Neues in der Behandlung der MS

Die Therapielandschaft der Multiplen Sklerose (MS) hat sich innerhalb der vergangenen Jahre dramatisch verändert, keine anderen Bereiche in der Neurologie konnten derartig viele beeindruckende Therapiefortschritte verzeichnen. Die kontinuierliche Erweiterung der Palette von oral und parenteral applizierbaren Medikamenten zur Behandlung der MS bedingt jedoch zunehmend komplexer werdende Entscheidungsprozesse. Überdies sind fundierte Kenntnisse der Wirkmechanismen und Einsatzprofile, aber auch das Wissen um das Nebenwirkungsspektrum und das notwendige Monitoring unerlässlich. In diesem Artikel wird auf Sicherheitsaspekte bei der Behandlung mit bereits etablierten Medikamenten eingegangen, anschliessend werden neue und kommende Therapieoptionen dargelegt.

Helen Hayward-Könnecke

von Helen Hayward-Könnecke

Sicherheitsaspekte bei bereits zugelassenen Therapien

Jüngst wurden die Schweiz-spezifischen Besonderheiten und Empfehlungen in der immunotherapeutischen Behandlung in der MS durch ein Autorenteam bestehend aus den Leitern der Schweizer MS-Zentren in einem Übersichtsartikel zusammengetragen (19). Im Folgenden werden kurz relevante medikamentenspezifische Sicherheitsaspekte zusammengefasst. Höchst aktuell ist die Einschränkung des Einsatzes von Alemtuzumab (Lemtrada®) durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) aufgrund des vermehrten Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen (Autoimmunphänomene inklusive Hepatitiden und hämophogozytischer Lymphohistiozytose, kardiovaskuläre Ereignisse und schwere Neutropenien)[1]. Patienten, die Alemtuzumab erhalten, sollten instruiert werden, keine Rohmilch- oder rohe Fleischprodukte 2 Wochen vor und 4 Wochen nach Applikation zu sich zu nehmen, da Fälle von Listeriosen und Listerien-Meningitiden berichtet wurden (1). Um das potenzielle Risiko einer sogenannten «carried over» progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) zu reduzieren, sollte bei Umstellung von Natalizumab (NAT) (Tysabri®) oder Fingolimod (Gilenya®) auf Alemtuzumab oder auch Ocrelizumab (Ocrevus®) eine aktuelle kranielle Magnetresonanztomografie-(MRT-)Bildgebung (cMRT) und eine Lumbalpunktion mit Bestimmung der DNS des JC-Virus (humanes Polyomavirus) durchgeführt werden. Bisher wurden mehr als 19 PML Fälle unter Fingolimod berichtet (2). Anders als bei NAT existieren bis dato keine Risikostratifizierungsoptionen. Grundsätzlich empfehlen sich bei Vorbehandlung mit NAT kürzere cMRT-Intervalle als auch eine erhöhte Vigilanz bei Lymphopenien. Hinzuweisen ist ebenso auf eine erhöhte Fallzahl von Cryptococcus-Meningitiden bei mit Fingolimod behandelten Patienten (3). Im Ocrelizumab-Arm traten in den Zulassungsstudien vermehrt Fälle von Mammakarzinomen auf, welche allerdings im Bereich der zu erwartenden Hintergrundrate lagen. Bisherige Registerdaten bestätigen eine erhöhte Rate nicht, eine vermehrte klinische Vigilanz ist dennoch sinnvoll, regelmässige gynäkologische Kontrollen sind empfohlen (ECTRIMS 2017, Poster[2]).

Neue Therapien in der MS-Behandlung

Cladribin

Cladribin erhielt erst vor Kurzem, im März 2019, seine Zulassung zur Behandlung der hochaktiven MS in der Schweiz. Dieser kleinmolekulare Wirkstoff ist ein Pro-Drug, der erst in den lymphozytären Zielzellen in die aktive Form überführt wird (4). Während Cladribin in ruhenden Lymphozyten eine Apoptose-induzierende mangelhafte DNS-Reparatur und eine ATP-(Adenosintriphosphat-)Depletion bewirkt, führt Cladribin in sich teilenden Lymphozyten zur Hemmung der DNS-Synthese (4). Nach der hierdurch induzierten selektiven Reduktion der B- und T-Zell-Populationen lässt sich im Verlauf deren graduelle Repopulation nachweisen. Im Zeitraum von 90 Wochen normalisieren sich die Lymphozytenzahlen bei 75 Prozent der Patienten (s. Fachinformation EMA[3]), wobei sich die B-Zell-Populationen schneller erholen (Wiederanstieg nach 2 Monaten, Erreichen des Ausgangswertes nach ca. 12 Monaten) als die T-Zell-Zahlen. Cladribin moduliert zudem das Zytokinprofil hin zu einer antiinflammatorischen Antwort, die angeborene Immunabwehr wird hingegen gering beeinflusst. In der Phase-III-Studie CLARITY war die jährliche Schubrate (über 2 Jahre) gegenüber Plazebo um 58 Prozent reduziert. Ebenso war das Risiko einer nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression um 47 Prozent verringert, zudem fand sich eine Reduktion der Anzahl kontrastmittelaufnehmender (Km) und neuer T2-Läsionen gegenüber Plazebo (5). Die orale Ver-

[1] https://www.ema.europa.eu/en/news/use-multiple-sclerosis-medicine-lemtrada-restricted-while-ema-review-ongoing
[2] https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200331/stephen.hauser.safety.of.ocrelizumab.in.multiple.sclerosis.updated.analysis.in.html
[3] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_de.pdf

abreichung erfolgt in kurzen jährlichen Behandlungszyklen, die wiederum 2 Behandlungswochen im Abstand von 4 Wochen umfassen (*Kasten*). Die Cladribintabletten (10 oder 20 mg erhältlich) werden an 4 oder 5 Tagen verabreicht, die Gesamtdosis beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht über 2 Jahre. In den darauffolgenden Jahren sind keine weiteren Gaben vorgesehen, die Datenlage hinsichtlich zusätzlicher Behandlungsphasen ist begrenzt. Trotz nur zwei kurzen Applikationsphasen pro Jahr und einer terminalen Halbwertszeit von einem Tag hält die Wirkung dieser oral eingenommenen Substanz, wie Langzeitdaten aufzeigen, nachhaltig über den Therapiezeitraum hinaus an (6). Das Monitoring fällt nach der kompakten Therapieperiode vergleichsweise wenig aufwendig aus. Eine Bestimmung der Lymphozyten sollte vor Beginn jeder Behandlungsphase sowie 2 und 6 Monate nach der ersten Einnahme erfolgen. Ein Therapiebeginn ist nur gestattet, wenn die Lymphozytenzahl im Normbereich liegt. Die zweite Behandlungsphase erfordert eine Lymphzytenzahl von > 800/mm^3, sonst muss die Gabe aufgeschoben werden. Wenn dieser Wert nicht erreicht wird, kann keine Applikation von Cladribin mehr erfolgen. Werte < 500 Zellen/mm^3 bedürfen aktiver Überwachung bis zum Wiederanstieg der Lymphozyten. In den Studien fanden sich gehäuft Herpes-Zoster-Episoden nach Cladribineinnahme, eine Überprüfung des Varizella-Zoster-Status (VZV) und eine eventuelle Impfung vor Therapiebeginn sind empfohlen. Zu beachten ist, dass Impfungen mit Lebendvakzinen oder attentuierten Impfstoffen 4 bis 6 Wochen vor Therapie nicht eingesetzt werden dürfen. Infektionen wie Tuberkulose, HIV, Hepatitis B oder C müssen vor Behandlung ausgeschlossen sein. Weibliche wie auch männliche (Cladribin interferiert mit Gametogenese) Patienten müssen eine effektive Kontrazeption während und 6 Monate nach der Therapiephase sicherstellen.

Kasten:

Verabreichungsschema für Cladribintabletten
(modifiziert nach Fachinformation der EMA)

	Monat 1	Monat 2	Monat 3–12
Jahr 1	4–5 Einnahmetage*	4–5 Einnahmetage*	Keine Einnahme
Jahr 2	4–5 Einnahmetage*	4–5 Einnahmetage*	Keine Einnahme
Jahr 3	Keine Einnahme		
Jahr 4	Keine Einnahme		

* Anzahl der Einnahmetage abhängig vom Körpergewicht.

Siponimod

Eine mögliche Zulassung von Siponomid steht aus (eine Zulassung in den USA erfolgte durch die FDA Ende März 2019). Die liquorgängige Substanz moduliert die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren (S1P) S1P1 und S1P5. Erstere werden auch im zentralen Nervensystem (ZNS) exprimiert, weshalb zentrale Therapieeffekte vermutet werden. In der Phase-III-Studie EXPAND wurde die Wirkung von Siponimod 2 mg täglich bei der SPMS (sekundär chronisch progrediente MS) im Vergleich zu Plazebo untersucht (7). Als primärer Endpunkt wurde eine bestätigte Behinderungsprogression nach 3 Monaten gewählt, dieser wurde zwar bei weniger Patienten durch die Siponimodbehandlung erreicht als in der Plazebogruppe, allerdings war der Unterschied gering (26% im Vergleich zu 32%). Die T2-Läsions-Last und Hirnatrophie zeigten sich durch die Einnahme von Siponimod insgesamt gebessert. Es profitierten insbesondere Patienten, die 12 bis 24 Monate vor Studienbeginn noch Krankheitsaktivität aufwiesen. Vor diesem Hintergrund ist darüber zu diskutieren, ob Siponimod letztlich in erster Linie eine antiinflammatorische Wirkung besitzt. Es bleibt offen, inwiefern neurodegenerative Prozesse tatsächlich beeinflusst werden, welche progressive Formen dominieren. In diesem Zusammenhang ist ebenso zu erörtern, ob das gewählte Studiendesign für die Überprüfung von Effekten bei Patienten mit progressiver MS möglichweise zeitlich zu kurz angesetzt war (Analyse der Behinderungsprogression nach 3 und 6 Monaten). Die mediane Behandlungszeit lag bei 18 Monaten. Diese Aspekte könnten jedoch auch eine Unterschätzung der Therapieeffekte bedingen, entsprechend sind die Langzeitdaten von Interesse, um einen nachhaltigen Effekt auf die Behinderungsprogression untermauern zu können. Die dokumentierten Nebenwirkungen entsprachen denen anderer S1P-Agonisten: Bradykardien, Hypertonie, Makulaödeme und Lymphopenien sowie auch Herpes-Zoster-Reaktivierungen traten vermehrt in der Siponomidgruppe auf.

Fingolimod

Das bisher aus der Gruppe der S1P-Agonisten eingesetzte Medikament Fingolimod konnte in Studien auch eine Wirkung bei juveniler MS zeigen (in 3–5% der Patienten entwickelt sich die MS bereits in der Kindheit). Die Phase-III-PARADIGMS-Studie untersuchte Fingolimod gegenüber Interferon-beta1a bei 215 Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren. Die jährliche Schubrate (primärer Endpunkt) war unter Fingolimod mit 0,12 gegenüber 0,76 bei den mit Interferon behandelten Kindern signifikant niedriger (relative Differenz 82%, $p < 0{,}001$), zudem lag der Anteil von Patienten ohne Schubereignis nach 24 Monaten höher unter Fingolimod (85,7%) gegenüber Interferon-beta 1a (38,8%) (8). Auch fand sich ein positiver Effekt auf die Lebensqualität (gemessen am pädiatrischen Lebensqualität-Inventar/PedsQL) (Poster ECTRIMS 2018[4]). Beide Gruppen wiesen vergleichbare Raten unerwünschter Ereignisse auf, wobei mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Fingolimodgruppe auftraten. Sicherheit und Effektivität bedürfen einer weiteren Bestätigung in der derzeit laufenden Open-label-Extensionsstudie. Im Januar 2019 wurde die Behandlung von Kindern älter als 10 Jahre durch die Swissmedic zugelassen.

Stammzelltransplantation

Eine Sonderstellung nimmt weiterhin die Stammzelltransplantation bei MS ein. Sie wird seit Juli 2018 durch die schweizerischen Krankenkassen übernommen. Eine Durchführung ist derzeit nur am Universitätsspital Zürich im Rahmen einer Registerstudie möglich. Aufgrund der Invasivität der Behandlung und möglichen schweren Nebenwirkungen bleibt sie nur bestimmten MS-Patienten vorbehalten. Dies sind in erster Linie Pa-

[4] L. Krupp, Poster ECTRIMS 2018, Nr. P949.

tienten unter 50 Jahren mit einem hochaktiven Krankheitsverlauf trotz Einsatz potenter MS-Therapeutika, einem EDSS (Expanded Disability Status Scale) < 6,5 und einer Krankheitsdauer von unter 10 Jahren[5]. Kürzlich wurde eine randomisierte Studie publiziert, die bei 110 Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS die Wirksamkeit der Stammzelltransplantation mit der von potenten MS-Therapien verglich (hierunter Rituximab und Cyclophosphamid) (9). Die Gruppe um Richard Burt/USA konnte zeigen, dass es bei den stammzellbehandelten MS-Patienten zu einem deutlich verzögerten Fortschreiten der Erkrankung kam, in der Gruppe der rein medikamentös behandelten Patienten trat ein neuer Schub im Median bereits nach 6 Monaten auf. Während die stammzelltransplantierten Patienten eine Verbesserung der EDSS-Werte aufwiesen, verzeichnete die Vergleichsgruppe eine Verschlechterung. Eine Einschränkung der Studie stellt neben der vergleichsweise geringen Patientenanzahl auch der Umstand dar, dass weder Ocrelizumab (zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen) noch Alemtuzumab als Komparatoren eingesetzt wurden – beide werden derzeit als State-of-the-Art-Behandlung für hochaktive MS-Formen eingesetzt.

Ausblick

Derzeit führendes Angriffsziel der MS-spezifischen Therapien ist die selektive Reduktion und/oder funktionelle Modulation unterschiedlicher Lymphozytenpopulationen. Als Antikörpertherapie der neuen Generation dürfte neben Ocrelizumab in Zukunft auch der monoklonale Antikörper Ofatumumab zum Einsatz kommen, der an ein anderes CD20-Epitop bindet und eine längere Dissoziationsrate mit hierdurch bedingter erhöhter komplementbedingter Zytotoxizität aufweist. In zwei Phase-II-Studien bewirkte Ofatumumab eine deutliche Reduktion Km-aufnehmender Läsionen (10, 11). Ublituximab ist ebenso ein neuer Antikörper, der durch die Erkennung eines zweiten CD20-Epitops eine verbesserte Bindung aufweist, hierdurch ist neben einer Dosisreduktion auch eine kürzere Infusionszeit möglich, wie in einer Phase-II-Studie demonstriert wurde (ECTRIMS 2018[6]). Überdies wurden weitere innovative Behandlungsansätze entwickelt, hierzu zählt auch Evobrutinib. Dieser kleinmolekulare orale Wirkstoff ist ein irreversibler BTK-(Bruton-Tyrosinkinase-)Hemmer, wodurch die B-Zell-Funktion beeinträchtigt wird, jedoch keine Depletion erfolgt. Nach Erreichen des primären Endpunkts (signifikante Reduktion von Km-aufnehmenden Läsionen gegenüber Plazebo) in der Proof-of-Concept Studie[7], ist derzeit eine Phase-III-Studie in Planung.

Ein grosses Manko stellt weiterhin das Fehlen von neuroprotektiven Substanzen dar. In einem aufwendigen Screeningverfahren wurden drei für andere Indikationen bereits zugelassene Substanzen mit einer potenziell neuroprotektiven Wirkung identifiziert (Fluoxetin, Amilorid, Riluzol) (12), welche nun in der MS-SMART-Studie im Sinne eines *drug-repurposing* auf diesen Effekt hin getestet werden (13). Ursprünglich war der Einsatz von Ibudilast vorgesehen, dieser konnte jedoch wegen fehlender Sicherstellung eines ausreichenden Vorrats nicht realisiert werden. Diese liquorgängige Substanz, die die Aktivierung von Gliazellen supprimiert, stellt in Hinsicht auf die Ergebnisse einer Phase-II-Studie eine interessante Substanz dar. Bei Patienten mit progressiver MS reduziert Ibudilast gegenüber Plazebo die Hirnatrophie (14), weitere prospektive Studien sind allerdings zur Untermauerung des Effekts vonnöten. Eine neuroprotektive Wirkung wurde auch für hoch dosiertes Biotin postuliert, allerdings kann keine Empfehlung zum Einsatz bei Patienten mit progressiver MS auf Basis der aktuellen Daten abgegeben werden (15). Dem bisher nicht ausreichend belegten Nutzen stehen zudem potenziell schädliche Effekte der sehr hoch dosierten (in Studien 3 × 100 mg Biotin pro Tag) Substanz gegenüber, wie auch die Gefahr von zu Fehldiagnosen führenden artifiziellen Laborveränderungen (16)[8].

Eine neuroregenerative Wirkung wird durch den Einsatz von Opicinumab angestrebt, dieser Anti-LINGO-Antikörper soll die Myelinneubildung aktivieren. Die Phase-II-Studie SYNERGY verzeichnete allerdings nur moderate Erfolge (17). Derzeit läuft die Phase-IIb-Studie AFFINITY, in der Opicinumab als Add-on-Therapie zur MS-spezifischen Therapie gegeben wird[9]; die Rekrutierungsphase ist bereits abgeschlossen.

In Zukunft dürften auch diätetische Konzepte in den Vordergrund rücken. Neuere Erkenntnisse untermauern die mechanistische Verbindung zwischen Ernährungsgewohnheiten und Darm-Mikrobiom hinsichtlich der Entwicklung von Autoimmunprozessen. Für die MS konnte kürzlich diese These auch in einer wegweisenden Arbeit gestützt werden (18). Trotz der interessanten Entwicklung können derzeit noch keine eindeutigen Empfehlungen abgegeben werden.

Korrespondenzadresse:
Helen Hayward-Könnecke
Nims/Neuroimmunologie und MS-Forschung
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 28
8091 Zürich
E-Mail: Helen.Hayward-Koennecke@usz.ch

Merkpunkte:

- **Das sich erweiternde Spektrum an MS-Therapien erfordert Kenntnisse der Einsatz- und Nebenwirkungsprofile, klinische Vigilanz auch gegenüber seltenen Komplikationen ist weiterhin geboten.**
- **Der neu zugelassene orale Wirkstoff Cladribin weist eine kompakte Therapiephase und übersichtliche Monitoringanforderungen auf.**
- **Gegen B-Zellen gerichtete Therapien dürften einen Zuwachs erfahren (hierunter u.a. Ofatumumab).**
- **In Erprobung sind neuroprotektive wie auch neuroregenerative Substanzen, die das Instrumentarium zur MS-Behandlung erweitern könnten. Diätetische Ansätze dürften zukünftig ebenso eine Rolle spielen.**

[5] Hayward-Könnecke, Martin: autologe HSCT bei MS, Ausgabe 03/2017.
[6] ECTRIMS online library, Fox E. OCT 11, 2018; 231978.
[7] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02975349.
[8] Biotin (Vitamin B7): Safety Communication – May interfere with Lab Tests. Posted 11/28/2017 – Safety Communication – FDA.
[9] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03222973.

Literatur:

1. Holmoy T, von der Lippe H, and Leegaard TM: Listeria monocytogenes infection associated with alemtuzumab – a case for better preventive strategies. BMC Neurol, 2017. 17(1): 65.
2. Mills EA and Mao-Draayer Y: Aging and lymphocyte changes by immunomodulatory therapies impact PML risk in multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis Journal, 2018. 24(8): p. 1014–1022.
3. Grebenciucova E, Reder AT and Bernard JT: Immunologic mechanisms of fingolimod and the role of immunosenescence in the risk of cryptococcal infection: A case report and review of literature. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2016. 9: p. 158–162.
4. Leist TP and Weissert R: Cladribine: Mode of Action and Implications for Treatment of Multiple Sclerosis. Clinical Neuropharmacology, 2011. 34(1): p. 28–35.
5. Giovannoni G, et al.: A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 2010. 362(5): p. 416–426.
6. Giovannoni G. et al.: Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Multiple Sclerosis Journal, 2018. 24(12): p. 1594–1604.
7. Kappos L et al.: Siponimod versus Placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet, 2018. 391(10127): p. 1263–1273.
8. Chitnis T et al.: Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 2018. 379(11): p. 1017–1027.
9. Burt RK et al.: Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis A Randomized Clinical Trial. Jama-Journal of the American Medical Association, 2019. 321(2): p. 165–174.
10. Sorensen PS et al.: Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis A phase 2 study. Neurology, 2014. 82(7): p. 573–581.
11. Bar-Or A et al.: Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis The MIRROR study. Neurology, 2018. 90(20): p. E1805–E1814.
12. Vesterinen HM et al.: Drug Repurposing: A Systematic Approach to Evaluate Candidate Oral Neuroprotective Interventions for Secondary Progressive Multiple Sclerosis. Plos One, 2015. 10(4).
13. Connick P et al.: Multiple Sclerosis-Secondary Progressive Multi-Arm Randomisation Trial (MS-SMART): a multiarm phase IIb randomised, double-blind, Placebo-controlled clinical trial comparing the efficacy of three neuroprotective drugs in secondary progressive multiple sclerosis. Bmj Open, 2018. 8(8): e021944.
14. Fox RJ et al.: Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 2018. 379(9): p. 846–855.
15. Tourbah A et al.: MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, Placebo-controlled study. Multiple Sclerosis Journal, 2016. 22(13): p. 1719–1731.
16. Kummer S, Hermsen D and Distelmaier F: Biotin Treatment Mimicking Graves' Disease. New England Journal of Medicine, 2016. 375(7): p. 704–706.
17. Freeman S et al.: Safety and tolerability of opicinumab in relapsing multiple sclerosis: the Phase 2b SYNERGY trial. Multiple Sclerosis Journal, 2016. 22: p. 323–324.
18. Planas R et al.: GDP-L-fucose synthase is a CD4(+) T cell-specific autoantigen in DRB3*02:02 patients with multiple sclerosis. Science Translational Medicine, 2018. 10(462).
19. Achtnichts et al.: Specific aspects of immunotherapy for multiple sclerosis in Switzerland: A structured. commentary; Clinical & Translational Neuroscience January–June 2019: 1–9.