

## Multiple Sklerose: Krankheitsprogression effektiv adressieren

— Auch bei der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) ist die Progression der Behinderung nicht so sehr an die Schübe gekoppelt. „In dieser Beziehung müssen wir wohl umdenken“, stellte Prof. Dr. med. Martin Stangel, Leiter Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie, Medizinische Hochschule Hannover, während eines von Roche unterstützten Symposiums auf dem DGN-Kongress 2020 fest. Entsprechend mag sich auch die Therapie ändern. Mittel der Wahl ist dabei möglicherweise der CD20-Antikörper Ocrelizumab.

Ergebnisse verschiedener Studien, so Stangel, stellten das Paradigma einer an die Schubfrequenz gebundenen Behinderungsprogression infrage. So habe in einer Untersuchung zwar ein signifikanter Zusammenhang mit einer transienten Behinderung im ersten Krankheitsjahr bestätigt werden können, aber die langzeitige Zunahme der Behinderung habe keine Assoziation zu den

Schüben. Vielmehr könne von einer „stillen Progression“ gesprochen werden [Cree B et al. *Ann Neurol* 2019;85:653–66]. Ein Medikament, das insbesondere auch die Krankheitsprogression adressiert, ist der CD20-Antikörper Ocrelizumab (Ocrevus®). In den Studien OPERA I und II wurde seine Wirksamkeit an Patienten mit MS im Vergleich zu Interferon beta-1a s.c. untersucht, in der ORATORIO-Studie an Patienten mit primärer Progredienz versus Placebo. PD Dr. Markus Kowarik, Oberarzt an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen, stellte die Langzeitergebnisse dieser Zulassungsstudien vor. Zum einen konnte in OPERA I/II die Schubrate über 6,5 Jahre signifikant reduziert werden. Über den gleichen Zeitraum betrug die relative Risikoreduktion (RRR) für eine Progression 28%, eine ebenfalls signifikante Differenz ( $p=0,049$ ). Nimmt man den Bedarf einer Gehhilfe ( $EDSS \geq 6,0$ ) als Zielparame- ter, betrug die

RRR 46%, womit der Benefit noch größer ausfiel ( $p=0,004$ ) [Giovannoni G et al. *ACTRIMS/ECTRIMS 2020*; P0216].

In der ORATORIO-Studie, mit Patienten mit primär progredienter MS, konnte nach sieben Jahren die RRR einer Progression mit 31% beziffert werden, wobei allerdings ein Switch auf Verum nach ungefähr drei Jahren erlaubt war. Dass der Vorteil trotzdem noch nachweisbar war, zeige, „dass der frühe Einsatz von Ocrelizumab die Krankheitsprogression signifikant reduziert“, hob Kowarik hervor ( $p < 0,001$ ) [Wolinsky JS et al. *ACTRIMS/ ECTRIMS 2020*; P0237].

Bezüglich der Infektionsgefahr wurden, so der Neurologe, bei 18.218 Patientenjahren 367 schwere Infektionen berichtet, von denen 93,4% gänzlich ausheilten, bei 4,1% waren noch Residuen vorhanden und bei 3,8% wurde Ocrelizumab abgesetzt [Hauser SL et al., *ACTRIMS/ECTRIMS 2020*; P0389].

*Reimund Freye*

Satellitensymposium „Challenge accepted, Progression unterdrücken. Der Schlüssel in der modernen MS-Therapie“, virtueller DGN-Kongress 2020, 7.11.2020; Veranstalter: Roche

## Eine Frühtherapie zahlt sich bei MS aus

— Ozanimod ist ein neuer vielversprechender Ansatz für die Therapie der Multiplen Sklerose (MS). Die Substanz wirkt antiinflammatorisch, indem sie den Austritt der Lymphozyten aus den Lymphknoten hemmt. In Phase-III-Studien erwies sich Ozanimod bei Patienten mit einer schubförmigen MS hinsichtlich der jährlichen Schubrate und der Inzidenz neu aufgetretener Läsionen im MRT als dem Interferon überlegen. „Die Therapie der schubförmigen MS hat durch die Einführung einer Reihe von neuen immunmodulierenden Substanzen in den letzten Jahren große Fortschritte erfahren“, erläuterte Prof. Dr. Uta Meyding-Lamadé, Chefarztin der neurologischen Klinik im Krankenhaus Nordwest, Frankfurt/Main. Wichtig sei aber, dass die Therapie früh beginne. Ein frühzeitiger Einsatz der hocheffizienten Therapien könne den Krankheitsverlauf, genauer gesagt, die Konversion zu einer sekundär progredienten MS (SPMS), verzögern. „Ein Jahr nach Krankheitsbeginn behandelte Patienten zeigen einen günstigeren Verlauf als solche, bei denen erst drei

Jahre nach Diagnosestellung die Behandlung startet“. Auch werde nach einer Therapieunterbrechung die Behandlung oft zu spät wieder aufgenommen und ein rechtzeitiger Therapiewechsel erfolge nur bei wenigen Patienten. Ozanimod (Zeposia®) entfaltet eine spezifische agonistische Wirkung auf die S1P-Rezeptor-Subtypen 1 und 5. S1P interagiert mit den G-Protein-gekoppelten S1P-Rezeptoren, die verschiedene immunologische, kardiologische und neurologische Prozesse beeinflussen. „Im Unterschied zu Fingolimod, einem unspezifischen S1PR-Modulator, werden die S1PR3- und S1PR4-Rezeptor-Subtypen durch Ozanimod nicht beeinflusst“, so PD Dr. Mathias Buttman, Chefarzt der neurologischen Klinik im Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod wurde im Rahmen zweier Phase-III-Studien (SUNBEAM und RADIANCE) untersucht, und zwar im Vergleich zu Interferon beta 1a. In beiden Studien zeigte Ozanimod eine Überlegenheit hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Schubrate und der im

MRT nachweisbaren Hirnläsionen. So wurde in der SUNBEAM-Studie die jährliche Schubrate von 0,35 unter Interferon auf 0,18 unter 1 mg Ozanimod gesenkt. Auch zeigte sich eine signifikante Reduktion der Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen, nämlich um 48% [Comi G et al. *Lancet Neurol* 2019;18:1009–20]. Ähnlich sind die Ergebnisse der RADIANCE-Studie (Teil B). Nach einer zweijährigen Therapie betrug die jährliche Schubrate unter 1 mg Ozanimod 0,17 im Vergleich zu 0,28 unter Interferon. Die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen wurde mit 1 mg Ozanimod im Vergleich mit Interferon um 42% gesenkt. In dieser Studie wurde unter Ozanimod auch ein im Vergleich mit Interferon geringerer Verlust an Hirnvolumen, ein mit der Progredienz der MS-Erkrankung assoziierter Parameter, nachgewiesen [Cohen JA et al. *Lancet Neurol* 2019;18:1021–33].

*Dr. Peter Stiefelhagen*

Symposium: „Ändert sich die Zugrichtung? Der frühe MS-Patient zwischen individualisierter Therapie und digitaler Kommunikation“, virtueller DGN-Kongress, 4.11.2020; Veranstalter: Celgene/Bristol-Myers Squibb