

Multiple Sklerose

Ein hochaktiver MS-Verlauf erfordert eine hocheffektive Therapie

Ofatumumab gehört zu den stärker wirkenden Substanzen in der Behandlung der Multiplen Sklerose (MS). Ergebnisse der Langzeitstudie ALITHIOS verdeutlichen, dass auch für den Einsatz des Antikörpers gilt: je früher, desto effektiver.

Menschen mit Multipler Sklerose und großer Wahrscheinlichkeit für einen hochaktiven Verlauf sollten von Anfang an hochwirksam behandelt werden – so empfiehlt es inzwischen auch die aktualisierte Leitlinie [S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“. AMWF-Registernummer: 030/050]. „Die Krankheit schreitet schon im jungen Alter schubunabhängig voran“, kommentierte Dr. Daniela Rau, niedergelassene Neurologin aus Ulm, diese Entwicklung auf einer Veranstaltung von Novartis. Wer früh auf hocheffiziente Substanzen setze, könne Schubrate und Behinderungsprogression seiner Patientinnen und Patienten reduzieren, so die Expertin.

Die schubförmige MS (relapsing multiple sclerosis, RMS) kann unter anderem mit Ofatumumab (Kesimpta®) verlaufsmodifizierend behandelt werden. Der Anti-CD20-Antikörper verzögerte im Vergleich zu Teriflunomid die schubunabhängige Progression um 56 % in den zwei Zulassungsstudien ASCLEPIOS I und II [Gärtner J et al. *Mult Scler.* 2022;28(10):1562-75]. In der offenen Langzeitstudie ALITHIOS wurden nun insgesamt knapp 2.000 Teilnehmende aus ASCLEPIOS I/II sowie zwei weiteren Phase-II-Studien über dreieinhalb Jahre beobachtet. Über 90 % wiesen im vierten Jahr keine Krankheitsaktivität [Hauser SL et al. ePoster LB62, EAN 2020] sowie eine statistisch signifikant reduzierte relative Behinderungsprogression auf [Hauser SL et al. *N Engl J Med.* 2020;383:546-57]. Die Effekte waren insbesondere bei denjenigen groß, die von Anfang an auf Ofatumumab eingestellt wurden. Wechselten Personen im Verlauf von Teriflunomid auf den Antikörper, sank die Progression zwar ebenfalls, aber

nicht genauso stark. „Vor allem Therapie-naive profitieren von der Substanz“, fasste Prof. Dr. Martin Berghoff, neurologischer Oberarzt an der Universitätsklinik Gießen, die Ergebnisse zusammen. Das Sicherheitsprofil blieb auch nach dreieinhalb Jahren unverändert: Es traten weder opportunistische Infektionen noch eine progrediente multifokale Leukenzephalopathie (PML) auf; das IgG-Niveau blieb stabil [Hauser SL et al. *Mult Scler.* 2022;28(10):1576-90].

Ofatumumab wird subkutan durch die Behandelnden oder MS-Erkrankten selbst verabreicht. Wichtig sei es, so Rau, auf die reversible febrile Reaktion zu Beginn der Therapie hinzuweisen. Wechsle der Patient oder die Patientin auf den Antikörper, sollten das PML-Risiko evaluiert und das Auswaschfenster der zuvor eingenommenen Substanz beachtet werden. Eine Schwangerschaft sollte vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden; bei hochaktiver MS können Behandelnde laut Leitlinie unter Risiko-Nutzen-Abwägung Ofatumumab in der Schwangerschaft weitergeben. *Pamela Burandt*

Digitales Pressegespräch „AAN-Update Ofatumumab – von der Forschung in die Praxis“, 3.5.2023, Novartis Virtual Campus; Veranstalter: Novartis

NMOSD-Therapie

Breit wirksame Immunmodulation mit CD19-Antikörper

Die Diagnose einer Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) stellt Neurologinnen und Neurologen oft vor große Herausforderungen. Dies liege auch daran, dass bei einem NMOSD-Verdacht häufig ein ELISA-Test auf Antikörper gegen Aquaporin 4 (AQP4) verwendet werde, erläuterte Prof. Bruce Cree, Klinischer Direktor des MS-Zentrums an der Universität in San Francisco. Der Test habe allerdings nur eine geringe Sensitivität und Spezifität und führe bei einem negativen Ergebnis dazu, dass NMOSD-Betroffenen häufig eine MS attestiert und eine falsche Therapie verabreicht werde, unterstrich Cree auf einer Veranstaltung von Horizon Therapeutics während des

EAN-Kongresses in Budapest. Der Neurologe plädierte dafür, auf den ELISA-Test ganz zu verzichten – zugunsten des Goldstandards, eines zellbasierten AQP4-Assays. Generell sollten möglichst alle Personen mit einer Optikusneuritis und einer Myelitis einen solchen AQP4-Test erhalten, um rasch zur richtigen Diagnose zu gelangen.

In der Therapie sieht Cree ein neues Zeitalter für NMOSD-Kranke – heute stehen drei hochwirksame Ansätze zur Verfügung: die Komplementhemmung, die Blockade von Interleukin 6 sowie die B-Zell-Depletion über den CD19-Antikörper Inebilizumab (Uplizna®). Für Inebilizumab spreche, dass die B-Zell-De-

pletion nachhaltig das Immunsystem moduliere: CD19 befindet sich auf einer großen Bandbreite von B-Zellen, darunter auch Pro-B-Zellen, Plasmablasten und Plasmazellen – Letztere produzieren die schädlichen AQP4-Antikörper. Solche Zellen werden von CD20-Antikörpern, wie sie in der MS-Therapie häufig benutzt werden, jedoch nicht angegriffen. Mit dem CD19-Antikörper sei daher von einer breiten und tiefen Wirksamkeit auszugehen. Diese führe auch dazu, dass die Arznei nur alle sechs Monate verabreicht werden müsse – für die Betroffenen ein wichtiges Kriterium.

Die Wirksamkeit von Inebilizumab konnte in der Phase-III-Studie N-Momentum mit 230 Teilnehmenden aus 24 Ländern belegt werden [Creé BAC et al. *Lancet.* 2019; 394:1352-63]: 89 % der NMOSD-Kranken unter Inebilizumab, aber nur 58 % mit Placebo blieben in der 28-wöchigen randomisiert-kontrollierten Phase ohne neue Schübe; Personen,