

## MS-State-of-the-Art-Symposium

# Therapieneuheiten und Bedenkenswertes

**Die Multiple Sklerose (MS) lässt sich nicht heilen, doch können Patienten dank der guten Versorgung immer länger mit dieser Erkrankung leben. Am virtuellen MS-State-of-the-Art-Symposium gab Prof. Andrew Chan, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern, ein Update über die neu verfügbaren Therapiemöglichkeiten und andere ihm wichtige Aspekte. Prof. Thomas Berger, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien (A), legte den Fokus auf alternde MS-Patienten und was bei ihnen zu bedenken ist.**

In jüngerer Zeit wurden in der Schweiz mehrere neue MS-Therapien zugelassen. Darunter befindet sich Diroximelfumarat (Vumerity®). Dieses wird rasch zu Monomethylfumarat metabolisiert, das auch den aktiven Metaboliten von Dimethylfumarat (Tecfidera®) darstellt. Der Unterschied zwischen den beiden Präparaten liegt laut Chan in der Entstehung von weniger gastrointestinal irritativen Metaboliten (Methanol) unter Diroximelfumarat, was zu weniger schweren gastrointestinalen Symptomen führt, wie eine Vergleichsstudie zeigte (1). Diroximelfumarat ist indiziert bei schubförmig remittierender MS und wird als Tablette mit oder ohne Mahlzeit eingenommen. Die Zieldosis nach 7 Tagen beträgt  $2 \times 462$  mg.

### Ponesimod

Als weitere neue Zulassung in der Schweiz berichtete Chan über den selektiven Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor-1-Modulator (S1P1-RM) Ponesimod (Ponvory®), der ebenfalls bei schubförmig remittierender MS eingesetzt wird. Durch die Bindung an den S1P1-Rezeptor werden Lymphozyten daran gehindert, den Lymphknoten zu verlassen, was die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut reduziert. Im Vergleich zu den anderen S1P1-RM verfügt Ponesimod über eine kürzere Halbwertszeit, was laut Chan bedeutet, dass nach Therapiestopp die Lymphozyten etwa nach 1 Woche wieder das normale Niveau erreichen. Die während dieser Therapie notwendigen Kontrazeptiva können dann auch gestoppt werden. Der neue S1P1-RM erzeuge keine aktiven Metaboliten, was theoretisch das Potenzial von Interaktionen verkleinere, so Chan. In der Phase-III-Studie OPTIMUM, in der Ponesimod und Teriflunomid verglichen wurden,

zeigte der neue S1P1-RM nach 108 Wochen eine signifikant tiefere annualisierte Schubrate um 30,5 Prozent und signifikant weniger schwere Fatigue. Des Weiteren zeigte sich in der bestätigten Behinderungsakkumulation nach 3 Monaten (confirmed disability accumulation) kein signifikanter Unterschied (2), wobei gemäss Chan auch die relativ kurze Beobachtungszeit eine Rolle spielen könnte. Hinsichtlich der Nebenwirkungen verhält sich Ponesimod ähnlich wie die anderen Präparate aus dieser Substanzklasse. Der neue S1P1-RM wird während 2 Wochen eindosiert, Herzpatienten sollen jedoch bei Therapieeinleitung mit Ponesimod aufgrund einer vorübergehenden Verringerung der Herzfrequenz beobachtet werden. Eine allfällige Betablockertherapie muss je nach Ausgangsrufrequenz vor der Einleitung von Ponesimod unterbrochen werden (3).

Eine Impfung gegen Herpes zoster mit dem neu zugelassenen Herpes-zoster-Impfstoff (Shingrix®) ist bei Patienten unter bestimmten MS-Therapien ebenfalls empfehlenswert.

### Ofatumumab und Natalizumab

Ein weiteres neues Präparat zur Therapie einer aktiven, schubförmig verlaufenden Form der MS ist Ofatumumab (Kesimpta®), ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper gegen humanes CD20. Im Vergleich zu Teriflunomid war Ofatumumab in der ASCLEPIOS-Studie hinsichtlich Schubfrequenz und Verschlechterung der Behinderung signifikant überlegen (4). Der Antikörper wird subkutan verabreicht, was zu injektionsbedingten systemischen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Flush führen kann sowie zu lokalen Reaktionen. Zudem sind neue Darreichungsformen von bereits bekannten Therapien auf den Markt

gekommen. Dazu gehört die neue subkutane Form von Natalizumab (Tysabri®) mit ähnlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften wie die intravenöse Form. Beide Formen sind für die krankheitsmodifizierende Monotherapie der hochaktiven, schubförmig remittierend verlaufenden MS als Zweitlinientherapie oder bei > 2 Schüben mit Behinderungscharakter pro Jahr zugelassen. Als Zulassungserweiterung sind sie zusätzlich bei einem negativen Anti-JCV-Antikörperstatus (JCV: John-Cunningham-Virus) indiziert (5). Die Patienten sollten dennoch hinsichtlich einer möglichen Serokonversion und Symptomen einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie überwacht werden, denn bei etwa 10 bis 12 Prozent der Patienten pro Jahr sei eine solche Serokonversion zu beobachten, wie Chan berichtet. Die Verabreichung von Natalizumab sollte nach Möglichkeit in einem Zentrum durchgeführt werden (5).

### Eskalierend versus initial hochwirksam

Eine aktuelle Diskussion betrifft die Kontroverse um eine eskalierende Therapiestrategie versus eine hochwirksame Therapie von Beginn an, was sich laut Chan auch in unterschiedlichen deutschsprachigen Guidelines niederschlägt. Im letzten Jahr wurden nun die Ergebnisse einer Studie veröffentlicht, die die unterschiedlichen Strategien von Dänemark (eskalierend) und Schweden (initial hochwirksam) anhand ihrer Nationalregister verglich. Es zeigte sich, dass bei den schwedischen Patienten ( $n = 2700$ ) die Schubrate und die Behinderungsprogression tiefer waren als bei den dänischen Patienten ( $n = 2161$ ) (6). Damit scheine zumindest über den Beobachtungszeitraum eine initial hocheffektive Therapie zu einem besseren Outcome zu führen als eine Eskalationstherapie, so Chan. Im nächsten Update der Guidelines des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) und der European Association of Neurology (EAN) werde dieser Umstand berücksichtigt und die frühzeitige Erwägung einer hochaktiven Therapie je nach Krankheitsaktivität und Patientenbesonderheiten empfohlen, so der Experte weiter.

Hinsichtlich der Coronapandemie ist die Grundimmunisierung mit 3 Dosen eines mRNA-Impfstoffs (30 µg Corminaty® oder

100 µg Spikevax®) im Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen den einzelnen Dosen empfohlen, unabhängig von Werten aus früheren Antikörperbestimmungen. Das gilt auch für Personen, die zum Zeitpunkt der Impfung unter einer B-Zell-Depletion oder einer Kombinationstherapie verschiedener immunsupprimierender Medikamente stehen (7).

## Multiple Sklerose im Alter

MS gilt zwar als Krankheit der Jungen, was den Krankheitsbeginn betrifft, doch haben MS-Patienten dank der guten medizinischen Versorgung mittlerweile eine normale Lebenserwartung. Somit beträgt auch der Altersdurchschnitt von MS-Patienten in MS-Ambulanzen etwa 55 Jahre, davon sei etwa ein Viertel über 65 Jahre alt (8), berichtete Prof. Thomas Berger, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien (A). Mit zunehmendem Alter steigt zwangsläufig das Risiko für Komorbiditäten und die dafür eingesetzten medikamentösen Therapien. In einem alternden menschlichen Organismus altere auch das Immunsystem (Immunoseneszenz), was eine geringgradige permanente Entzündung mit sich bringe, die als «inflammaging» bezeichnet werde und mit ein Grund für viele Alterskrankheiten darstelle, gibt Berger zu bedenken. Folge der Immunoseneszenz sind eine erhöhte Empfänglichkeit für Infekte und ein geringerer Immunschutz durch Impfungen. In Bezug auf alternde MS-Patienten ist aufgrund der Immunoseneszenz mit längerer Rekonvaleszenz nach Krankheitsschüben sowie

möglicherweise verstärkter Krankheitsprogression, reduzierter funktioneller Rekonvaleszenz (9) und physischer Funktionalität (10) im Vergleich zu Gleichaltrigen ohne MS zu rechnen. Die krankheitsspezifische entzündliche Aktivität gehe hingegen mit zunehmender Krankheitsdauer und damit dem biologischen Alter zurück (11, 12), so Berger.

Krankheitsmodifizierende MS-Therapien sind primär entzündungshemmend und daher am effektivsten in der entzündlichen Phase der Erkrankung. Weil diese Phase mit steigendem Alter jedoch zurückgeht, sinkt auch zwangsläufig die Wirksamkeit dieser Therapien (13). Auf der anderen Seite steigt das Risiko für therapiebedingte Nebenwirkungen (z. B. Lymphopenie) aufgrund der mit der Immunoseneszenz einhergehenden Abnahme der B- und T-Zellen. Das scheine sich gemäss Berichten über verschiedene Substanzen leider auch mit dem Risiko für Infektionen, inklusive der seltenen therapieassoziierten JC-Virus-bedingten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, so zu verhalten, so Berger. Bei Patienten in höherem Alter, bei denen klinisch oder im Magnetresonanztomogramm keine entzündliche Krankheitsaktivität über einen längeren Zeitraum mehr festgestellt werden könne, sollte man sich deshalb die Rationale für eine Weiterführung der krankheitsmodifizierenden Therapie gut überlegen, so Berger abschliessend.

Valérie Herzog

Quelle: MS State of the Art Symposium, 29. Januar 2022, virtuell

## Referenzen:

1. Wundes A et al.: Improved gastrointestinal profile with diroximel fumarate is associated with a positive impact on quality of life compared with dimethyl fumarate: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:1756286421993999. Published 2021 Mar 19. doi:10.1177/1756286421993999
2. Kappos L et al.: Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(5):558-567. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0405
3. Fachinformation Ponvory®. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Letzter Abruf: 22.2.22
4. Hauser SL et al.: Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2020;383(6):546-557. doi:10.1056/NEJMoa1917246
5. Fachinformation Tysabri®. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Letzter Abruf: 22.2.22
6. Spelman T et al.: Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from 2 different national strategies. *JAMA Neurol.* 2021;78(10):1197-1204. doi:10.1001/jamaneurol.2021.2738
7. Bundesamt für Gesundheitswesen (BAG): Impfpflicht für mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19. Stand 21.1.22.
8. Buhse M: The elderly person with multiple sclerosis: clinical implications for the increasing life-span. *J Neurosci Nurs.* 2015;47(6):333-E1. doi:10.1097/JNN.0000000000000172
9. Paz Soldán MM et al.: Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;84(1):81-88. doi:10.1212/WNL.0000000000001094
10. Cortese M et al.: Aging with multiple sclerosis: A longitudinal study of physical function, mental health, and memory in two cohorts of US women. *Mult Scler.* 2022;28(1):121-131. doi:10.1177/13524585211007739
11. Tremlett H et al.: Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(12):1368-1374. doi:10.1136/jnnp.2008.145805
12. Koch MW et al.: Association of age with contrast-enhancing lesions across the multiple sclerosis disease spectrum. *Neurology.* 2021;97(13):e1334-e1342. doi:10.1212/WNL.00000000000012603
13. Weideman AM et al.: Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol.* 2017;8:577. doi:10.3389/fneur.2017.00577