

# Mit krankheitsmodifizierenden Therapien Schübe und Progression eindämmen

## Moderne MS-Medikamente: auch langfristig effektiv und sicher?

**Etwa zwei Millionen Menschen weltweit leiden unter Multipler Sklerose. Für sie hat sich das Feld medikamentöser Behandlungsoptionen in den letzten Jahren erweitert. Mit sogenannten krankheitsmodifizierenden Therapien lassen sich die Krankheitsaktivität und das Auftreten von Behinderungen wirksam unterdrücken. Eine aktueller Review hat die derzeit verfügbaren Substanzen genauer unter die Lupe genommen.**

*British Medical Journal*

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische immunvermittelte demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und geht häufig mit einseitigem Verlust der Sehkraft oder Doppelsehen, Wahrnehmungsstörungen, Gliedmassenschwäche oder Gleichgewichtsstörungen einher. Neben diesen und anderen klinischen Merkmalen bilden Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomografie (MRT), seltener auch bei der Spinalpunktion oder weiteren Untersuchungen die Basis für die Diagnosestellung.

Gemäss ihrem Verlauf unterscheidet man zwei Formen der Erkrankung, und zwar die schubförmig remittierende MS (SRMS; ca. 80–85% aller Fälle), bei der sich mindestens 24 Stunden andauernde Episoden neuer oder sich verschlechternder neurologischer Symptome mit längeren Phasen der vollständigen oder inkompletten Erholung abwechseln, und die primäre progrediente MS (PPMS; ca. 10–15%), die von Beginn an fortschreitet (*Abbildung*).

### DMT: Wirkungsweise und Effektivität

In den letzten zehn Jahren sind mehrere neue orale monoklonale Antikörper zur Behandlung der MS auf den Markt gekommen. Für die SRMS sind derzeit etliche verschiedene krankheitsmodifizierende Therapien (disease-modifying therapies, DMT), darunter solche mit Interferon (INF) beta (INF- $\beta$ -1a: Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>; INF- $\beta$ -1b: Betaferon und solche mit Glatirameracetat (GA; Copaxone<sup>®</sup>, Glatiramyl<sup>®</sup>), zugelassen worden. Als erstes Medikament zur Behandlung der

PPMS hat kürzlich Ocrelizumab (Ocrevus<sup>®</sup>) die Zulassung erhalten. Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (clinically isolated syndrome, CIS), dem ersten Auftreten von MS-verdächtigen neurologischen Symptomen, sollten gemäss den Leitlinien des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) und der European Academy of Neurology (EAN) sowie der American Academy of Neurology (AAN) mit INF- $\beta$  und GA behandelt werden, mit dem Ziel, das Auftreten eines zweiten Schubes herauszuzögern. Für Patienten mit inaktiver MS gibt es derzeit keinerlei empfohlene Medikamente.

Die DMT wirken über verschiedene, noch nicht in Gänze verstandene Mechanismen auf:

- ▲ Lymphozytenzahl (Alemtuzumab [Lemtrada<sup>®</sup>], Ocrelizumab, Cladribin [in dieser Indikation in der Schweiz nicht zugelassen])
- ▲ Lymphozytenproliferation (Teriflunomid [Aubagio<sup>®</sup>], Mitoxantron [Novantron<sup>®</sup>, Mitoxantron Sandoz<sup>®</sup>])
- ▲ Lymphozytentransport (Fingolimod [Gilenya<sup>®</sup>], Natalizumab [Tysabri<sup>®</sup>])
- ▲ Zytokinproduktion (INF- $\beta$ , GA).

Mit ihren Effekten auf das bei MS dysregulierte Immunsystem wirken die DMT inflammatorischen Prozessen im ZNS entgegen und verhindern dadurch das Auftreten von Schüben und entzündlichen Läsionen.

Mit Ausnahme von Ocrelizumab sind sämtliche DMT lediglich bei SRMS wirksam. Laut klinischen Studien können sie hier im Vergleich zu Placebo beziehungsweise zu INF- $\beta$  die Anzahl von Schüben, die Ansammlung neuer MRT-Läsionen sowie das Fortschreiten von Invalidität im Verlauf von zwei bis drei Jahren reduzieren. Hinsichtlich ihrer Effektivität zur Verhinderung von Schüben lassen sich DMT wie folgt unterteilen:

- ▲ moderat wirksam (INF- $\beta$ , GA, Teriflunomid, Dimethylfumarat [Tecfidera<sup>®</sup>], Fingolimod)
- ▲ hoch wirksam (Natalizumab, Ocrelizumab, Alemtuzumab, Cladribin, Mitoxantron).

Hoch wirksame DMT sind mit vermehrten Sicherheitsrisiken assoziiert, und ihr Einsatz erfordert eine entsprechend strengere Überwachung. Zwar bestehen erste Hinweise, dass Alemtuzumab und Natalizumab auch auf bereits manifeste Behinderungen einen positiven Effekt ausüben, generell sind DMT allerdings nicht in der Lage, einmal bestehende MS-Symptome zu bessern.

### MERKSÄTZE

- ▶ Früh im Krankheitsverlauf eingesetzt, können DMT Schüben, neuen Hirn- und Rückenmarkläsionen sowie zunehmender neurologischer Behinderung vorbeugen.
- ▶ Einige DMT gehen mit potenziell ernststen Nebenwirkungen einher und erfordern ein sorgfältiges Monitoring, vorzugsweise in spezialisierten MS-Kliniken.
- ▶ Neuere DMT zeigen günstigere Kurzzeitergebnisse als ältere Substanzen, allerdings liegen bis anhin kaum Daten zur langfristigen Effektivität und Sicherheit vor.

|            |                  | Präsentation  |  |  | Anfall  |   |
|------------|------------------|---|--|--|---|---|
|            |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>akute unilaterale Optikusneuritis</li> <li>Doppeltsehen</li> <li>Gefühlsstörungen im Gesichtsbereich/ Trigeminalneuralgie</li> <li>zerebelläre Ataxie und Nystagmus</li> <li>partielle Myelopathie</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>senorische Symptome im ZNS-Muster</li> <li>Lhermitte-Syndrom</li> <li>asymmetrische Gliedmassenschwäche</li> <li>Dranginkontinenz oder erektile Dysfunktion</li> <li>langsam progrediente neurologische Symptome (meist motorisch)</li> </ul> | <b>Schub (oder Rückfall)</b><br>Monophasische klinische Episode mit patientenberichteten Symptomen und objektiven MS-typischen Befunden, welche eine (multi-)fokale inflammatorische Demyelinisierung im ZNS widerspiegeln und sich (sub-)akut entwickeln, mindestens 24 Stunden andauern, mit oder ohne Erholung, in Abwesenheit von Fieber oder Infektion. |   |   |
|            |                  | CIS   | Remittierende MS   |  | Remittierende MS  |   |
| Phänotyp   |                  | Erster Schub, hinweisend auf MS   | Inaktiv<br>Keine klinischen Schübe und stabile MRT   | Aktiv<br>1 Rückfall im vorangegangenen Jahr und/oder neue Läsionen in T2-gewichteter oder gadoliniumverstärkter MRT  | Hochgradig aktiv<br>1 Rückfall und neue Läsion(en) in gadoliniumverstärkter MRT und/oder signifikante Zunahme von Läsionen in T2-gewichteter MRT unter DMT<br>2 oder mehr Rückfälle im vorangegangenen Jahr und MRT-Aktivität bei nicht DMT-behandelten Patienten | SPMS (sekundäre progrediente MS)<br>Dauerhafte Zunahme neurologischer Behinderung, unabhängig von Rückfällen (Krankheitsprogression), nach anfänglich schubweisem Verlauf |
|            |                  |   |  |  |   | SPMS (primäre progrediente MS)<br>Dauerhafte Zunahme neurologischer Behinderung, unabhängig von Rückfällen (Krankheitsprogression), von Beginn an                         |
| Behandlung | DMT              | <ul style="list-style-type: none"> <li>GA</li> <li>INF-β</li> </ul>   | Aktives Monitoring mit klinischer Begutachtung und MRT   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alemtuzumab</li> <li>Dimethylfumarat</li> <li>Fingolimod</li> <li>GA</li> <li>INF-β</li> <li>Ocrelizumab</li> <li>Teriflunomid</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cladribin</li> <li>Fingolimod</li> <li>Natalizumab</li> <li>Ocrelizumab</li> <li>Mitoxantron</li> </ul>  | Keine zugelassenen Substanzen   |
|            | Standardtherapie | Hoch dosierte Kortikosteroide zum Management akuter aktivitätseinschränkender Rückfälle nach Ausschluss von Infektionen (Pseudorückfall) anbieten. Behandlung andauernder Symptome wie Blasenfunktionsstörungen, Obstipation, Spastik oder Schmerzen anbieten. Hirngesundheit fördern (inkl. Rauchverzicht, regelmässige körperliche Aktivität, gesunde Ernährung und Gewichtsabnahme, falls möglich). Komorbiditäten (inkl. Depression, Hypertonie, Diabetes, Osteoporosis) behandeln. |  |  |   |   |

ZNS: zentrales Nervensystem; MS: Multiple Sklerose; CIS: klinisch isoliertes Syndrom; MRT: Magnetresonanztomografie; DMT: krankheitsmodifizierende Therapien; GA: Glatirameracetat; INF-β: Interferon beta

Abbildung: Multiple Sklerose – Überblick und Herangehensweise für eine Therapie gemäss EMA (European Medical Agency; nach De Angelis et al.)

Zum direkten Vergleich der Wirksamkeit verschiedener DMT existieren bis anhin nur wenige Untersuchungen. Hinsichtlich Schüben und des Fortschreitens von Behinderung scheinen INF-β und GA laut einer Metaanalyse von fünf Studien gleichermaßen effektiv zu sein, mit leichten Vorteilen für INF-β bei sekundären MRT-Endpunkten. In anderen Studien erwies sich INF-β als ähnlich wirksam wie Teriflunomid, jedoch weniger effektiv als Fingolimod, Alemtuzumab und Ocrelizumab. Im Vergleich mit Plazebo bescheinigte eine Cochrane-Network-Metaanalyse aus dem Jahr 2015 Alemtuzumab (Risk Ratio [RR]: 0,46; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,38–0,55), Natalizumab (RR: 0,56; 95%-KI: 0,47–0,66) und Fingolimod (RR: 0,72; 95%-KI: 0,64–0,81) ein grösseres Potenzial zur Schubprävention sowie Natalizumab eine grössere Effektivität bei der Verhinderung des Fortschreitens von Invalidität (RR: 0,64; 95%-KI: 0,49–0,85). Die meisten der herangezogenen Studien waren jedoch von der Pharmaindustrie gesponsert und wiesen mit durchschnittlich 24 Monaten eine nur kurze Nachbeobachtungszeit auf. Der Langzeitnutzen von DMT ist daher ungewiss. Eine umfangreiche Netzwerkmetaanalyse über 33 Studien mit insgesamt knapp 22 000 SRMS-Patienten aus dem Jahr

2017 ermittelte für Alemtuzumab, Natalizumab und Ocrelizumab die grösste Senkung der auf das Jahr umgerechneten Schubraten (ca. 70% Reduktion vs. Plazebo), gefolgt von Fingolimod und Dimethylfumarat (47–54% Reduktion) sowie INF, GA und Teriflunomid (17–37% Reduktion).

**Potenzielle Nebenwirkungen**

Als häufige (≥ 1 bis < 10%) oder sehr häufige (≥ 10%) Nebenwirkungen werden grippeähnliche Symptome (INF-β), Kopfschmerzen (INF-β, Fingolimod), gastrointestinale Beschwerden (Dimethylfumarat, Teriflunomid) sowie Hautreaktionen an der Injektionsstelle (INF-β, GA) berichtet. Im Allgemeinen sind diese unerwünschten Wirkungen nur vorübergehend und mild ausgeprägt, können aber bisweilen einen Wechsel des Medikaments erforderlich machen. Unter Alemtuzumab und Ocrelizumab sind häufig Infusionsreaktionen beobachtet worden. Zu ernsteren Nebenwirkungen existieren laut Cochrane-Review kaum Berichte, wie überhaupt in den meisten ausgewerteten Studien ein Mangel an sicherheitsbezogenen Daten besteht, weshalb sichere Aussagen zum Risikoprofil der Substanzen, vor allem im Langzeitgebrauch, kaum möglich sind. Aus Beobachtungsstudien allerdings gibt

Kasten 1:

**Einflussfaktoren für die Auswahl von DMT bei MS****Krankheitsbezogene Faktoren**

- ▲ Krankheitsverlauf
- ▲ Schubrate
- ▲ Schubschwere
- ▲ MRT-Resultate

**Patientenbezogene Faktoren**

- ▲ Patientenpräferenz
- ▲ Schwangerschaftswunsch
- ▲ Komorbiditäten
- ▲ Belastung durch Monitoring
- ▲ Medikamentenverträglichkeit

**Gesundheitssystembezogene Faktoren**

- ▲ Medikamentenverfügbarkeit
- ▲ Medikamentenzulassung
- ▲ Medikamentenkosten
- ▲ Ressourcen (z.B. Möglichkeit zur Infusion)

DMT: disease-modifying therapies; MS: Multiple Sklerose

(nach De Angelis)

Kasten 2:

**Tipps zur sicheren Verschreibung von DMT**

- ▲ DMT sind kontraindiziert bei Patienten mit aktiven Infektionen und malignen Erkrankungen sowie bei gleichzeitiger Einnahme anderer Immunsuppressiva.
- ▲ Fingolimod interagiert mit CYP3A4-Enzym-Inhibitoren (Azolantimykotika, Makrolidantibiotika, Proteaseinhibitoren) und -Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut) und zeigt pharmakodynamische Wechselwirkungen mit Betablockern und Kalziumkanalblockern.
- ▲ Bezüglich der Erfordernisse von Blut-, Urin- und MRT-Monitoring sind die Handlungsempfehlungen der Aufsichtsbehörden massgebend.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

- ▲ Frauen unter DMT sollten hinsichtlich einer effektiven Kontrazeption beraten werden.
- ▲ DMT sind grundsätzlich vor Empfängnis abzusetzen, wobei Interferon beta und Glatirameracetat wahrscheinlich während der Schwangerschaft unschädlich sind.
- ▲ Teriflunomid ist teratogen, und aufgrund seiner langen Halbwertszeit kann vor der Schwangerschaft eine beschleunigte Eliminierungsprozedur erforderlich sein.
- ▲ Bei Frauen mit MS ist ein Schwangerschaftswunsch frühzeitig in die Therapieentscheidung hinsichtlich der eingesetzten DMT und der geburtshilflichen Versorgung einzubeziehen.

**Impfungen**

- ▲ (Attenuierte) Lebendimpfstoffe sind bei Patienten unter den meisten DMT zu vermeiden. IgG-negative Patienten für Varizella-zoster-Virus sollten immunisiert werden, insbesondere vor einer Behandlung mit Fingolimod oder Cladribin.

DMT: disease-modifying therapies; MS: Multiple Sklerose; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; IgG: Immunglobulin G

es zumindest für INF- $\beta$  und GA keinerlei Hinweise auf ernste Nebenwirkungen oder Langzeitschäden. Bei der Behandlung mit oralen monoklonalen Antikörpern kann es dagegen zu ernstesten unerwünschten Reaktionen kommen, und das Langzeitsicherheitsprofil dieser Substanzen ist noch nicht bekannt. So wurde etwa die Zulassung für den Anti-CD25-Antikörper Daclizumab (Zinbryta®) unlängst nach Fällen von schweren Leberschäden und immunvermittelter Enzephalitis, welche in Phase-II-Studien nicht aufgetreten waren, wieder zurückgezogen.

**Therapiemonitoring**

DMT werden fachärztlich verschrieben und überwacht, häufig in spezialisierten MS-Kliniken. Applikationsform (subkutane oder intramuskuläre Injektion, oral, intravenös) und -frequenz variieren je nach Substanz. Relevante Faktoren zur Auswahl individuell geeigneter DMT sind in *Kasten 1* zusammengestellt. Das Therapiemonitoring umfasst für alle DMT mit Ausnahme von GA zumindest Blutuntersuchungen, insbesondere ein grosses Blutbild, um eine Lymphopenie zu entdecken, sowie Leberfunktionstests.

Die meisten DMT müssen fortdauernd angewendet werden, da die Krankheitsaktivität nach Absetzen oder Unterbrechung der Medikation wieder zurückkehrt. Die Therapieadhärenz ist daher von grosser Wichtigkeit. Alemtuzumab und Cladribin besitzen immunsystemwiederherstellende Eigenschaften mit über einen Behandlungsstopp hinausgehender anhaltender Wirkung.

Im Laufe der Behandlung sind regelmässige Kontrollen des Therapieansprechens (Schübe, Behinderungsprogression, MRT) erforderlich. Auch bei klinisch stabilen Patienten sind in der MRT offensichtliche Hinweise auf Krankheitsaktivität mit einem erhöhten Risiko für ein Fortschreiten der Invalidität assoziiert.

**Kosteneffektivität**

DMT verursachen etwa die Hälfte aller bei MS-Patienten anfallenden direkten medizinischen Kosten, wobei die Kosten für DMT zwischen einzelnen Ländern stark schwanken. Mehrere Studien haben nachgewiesen, dass DMT derzeit im Rahmen allgemein akzeptierter wirtschaftlicher Limiten nicht kosteneffektiv sind. Aufgrund seiner höheren Wirksamkeit und seiner einzigartigen Dosierungsstrategie (2 Zyklen über 2 Jahre; Weiterbehandlung nur, falls erforderlich) gilt Alemtuzumab laut einer kürzlich veröffentlichten Analyse als die kosteneffektivste aller derzeit verfügbaren DMT. Sinkende Preise, die Verfügbarkeit von Generika, Off-label-Gebrauch (z.B. Rituximab [MabThera® und Biosimilars Rixathon®, Truxima®]) sowie der Einsatz von DMT, welche keine dauerhafte Erhaltungstherapie erfordern, könnten künftig die Kosteneffektivität der MS-Medikamente steigern. ▲

Ralf Behrens

Quelle: De Angelis F et al.: Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. BMJ 2018; 363: k4674.

Interessenlage: Einer der Autoren der referierten Übersichtsarbeit hat Vortragshonorare von Merck Serono, dem Hersteller des zur MS-Therapie eingesetzten Interferon 1 beta, erhalten.