

Tab. 1. Immunsuppressive Vorbehandlung bei Studienbeginn in der CHAMPION-NMOSD (Behandlung mit Ravulizumab) und in der Placebo-Gruppe der PREVENT-Studie, die in CHAMPION-NMOSD als externer Komparator diente [3]

Immunsuppressive Therapie vor Studieneinschluss	CHAMPION-NMOSD (Ravulizumab) (n = 58)	PREVENT-Placebo-Gruppe (n = 47)	SMD
Azathioprin	13 (22,4%)	26 (55,3%)	-0,72
Ciclosporin/Tacrolimus	1 (1,7%)	3 (6,4%)	-0,24
Glucocorticoide	29 (50,0%)	30 (63,8%)	-0,28
Cyclophosphamid	0 (0%)	5 (10,6%)	
Intravenöse Immunglobuline	1 (1,7%)	2 (4,3%)	-0,15
Methotrexat	0 (0%)	5 (10,6%)	
Mitoxantron	1 (1,7%)	3 (6,4%)	-0,24
Mycophenolatmofetil	7 (12,1%)	15 (31,9%)	-0,49
Satralizumab	1 (1,7%)	0 (0%)	

SMD = Standardisierte mittlere Differenz

den letzten 24 Monaten berücksichtigt waren, aber nicht die Schwere und Lokalisation der vorherigen Schübe.

Eingeschränkte Möglichkeiten bei seltener Erkrankung

Prof. Dr. Ingo Kleiter, Marianne-Strauß-Klinik, Berg am Starnberger See, erklärte, was aus seiner Sicht bei CHAMPION-NMOSD zum Abweichen vom Goldstandard, der randomisiert kontrollierten Studie, geführt habe. Bei einer seltenen Erkrankung wie der NMOSD sei die Rekrutierung schwierig. Zu Studienbeginn sei zudem keine zugelassene Vergleichstherapie verfügbar und somit keine Head-to-Head-Studie möglich gewesen. Eine Placebo-Kontrolle sei wiederum aus ethischen Gesichtspunkten nicht vertretbar gewesen, da die positiven Ergebnisse aus PREVENT zur Wirksamkeit von Eculizumab bereits vorlagen. Trebts Kritik am Studiendesign von CHAMPION-NMOSD hielt Kleiter nur für teilweise berechtigt. Immerhin habe man ähnliche Einschlusskriterien und den gleichen primären Endpunkt verwendet wie in PREVENT und der höhere EDSS in PREVENT erkläre sich durch die höhere Anzahl an Myelitiden. Die Vermutung, dass Myelitiden mit einem erhöhten Schubrisiko einhergehen, habe sich aber nicht bewahrheitet. Auch die Schubrate in den letzten zwei Jahren habe offenbar nur ein geringes prädiktives Gewicht, sodass

die Einschlusskriterien entsprechend verbreitert werden könnten.

Sind Plattformstudien die Zukunft?

Grundsätzlich wäre laut Kleiter ein Studiendesign denkbar gewesen, das auf den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab abzielt, so wie es bereits in einer Studie zur paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie realisiert wurde [1]. Um eine ausreichende Power zu erreichen, hätte das aber 8600 Teilnehmende erfordert. „Für seltene Erkrankun-

gen brauchen wir neue, ‚pragmatische‘ Studiendesigns“, forderte Kleiter. Ein vielversprechender Ansatz seien Plattformstudien mit zufälliger Zuordnung der Teilnehmenden zu verschiedenen Therapien. Im Verlauf könnten Zwischenanalysen erfolgen und Behandlungsarme flexibel beendet oder neu hinzugefügt werden. Ein vorbildliches Beispiel dafür sei die Plattformstudie RECOVERY (Randomized evaluation of COVID-19 therapy), z. B. [4].

Quelle

Dr. med. Vivien Häußler, Hamburg, Prof. Dr. med. Corinna Trebst, Hannover, Prof. Dr. med. Ingo Kleiter, Berg am Starnberger See. DGN-Forum „Arena: Studien kritisch betrachtet“, 9. November 2023, 96. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Berlin (Online on demand auf www.dgnvirtualmeeting.org).

Literatur

1. Lee JW, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* 2019;133:530-9.
2. Pittock SJ, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:614-25.
3. Pittock SJ, et al. Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Neurol* 2023;93:1053-68.
4. RECOVERY Collaborative Group; Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.

Schubförmige multiple Sklerose

Patienten mit hoch aktivem Verlauf schon früh mit hoch aktiven Arzneimitteln schützen

Dr. Matthias Herrmann, Berlin

Die Schübe sind bei multipler Sklerose (MS) nur die Spitze des Eisbergs, denn die Erkrankung schreitet auch unabhängig von ihnen voran. Um so wichtiger ist es, Schüben und der mit ihnen einhergehenden Behinderungsprogression vorzubeugen. Anstelle der Eskalation sollte gegebenenfalls schon von Beginn an eine hoch aktive verlaufsmodifizierende Therapie mit Arzneimitteln wie Ofatumumab zum Einsatz kommen.

Wurde lange Zeit davon ausgegangen, dass in Deutschland rund 80 000 Menschen mit MS leben, wird

die Zahl der Erkrankten heute auf circa 280 000 geschätzt [3]. Bei schubförmiger MS tragen dabei zwei Prozesse maßgeb-

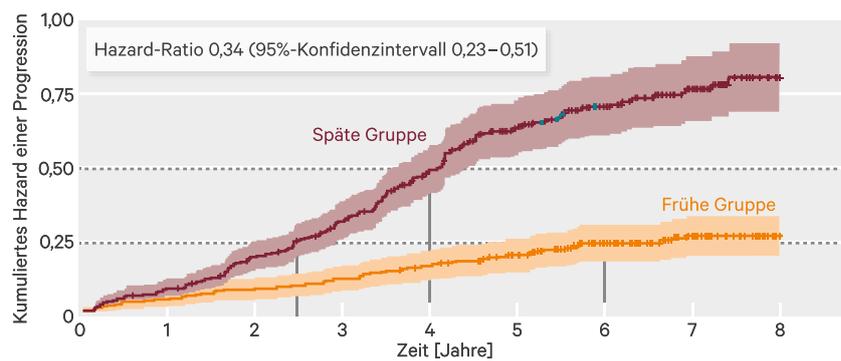
lich zur Behinderungsprogression bei: die schubassoziierte Verschlechterung (relapse-associated worsening [RAW]) und die schubunabhängige Progression (progress independent of relapse activity [PIRA]). PIRA kann schon in frühen Krankheitsphasen maßgeblich zur klinischen Verschlechterung beitragen und trotz verlaufsmodifizierender Therapien voranschreiten. Bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (CIS) oder früher MS ist PIRA nach Daten einer italienischen Kohortenstudie mit rund 60 % sogar der stärkere Treiber der Behinderungsprogression nach fünf Jahren als die RAW mit einem Beitrag von etwa 40 % [4].

Axonalen Schaden von Beginn an begrenzen

Der axonale Schaden tritt bei schubförmiger MS bereits in der frühen Krankheitsphase ein und korreliert mit der Entzündungsaktivität. Die verlaufsmodifizierenden Therapien sollten deshalb frühzeitig eingesetzt werden, um Patienten vor Schüben und Behinderungsprogression zu schützen. Bei Patienten mit einem wahrscheinlich hoch aktiven Verlauf ist der sofortige Einsatz eines Arzneimittels der Wirksamkeitskategorie 2 (Cladribin, Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod) oder 3 (Alemtuzumab, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab [Off-Label]) durch die S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS abgedeckt [3]. Verglichen mit dem Eskalationsansatz – beginnend mit einem Arzneimittel der Kategorie 1 (Dimethylfumarat/Diroximelfumarat, Glatiramerolide, Interferon beta, Teriflunomid) – kann der frühe Einsatz der hoch aktiven Therapien die Schubrate und die Wahrscheinlichkeit der Behinderungsprogression (Abb. 1; [2]) langfristig deutlich reduzieren.

Frühe Therapie mit Ofatumumab reduziert die Krankheitsaktivität

Für Ofatumumab (Kesimpta®) belegen Daten der offenen Langzeit-Extensionsstudie ALITHIOS den Nutzen der früh-



Patienten unter Risiko									
Späte Gruppe	253	251	248	242	233	209	145	90	48
Frühe Gruppe	213	213	213	213	211	198	141	101	48

Abb. 1. Kumulative Hazard einer bestätigten Behinderungsprogression bei Patienten mit frühem vs. spätem Beginn einer hoch aktiven MS-Therapie, gemessen ab Beginn der ersten krankheitsmodifizierenden Therapie. Schattierte Bereiche geben das 95%-Konfidenzintervall an (modifiziert nach [2])

zeitigen Behandlung mit dem Kategorie-3-Arzneimittel [1]. Vor Aufnahme in die Extensionsstudie hatten die 1367 eingeschlossenen Patienten mit schubförmiger MS im Rahmen der Phase-III-Studien ASCLEPIOS I/II Ofatumumab oder Teriflunomid erhalten. Verglichen mit dem späteren Wechsel von Teriflunomid auf Ofatumumab zeigten die schon früh mit Ofatumumab behandelten Patienten während der Kernstudien und der Extensionsstudie in der Magnetresonanztomographie (MRT) und klinisch eine geringere Krankheitsaktivität. Am stärksten profitierten therapienaive oder nur wenig vorbehandelte Patienten sowie jene im Alter von ≤ 40 Jahren.

Aufgrund der subkutanen Gabe eignet sich Ofatumumab gut für Patienten mit dem Wunsch nach Selbstständigkeit. Als B-Zell-depletierendes Arzneimittel reduziert der monoklonale Antikörper die Immunglobulin-G-Spiegel im Serum. Die verbleibenden B-Zellen reichen aber aus, um bei Impfungen eine ausreichende Immunantwort auszubilden. Bestätigte Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) wurden unter Ofatumumab bislang nicht beobachtet.

Fazit

Zeichnet sich bei Patienten mit schubförmiger MS ein hoch aktiver Verlauf ab, sollte schon initial ein Arzneimittel der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 zum Einsatz kommen. Der frühzeitige Einsatz von Ofatumumab kann die klinische und subklinische Krankheitsprogression langfristig reduzieren.

Quelle

Prof. Dr. Christoph Kleinschnitz, Essen, Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum, Fachpressegespräch „Frühstart in die Therapie der aktiven schubförmigen Multiplen Sklerose“, veranstaltet von Novartis, Berlin, 8. November 2023.

Literatur

1. Cohen JA, et al. Efficacy of early ofatumumab versus late-switch from teriflunomide: subgroup analysis of the ALITHIOS open-label extension study by prior disease-modifying therapy exposure and age. 38.ECTRIMS, Poster P1210, Amsterdam, 26. bis 28. Oktober 2022.
2. He A, et al. Timing of high efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:307–16.
3. Hemmer B, et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://dgn.org/leitlinien> (Zugriff am 23.11.2023).
4. Portaccio E, et al. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain* 2022;145:2796–805.