

MS State of the Art Symposium 2024

Risikoallele für Krankheitsprogression nachgewiesen

Das State of the Art Symposium der Schweizerischen Multiple Sklerose (MS) Gesellschaft bietet alljährlich die Gelegenheit, sich über aktuelle Themen auf dem Gebiet der MS zu informieren. Prof. Dr. med. Andrew Chan, Chefarzt der Universitätsklinik für Neurologie am Inselspital in Bern, präsentierte in diesem Rahmen Einblicke in wichtige Erkenntnisse und Entwicklungen des vergangenen Jahres.

Zu Beginn seines Vortrags griff Prof. Chan das Thema der Krankheitsprogression auf. Eine genomweite Assoziationsstudie wies kürzlich erstmals Risikoallele nach, die mit einer rascheren Behinderungsprogression und einem vermehrten Auftreten von Läsionen im Hirnstamm sowie mit kortikalen Läsionen assoziiert waren (1). Homozygote Träger dieser Allele benötigten im Median 3,7 Jahre früher eine Gehhilfe. Diese Erkenntnisse könnten nun zur Entwicklung neuer Therapien beitragen, die nicht nur die Schubaktivität, sondern auch die Behinderungsprogression zu kontrollieren vermögen.

Neuzulassung bei NMOSD

Im weiteren Verlauf seines Vortrags ging der Referent auf Medikamenten-Neuentwicklungen und -zulassungen ein. Für die MS wurde 2023 in der Schweiz keine neue Substanz verfügbar. In der EU dagegen wurde mit Ublituximab, ein neuer Anti-CD-20-Antikörper zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmiger MS, zugelassen. Eine veränderte Glykosylierung soll dazu beitragen, die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität von Ublituximab und damit das Ausmass der B-Zell-Depletion zu verstärken. In zwei identisch designten Zulassungsstudien wurde Ublituximab über einen Zeitraum von 96 Wochen mit Teriflunomid verglichen. Der Antikörper

erwies sich als überlegen in Bezug auf eine Reduktion der Schubrate und der magnetresonanztomografischen (MRT-)Aktivität (2). «Ein Unterschied bezüglich der Behinderungsprogression liess sich über diesen Zeitraum nicht nachweisen», ergänzte der Experte. Bei den Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) wusste Chan mit Ravulixumab über eine Neuzulassung zur Behandlung von Anti-Aquaporin-4-Antikörper-positiven Erwachsenen zu berichten (3). «Der Vorteil von Ravulixumab im Vergleich zum bereits verfügbaren Eculizumab ist seine längere Halbwertszeit. Daher können die Erhaltungsdosen alle 8 Wochen anstelle von alle 2 Wochen gegeben werden», berichtete er.

Blick in die Zukunft

Zum Schluss warf Prof. Chan einen kurzen Blick auf sich erst in Entwicklung befindende MS-Therapeutika, darunter die Brutontyrosinkinase-(BTK-)Hemmer. «Interessant an diesen Substanzen ist, dass sie – zumindest im experimentellen Setting – gewisse Eigenschaften aufweisen, die für die Behandlung einer MS von Vorteil sind», sagte er. Dazu gehöre unter anderem das Überwinden der Bluthirnschranke sowie eine direkte Wirkung auf die Mikroglia. Eine Arbeit zeigte denn auch, dass der BTK-Hemmer Evobrutinib das Volumen von «slowly expanding lesions» (SLE) bei Personen

mit schubförmiger MS dosisabhängig zu reduzieren vermochte (4). «Umso mehr erstaunte die Ende 2023 erschienene Pressemitteilung, dass Evobrutinib den primären Endpunkt der beiden Phase-III-Studien mit der Reduktion der jährlichen Schubrate gegenüber Teriflunomid nicht erreicht hat», erläuterte Prof. Chan. Die Meldung wies gleichzeitig aber darauf hin, dass die jährliche Schubrate unter Teriflunomid in den Studien tiefer ausgefallen war als in anderen kürzlich publizierten Phase-III-Studien (5). Weitere BTK-Hemmer werden in laufenden Phase-III-Studien untersucht, mit Fenebrutinib und Tolebrutinib auch zwei Kandidaten bei der primär bzw. sekundär progredienten MS. Ebenfalls ein neuer Ansatz in der MS-Therapie stellt Frexalimab dar, ein Anti-CD40L-Antikörper. In einer Phase-II-Studie zeigte die Substanz eine gute und anhaltende Wirkung auf neue Gadolinium-positive T1-Läsionen sowie neu/sich vergrössernde T2-Läsionen (6). Frexalimab wird nun in Phase-III-Studien untersucht. ●

Therese Schwender

Quelle: MS State of the Art Symposium 2024, 27. Januar 2024, Luzern.

Referenzen:

1. International multiple sclerosis genetics consortium, MultipleMS Consortium: Locus for severity implicates CNS resilience in progression of multiple sclerosis. *Nature* 2023;619:323-331.
2. Steinman L et al.: Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2022;387:704-714.
3. Fachinformation Ultomiris® (Ravulixumab). www.swissmedinfo.ch, Letzter Abruf: 8.2.24.
4. Arnold DL et al.: Effects of evobrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, on slowly expanding lesions: An emerging imaging marker of chronic tissue loss in multiple sclerosis. *Neurology* 2022;98 (18 supplement): Abstract S14.009.
5. Merck Pressemitteilung vom 6. Dezember 2023. Verfügbar unter: <https://www.merckgroup.com/en/news/evobrutinib-phase-iii.html>, Letzter Abruf: 8.2.24.
6. Vermersch P et al.: Phase 2 efficacy and safety of frexalimab: Six-month results of a novel CD40L inhibitor in relapsing multiple sclerosis. *ECTRIMS* 2023, 11. bis 13. Oktober 2023, Mailand/1.