60; 95%-Konfidenzintervall 0,39–0,93). Das

Ergebnis wurde nicht durch die Dauer bis zur Behandlung oder den Einsatz der Thrombolyse oder Anwendung einer Thrombektomie beeinflusst. Für Natalizumab 300 mg, 600 mg oder Placebo gab es keine Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen (90 %, 92 % bzw. 92 %), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (26 %, 33 % bzw. 21 %) oder Todesfälle (7 %, 5 % bzw. 6 %).

### Kommentar

Die randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zum Einsatz von Natalizumab beim akuten ischämischen Insult war negativ. Man kann sich fragen, warum bei 120 negativen Studien zur neuroprotektiven Therapie beim akuten ischämischen Insult des Menschen [3] weiterhin Studien mit diesem Therapieansatz durchgeführt werden. Erschwerend kommt hinzu, dass alle Simulationen basierend auf Datenbanken mit dem Endpunkt der modifizierten Rankin-Skala zeigen, dass mindestens 500 Patienten pro Therapiegruppe notwendig sind, um den therapeutischen Effekt eines Neuroprotektivums zu zeigen. Auch die Tatsache, dass hier ganz überwiegend

Patienten eingeschlossen wurden, die mit einer systemischen Thrombolyse oder einer Thrombektomie behandelt wurden, verbessert das Studienergebnis nicht. Dies ist in Übereinstimmung mit einer weiteren vor kurzem publizierten Studie zu sehen, die ebenfalls keinen Nutzen einer neuroprotektiven Therapie bei Patienten nach Thrombektomie fand [2].

### Quelle

Elkind MSV, et al. Natalizumab in acute ischemic stroke (ACTION ID): a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2020; doi: 10.1212/WNL.0000000000010038.

### Literatur

1. Elkins J, et al. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16:217–26.
2. Hill MD, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395:878–87.
3. Schmidt-Pogoda A, et al. Why most acute stroke studies are positive in animals but not in patients: A systematic comparison of preclinical, early phase, and phase 3 clinical trials of neuroprotective agents. *Ann Neurol* 2020;87:40–51.

mischen Insult. In Tiermodellen des Schlaganfalls führen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zu einer Funktionsverbesserung nach ischämischen Insult. In einer kleinen Studie im Jahr 2011 ergaben sich Hinweise darauf, dass Fluoxetin die motorische Funktion nach einem akuten ischämischen Insult verbessert [1]. Dies sollte jetzt in zwei großen, randomisierten, doppelblinden Studien verifiziert werden.

### Studiendesign

Die EFFECTS-Studie (Efficacy of fluoxetine — a randomised controlled trial in stroke) war eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie, die Schlaganfallpatienten zwischen zwei und 15 Tagen nach dem Schlaganfall-

### Regeneration nach Schlaganfall



## Fluoxetin nach akutem Schlaganfall: Die EFFECTS- und AFFINITY-Studien

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

**Eine 6-monatige Behandlung mit 20 mg Fluoxetin im Vergleich zu Placebo verbesserte in den EFFECTS- und AFFINITY-Studien bei Patienten nach akutem Schlaganfall durch zerebrale Ischämie oder Blutung den funktionellen Outcome nicht. Fluoxetin reduzierte das Risiko einer Depression, erhöhte aber das Risiko von Stürzen, Knochenfrakturen, einer Hyponatriämie und epileptischen Anfällen.**

In der Therapie des akuten Schlaganfalls sind die systemische Thrombolyse und Thrombektomie etablierte

Therapien. Bisher gibt es keine medikamentöse Therapie zur Funktionsverbesserung nach einem akuten ischä-