

# Progrediente Multiple Sklerose: Aktuelle und zukünftige Behandlungsoptionen

**Bislang sind die Möglichkeiten der verlaufsmodifizierenden Therapie bei progredienter Multipler Sklerose im Vergleich zur schubförmigen MS deutlich eingeschränkt. Grund dafür ist wahrscheinlich die andere Pathophysiologie in Form der Neurodegeneration (2, 3). Der Beitrag fasst die wichtigsten Daten bezüglich der Therapie der progredienten MS zusammen. Nach einem kurzen Überblick über die negativen Studien mit Immunmodulatoren werden die aktuell für die primär- und sekundär progrediente MS zugelassenen Präparate und die derzeit in Entwicklung befindlichen Substanzen mit möglicher «neuroprotektiver» Wirkung vorgestellt. Die rein symptomatische Therapie sowie Stammzelltherapien werden nicht diskutiert.**



Cornelius Kronlage



Athina Papadopoulou

von Cornelius Kronlage\* und Athina Papadopoulou\*

## Progrediente Multiple Sklerose

**D**ie Multiple Sklerose (MS) ist pathophysiologisch nicht nur durch Entzündung, sondern auch durch Neurodegeneration im zentralen Nervensystem (ZNS) charakterisiert (1–3). Letzteres spielt wahrscheinlich eine entscheidende Rolle für die Entwicklung der «Progression» (2, 3). Dabei handelt es sich um eine irreversible, klinisch neurologische Verschlechterung, welche unabhängig von Schüben auftritt (4). Diesbezüglich kann zwischen einer primären (primär progredienten MS, PPMS) und sekundären Progression (sekundär progredienten MS, SPMS) unterschieden werden (5). Zirkum 50 Prozent der Patienten mit schubförmiger MS (relapsing-remitting MS, RRMS) ohne Basistherapie konvertieren innerhalb von 10 bis 15 Jahren nach Erkrankungsbeginn zur SPMS (6).

Leider sind die Möglichkeiten der verlaufsmodifizierenden Therapie bei progredienter MS im Vergleich zur RRMS deutlich eingeschränkt. Grund dafür ist wahrscheinlich die andere Pathophysiologie in Form der Neurodegeneration (2, 3), gegen welche bisher keine wirksamen «neuroprotektiven» Substanzen verfügbar sind. Darüber hinaus ist die progrediente MS durch eine Kompartimentalisierung der entzündlichen Prozesse im zentralen Nervensystem bei intakter Blut-Hirn-Schranke charakterisiert (3, 7, 8). Mehrere Studien mit immunmodulierenden Präparaten, die bei RRMS wirksam sind, fielen bei progredienter MS somit negativ aus.

## Negative Studien

Eine Reihe immunmodulatorisch wirksamer Medikamente, die bei RRMS etabliert sind, wurden auch bei progredienter MS untersucht (Kasten 1 online abrufbar unter QR-Code am Ende des Beitrags).

Eine kontrollierte Studie mit *Glatirameracetat* (Copa-xone®) bei 943 PPMS-Patienten musste nach einer Zwischenanalyse wegen eines fehlenden Behandlungseffekts frühzeitig gestoppt werden (9). Ähnlich konnte für *Fingolimod* (Gilenya®) in der INFORMS-Studie, in der 970 Patienten mit PPMS für 3 bis 5 Jahre behandelt wurden, keine Wirksamkeit hinsichtlich der Behinderungsprogression nachgewiesen werden (10). Auch wenn in explorativen Subgruppenanalysen nur Patienten mit kontrastmittelaufnehmenden Läsionen berücksichtigt wurden, war kein Effekt feststellbar.

Die ASCEND-Studie untersuchte die Wirksamkeit von *Natalizumab* (Tysabri®) an insgesamt 889 Patienten mit SPMS (11). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo in der klinischen Behinderungsprogression nachgewiesen werden, wie anhand eines kombinierten Endpunkts aus dem Expanded Disability Status Scale (EDSS), dem Timed 25-Foot Walk (T25FW) und dem 9-Hole-Peg-Test (9HPT) definiert. Explorative Analysen deuten auf eine Reduktion der Schubrate unter Natalizumab hin.

*Cladribin* (Mavenclad®) wurde nach ermutigenden Daten aus einer monozentrischen, kontrollierten Studie mit 51 Patienten (12, 13) in einer multizentrischen Studie mit 159 progredienten Patienten (70% davon SPMS) mit Placebo verglichen (14). Es fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunkts, der Änderung des EDSS über ein Jahr.

Schliesslich konnte auch das orale *Laquinimod* trotz initialer Hinweise für einen möglichen neuroprotektiven Effekt bei RRMS (15, 16) in einer kontrollierten Phase-2-Studie keine Wirksamkeit hinsichtlich der Hirnatrophie oder der Behinderungsprogression bei PPMS nachweisen (17, 18).

Auch für zahlreiche andere immunmodulierende bzw. -suppressive Substanzen, die bei RRMS nicht routinemässig zum Einsatz kommen (u. a. Methotrexat, Cyclophosphamid, intravenöse Immunglobuline [IVIg], Langzeitkortikosteroide und Azathioprin), liess sich zusammenfassend keine Wirksamkeit bei progredienter MS nachweisen (19).

\* Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel

## Zugelassene Therapieoptionen bei progredienter MS

Derzeit sind weltweit insgesamt nur vier Substanzen für Patienten mit progredienter MS zugelassen: Interferon beta-1b, Mitoxantron, Ocrelizumab und Siponimod (Letzteres aktuell in der USA und der Europäischen Union [EU]), bei noch laufendem Zulassungsprozess in der Schweiz) (Kasten 2).

### Interferon beta-1b für SPMS

Interferon beta-1b (Betaferon®, 8 Mio. IE s.c. alle 2 Tage) ist ein immunmodulierendes Medikament, welches nicht nur für RRMS, sondern auch für SPMS zugelassen ist. Die Zulassung basierte auf den positiven Resultaten einer europäischen multizentrischen, plazebokontrollierten Studie mit insgesamt 718 Patienten (20, 21). Hier konnte nach mindestens 2 Jahren Behandlung ein statistisch signifikanter Therapieeffekt hinsichtlich Behinderungsprogression nachgewiesen werden. In einer zweiten grossen Untersuchung in Nordamerika mit 939 Teilnehmern hingegen war kein solcher Unterschied nachweisbar, wohl aber ein Effekt auf die klinische Schubrate und kernspintomografische Surrogate der Krankheitsaktivität (22). Eine retrospektive gepoolte Analyse beider Studien zeigte einen signifikanten Effekt (Hazard Ratio: 0,79; 95%-KI: 0,66–0,93;  $p = 0,008$ ), der vor allem durch die Ergebnisse der europäischen Studie bedingt war (23); in Subgruppenanalysen fand sich über beide Studien ein Therapieeffekt insbesondere für Patienten mit ausgeprägter Behinderungsprogression vor Studienbeginn oder mit Schüben. Eine Cochrane-Metaanalyse, die ausserdem drei randomisierte, kontrollierte Studien mit Interferon beta-1a bei SPMS berücksichtigte, fand keinen Effekt von Interferonen auf die klinische Krankheitsprogression bei SPMS (24). Auch bei PPMS war bisher kein Therapieeffekt von Interferon beta-1a oder -1b nachweisbar (25).

In der Schweiz ist Interferon beta-1b für die Behandlung der SPMS generell, in der EU für die Behandlung der SPMS mit durch Schübe ausgewiesener Krankheitsaktivität zugelassen. Obwohl das Medikament ein günstiges längerfristiges Sicherheitsprofil zeigt, ist unter Berücksichtigung der oben erwähnten Studienlage a. e. von einem eher geringen Effekt auf die Behinderungsprogression auszugehen.

### Mitoxantron für SPMS

Mitoxantron (Novantron®) ist ein Zytostatikum, das auch zur Therapie bestimmter Malignome (v. a. Leukämien und Lymphome) zugelassen ist. Durch eine Suppression von aktivierten B- und T-Lymphozyten hat es eine immunmodulierende Wirkung (26). Einzelfälle und Beobachtungsstudien mit Mitoxantron bei MS, auch SPMS, ergaben ermutigende Resultate, was zur Durchführung einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie führte (27). In diese Studie wurden insgesamt 194 relativ junge Patienten sowohl mit RRMS und Behinderungsprogression zwischen Schüben als auch mit SPMS und teilweise überlagerten Schüben eingeschlossen (Kasten 2). Nach 2 Jahren zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den mit hoch dosiertem Mitoxantron und den mit Plazebo behandelten Patienten bezüglich Anzahl der Schübe und klinischer Behinderung, gemessen mittels EDSS sowie «Ambulation-Index» (27). Diese

Resultate führten zur Zulassung für die Therapie der SPMS. In der Schweiz ist Mitoxantron beschränkt auf gehfähige Patienten mit rasch progredientem Verlauf (RRMS sowie SPMS mit und ohne überlagerte Schübe) und Versagen oder Unverträglichkeit anderer Immunmodulatoren. Die kurz- (u. a. Übelkeit, Alopezie, Infektionen) und längerfristigen Nebenwirkungen (u. a. dosisabhängige Kardiotoxizität, Amenorrhö, therapieassoziierte Leukämie) sind limitierend (28). Echokardiografiekontrollen vor jeder Applikation sind erforderlich, und eine kumulative Dosis von  $140 \text{ mg/m}^2$  KO sollte nicht überschritten werden.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Effekte von Mitoxantron in der oben genannten Zulassungsstudie möglicherweise durch die immunmodulierende Wirkung bei Patienten mit wesentlicher entzündlich schubförmiger Krankheitsaktivität zu erklären sind. Tatsächlich lag die durchschnittliche Anzahl von Schüben innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn bei zirka 1,3, was darauf hindeutet, dass es sich um relativ aktive SPMS-Patienten handelte. Diesbezüglich zeigte eine Subgruppenanalyse nur der Patienten ohne Schübe (46 Patienten, 26%) auch einen Trend zugunsten Mitoxantron (mittlere Veränderung des EDSS  $0,1 \pm 0,7$  vs.  $0,7 \pm 0,9$  unter Plazebo) (27). Diese Resultate sollten jedoch aufgrund der geringen Fallzahl und des retrospektiven, explorativen Charakters dieser Analyse vorsichtig interpretiert werden. Zuletzt konnte bisher keine Wirksamkeit von Mitoxantron bei PPMS (29) und kein Effekt der Substanz auf die Hirnatrophie nachgewiesen werden (30).

### Ocrelizumab für PPMS

Ocrelizumab (Ocrevus®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an CD20-positive B-Zellen bindet. Diese Zellen spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der MS (31), sodass Immunmodulation durch B-Zell-Depletion einen Angriffspunkt für die verlaufsmodifizierende Therapie darstellt (32). Ocrelizumab zeigte in zwei grossen internationalen, kontrollierten Phase-3-Studien eine deutliche Reduktion der klinischen Schübe und aktiven MRT-Läsionen gegenüber s.c. Interferon beta-1a bei Patienten mit RRMS (33). Mit Ocrelizumab behandelte Patienten hatten auch ein signifikant geringeres Risiko für eine nach 3 und 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression im Vergleich zur Interferongruppe (33). Darüber hinaus gab es bereits Hinweise auf eine Wirksamkeit des ebenfalls CD20-gerichteten monoklonalen Antikörpers *Rituximab* (Mabthera®) bei Patienten mit progredienter MS: Explorative Subgruppenanalysen der plazebokontrollierten OLYMPUS-Studie zeigten einen Effekt von Rituximab auf die Behinderungsprogression bei PPMS bei Patienten jünger als 51 Jahre und/oder mit kontrastmittelaufnehmenden Läsionen bei Baseline (34). Bei SPMS wurde in einer retrospektiven Untersuchung eine geringere und verzögerte Behinderungsprogression bei mit Rituximab behandelten Patienten ( $n = 54$ ) beschrieben, das im Vergleich zu Patienten ( $n = 59$ ), die nie damit behandelt worden waren (8).

In Übereinstimmung mit diesen ermutigenden Daten konnte Ocrelizumab in einer kontrollierten Phase-3-Studie (ORATORIO) (35) eine verlaufsmodifizierende Wirkung bei PPMS nachweisen (Kasten 2). Ocrelizumab reduzierte das Risiko für eine nach 3 und 6 Monaten be-

**Kasten 2: Positive Zulassungsstudien bei progredienter MS**

	<b>Interferon beta-1b (8 Mio. IE s.c. alle 2 Tage)</b>	<b>Mitoxantron (12 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i.v. alle 3 Monate)</b>	<b>Ocrelizumab (600 mg i.v.) alle 6 Monate</b>	<b>Siponimod (2 mg/Tag p.o.)</b>
<b>Name der Studie</b>	European multicenter trial on IFNbeta-1b in SPMS (20, 21)	MIMS (27)	ORATORIO (35)	EXPAND (41)
<b>Studiendesign</b>	Phase 3, multizentrisch, doppelblind, randomisiert	Phase 3, multizentrisch, doppelblind, randomisiert	Phase 3, multizentrisch, doppelblind, randomisiert	Phase 3, multizentrisch, doppelblind, randomisiert
<b>Population</b>	SPMS	«worsening» RRMS (mit Behinderungsprogression zwischen Schüben) und SPMS (94/188 = 50% der in die Analyse eingeschlossenen Patienten)	PPMS	SPMS
<b>Anzahl Patienten (Plazebo: Verum)</b>	358: 360	64: 60 (MTX 12 mg)*	244:488	546:1105
<b>Baseline Charakteristika der Patienten</b>	Mittleres Alter 41 Jahre (SD ca. 7,2 Jahre), mittlere Krankheitsdauer 13,1 Jahre (SD 7 Jahre), mittlerer EDSS 5,2 (SD 1,1)	Mittleres Alter 33 Jahre (SD ca. 8 Jahre), mittlere Krankheitsdauer 10 Jahre (SD 7 Jahre), mittlerer EDSS 4,6 (SD 1)	Mittleres Alter 44,6 Jahre (von 18 bis 56), mittlere Krankheitsdauer 6,4 Jahre, medianer EDSS 4,5 (von 2,5 bis 7)	Mittleres Alter 48 Jahre (von 21 bis 61), mittlere Krankheitsdauer ca. 17 Jahre (mit mittlerer Zeit seit Beginn der Progression 3,8 Jahre), medianer EDSS 6,0 (von 2 bis 7)
<b>Studiendauer</b>	3 Jahre	2 Jahre	ca. 3 Jahre****	ca. 2 Jahre*****
<b>Primärer Endpunkt</b>	Anteil der Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression anhand EDSS	Multivariate Analyse von 5 klinischen Outcomes inkl. Veränderung von EDSS und «Ambulation index» nach 2 Jahren**	Anteil der Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression anhand EDSS	Anteil der Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression anhand EDSS
<b>Hauptergebnis</b>	Interferon 39% vs. Plazebo 50% (OR 0,65; p = 0,0008)	Differenz 0,30 (p < 0,0001) in der multivariaten Analyse, in univariaten Analysen Differenz in der Änderung des EDSS 0,24 (p = 0,0194) und des «ambulation index» 0,21 (p = 0,0306)***	Ocrelizumab 32,9% vs. Plazebo 39,3% (HR 0,76; p = 0,03)	Siponimod 26% vs. Plazebo 32% (HR 0,79; p = 0,013)
<b>Relevante Ergebnisse der sekundären Endpunkte</b>	Therapieeffekt auch hinsichtlich Gesamtvolumen der T2-hyperintensiven MRT-Läsionen	Therapieeffekt auch hinsichtlich Anzahl der T2-hyperintensiven MRT-Läsionen in einer untersuchten Subgruppe	Anteil der Patienten mit nach 6 Monaten bestätigter Behinderungsprogression: Ocrelizumab 29,6% vs. Plazebo 35,7% (HR = 0,75; p = 0,04); Therapieeffekt auch hinsichtlich Gesamtvolumen der T2-hyperintensiven MRT- Läsionen sowie der Hirn- atrophierate (-0,009 unter Ocrelizumab vs. -0,011 unter Plazebo; p = 0,02)	Anteil der Patienten mit nach 6 Monaten bestätigter Behinderungsprogression: Siponimod 20% vs. Plazebo 26% (HR = 0,74; p = 0,006); Therapieeffekt auch hinsichtlich Gesamtvolumen der T2- hyperintensiven MRT-Läsionen sowie der Hirnatrophierate (-0,005 unter Siponimod vs. -0,0065 unter Plazebo, p = 0,0002)

\* Es gab auch eine dritte explorative Interventionsgruppe mit 64 Patienten, die eine geringere Dosis von MTX 5 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche erhielten.

\*\* Die anderen drei Outcomes des primären Endpunkts waren: Anzahl von mit Steroid behandelten Schüben, Zeit bis zum ersten Schub und Veränderung im «standardisierten neurologischen Status» über 2 Jahre (27).

\*\*\* Die weiteren klinischen Outcomes in den univariaten Analysen waren: adjustierte Anzahl der behandelten Schübe (0,38; p = 0,0002), Zeit bis zum ersten behandelten Schub (0,44; p = 0,0004), Änderung im «standardneurologischen Status» (0,23; p = 0,0268).

\*\*\*\* Die mediane Studiendauer betrug 2,9 Jahre für die Ocrelizumab-Gruppe und 2,8 Jahre für die Plazebogruppe.

\*\*\*\*\* Die mediane Studiendauer betrug 21 Monate (von 0,2 bis 37).

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, EDSS = Expanded Disability Status Scale, KG = Körpergewicht, KM = Kontrastmittel, MRT = Magnetresonanztomografie, MTX = Mitoxantron, OR = Odds Ratio, p.o. = peroral, PPMS = primär progrediente Multiple Sklerose, s.c. = subkutan, SD = Standardabweichung, SPMS = sekundär progrediente Multiple Sklerose, 9HPT = 9-Hole-Peg-Test, T25FW = Timed 25-Foot Walk

stätigte Behinderungsprogression gegenüber Plazebo um 24 bzw. 25 Prozent (35). Ebenso führte es zu einem geringeren Gesamtvolumen T2-hyperintensiver MRT-Läsionen sowie zu einer geringeren Abnahme des Hirn-

volumens. Klinisch zeigte sich zudem ein positiver Effekt auf die Gehfähigkeit (geringeres Risiko für Verschlechterung im T25FW) (35) und die Funktion der oberen Extremitäten (geringeres Risiko für Verschlechterung im

9HPT) (36). Anhand dieser Resultate wurde Ocrelizumab in den USA, in der EU und der Schweiz für die Therapie der PPMS zugelassen. In Ermangelung therapeutischer Alternativen sieht die schweizerische Fachinformation – ähnlich der amerikanischen und im Gegensatz zur europäischen – für Ocrelizumab keine Einschränkungen vor hinsichtlich Krankheitsdauer, Behinderungsgrad oder bildgebender Aktivität. Impliziert wird jedoch eine erhaltene Gehfähigkeit, welche aber nicht genau definiert wird (z. B. bezüglich Hilfsmittel) (37). Die Verträglichkeit von Ocrelizumab ist gut, schwere infusionsbedingte Reaktionen sind selten (2,5%). In den Phase-3-Studien (33, 35) wurde ein leicht erhöhtes Risiko für Infektionen (insbesondere der Atemwege sowie Herpesinfektionen) und Neoplasien beobachtet (z. B. in der ORATORIO-Studie: 2,3% vs. 0,8% unter Placebo, darunter Mammakarzinom am häufigsten) (35). Diesbezüglich ist im Rahmen der Ocrelizumabtherapie auf regelmässige Tumorstudien im Rahmen der etablierten Programme zu achten. Darüber hinaus sollten mindestens 6 Wochen vor Therapiebeginn wichtige Schutzimpfungen aufgefrischt werden, da von einer reduzierten Impfantwort unter B-Zell-Depletion auszugehen ist (38).

#### Siponimod für SPMS

Siponimod ist ein oraler Sphingosin-1-Phosphatrezeptor-Modulator, eine Weiterentwicklung des für RRMS bereits zugelassenen Fingolimod (Gilenya®), welches selektiver an die Rezeptorsubtypen 1 und 5 (S1P1 und S1P5) bindet (39). Im Vergleich zu Fingolimod hat es eine deutlich kürzere Halbwertszeit und wird innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Therapie vom Körper eliminiert (40). Obwohl Fingolimod keine Wirkung bei PPMS zeigte (Kasten 1), führte Siponimod in der EXPAND-Studie (Kasten 2) bei SPMS (41) zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für eine nach 3 und 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (21% bzw. 26% gegenüber Placebo) (41). Dieser Effekt war unabhängig von Schüben (42). Darüber hinaus zeigten mit Siponimod behandelte Patienten weniger entzündliche Aktivität im MRT sowie einen geringeren Verlust von Hirnvolumen gegenüber Placebo (0,5% vs. 0,65%, Kasten 2). In einer separaten Analyse ergaben sich zudem Hinweise für einen positiven Einfluss auf die kognitiven Funktionen (43). Ein Effekt der Substanz auf die Gehgeschwindigkeit, gemessen mit dem T25FW-Test, konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (41).

Interessanterweise entsprachen die in der EXPAND eingeschlossenen Patienten einer relativ typischen SPMS-Population: Die meisten (64%) hatten keine Schübe in den letzten 2 Jahren und keine kontrastmittelaufnehmenden Läsionen bei Baseline (ca. 80%). Darüber hinaus war die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns auf eine Gehhilfe angewiesen (> 55% mit Baseline-EDSS  $\geq$  6). Dennoch ergaben Subgruppenanalysen Hinweise für eine höhere Wirksamkeit von Siponimod bei Patienten mit Schüben und/oder rascher Behinderungsprogression in den letzten 2 Jahren, sodass die Zulassung in den USA – und seit Januar 2020 auch in der EU – auf Patienten mit «aktiver SPMS» eingeschränkt ist (Mayzent®) (44, 45).

Siponimod war in der EXPAND-Studie insgesamt gut verträglich, das Sicherheitsprofil scheint ähnlich demjenigen von Fingolimod zu sein (41).

#### Substanzen in der Entwicklung

Eine Reihe von Substanzen mit – aufgrund experimenteller Daten – erhoffter «neuroprotektiver» Wirkung wurden oder werden aktuell bei progredienter MS untersucht (46). Die relevanten Studiendaten dazu werden in Kasten 3 (online abrufbar unter QR-Code am Ende des Beitrags) zusammengefasst.

#### Fazit

Nach vielen negativen Studien mit immunmodulierenden Substanzen bei progredienter MS wurden in den letzten 3 Jahren in Form der Zulassungen von Ocrelizumab für PPMS und Siponimod für SPMS deutliche Fortschritte erreicht. Die neuen Medikamente sind wirksam zur Verzögerung der Behinderungsprogression. Nächste Erweiterungen des Therapiespektrums in diesem Bereich in den nächsten Jahren sind gut denkbar. Der Effekt immunmodulatorischer Therapien generell könnte jedoch bei der progredienten MS begrenzt sein. Es werden bereits zahlreiche Substanzen mit möglicher «neuroprotektiver» Wirkung evaluiert. Zukünftig sind durch ein verbessertes Verständnis der genauen pathophysiologischen Mechanismen, welche der Progression zugrunde liegen, neue Therapieansätze zu erhoffen. ●

*Korrespondenzadresse:*

*Dr. med. Athina Papadopoulou*

*Oberärztin Neurologische Klinik und Poliklinik*

*Petersgraben 4*

*4031 Basel*

*E-Mail: athina.papadopoulou@usb.ch*

Interessenkonflikte:

Dr. Athina Papadopoulou erhielt finanzielle Zuwendungen von Sanofi-Genzyme (Sprecherin), Bayer (Reiseunterstützung), Teva (Reiseunterstützung), Hoffmann-La Roche (Reiseunterstützung), Förderung durch die Universität Basel, die Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft, den Schweizer Nationalfonds, der Stiftung zur Förderung der gastroenterologischen und allgemeinen klinischen Forschung sowie der medizinischen Bildauswertung (ausserhalb der eingereichten Arbeit).

Cornelius Kronlage: keine Interessenkonflikte.

#### Merkmale:

- Die Multiple Sklerose (MS) ist pathophysiologisch durch Entzündung und Neurodegeneration im zentralen Nervensystem charakterisiert. Letzteres spielt wohl eine entscheidende Rolle für die Entwicklung der «Progression».
- Derzeit sind weltweit insgesamt nur vier Substanzen für Patienten mit progredienter MS zugelassen.
- In den letzten drei Jahren wurden in Form der Zulassungen von Ocrelizumab für PPMS und Siponimod für SPMS deutliche Fortschritte erreicht.
- Andere Substanzen mit möglicher «neuroprotektiver» Wirkung werden derzeit untersucht.

Literatur:

- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O: Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018; 391: 1622–1636.
- Stadelmann C: Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24: 224–229.
- Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H: Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 183–193.
- Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V et al.: Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2016; 139: 2395–2405.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al.: Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83: 278–286.
- Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP: Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2017; 140: 527–546.
- Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F: Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2004; 14: 164–174.
- Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S et al.: Association of Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 274–281.
- Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P et al.: Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007; 61: 14–24.
- Lublin F, Miller DH, Freedman MS et al.: Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 1075–1084.
- Kapoor R, Ho PR, Campbell N et al.: Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *The Lancet Neurology*. 2018; 17: 405–415.
- Sipe J: Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *The Lancet*. 1994; 344: 9–13.
- Beutler E, Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, McMillan R, Zyroff J: The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996; 93: 1716–1720.
- Rice GPA, Filippi M, Comi G: Cladribine and progressive MS: Clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. *Neurology*. 2000; 54: 1145–1155.
- Comi G, Jeffery D, Kappos L et al.: Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1000–1009.
- Filippi M, Rocca MA, Pagani E et al.: Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 851–858.
- Giovannoni G, Barkhof F, Hartung HP et al.: ARPEGGIO: a placebo-controlled trial of oral laquinimod in primary progressive multiple sclerosis (S8.003). *Neurology*. 2018; 90: S8.003.
- Biotech A: Active Biotech announce results in ARPEGGIO Phase II trial with laquinimod in Primary Progressive MS [online]. *GlobeNewswire News Room*. 2017. Accessed at: <http://www.globenewswire.com/news-release/2017/12/01/1216127/0/en/Active-Biotech-announce-results-in-ARPEGGIO-Phase-II-trial-with-laquinimod-in-Primary-Progressive-MS.html>. Accessed March 9, 2020.
- Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L et al.: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online serial]. Epub 2013 Jun 6. Accessed at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008933.pub2>. Accessed March 7, 2020.
- Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS*. *Lancet*. 1998; 352: 1491–1497.
- Kappos L, Polman C, Pozzilli C et al.: Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology*. 2001; 57: 1969–1975.
- Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B: North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004; 63: 1788–1795.
- Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C et al.: Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials. *Neurology*. 2004; 63: 1779–1787.
- La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C et al.: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online serial]. Epub 2012 Jan 18. Accessed at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005181.pub3>. Accessed March 9, 2020.
- Rojas JJ, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E: Interferon Beta for Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Epub 2009 Jan 21: CD006643.pub2.
- Scott LJ, Figgitt DP: Mitoxantrone: A Review of its Use in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2004; 18: 379–396.
- Hartung H-P, Gonsette R, König N et al.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002; 360: 2018–2025.
- Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, Rodegher M, Comi G: Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2009; 30 Suppl 2: S167–170.
- Grey Née Cotte S, Salmen Née Stroet A, von Ahnen N et al.: Lack of efficacy of mitoxantrone in primary progressive Multiple Sclerosis irrespective of pharmacogenetic factors: a multi-center, retrospective analysis. *J Neuroimmunol*. 2015; 278: 277–279.
- Arnold DL, Campagnolo D, Panitch H et al.: Glatiramer acetate after mitoxantrone induction improves MRI markers of lesion volume and permanent tissue injury in MS. *J Neurol*. 2008; 255: 1473–1478.
- Wanleenuwat P, Iwanowski P: Role of B cells and antibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 36: 101416.
- Mulero P, Midaglia L, Montalban X: Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord* [online serial]. 2018; 11. Accessed at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952271/>. Accessed March 6, 2020.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al.: Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376: 221–234.
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS et al.: Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009; 66: 460–471.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al.: Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376: 209–220.
- Fox EJ, Markowitz C, Applebee A et al.: Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Findings from the phase III randomized ORATORIO trial. *Mult Scler*. 2018; 24: 1862–1870.
- Achtnichts L, Chan A, Czaplinski A et al.: Specific aspects of immunotherapy for multiple sclerosis in Switzerland: A structured commentary. *Clinical and Translational Neuroscience*. SAGE Publications Ltd; 2019; 3: 2514183X18822073.
- Effect of Ocrelizumab on Vaccine Responses in Patients With Multiple Sclerosis (S36.002) | *Neurology* [online]. Accessed at: [https://n.neurology.org/content/90/15\\_Supplement/S36.002](https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/S36.002). Accessed March 10, 2020.
- Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerin D et al.: The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012; 167: 1035–1047.
- Pan S, Gray NS, Gao W et al.: Discovery of BAF312 (Siponimod), a Potent and Selective S1P Receptor Modulator. *ACS Med Chem Lett*. 2013; 4: 333–337.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC et al.: Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018; 391: 1263–1273.
- Inc MG: Efficacy of Siponimod on Disability Progression in SPMS Patients... by Prof. Dr. Ludwig Kappos [online]. Accessed at: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200437/ludwig.kappos.efficacy.of.siponimod.on.disability.progression.in.spms.patients.html>. Accessed February 10, 2020.
- Benedict R, Fox R, Tomic D et al.: Effect of Siponimod on Cognition in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS): Phase 3 EXPAND Study Subgroup Analysis. : 1.
- Novartis announces EU approval of Mayzent® (siponimod) for adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease [online]. *Novartis*. Accessed at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-eu-approval-mayzent-siponimod-adult-patients-secondary-progressive-multiple-sclerosis-spms-active-disease>. Accessed March 11, 2020.
- 209884s0001bl.pdf [online]. Accessed at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/209884s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209884s0001bl.pdf). Accessed March 11, 2020.
- Faissner S, Plümel JR, Gold R, Yong VW: Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2019; 18: 905–922.
- Connick P, De Angelis F, Parker RA 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: e021944.
- Chataway J, De Angelis F, Connick P et al.: Efficacy of three neuroprotective drugs in secondary progressive multiple sclerosis (MS-SMART): a phase 2b, multiarm, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19: 214–225.
- Effect of MD1003 in Progressive Multiple Sclerosis (SPI2) – Full Text View – *ClinicalTrials.gov* [online]. Accessed at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02936037>. Accessed March 11, 2020.
- Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G et al.: MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler*. 2016; 22: 1719–1731.
- Disappointing topline results from high dose biotin study [online]. *MS Trust*. Accessed at: <https://www.ms-trust.org.uk/news/disappointing-topline-results-high-dose-biotin-study>. Accessed March 13, 2020.
- Domperidone in Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS) – Full Text View – *ClinicalTrials.gov* [online]. Accessed at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02308137>. Accessed March 11, 2020.
- Koch MW, Liu W-Q, Camara-Lemarray C et al.: Domperidone-induced elevation of serum prolactin levels and immune response in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2019; 334: 576974.
- Fox RJ, Coffey CS, Conwit R et al.: Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 379: 846–855.
- Lipoic Acid for Progressive Multiple Sclerosis (MS) – Full Text View – *ClinicalTrials.gov* [online]. Accessed at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03161028>. Accessed March 11, 2020.



56. Spain R, Powers K, Murchison C et al.: Lipoic acid in secondary progressive MS: A randomized controlled pilot trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017; 4: e374.
57. Simvastatin in Secondary Progressive Multiple Sclerosis – Full Text View – ClinicalTrials.gov [online]. Accessed at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896217>. Accessed March 11, 2020.
58. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A et al.: Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2014; 383: 2213–2221.
59. Intrathecal Rituximab in Progressive Multiple Sclerosis – Full Text View – ClinicalTrials.gov [online]. Accessed at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02545959>. Accessed March 11, 2020.
60. A Single Ascending Dose Study of GZ402668 in Patients With Progressive Multiple Sclerosis – Full Text View – ClinicalTrials.gov [online]. Accessed at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02977533>. Accessed March 11, 2020.
61. Efficacy and Safety of Masitinib in the Treatment of Progressive Multiple Sclerosis – Full Text View – ClinicalTrials.gov [online]. Accessed at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01433497>. Accessed March 11, 2020.
62. Hydroxychloroquine in Primary Progressive Multiple Sclerosis – Full Text View – ClinicalTrials.gov [online]. Accessed at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913157>. Accessed March 11, 2020.
63. Zhornitsky S, Johnson TA, Metz LM, Weiss S, Yong VW: Prolactin in combination with interferon- $\beta$  reduces disease severity in an animal model of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2015; 12: 55.
64. Gregg C, Shikar V, Larsen P et al.: White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS. *J Neurosci*. 2007; 27: 1812–1823.

Kasten 1: Wichtigste negative Studien mit Immunmodulatoren bei progredienter MS

	Glatirameracetat	Fingolimod	Natalizumab	Cladribin	Laquinimod
<b>Name der Studie</b>	PROMiSe (9)	INFORMS (10)	ASCEND (11)	Rice et al., 2000 (14)	ARPEGGIO (17, 18)
<b>Studiendesign</b>	Phase 3, multizentrisch, doppelblind, randomisiert	Phase 3, multizentrisch, doppelblind, randomisiert	Phase 3, multizentrisch, doppelblind, randomisiert	Phase 3, multizentrisch, doppelblind, randomisiert	Phase 2, multizentrisch, doppelblind, randomisiert
<b>Population</b>	PPMS	PPMS	SPMS	SPMS (70%) und PPMS (30%)	PPMS
<b>Anzahl Patienten</b>	943 (2:1 GA 20 mg/Tag s.c. oder Plazebo)	970 (1:1:1 Fingolimod 1,25 oder 0,5 mg/Tag p.o. oder Plazebo)	889 (1:1 Natalizumab 300 mg i.v. 4-wöchentlich oder Plazebo)	159 (1:1:1 Cladribin Gesamtdosis 0,7 oder 2,1 mg/kg KG p.o. oder Plazebo)	374 (1:1:1 Laquinimod 0,6 mg oder 1,5 mg p.o. oder Plazebo)
<b>Studiendauer</b>	3 Jahre	3–5 Jahre	2 Jahre	1 Jahr	1 Jahr
<b>Primärer Endpunkt</b>	Über 3 Monate bestätigte Behinderungsprogression anhand EDSS	Über 3 Monate bestätigte Behinderungsprogression (kombiniert anhand EDSS, T25FW, 9HPT)	Über 3 Monate bestätigte Behinderungsprogression (kombiniert anhand EDSS, T25FW, 9HPT)	Änderung im EDSS	Prozentuale Hirnvolumenminderung (MRT)
<b>Hauptergebnis</b>	Kein signifikanter Effekt (HR: 0,87; 95%-KI: 0,71–1,07)	Kein signifikanter Effekt (HR: 0,95; 95%-KI: 0,80–1,12)	Kein signifikanter Effekt (OR: 0,86; 95%-KI: 0,66–1,13)	Kein signifikanter Effekt	Kein signifikanter Effekt (Ergebnisse nicht vollständig publiziert)
<b>Relevante Ergebnisse der sekundären Endpunkte</b>	Teilweise in explorativen Analysen Effekt auf MRT-Parameter (KM-aufnehmende Läsionen in Jahr 1, T2-Läsions-Volumen in Jahr 2 und 3)	Kein Effekt auf Hirnvolumenminderung, aber unter Fingolimod neue oder vergrößerte T2-Läsionen um 73% reduziert, KM-aufnehmende Läsionen um 78% reduziert	Geringeres Risiko für Verschlechterung in 9HPT (Funktion der oberen Extremitäten)	In explorativen Analysen Effekt auf MRT-Parameter (Anzahl von Patienten mit KM-aufnehmenden Läsionen, Volumen und Anzahl KM-aufnehmender Läsionen)	Kein Effekt auf klinische Behinderungsprogression, aber Reduktion neu aufgetretener T2-Läsionen (Ergebnisse nicht vollständig publiziert)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, EDSS = Expanded Disability Status Scale, GA = Glatirameracetat, HR = Hazard Ratio, KG = Körpergewicht, KM = Kontrastmittel, MRT = Magnetresonanztomografie, OR = Odds Ratio, PPMS = primär progrediente Multiple Sklerose, s.c. = subkutan, SPMS = sekundär progrediente Multiple Sklerose, 9HPT = 9-Hole-Peg-Test, T25FW = Timed 25-Foot Walk.

**Kasten 3: Laufende oder kürzlich publizierte Studien mit möglicherweise «neuroprotektiven» Substanzen bei progredienter MS**

Präparate	Design	Population	Status	Primärer Endpunkt	Resultate
<b>Amilorid, Fluoxetin, Riluzol (MS-SMART Studie) (47)</b>	Phase 2b (n = 445)	SPMS	Abgeschlossen	Hirnvolumen – minderung im MRT über 2 Jahre	Negativ (46, 48)
<b>Hochdosiertes Biotin (MD 1003) (49)</b>	Phase 3 (n = 642)	PPMS und SPMS	Abgeschlossen	EDSS und T25FW	– Frühere Phase-III-Studien mit 154 Patienten zeigten positives Resultat bzgl. klinischer Verbesserung (gemessen durch EDSS und T25FW) nach 1 Jahr im Vergleich zu Placebo (50) – Gemäss Press-Release vom 10.3.20 negative Resultate der aktuellen Studie (bzgl. EDSS und T25FW) ( <a href="http://www.medday-pharma.com/2020/03/10/medday-reports-top-line-data-from-phase-iii-trial-spi2-for-treatment-of-progressive-forms-of-multiple-sclerosis/">http://www.medday-pharma.com/2020/03/10/medday-reports-top-line-data-from-phase-iii-trial-spi2-for-treatment-of-progressive-forms-of-multiple-sclerosis/</a> )
<b>Domperidon (52)</b>	Phase 2	SPMS	Abgeschlossen	T25FW	Resultate ausstehend; frühere Daten zeigten Erhöhung des Prolaktinspiegels durch Domperidon bei MS-Patienten (53)*
<b>Ibudilast (54)</b>	Phase 2 (n = 255)	PPMS und SPMS	Abgeschlossen	Rate der Hirnatrophie über 2 Jahre im MRT (gemessen mit BPF)	Primärer Endpunkt erreicht (jährliche Hirnatrophierate unter Ibudilast: –0,0010 vs. –0,0019 unter Placebo; p = 0,04); kein signifikanter Effekt auf Behinderungsprogression (sekundärer Endpunkt): HR 0,74 (95%-KI: 0,43–1,28) (54)
<b>Liponsäure (55)</b>	Phase 2	Progrediente MS	Rekrutierung laufend	T25FW	Resultate ausstehend; frühere «Pilot»-Studie bei 51 SPMS-Patienten zeigte niedrigere jährliche Hirnatrophierate unter Liponsäure gegenüber Placebo (–0,0021 vs. –0,0065; p = 0,002) (56)
<b>Simvastatin (57)</b>	Phase 2	SPMS	Rekrutierung noch nicht begonnen	Effekt auf zerebralen Blutfluss (sekundäre Endpunkte u.a. Hirn- atrophie und EDSS)	Resultate ausstehend; frühere Phase-II-Studie bei SPMS (MS-STAT) zeigte niedrigere jährliche Hirnatrophierate unter Simvastatin (80 mg/Tag) gegenüber Placebo (0,029 vs. 0,058; p = 0,003) (58)

Kasten 3 fokussiert auf relevanten Substanzen, welche gemäss Studienlage am ehesten eine neuroprotektive Wirkung bei progredienter MS haben könnten. Zusätzlich gibt es derzeit bei progredienter MS laufende Studien mit primär immunmodulierenden Präparaten, unter anderem mit Rituximab, kombiniert intravenös und intrathekal (59), dem Anti-CD-52-Antikörper GZ402668 (60), dem Tyrosinkinase-Hemmer Masitinib (61) und dem Anti-Malaria-Medikament Hydroxychloroquin (62).

\*Prolaktin könnte gemäss klinischer und präklinischer Daten einen günstigen Effekt auf die Remyelinisierung bei MS haben (63, 64)

Abkürzungen: BPF = Brain Parenchymal Fraction, EDSS = Expanded Disability Status Scale, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, MRT = Magnetresonanztomografie, PPMS = primär progrediente Multiple Sklerose, SPMS = sekundär progrediente Multiple Sklerose, T25FW = Timed 25-Foot Walk