Natalizumab versus Fingolimod

Was wirkt nach Therapieversagen besser?

Fragestellung: Ist bei Versagen einer First-line-Therapie bei schubförmiger Multipler Sklerose (MS) eine Umstellung auf Natalizumab oder Fingolimod effektiver?

Hintergrund: Natalizumab und Fingolimod sind in Deutschland zur Therapie (hoch)aktiver Verlaufsformen sowie bei Versagen einer First-line-Therapie zugelassen. Ein direkter Wirksamkeitsvergleich beider Substanzen steht aus und es ist unwahrscheinlich, dass hierzu eine randomisierte klinische Studie durchgeführt wird.

Patienten und Methodik: Die Autoren haben anhand von Daten in MSBase, einer internationalen elektronischen Datenbank mit Teilcharakteristika eines Beobachtungsregisters, diese Frage adressiert. Analysiert wurden Patienten, bei denen eine Therapieumstellung von einem Interferonpräparat oder Glatirameracetat auf Natalizumab oder

Fingolimod aufgrund nachgewiesener Krankheitsaktivität erfolgte (560 mit Natalizumab sowie 232 mit Fingolimod behandelte Patienten). Der mittlere Follow-up nach Therapiewechsel betrug

Kalincik T, Horakova D, Spelman T et al. Switch to natalizumab vs fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. Accepted Article. Ann Neurol. doi: 10.1002/ana.24339

zwölf Monate. Zur Korrektur von Imbalancen hinsichtlich relevanter Baseline Charakteristika wurde eine paarweise Analyse von Patienten aus beiden Gruppen durch Errechnung eines sogenannten propensity scores durchgeführt.

Ergebnisse: Der Anteil schubfreier Patienten war unter Natalizumab signifikant höher (Hazard Ratio [HR] 1,5; $p = 0,02$) als unter Fingolimod und das kumulative Schubrisiko war unter Natalizumab signifikant niedriger (HR 0,6; $p = 0,002$). Die jährliche Schubrate war nach Therapieumstellung in beiden Gruppen deutlich reduziert, der Wechsel auf Natalizumab war im Vergleich zu Fingolimod aber mit einer ausgeprägteren Reduktion assoziiert (Natalizumab: Reduktion von 1,5 auf 0,2, Fingolimod: Reduktion von 1,3 auf 0,4; $p = 0,002$). Kein Unterschied fand sich bei der EDSS-Progression beziehungsweise in den EDSS-Werten im Verlauf. Unter Natalizumab war der Anteil an Patienten mit EDSS-Regression nach sechs Monaten jedoch signifikant höher.

Schlussfolgerungen: Eine Umstellung auf Natalizumab war in dieser nicht kontrollierten, retrospektiven „Real-World“-Beobachtungserhebung effektiver als ein Wechsel auf Fingolimod, insbesondere in Bezug auf die Schubratenreduktion und den Anteil an Patienten mit Verbesserung des EDSS über sechs Monate, nicht jedoch im Hinblick auf die EDSS-Progression.

– **Kommentar** von Luisa Klotz und Heinz Wiendl, Münster

„Real-World“-Daten – praxisrelevant, aber mit Vorsicht zu interpretieren

Die Komplexität der Behandlungsmöglichkeiten in der Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) macht es unmöglich, auf verschiedene Fragen hoch evidenzbasierte Antworten aus kontrollierten Studien zu finden. Die Autoren haben hier einen sinnvollen und pragmatischen Ansatz gewählt, um die klinisch hochrelevante Frage nach dem „Wirksamkeitsvergleich“ von Natalizumab und Fingolimod nach Versagen einer Erstlinientherapie zu beantworten, und zwar durch Kombination einer systematischen Auswertung von Daten aus einer großen, registerartigen internationalen Datenbank (MSBase) und einer statistischen Methode mit bestmöglicher Kontrolle eines Ungleichgewichts der Baseline Charakteristika der beiden Vergleichsgruppen (propensity score). Die Umstellung führt sowohl für Fingolimod als auch Natalizumab zu einer klaren Reduktion der Schubrate, im Vergleich aber ist Natalizumab für das Ausmaß der Schubratenreduktion Fingolimod überlegen.

Die Aussage der Studie ist praktisch hilfreich, allerdings gibt es eine Reihe von klaren Schwächen zu benennen: i) die Zahl der tatsächlich in die Analyse eingeschlossenen Patienten ist letztlich recht klein und erinnert eher an Fallzahlen aus Phase-II-Studien; ii) ein mittlerer Follow-up von lediglich zwölf Monaten ist sicherlich zu kurz, um valide Aussagen zum Wirksamkeitsvergleich treffen zu können; iii) es handelt sich eben um eine nicht Quelldaten-kontrollierte Datenerhebung, die re-

trospektiv ausgewertet wurde (und damit einer hohen Unschärfe unterliegt, insbesondere was Definitionsaspekte von Schüben oder auch quantitative Scores wie den EDSS betrifft).

Auch wenn es sich hier um einen gelungenen Ansatz zur Beantwortung einer klinisch hoch relevanten Fragestellung handelt, müssen die weit reichenden und letztlich nicht differenziert genug dargestellten Schlussfolgerungen der Autoren auch kritisch betrachtet werden (und reichen vom Evidenzniveau daher auch nicht für eine klare Empfehlung aus). Eine erneute Auswertung zu einem späteren Zeitpunkt unter Einschluss größerer Patientenzahlen und eines längeren Follow-ups darf mit Spannung erwartet werden.

PD Dr. med. Luisa Klotz, Münster

Leitung der Studienambulanz Neurologie, Leitung der AG experimentelle und translationale Immunmodulation, Klinik für allgemeine Neurologie, Uniklinik Münster
E-Mail: luisa.klotz@ukmuenster.de