

b

N°4
AUG
23

rain / *Special*^{MAG}

REPRINT

○

Hirnatrophie bei Multipler Sklerose (MS)

**Frühe Therapie mit
Ozanimod (Zeposia®)
vermindert
kognitiven Abbau**

Hirnatrophie bei Multipler Sklerose (MS)

Frühe Therapie mit Ozanimod (Zeposia®) vermindert kognitiven Abbau

● Die Gehirnatrophie, die bei vielen MS-Betroffenen auftritt, führt nicht selten zu kognitiven Störungen¹. Diese behindern die Patient:innen im Alltag und schränken die Lebensqualität stark ein^{2,3}. Am diesjährigen EAN-Kongress befassten sich zwei internationale Expertinnen mit den unterschiedlichen Aspekten der Hirnatrophie – und damit, wie sich diese verringern lässt. Zudem wurden am Kongress auch Poster mit neuen Sicherheitsdaten zur Ozanimod-Therapie über sechs Jahre vorgestellt^{4,5}.

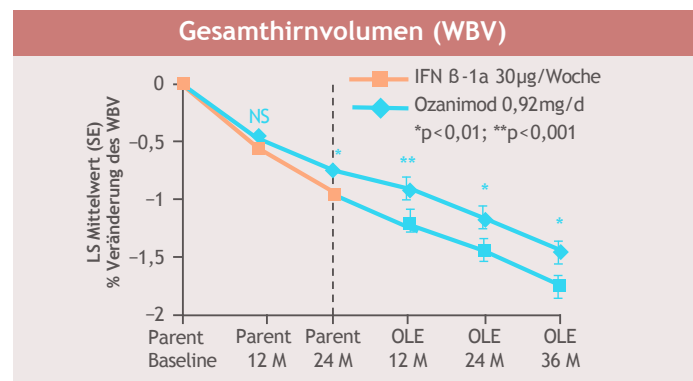
«Kognitive Störungen treten bei MS oft schon im Frühstadium der Krankheit auf», sagte Dr. Maria Rocca, Leiterin *Neuroimaging of CNS White Matter Unit*, Institut für experimentelle Neurologie, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano (Italien). «Im ersten Jahr nach der Diagnose liegen bereits bei 50% der Patient:innen milde Beeinträchtigungen der Kognition vor.»^{6,7} Insgesamt leiden bis zu 70% aller MS-Betroffenen unter kognitiven Einschränkungen; diese können auch unabhängig von physischen Behinderungen vorhanden sein^{6,8}. Die Hirnatrophie verläuft bei MS-Patient:innen rascher als bei gesunden Erwachsenen, und zwar während des gesamten Krankheitsverlaufs; der Verlust von Gehirnvolumen ist während der ersten fünf Jahre nach der MS-Diagnose am grössten^{6,9}.

Auswirkungen der Hirnatrophie

Stärkere kognitive Einschränkungen bei der Diagnose einer schubförmig-remittierenden MS (RRMS) sind mit einer raschen Krankheitsprogression assoziiert¹⁰. Für MS-Patient:innen ist die Hirnatrophie eine der bedeutendsten Sorgen. Vielen ist es wichtiger, dass sich durch die Behandlung die Hirnatrophie verlangsamt, als dass beispielsweise das Schubrisiko stärker reduziert wird¹¹.

Eine Hirnatrophie ist signifikant mit dem Verlust von kognitiven Fähigkeiten assoziiert, was sich mit verschiedenen kognitiven Tests nachweisen lässt¹. Die kognitive Dysfunktion hat negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Personen, unabhängig von deren physischen Behinderungen². So beeinträchtigen kognitive Störungen etwa die Exekutivfunktionen und die Verarbeitungsgeschwindigkeit, was alltägliche Tätigkeiten wie Kochen, Rechnungen bezahlen oder Medikamentenmanagement erschwert³. MS-Patient:innen mit kognitiven Dysfunktionen sind häufiger arbeitslos, arbeiten weniger Stunden pro Woche und sind häufiger krankgeschrieben als Patient:innen ohne kognitive Störungen^{2,12}.

[BOX] **Geringere Abnahme des Gehirnvolumens (WBV) unter Therapie mit Ozanimod¹⁸**



LS: least squares; M: Monat; NS: nicht signifikant ($p \geq 0,05$); OLE: open-label extension; SE: Standardabweichung

Eine frühe Behandlung der MS verlangsamt nicht nur die Krankheitsprogression, sondern reduziert auch die Hirnatrophie und verbessert den kognitiven Outcome^{13,14}. Wenn krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) schon früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden, hat dies auch ökonomisch positive Auswirkungen: Bei den Patient:innen mit früher Therapie werden geringere Krankheitskosten (direkt und indirekt) nachgewiesen, und Patient:innen mit hochwirksamer DMT zeigen eine höhere Arbeitsfähigkeit und -produktivität als Patient:innen mit Plattformtherapie^{15,16}.

Fazit von Dr. Rocca

- Eine Hirnatrophie tritt bereits zu Beginn der MS-Erkrankung auf und nimmt im Verlauf immer mehr zu.
- Die Patient:innen sind sehr besorgt über den Verlust des Hirnvolumens – dies sollten behandelnde Ärzt:innen bei ihren Behandlungsentscheidungen berücksichtigen.
- Eine kognitive Dysfunktion hat negative Auswirkungen auf die Arbeitsfähigkeit, die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Lebensqualität. Eine frühzeitige DMT kann diese Auswirkungen verringern.

Therapie mit Ozanimod und Hirnatrophie

Über die Behandlung der RRMS mit dem S1P-Rezeptormodulator Ozanimod (Zeposia®) und dessen Auswirkungen auf die Hirnatrophie sprach Prof. Matilde Inglese, MD, PhD, Icahn School of Medicine, Mount Sinai, New York (USA). Klinische Studien zeigen, dass eine Therapie mit Ozanimod (0,92 mg/d) im Vergleich zur Therapie mit Interferon-beta-1a (30 µg/Woche) die jährliche Schubrate (ARR) sowie die Läsionen im MRI reduziert und die meisten Patient:innen unter Behandlung mit Ozanimod schubfrei bleiben^{17–19}. Insgesamt wird die Therapie auch langfristig gut vertragen²⁰. Die Therapie mit Ozanimod geht mit einer geringeren Abnahme des Gesamthirn- und des Thalamusvolumens einher – dies ist bedeutend, weil Thalamus- und Gesamthirnvolumen am stärksten mit der Kognition assoziiert sind [BOX]^{17,18,21}. Ein geringerer Verlust an Hirnvolumen ist zudem mit klinisch bedeutsamen Verbesserungen im *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) korreliert²².

In der aktuell laufenden, multizentrischen, einarmigen Phase-IIIb-Studie ENLIGHTEN (NCT04140305) wird der Zusammenhang zwischen Hirnatrophie, Kognition und Ozanimod-Therapie bei Patient:innen mit RRMS weiter untersucht. Die Baseline-Daten wurden im Februar 2023 vorgestellt. Bei 19,4% der Teilnehmenden (n=129) war bei Studienbeginn die Verarbeitungsgeschwindigkeit beeinträchtigt²³. Ein höheres Hirnvolumen bei Studienbeginn schien mit einer besseren Kognition assoziiert zu sein²³.

Fazit von Prof. Inglese

- Es ist wichtig, das Hirnvolumen schon zu einem frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf durch den Einsatz einer DMT zu erhalten, um den kognitiven Abbau zu verhindern, die Lebensqualität zu erhalten und die ökonomischen Folgekosten zu senken.
- In klinischen Studien, inklusive der DAYBREAK-Studie (*open label extension*, OLE), ging die Therapie mit Ozanimod 0,92 mg/d mit einer niedrigen ARR sowie einer nachhaltigen Verringerung von Läsionen im MRI einher. Die Mehrheit der Studienteilnehmenden blieb schubfrei.
- In Phase-III-Studien war eine frühe Behandlung mit Ozanimod mit einem geringeren Hirnvolumenverlust und klinisch bedeutsamen Verbesserungen des SDMT assoziiert (im Vergleich zur Interferon-Therapie).

Neue Sicherheitsdaten zu Ozanimod

Nebenwirkungen über die Zeit: In den klinischen Phase-III- und DAYBREAK-Studien mit Ozanimod werden mögliche Nebenwirkungen (TEAE) erfasst, und eine neue Analyse zeigt nun den Verlauf der TEAE über die Behandlungszeit^{5,7-19}. Die Inzidenzraten für TEAE gesamt, Infektionen gesamt, hepatische und kardiale TEAE sowie opportunistische Infektionen nahmen ab und blieben bei Teilnehmenden, die kontinuierlich Ozanimod einnahmen (n=762), über die Zeit stabil⁵. Die Resultate bestätigen das etablierte Sicherheitsprofil einer Therapie mit Ozanimod bei MS-Patient:innen⁵.

Hepatische Nebenwirkungen: In der laufenden DAYBREAK-OLE-Studie, in der rund 2500 Personen während bis zu sechs Jahren Ozanimod erhalten, werden die Leberenzyme der Teilnehmenden regelmässig kontrolliert und hepatische Nebenwirkungen dokumentiert²¹. Eine Analyse dieser Daten zeigt, dass bei weniger als 1% aller Teilnehmenden bestätigte Erhöhungen der ALT-Werte über das Dreifache der Norm auftreten²⁴. Auch Erhöhungen der AST- und Bilirubinwerte sind selten und gehen bei fortgesetzter Therapie oft zurück. Hepatobiliäre Nebenwirkungen kommen ebenfalls selten vor (<0,5%). Es gab keine Fälle von schweren medikamenteninduzierten Leberschäden²⁴. ○

Bibliografie

- Vollmer T, et al.: Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. *Neurol Sci* 2016; 37: 165–179.
- Campbell J, et al.: Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J* 2017; 93: 143–147.
- Kalmar JH, et al.: The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychol* 2008; 22: 442–449.

⁴ Fachinformation Zeposia®, swissmedicinfo.ch (Stand: Mai 2023).

⁵ Selmaj KW, et al.: Safety patterns with ozanimod during phase 3 and open-label extension trials in patients with relapsing multiple sclerosis. EAN July 2023, Presentation EPR 299.

⁶ Giovannoni G, et al.: Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9(Suppl. 1): S5–S48.

⁷ Kister I, et al.: Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care* 2013; 15: 146–158.

⁸ Chiaravalloti ND, DeLuca J: Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139–1151.

⁹ Andorra M, et al.: Assessing Biological and Methodological Aspects of Brain Volume Loss in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1246–1255.

¹⁰ Moccia M, et al.: Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler* 2016; 22: 659–667.

¹¹ Tencer T, et al.: Brain Volume Loss and Risk of Infection Are Important Treatment Attributes Among RRMS Patients in the UK: Findings from a Discrete Choice Experiment. *Value Health* 2020; 23(Suppl. 2): S639–S640 (Abs PND95).

¹² Kobelt G, et al.: The effect of self-assessed fatigue and subjective cognitive impairment on work capacity: The case of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019; 25: 740–749.

¹³ Edan G, et al.: Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1183–1189.

¹⁴ Penner IK, et al.: Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1466–1471.

¹⁵ Chen J, et al.: Effects of multiple sclerosis disease-modifying therapies on employment measures using patient-reported data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 1200–1207.

¹⁶ Tinelli M, et al.: Using IMPRESS to guide policy change in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 1251–1255.

¹⁷ Comi G, et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(11): 1009–1020.

¹⁸ Cohen JA, et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1021–1033.

¹⁹ Cree BAC, et al.: Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Up to 5 years of follow-up in the DAYBREAK open-label extension trial. *Mult Scler* 2022; 28: 1944–1962.

²⁰ Selmaj KW, et al.: Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: interim analysis of the DAYBREAK open-label extension study. ECTRIMS, October 2022, Abs P334.

²¹ Arnold D, et al.: Whole Brain, Cortical Gray Matter, and Thalamic Volume Changes During 3 to 5 Years of Ozanimod in Relapsing MS. *Eur J Neurol* 2021; 28(Suppl. 1): 122.

²² DeLuca J, et al.: Effect of Ozanimod on Symbol Digit Modalities Test Performance in Relapsing MS. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 48: 102673.

²³ Zivadinov R, et al.: Relationship between Baseline Cognitive Performance and Brain Volume Outcomes in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis in Enlighten: Phase 3b Study of Ozanimod. CMSC Annual Meeting, May 2023, IMG03.

²⁴ Selmaj KW, et al.: Update on hepatic safety of ozanimod in relapsing multiple sclerosis in the DAYBREAK open-label extension trial. EAN July 2023, Presentation EPR 300.

Literatur auf Anfrage bei Bristol Myers Squibb SA erhältlich.

Impressum

Dieser Beitrag entstand mit finanzieller Unterstützung von Bristol Myers Squibb SA.

Berichterstattung und Redaktion: Dr. med. Eva Ebnöther

Quelle: 3-day satellite session «Brain Atrophy and Cognitive Impairment in MS: A Call to Action», EAN-Kongress 2023, Budapest/virtuell, 1.–4. Juli 2023.

Zeposia® Kurzfachinformation siehe Inserat

2084-CH-2300035, 08.2023

© medEdition Verlag GmbH, Hirzel 2023

IN DER ERSTEN LINIE BEI RRMS

ZEPOSIA
1x täglich | ozanimod

SCHÜTZEN, BEVOR ES ZU SPÄT IST

SMART
~~HIT HARD~~ AND EARLY MIT ZEPOSIA®

Starke Wirksamkeit bei traditionellen Endpunkten sowie bei Hirnatrophie und Kognition^{1,2}

Gute Langzeitdaten zu Verträglichkeit und Sicherheit^{3,4}

Einfache Anwendung mit leichtem Start*, 1 Kapsel täglich³



**NEUE
LANGZEITDATEN
ENTDECKEN!**

FDO = first-dose observation (Überwachung nach Erstgabe), RRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose

* Überwachung nach Erstgabe (FDO) nur bei Patient:innen mit vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren.³

Referenzen: 1. Comi G et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1009–1020. 2. Cohen JA et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1021–1033. 3. Fachinformation ZEPOSIA®, www.swissmedicinfo.ch, Stand Mai 2023. 4. Selmaj KW et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: interim analysis of the DAYBREAK open-label extension study. *ECTRIMS 2022 Oct, Amsterdam, Poster P334.*

Literatur auf Anfrage.

Gekürzte Fachinformation Zeposia® (Ozanimod) ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen siehe Fachinformation Zeposia® auf www.swissmedicinfo.ch. **I: Multiple Sklerose (MS):** Indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender MS. **Colitis Ulcerosa (CU):** Indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die entweder auf konventionelle Therapien oder die Behandlung mit einem Biologikum ungenügend angesprochen haben, nicht mehr ansprechen oder die Therapie nicht tolerierten. **D:** Hartkapseln 0.23/0.46/0.92 mg oral einmal täglich. Dosisstratifikationschema: Tag 1–4: 0.23 mg; Tag 5–7: 0.46 mg; ab Tag 8: 0.92 mg. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Wirk-/Hilfsstoffe; Behandlung nicht beginnen bei Patienten, die in den letzten 6 Monaten folgende Erkrankungen hatten: Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher Hospitalisierung, Herzinsuffizienz Klasse III/IV, anamnestisch bekannter oder aktuell vorliegender atrioventrikulärer (AV) Block zweiten Grades (Typ II), AV-Block dritten Grades, sinuatrialer Block, Sinusknotensyndrom (ohne funktionstüchtigen Herzschrittmacher); schwere unbehandelte Schlafapnoe; immundefizienter Zustand; erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen; schwere aktive oder aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose); aktive maligne Erkrankung; schwere Leberinsuffizienz; bestehendes Makulaödem; Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. **WH/VM:** Vor Therapieeinleitung: kardiale Untersuchung (EKG), Leberfunktionstest, BB, ophthalmologische Untersuchung bei Diabetes mellitus, Uveitis oder Netzhauterkrankung in der Vorgeschichte, Untersuchung der Lungenfunktion bei Patienten mit schweren Lungenerkrankungen, Begleitmedikationen prüfen. Während der ersten Zeposia® Gabe kann es zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz kommen; bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen ist eine Überwachung bei der ersten Gabe empfohlen. Erhöhungen von Aminotransferasen sind möglich und werden regelmässig überwacht. Zeposia® hat eine immunsuppressive Wirkung, die Patienten für ein Infektionsrisiko prädisponiert. Da potentielles Risiko für maligne Hautveränderungen, auf Sonnenschutz achten, keine gleichzeitige Phototherapie (UVB, PUVA Photochemotherapie), grosses BB, Leberfunktion, Blutdruck während der Behandlung regelmässig testen. Bei bestätigter Gesamtlymphozytenzahl < 0.2 × 10⁹/l oder bei bestätigtem Makulaödem Behandlung unterbrechen. Impfung gegen VZV ohne dokumentierte Immunität ≥ 1 Monat vor Beginn empfohlen. **UW:** Sehr häufig (≥ 10 %): Nasopharyngitis, Lymphopenie. Häufig (≥ 1 %, < 10 %): Pharyngitis, virale Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion, Herpes Zoster, Herpes simplex, Kopfschmerzen, Lungenfunktionstest abnormal, Bradykardie, Hypertonie, orthostatische Hypotension, ALT, GGT und Bilirubin erhöht, periphere Ödeme. **P:** Zeposia® Starterpackung: 7 Hartkapseln (4 × 0.23 mg, 3 × 0.46 mg); Zeposia® 0.92 mg: 28 Hartkapseln. Abgabekategorie B. Vollständige Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. Bristol Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen.

Stand der Information: Mai 2023.

Weitere Informationen unter
www.zeposia.ch