

Natalizumab, Alemtuzumab und Co.

Monoklonale Antikörper gegen MS

Antikörper, mit deren Hilfe man mehr oder minder zielsicher bestimmte Zellpopulationen im Organismus vernichten oder ihre Aktivität beeinflussen kann, gewinnen auch in der Neurologie an Bedeutung. Am EFNS in Florenz gaben Alasdair Coles, Bernhard Hemmer und Per Soelberg Sørensen einen Überblick zu Nutzen und Risiken verschiedener Antikörper bei multipler Sklerose.

Als einziger Antikörper in der MS-Therapie ist bis jetzt Natalizumab (Tysabri®) zugelassen. Die FDA erteilte vor fünf Jahren erstmals die Zulassung, aber nur drei Monate später wurde Natalizumab wieder vom Markt genommen. Grund für den Rückzug waren 3 Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei MS-Patienten mit Natalizumab. 2 der Patienten starben, 1 erlitt bleibende Behinderungen. Nach einer Neubewertung der Sicherheit erteilte die FDA dem Medikament jedoch 2006 erneut die Zulassung, weil der grosse therapeutische Gewinn die Risiken rechtfertige. In der Schweiz ist Natalizumab seit Mai 2007 für MS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Interferon-beta-Behandlung sowie bei rasch fortschreitender schubförmig remittierender MS zugelassen.

Nutzen bedeutender als Risiko?

In der Tat waren die mit Natalizumab in der Zulassungsstudie erzielten Erfolge beeindruckend. In diese Studie wurden 942 Patienten mit schubförmiger MS aufgenommen, bei denen die MS-Diagnose im Mittel zwei Jahre zuvor gestellt worden war und die ersten Symptomen fünf bis sechs Jahre zurücklagen. Nur 10 Prozent dieser Patienten hatten zuvor eine andere immunmodulierende MS-Therapie erhalten (Interferone oder Glatirameracetat). Die Patienten waren im Durchschnitt 35 Jahre alt (\pm 8 Jahre), und die durchschnittliche Schubrate im Jahr vor der Studie lag bei 1,5. Etwa jeder zweite Patient hatte drei oder mehr Schübe in den drei Jahren vor der Studie erlitten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu Natalizumab (1 x 300 mg i.v. alle vier Wochen) oder Plazebo randomisiert. Die Studie dauerte gut zwei Jahre (120 Wochen).

In den zwei Studienjahren hatten 33 Prozent der Natalizumab- und 59 Prozent der Plazebopatienten erneut einen MS-Schub erlitten. Die rechnerische jährliche Schubrate betrug mit Natalizumab 0,23 gegenüber 0,73 mit

Plazebo, was einer Reduktion um 68 Prozent entspricht. Das Risiko einer Behinderungsprogression innert zwei Jahren war mit Natalizumab geringer als mit Plazebo (17 vs. 29%). Auch in den bildgebenden Verfahren zeigten sich deutliche Unterschiede zugunsten des Natalizumab. So lag das durchschnittliche Volumen der gadoliniumaufnehmenden Läsionen mit 32 mm³ bei den Natalizumabpatienten deutlich unter dem Wert der Plazebopatienten mit 192 mm³. Die Anzahl neuer oder wachsender T2-Läsionen betrug 1,9 mit Natalizumab gegenüber 11 mit Plazebo.

Auf der anderen Seite sind bis 19. August 2009 insgesamt 16 PML-Fälle bei MS-Patienten mit Natalizumab bekannt geworden, 3 davon in klinischen Studien (3 von 3000 Patienten) und 13 Fälle nach der Markteinführung (ca. 40 000 Patienten). Man geht darum mittlerweile davon aus, dass die aus den Studien bekannte PML-Inzidenz von 1:1000 eher zu hoch gegriffen sein dürfte und eine Inzidenz von 3:10 000 Patienten nach zwei oder mehr Jahren Natalizumab wohl realistischer ist (1).

Professor Per Soelberg Sørensen vom dänischen MS-Forschungszentrum am Rigshospitalet der Universität Kopenhagen, der kurzfristig für seinen niederländischen Kollegen Professor Chris H. Polman eingesprungen war, zeigte sich davon überzeugt, dass die Natalizumab-Vorteile für MS-Patienten höher zu bewerten seien als die Risiken. Er gab zu



Per Soelberg Sørensen



Bernhard Hemmer



Alasdair Coles

bedenken, dass auch andere Antikörpertherapien mit einem PML-Risiko behaftet seien.

So fanden sich von 1997 bis 2008 in einer vom US-amerikanischen National Cancer Institute finanzierten Recherche 57 PML-Fälle bei Patienten, die Rituximab (MabThera®) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Medikamenten erhalten hatten (2); im Einzelnen waren es 52 Leukämiepatienten, 2 Patienten mit SLE und je 1 Patient mit rheumatoider Arthritis, idiopathischer autoimmuner Panzytopenie und Immun-Thrombozytopenie. Während man für SLE eine Rituximab-assoziierte PML-Inzidenz von 1:8000 errechnet hat, ist es wegen unvollständiger Daten nicht möglich, eine solche Inzidenzschätzung für andere Erkrankungen mit Rituximab-Therapie zu erstellen. Auch geben die Autoren dieser Recherche zu bedenken, dass PML bei Patienten mit Leukämien oder Autoimmunerkrankungen auch ohne Rituximab vorkomme, während bis heute noch kein einziger Fall von PML bei einem MS-Patienten ohne Natalizumab bekannt sei. Für Per Soelberg Sørensen ist die «Rituximab-PML» trotzdem ein wichtiges Argument dafür, dass Natalizumab zu Unrecht wegen des PML-Risikos kritisiert werde. Seine persönliche Untergrenze, ab der ein PML-Risiko nicht mehr zu verantworten sei, bezifferte der dänische Neurologe auf 1:200, mithin eine Grössenordnung, die nach dem heutigen Stand des Wissens weit über dem tatsächlichen Risiko liegen dürfte.

Aber auch wenn das PML-Risiko gering sei, müsse man aufmerksam bleiben, um eine PML so früh wie möglich zu erkennen, betonte Soelberg Sørensen. Einen einfachen Labortest gibt es dafür nicht. Die Symptome sind vielfältig, meist stehen Gesichtsfeldausfälle, Aphasie, motorische Ausfälle und kognitive Störungen im Vordergrund. Klinisch lässt sich ein MS-Schub von einer PML vor allem dadurch unterscheiden, dass ein MS-Schub akut innert Stunden oder Tagen verläuft, der Patient sich dann stabilisiert und die Symptome spontan oder unter Therapie zurückgehen. Die PML verläuft hingegen allmählich und progredient über Wochen. Bei Verdacht sind eine MRI und der Nachweis von JC-Virus-DNA im Liquor notwendig, um eine PML zu bestätigen oder auszuschliessen. Eine PML könne jederzeit eintreten, nicht nur bei Beginn der Natalizumabtherapie oder ab einer bestimmten Therapiedauer, sagte Per Soelberg Sørensen.

Auslöser der PML ist das JC-Virus. Zirka 80 Prozent der Bevölkerung haben Antikörper gegen dieses Virus. Die geschätzte Indizidenz der PML in der Gesamtbevölkerung liegt hingegen nur bei 1:200 000, woraus ersichtlich ist, dass das JC-Virus bei Gesunden in der Regel nicht zu einer Erkrankung führt. Bei immungeschwächten Personen hingegen (z.B. bei Aids, Malignomen oder immunsuppressiver Therapie) können JC-Viren über Leukozyten ins Gehirn gelangen und dort zu einer ausgeprägten Demyelinisierung führen. Unbehandelt führt PML in der Regel nach wenigen Monaten zum Tod. Je früher eine PML ent-

deckt wird, umso besser ist die Überlebenschance. Therapiestandard ist die Plasmapherese, auch das Malaria-medikament Mefloquin sowie SSRI werden zurzeit diskutiert und getestet (3).

Neuroprotektives Alemtuzumab mit hohem Nebenwirkungsrisiko

Noch nicht für die MS-Therapie zugelassen ist der unter der ursprünglichen Bezeichnung Campath altbekannte monoklonale Antikörper Alemtuzumab (MabCampath®). Er richtet sich gegen CD52, ein Oberflächenprotein unbekannter Funktion, das sich auf T- und B-Lymphozyten sowie auf NK-Zellen und Monozyten findet. Alemtuzumab ist für die Behandlung der chronisch lymphatischen B-Zell-Leukämie (B-CLL) zugelassen und wird zurzeit in Studien an MS-Patienten getestet. Alemtuzumab habe sich hier als eine sehr wirksame Therapie mit potenziell schweren Nebenwirkungen erwiesen, berichtete Dr. Alasdair Coles von der Universität Cambridge, derjenigen Institution, an der 1978 mit Campath der erste humanisierte monoklonale Antikörper entwickelt wurde.

In Pilotversuchen Anfang der Neunzigerjahre hätte sich eine beeindruckende Wirksamkeit von Alemtuzumab bei Patienten mit schubförmig remittierender, nicht aber bei sekundär progredienter MS gezeigt. Daraus zog man den Schluss, dass es ein «window of opportunity» in einem frühen MS-Stadium gebe, um mithilfe von Alemtuzumab das Vorschreiten der MS zu verhindern, wie Coles sagte. Eine entsprechend gestaltete Studie, bei der Alemtuzumab mit Interferon-beta-1a verglichen wurde, musste jedoch abgebrochen werden, nachdem Patienten unter Alemtuzumab an immunthrombozytopenischer Purpura (ITP) erkrankt waren und der erste von ihnen starb. Man habe damals zwar bereits gewusst, dass Alemtuzumab neben häufigen Infusionsreaktionen auch schwere Autoimmunerkrankungen wie Hyperthyreose, Goodpasture-Syndrom und autoimmune Neutropenie verursachen kann, mit ITP aber nicht gerechnet und die Erkrankung bei dem später verstorbenen Patienten zu spät erkannt, erläuterte Coles. Insgesamt erkrankten damals 6 von 215 Alemtuzumab- und 1 von 107 Interferon-beta-1a-Patienten an IPT.

Die Auswertung der abgebrochenen Studie ergab Erstaunliches: Im Vergleich zur Interferon-Gruppe war mit Alemtuzumab das Risiko einer anhaltenden Behinderung um 71 Prozent und die jährliche Rezidivrate um 74 Prozent niedriger, und dieser Effekt hielt über drei Jahre hinweg an, obwohl drei Viertel der Patienten in der Alemtuzumabgruppe die ursprünglich geplante dritte Gabe des Antikörpers wegen des vorzeitigen Studienabbruchs überhaupt nicht mehr erhalten hatten.

Mittlerweile hat man herausgefunden, dass der Serumspiegel des Interleukins 21 (IL-21) ein Prädiktor für das individuelle Risiko ist, unter Alemtuzumab eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln. Bei einem IL-21-Grenzwert

von 210 pg/ml ergibt sich ein positiv prädiktiver Wert von 83 und ein negativ prädiktiver Wert von 72 Prozent. Somit könne man das individuelle Risiko mit ausreichender Sicherheit bereits vor einer Behandlung mit Alemtuzumab abschätzen und Hochrisikopatienten in der Folge besonders sorgfältig überwachen, meinte Alisdair Coles.

Da die Wirkung des Alemtuzumab erstaunlich lange anhält, spekulierte man bereits seit Längerem, dass dieser Effekt nicht (nur) auf einer Hemmung autoimmuner Entzündungsreaktionen aufgrund der massenhaften (aber vorübergehenden) Vernichtung von Lymphozyten, NK-Zellen und Monozyten beruht. In der Tat unterscheiden sich die neu ausreifenden Immunzellen von der alten Population vor der Alemtuzumabgabe. Ein Team an der Universität Cambridge hat herausgefunden, dass die «neuen» Lymphozyten nach einer Alemtuzumabbehandlung Wachstumsfaktoren wie BDNF (brain-derived neurotropic factor) und CNTF (ciliary neurotropic factor) sezernieren, welche das Überleben von Neuronen *in vitro* fördern: «Ich denke nicht, dass Alemtuzumab wirkt, weil es T-Lymphozyten tötet, sondern ich führe den Effekt auf die Rekonstitution und Reorganisation der Lymphozyten-Subgruppen zurück», fasste Alisdair Coles die neuen Erkenntnisse zusammen.

B-Lymphozyten im Visier

Da die Aktivität von T-Lymphozyten in der Regel auf die Beteiligung von B-Lymphozyten angewiesen ist, werden B-Lymphozyten-spezifische Antikörper nun auch bei MS-Patienten getestet. Für die Rolle der B-Lymphozyten bei der MS gibt es nur indirekte Hinweise, wie bestimmte Immunglobulinmuster im Liquor, die Tatsache, dass B-Lymphozyten-Follikel in den Hirnhäuten für mehr Schübe und eine schnellere Progression sprechen, und der Nachweis von aktiviertem Komplement in MS-Läsionen. «Wir kennen aber die Zielstruktur der B-Zellen im ZNS nicht», sagte Professor Bernhard Hemmer vom Klinikum rechts der Isar der TU München. Bisher wurde nur bei der Neuromyelitis optica ein relevanter Antikörper gefunden, der sich gegen das Zellmembrankanaleprotein Aquaporin-4 richtet.

In einer kleinen Studie mit der einmaligen Gabe des B-Lymphozyten-Antikörpers Rituximab (104 Patienten mit schubförmig remittierender MS, davon 69 mit Rituximab und 35 mit Placebo) fand man nach sechs Monaten einen

Effekt in bildgebenden Verfahren sowie nach einem Jahr eine verminderte Schubrate (20,3% vs. 40%) (4). Rituximab, der bereits für die Behandlung bei Non-Hodgkin-Lymphom und rheumatoider Arthritis zugelassene monoklonale Antikörper, wird nach Auskunft von Bernhard Hemmer aber nicht weiter für die Anwendung bei MS getestet, sondern der auf der Basis von Rituximab entwickelte Antikörper Ocrelizumab. Der Beginn einer entsprechenden Phase-III-Studie bei schubförmiger MS sei für das nächste Jahr geplant.

Kurz vor dem ENFS-Kongress platzten die Hoffnungen, die man in den Antikörper Atacicept gegen MS gesetzt hatte. Nachdem eine Zwischenauswertung ergeben hatte, dass in der Phase-II-Studie ATAMS mit Atacicept eine stärkere MS-Aktivität als ohne zu verzeichnen war, wurde die Studie vorzeitig gestoppt, ebenso die parallel laufende Studie ATON mit Atacicept bei optischer Neuritis.

Bernhard Hemmer, der wie alle Studienleiter erst am Freitagabend vor dem EFNS-Kongress über den Studienabbruch informiert worden war, liess sich dadurch nicht irritieren. B-Lymphozyten seien trotzdem eine sinnvolle Zielstruktur, um mithilfe monoklonaler Antikörper eine Therapie gegen MS zu entwickeln.

Renate Bonifer

Referenzen:

1. Brown B.A.: Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009; 5: 585–594.
2. Carson K.R. et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834–4840.
3. Gold R. et al.: Therapie der Multiplen Sklerose mit monoklonalen Antikörpern. Ergebnisse und Empfehlungen einer Arbeitstagung des Ärztlichen Beirats der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft. *Akt Neurol* 2009; 36: 334–344. Download unter: www.dmsg.de/dokumentearchiv/therapie_der_ms_mit_mab_endgueltig.pdf
4. Hauser S.L. et al.: B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358:676–688.

Main Topic 2: Monoclonal antibodies for Multiple Sclerosis therapy: mechanisms of action, efficacy and safety. EFNS Florenz, 13. September 2009