



Zahlen – Daten – Fakten

Immuntherapien der Multiplen Sklerose 2024

In interdisziplinärer Zusammenarbeit
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Impressum

Herausgeber: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Martinistraße 52, 20246 Hamburg | **Autoren:** C. Heesen, I. Schiffmann, INIMS, UKE | **Lektorat:** J. Scheiderbauer, MS-Stiftung, Trier, M. Friese, S. Rosenkranz, V. Häussler, INIMS, UKE | **Titelbild:** A. Wöhler, HAW, Hamburg | **Grafik:** G. Fuchs, Institut für Didaktik in der Medizin, Michelstadt | **Gestaltung:** S. Wuttke | **Foto:** A. Kirchof | Stand: 03.2024 | Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck, Aufnahme in Onlinedienste und Internet sowie Vervielfältigung auf Datenträgern nur mit Genehmigung des Herausgebers.

Immuntherapien der Multiplen Sklerose 2024

„In Florenz begann ich an einer Störung des Sehvermögens zu leiden: Um den 6. November herum nahm das Übel so weit zu, dass ich alle Dinge doppelt sah. Jedes Auge hatte sein eigenes Bild. Dr. Kissock nahm an, dass ein Übermaß an Galle die Ursache sei: Zweimal wurden Blutegel im Bereich der Schläfe angesetzt, Einläufe wurden verabreicht, Erbrechen wurde ausgelöst und zweimal wurde ich zur Ader gelassen, was mit Schwierigkeiten verbunden war.“

Auszug aus dem Tagebuch von Augustus Frederick d'Este, einem Enkel des britischen Königs Georg III
17. Oktober 1827

So beschreibt d'Este die Behandlung seiner, in Schüben auftretenden Nervenkrankheit Anfang des 19. Jahrhunderts. Blutegel und Einläufe gehörten zwar nur kurz zur Standardtherapie der Multiplen Sklerose (MS), eine auch nur teilwirksame Therapie gab es dennoch lange Zeit nicht. In den 1960ern entdeckten Ärzte zwar, dass hoch dosiertes Kortison einen MS-Schub verkürzen konnte, doch erst 150 Jahre nach d'Estes Blutegel-Tortur wurde mit Interferon-Beta die erste Immuntherapie zur Behandlung der MS zugelassen. Die Zulassung führte zu einem regen Forschungsinteresse in diesem Feld. Mittlerweile wurden 23 immunmodulierende und -supprimierende, also das Immunsystem beeinflussende oder unterdrückende, Wirkstoffe entwickelt, geprüft und zur Behandlung schubförmig-remittierender MS zugelassen. Die Frage ist: Können die Immuntherapien ihre Versprechen als Durchbruch in der Behandlung der MS einlösen?

MS-Faktoren im Immunsystem

Aktuell herrscht die Auffassung, dass MS durch eine Fehlsteuerung des Immunsystems entsteht, bei der die Immunzellen den eigenen Körper und hier vor allem die Isolierschicht der Nervenfortsätze, das Myelin, aber auch die Nervenzellen selber attackieren. Für die Entstehung und Entwicklung der MS wird einer Untergruppe der weißen Blutzellen, den T-Lymphozyten, eine besondere Bedeutung zugesprochen. T-Lymphozyten können Nervenzellstrukturen erkennen und direkt zerstören. Auch sogenannte B-Lymphozyten spielen möglicherweise eine Rolle. Sie aktivieren T-Lymphozyten und produzieren Antikörper (immunologisch wirksame Eiweiße), die ebenfalls Nervenzellstrukturen zerstören können. Antikörper lassen sich im Nervenwasser (auch Liquor genannt) durch biochemische Nachweismethoden als sogenannte „oligoklonale Banden“ sichtbar machen. Dies ist ein relativ typischer diagnostischer Befund bei MS. Eine wichtige weitere Struktur bei der Entstehung und Therapie der MS ist die sogenannte Blut-Hirn-Schranke. Das Gehirn wird über die Blutgefäße beständig mit Energie, in Form von Traubenzucker versorgt. Die hirnersorgenden Gefäße sind im Inneren mit besonderen Zellen ausgekleidet, die wie eine Schranke wirken: Zuckermoleküle dürfen passieren, Krankheitserregern oder sogar einem Teil der Zellen des eigenen Immunsystems wird der Übertritt in das Hirngewebe normalerweise jedoch erschwert. Bei MS kommt es allerdings zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke. Verschiedene Immunzellen (wie die oben erwähnten T- und B-Lymphozyten) können so leichter in das Gehirn eindringen und schließlich Nervenzellstrukturen schädigen.

Obwohl alle bisher zugelassenen Medikamente auf das Immunsystem einwirken, gibt es bisher keine Therapie, die das fehlgesteuerte Immunsystem komplett erneuert oder „umerzieht“. Daher werden – um eine langfristige Wirkung erzielen zu können – die meisten Immuntherapien als Dauertherapie gegeben. Lediglich die Medikamente Alemtuzumab und Cladribin greifen so dauerhaft in das Immunsystem ein, dass sie nur an wenigen Tagen innerhalb von zwei Jahren verabreicht werden. Dieser Effekt hält über die gesamte genannte Zeitspanne an.

MS-Therapiestudien – ein Hürdenlauf

Die Wirksamkeit von Medikamenten zur Behandlung der MS nachzuweisen, ist schwierig, da die wissenschaftlichen Untersuchungen hierzu auf verschiedene grundsätzliche Probleme stoßen:

1. Lange Zeit dachte man, dass es genügt, die Verhinderung von Schüben nachzuweisen, um Wirksamkeit zu belegen. Allerdings hat sich mittlerweile gezeigt, dass die Häufigkeit von Schüben für die Beeinträchtigung im Langzeitverlauf weniger bedeutend ist.
2. Zusätzlich wurde in den Studien immer auch die bleibende Beeinträchtigung mittels EDSS, der „Expanded Disability Status Scale“, gemessen, einer Skala, die versucht, alle MS-Beeinträchtigungen basierend auf der neurologischen Untersuchung in einen Zahlenwert zu bringen (0 = keine Beeinträchtigung, 10 = Tod durch MS). Wenn man bedenkt, wie unterschiedlich MS-bedingte Beeinträchtigungen sein können, wird klar, dass das Ausmaß nur sehr schwer in einem einzelnen Zahlenwert abzubilden ist.
3. Zusätzlich taucht die Frage auf, welche Veränderungen auf dieser Skala für eine/n Patient:in überhaupt bedeutsam sind. Im unteren Bereich (EDSS-Wert 1 bis 3,5) reichen schon kleinere Veränderungen in der neurologischen Untersuchung für eine Änderung des Zahlenwerts. Im mittleren Bereich (EDSS-Wert 4 bis 7,5) interessiert sich die Skala dann fast nur für die Gehstrecke, die jemand zurücklegen kann – ob zusätzlich eine Fatigue oder eine Sehstörung existiert, wirkt sich kaum aus.

Die beste Art, um die Wirksamkeit eines Medikaments nachzuweisen, ist die Durchführung einer sogenannten randomisiert-kontrollierten Studie. Das bedeutet, dass die Studienteilnehmer per Zufallsprinzip (= randomisiert) auf zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt werden. Von denen erhält eine das echte Medikament, die Verum- oder Medikamenten-Gruppe, die andere meist ein Scheinmedikament, die Placebo- oder Kontroll-Gruppe (= kontrolliert). Es kann aber auch ein Vergleich von zwei verschiedenen Therapien erfolgen (z.B. Interferon und Alemtuzumab). So eine aufwändige randomi-

sierte Studie läuft in der Regel über 2 Jahre. Da die MS über Jahrzehnte verläuft und sich oft über Jahre wenig verändert, müssten im Ergebnis aussagekräftige Studien eigentlich langfristig angelegt werden. Eine Studiendauer von circa zwei Jahren reicht also nicht aus, um langfristige Therapieeffekte und -risiken zuverlässig abzuschätzen. Oft wird stattdessen am Ende einer randomisierten Studie auch der Placebo-Gruppe die neue Therapie angeboten, um mehr Informationen zu der Wirkung, aber auch möglichen Nebenwirkungen über einen längeren Zeitraum zu erhalten. Dabei ist aber problematisch, dass viele Patient:innen im Laufe der Jahre aus der Studie ausscheiden (z.B., weil sie in eine andere Stadt ziehen, den Arzt wechseln oder die Immuntherapie vorzeitig beenden) und damit das Ergebnis der Langzeitbeobachtung nur für einen kleinen Teil der Studienteilnehmer vorliegt.

Aus Verlaufsbeobachtungen von Patient:innen, die direkt zu Studienbeginn das neue Medikament erhielten und denen, die dann erst nach einer Zeit von ein bis zwei Jahren das Medikament bekamen, versucht man weitere Rückschlüsse zu ziehen. Vor allem wird hier die Frage bearbeitet, was eine ganz frühe Therapie nutzt. Die Datenlage ist dazu nicht eindeutig, wie in einer systematischen Übersicht deutlich wurde¹ (systematische Übersichtsarbeiten fassen die Ergebnisse verschiedener Studien zusammen und bewerten dabei auch die Qualität der Untersuchungen). Einige Studien sprechen für einen größeren Effekt bei sehr früher Therapie. Ob aber ein Beginn im ersten Krankheitsjahr einer Therapie ab dem 2. oder 3. Jahr überlegen ist, ist nicht belegt.

Die Autoren einer großen Übersichtsarbeit zu verschiedenen Studien fassen den aktuellen Stand folgendermaßen zusammen: Für die meisten Immunmedikamente gibt es einen mäßigen Nutzen über einen Behandlungszeitraum von zwei bis drei Jahren. Der Nutzen bezieht sich vor allem auf die Verhinderung von Schüben. Der Langzeitnutzen der Medikamente ist bisher immer noch Gegenstand der Diskussion.² Allerdings wird zunehmend die Auffassung vertreten, dass insbesondere bei Anzeichen

für eine aktive MS eher mit stärker wirksamen Medikamenten behandelt werden sollte.

Im Folgenden wird die Wirkung der verfügbaren Immuntherapien auf das Auftreten von Schüben und die Zunahme der Beeinträchtigung (auch „Progression“) basierend auf dem EDSS zusammenfassend dargestellt. Auf viele Aspekte, die für MS-Patient:innen wichtig sind und die z.T. auch in den Studien erfasst werden, wie Veränderungen im MRT (Magnetresonanztomogramm) oder der Lebensqualität, wird hier jedoch nicht eingegangen. Mehr Informationen und Details zu den einzelnen Medikamenten finden sich auf einer Informationsplattform im Internet, die im Rahmen des DECIMS-Projekts (Decision Coaching in MS) im MS Kompetenznetz entwickelt wurde (<http://wiki2.kkn-ms.de/index.php>).³ Auch für die progredienten Formen der MS gibt es einige Wirksamkeitsdaten. Diese finden sich im hinteren Teil der Broschüre.

Absolute und relative Risikoreduktion – Schein oder Sein?

Um die nachfolgende Darstellung zu verstehen, ist es wichtig, zu wissen, dass Studienergebnisse als sogenannte Risikoreduktionen berichtet werden. Dabei werden zwei Formen verwendet, die jeweils unterschiedliche Informationen liefern: die absolute Risikoreduktion (ARR) und die relative Risikoreduktion (RRR). Die absolute Risikoreduktion gibt an, wie viele Patient:innen einen Nutzen von der Therapie haben. Hierbei werden alle Studienteilnehmer in die Berechnung einbezogen, ob mit Ereignis (z.B. Schub) oder ohne Ereignis (z.B. schubfreie Patient:innen). Wenn in einer MS-Studie 5 von 100 Patient:innen in der Placebo-Gruppe Schübe haben, in der Medikamenten-Gruppe aber nur 4 von 100, dann ist die absolute Risikoreduktion 5 minus 4 von 100, also 1 von 100 (= 1%). Die relative Risikoreduktion gibt den Nutzen für Studienteilnehmer an, bei denen das untersuchte Ereignis (z.B. Schübe) auftrat, und zwar als Vergleich zwischen der Placebo- und Medikamenten-Gruppe. Wenn z.B. in einer MS-Studie 5 von 100

¹ Filippini et al., Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. 2017 Apr 25;4:CD012200. Cochrane Review

² Gonzalez-Lorenzo M et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2024 Jan 4;1(1):CD011381

³ <http://wiki2.kkn-ms.de/index.php>

Patient:innen in der Placebo-Gruppe Schübe haben, aber in der Medikamenten-Gruppe nur 4 von 100, dann entspricht die relative Risikoreduktion der Differenz, also 5 minus 4, also einer Person. Dies bezieht sich aber nicht auf 100, sondern auf die 5 Patient:innen mit Schüben in der Placebo-Gruppe. Damit ist die relative Risikoreduktion 1 von 5, oder in Prozent umgerechnet: 20 von 100, also 20 Prozent.

Wenn in einer Studie nur sehr selten Ereignisse auftreten, die dann aber von einem Medikament verhindert werden können, ist die relative Risikoreduktion groß, die absolute Risikoreduktion aber sehr klein. Auch hier ein Zahlen-Beispiel: Wenn in der Placebo-Gruppe 2 Patient:innen, in der Medikamenten-Gruppe 1 Patient:in einen Schub bekommt, beträgt die relative Risikoreduktion 50% (1 von 2). Die absolute Risikoreduktion liegt dann aber nur bei 1% (1 von 100). Meist werden bei Darstellungen der Wirksamkeit von MS-Therapien die relativen Risikoreduktionen berichtet, weil sie beeindruckender aussehen. Die absolute Risikoreduktion ist einfacher zu verstehen, aber ist meist deutlich kleiner (siehe Abb. 1 für ein Beispiel zur ARR).

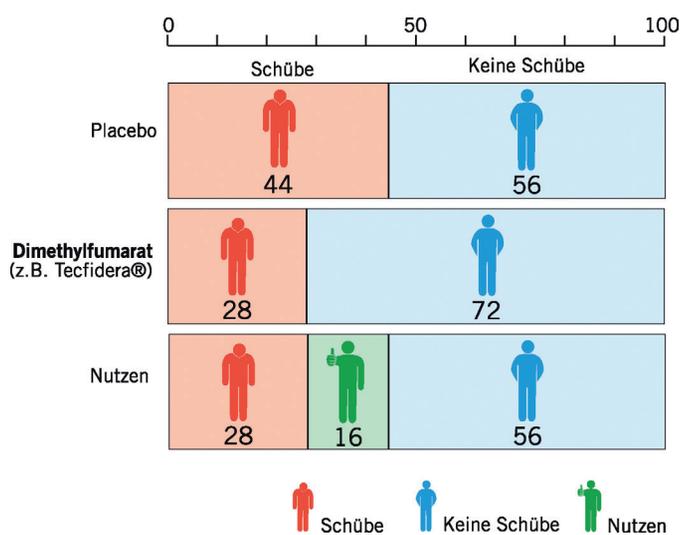


Abbildung 1: Darstellung der Therapieeffekte nach absoluter Risikoreduktion

Die Abbildung zeigt die Anzahl von Patient:innen mit und ohne Schübe in den beiden Gruppen der Studie (erster und zweiter Balken). Im Balken „Nutzen“ sieht man in Grün die Anzahl der Patient:innen von 100 mit Tecfidera behandelten, die einen Nutzen von der Therapie haben. Dazu vergleicht man die Patient:innen mit Schüben unter Placebo mit denen mit Schüben unter Tecfidera. Da nur 28 statt 44 Schübe hatten, ist die absolute Risikoreduktion $44 - 28 = 16$. 56 Patient:innen unter Tecfidera haben keinen Nutzen, weil sie unabhängig von der Therapie stabil geblieben sind. Im Folgenden wird nur noch der Zusammenfassungsbalken dargestellt, auch um die Medikamente nebeneinander zu stellen.

MS-Schubtherapie – kann man, aber muss man nicht machen

Seit den 90er Jahren werden Schübe bei MS mit einer hochdosierten Kortisongabe von 500 bis 2000 mg täglich über 3 bis 5 Tage behandelt. Dabei haben Therapiestudien gezeigt, dass lediglich die Schubschwere gemindert und die Erholungszeit beschleunigt werden kann. Einen Nutzen haben hier 25 von 100 Patient:innen. Kortison führt nicht dazu, dass man 6 Monate nach Ende des Schubes weniger beeinträchtigt ist, als wenn man keine Kortisontherapie durchführt. Dagegen stehen die häufigen Nebenwirkungen mit Schlafstörungen, Unruhe, Gewichtszunahme und Gesichtsrötung. Selten kann es zu Gefäßverstopfungen (Thrombosen) oder einem Magengeschwür oder psychischen Ausnahmezuständen, wie einer schweren Depression oder Psychose, kommen. Der Langzeitverlauf der Erkrankung wird durch eine Kortisoneinnahme nicht beeinflusst.

Wirkungen bei schubförmiger MS im Überblick

Zusammengefasst verhindern die aktuell verfügbaren Immunmedikamente im Vergleich zu einem Placebo bei 10-26% das Auftreten von Schüben und bei 7-14% eine Zunahme der Beeinträchtigung. Diese Zahlen stellen die absolute Risikoreduktion dar und beziehen sich auf eine Studiendauer von 2 Jahren. (Übersicht siehe Abb. 2 und 3).

Wirkvergleich der zugelassenen Immunmedikamente zur Therapie der schubförmigen MS

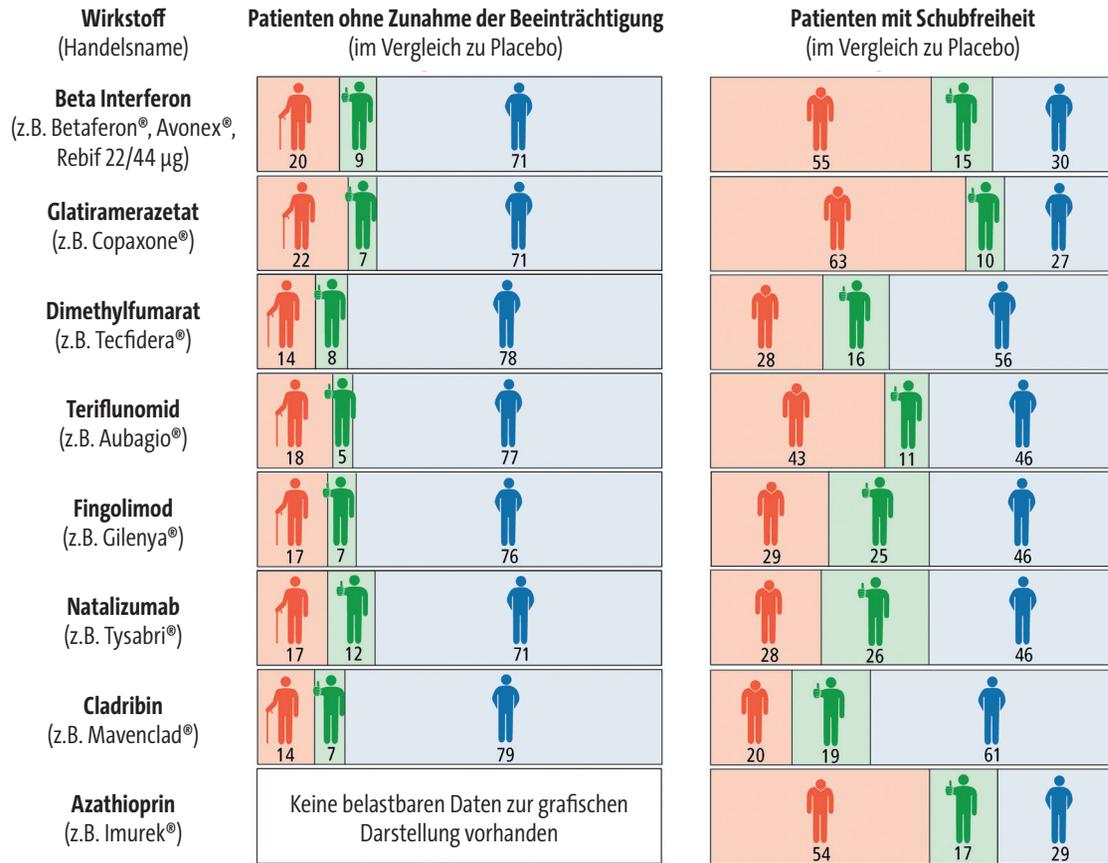


Abbildung 2: Absolute Risikoreduktion für Schubfreiheit und Progressionsfreiheit – Studienmedikament gegen Placebo

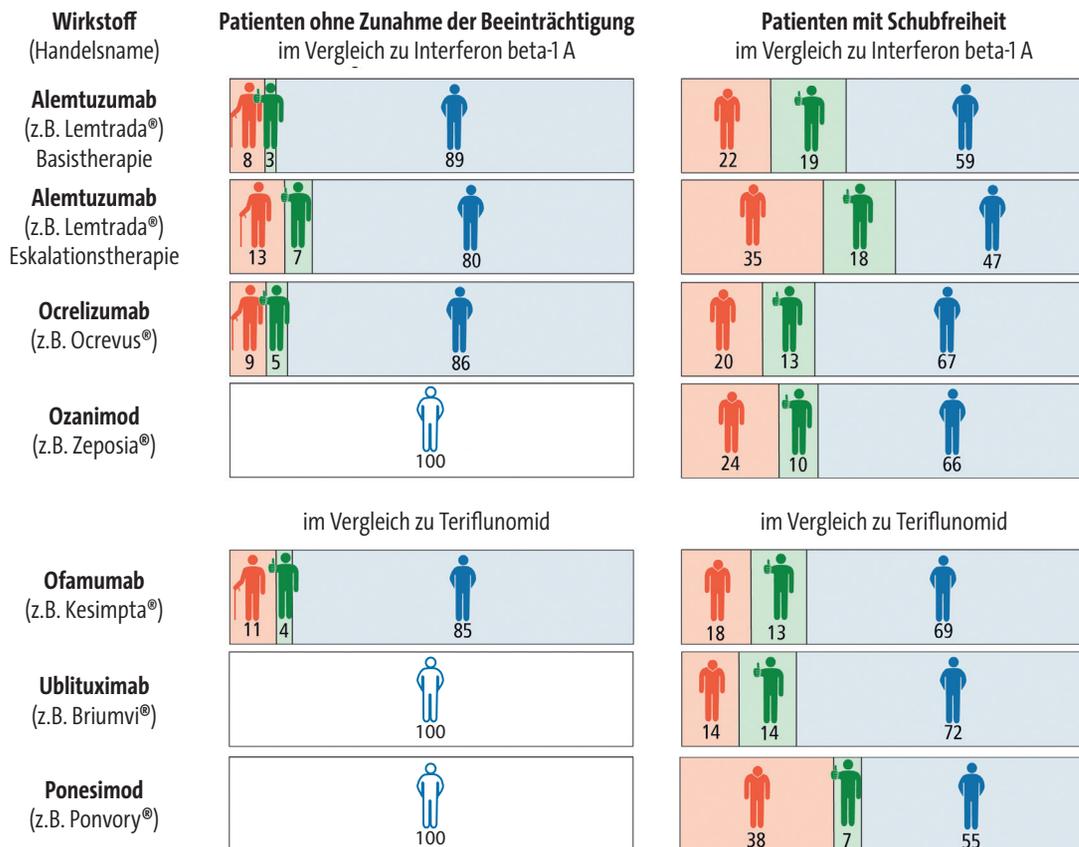


Abbildung 3: Absolute Risikoreduktion für Schubfreiheit und Progressionsfreiheit – Studienmedikament gegen anderes MS- Medikament



Nebenwirkungen im Überblick

Wenn man von den schwerwiegendsten Risiken, wie z.B. dem Tod oder einer massiven Beeinträchtigung als Folge unerwünschter Wirkungen der Medikamente ausgeht, dann ist Natalizumab mit derzeit weltweit 919 Fällen (Stand: 8/2023) einer sogenannten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) auf 213.000 Behandelte (Stand: 5/2022) an erster Stelle zu nennen. Die PML ist eine Virusinfektion des Gehirns, die zu schweren neurologischen Beeinträchtigungen und evtl. auch zum Tod führen kann. Auch wenn ca. 50% der Bevölkerung das Virus in sich tragen, so erkranken nur Patient:innen, deren Immunsystem geschwächt ist.

Unter der Behandlung mit Fingolimod liegen 45 Fälle weltweit vor, unter Dimethylfumarat fünf. Dazu kommen unter der Behandlung mit Fingolimod einzelne Fälle anderer schwerer Virusinfektionen des Gehirns. Unter der Behandlung mit Alemtuzumab gibt es 1 Todesfall als Folge einer Verminderung der Blutplättchen in einer älteren Therapiestudie und einen nach Zulassung im Jahr 2016. Betrachtet man die Medikamente mit den häufigsten auch leichteren Nebenwirkungen, dann ist der Flush (anfallsartige Gesichtsrötung) unter Dimethylfumarat (30%) sehr häufig. Grippeähnliche Reaktionen sind unter Interferonen sehr häufig (28%). Für die alleinige Medikamentengabe von 1 bis zu 5 Tagen sind Infusionsreaktionen u.a. mit Kopfschmerzen, Hautausschlag und Fieber bei 24 Prozent der Ocrelizumab-Patient:innen und bei fast allen Alemtuzumab-Patient:innen beschrieben.

Welches Medikament wann?

Wann welches Medikament am besten eingesetzt wird, ist schwierig zu entscheiden. Bis 2014 galt das Konzept der Eskalationstherapie⁴, nach dem Patient:innen, je nach Ansprechen auf die Therapie, von schwächer zu stärker wirksamen Medikamenten wechselten. Da aber nur wenige Medikamente direkt miteinander verglichen worden sind, ist die Bildung einer Reihenfolge von schwächer zu stärker wirksamen Medikamenten schwierig. Mit der Leitlinie von 2021 erfolgt dennoch jetzt eine Einteilung nach

⁴ <https://www.dgn.org/leitlinien/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose>

Wirkstärke der Medikamente in 3 Kategorien, die als Anhaltspunkt dienen kann. Dabei ist sowohl eine Eskalation von Kategorie 1 über 2 nach 3 möglich, aber auch je nach Krankheitsaktivität, eine direkte Gabe von Kategorie 2- oder 3- Medikamenten (siehe Abbildung 4).

Wirksamkeit und Nebenwirkungen der 11 Therapieprinzipien

Mittlerweile sind 11 Wirkprinzipien mit 23 Medikamenten zugelassen. Mit der Zulassung der Interferone 1995 gab es erstmals eine Langzeitbehandlungsmöglichkeit für die MS. Bis dahin bestand die Therapie im Wesentlichen in der Behandlung von Schüben mit hochdosiertem Kortison. Allerdings fanden schon in den Jahren davor Therapiestudien mit Medikamenten statt, die das Immunsystem teilweise unterdrücken. Für Azathioprin (Imurek oder Imuran) und Mitoxantron (Novantron) liegen zwar noch Zulassungen vor. Aufgrund der mässigen bis schlechten Studienlage und der Risiken werden diese praktisch nicht mehr eingesetzt.

Die **Interferone** (bestehend aus Alpha-, Beta-, Gammainterferone und anderen) sind körpereigene Immunbotenstoffe, die vor allem bei der Abwehr von Viruserkrankungen eine Rolle spielen. Als Medikamente werden Interferone gentechnisch hergestellt und zwischen einmal täglich und alle 2 Wochen mit einer dünnen Spritze ins Unterhautfettgewebe (subkutan) oder in den Muskel (intramuskulär) gespritzt. Bei der MS sind mittlerweile fünf Beta-Interferone zugelassen, die sich in der Dosis und in der Art der Anwendung unterscheiden, aber in der Wirkungsweise und Wirksamkeit sehr ähnlich sind (siehe Tab. 2), weshalb diese zusammengefasst dargestellt werden (siehe Tab. 1). Bei den Interferonen zeigen sich 9 von 100 ohne Zunahme der Beeinträchtigung und 15 von 100 Patient:innen schubfrei durch das Medikament. Bedingt durch die Anwendungsweise sind die Nebenwirkungen der Interferone jedoch verschieden. Im Vordergrund stehen dabei Folgen der Injektion an der Haut mit Rötungen, Schwellungen bis hin zu offenen Wunden (selten!) sowie grippeähnliche Beschwerden mit Fieber, Abgeschlagenheit, Gelenk- und Muskelschmerz. Injektionsreaktionen treten therapiebedingt bei 51 von 100 Patient:innen, grippeähnliche Nebenwirkungen bei 28 von 100 Patient:innen auf.

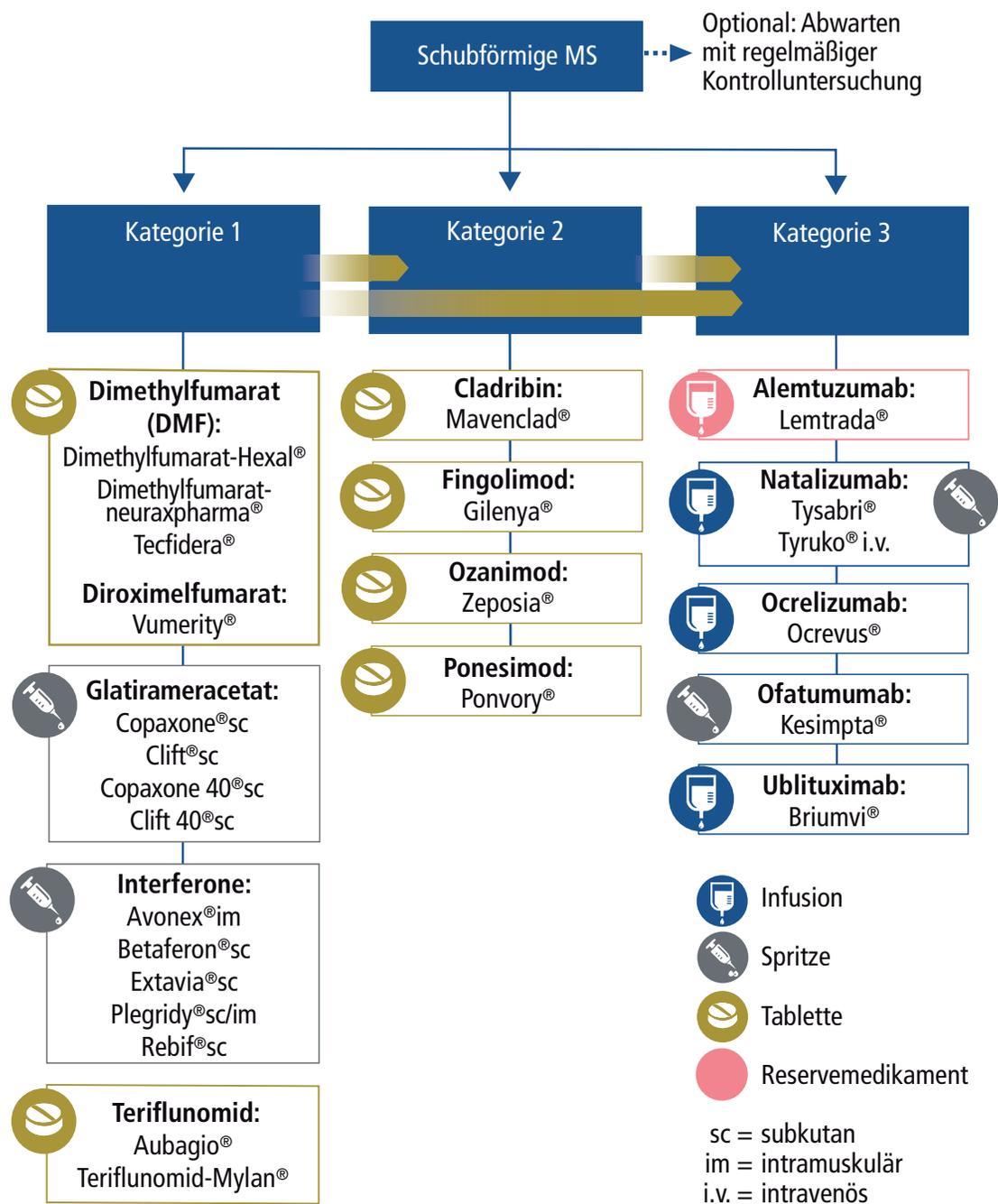


Abbildung 4: Die Unterteilung der Medikamente in 3 Kategorien folgt dem Konzept der MS-Leitlinie von 2021. Dabei ist die Unterteilung nur eine grobe Orientierung. Die Medikamente sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt, das heißt, es gibt keine Rangliste in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit.

Übersicht über die Interferone					
Präparat	Inhalt	Dosis	Anwendung	Intervall	Hersteller
Betaferon®	Interferon-beta 1B	250 µg	subkutan	jeweils 3/Woche	Bayer
Extavia®	Interferon-beta 1B	250 µg	subkutan	jeweils 3/Woche	Novartis
Rebif®	Interferon-beta 1A	22 und 44 µg	subkutan	jeweils 3/Woche	Merck
Avonex®	Interferon-beta 1A	30 µg	intramuskulär	einmal pro Woche	Biogen
Plegridy®	Interferon-beta 1A	125 µg	subkutan/ intramuskulär	alle 14 Tage	Biogen

Tabelle 1: Übersicht über die Interferone

Weil die Interferone am längsten auf dem Markt sind, liegen für sie auch die meisten Langzeitdaten vor, und viele Grundsatzfragen wurden mit Interferonen untersucht. So z.B. auch die Frage, ob eine besonders frühe Therapie nach dem ersten Schubereignis besser ist, als eine Therapie ab dem zweiten Schub. In einer systematischen Übersichtsarbeit aus 2017 fanden sich bezogen auf die bleibende Beeinträchtigung nach fünf Jahren keine klaren Belege für die Überlegenheit der frühen Therapie⁵.

Glatirameracetat (Copaxone®) wurde 2001 zugelassen. Es ist ein künstlich hergestelltes Eiweiß, das einem Baustein der Isolierschicht im zentralen Nervensystem, dem Myelin, sehr ähnelt. Seine Wirkung beruht vermutlich auf einer Art Desensibilisierung, wie man sie auch bei Allergien einsetzt. Durch die Konfrontation mit einer Myelin-ähnlichen Substanz soll das Immunsystem wieder lernen, dieses zu tolerieren und nicht zu attackieren. Damit ist Glatirameracetat ein hoch spezifisches Medikament für die MS. Es wird als Injektion zwischen einmal täglich und dreimal pro Woche ins Unterhautfettgewebe gespritzt und ist in seiner Wirksamkeit vergleichbar mit den Interferonen. Unter Glatirameracetat sind 7 von 100 ohne Beeinträchtigungszunahme und 10 von 100 ohne Schübe. Copaxone ist mit zwei Interferonen in der Wirksamkeit verglichen worden. Beide Studien konnten keine Überlegenheit der Interferone belegen. 2016 wurde ein sogenanntes Biosimilar, ein nach Ablauf des Patentschutzes hergestelltes Nachahmerprodukt, namens Clift® zugelassen, was genauso zu wirken scheint, aber um ein Drittel kostengünstiger ist.

Natalizumab (Tysabri®) wurde 2006 zugelassen und wird alle vier Wochen als Infusionstherapie über die Vene gegeben. Natalizumab ist ein sogenannter monoklonaler Antikörper, der gentechnisch hergestellt wird. Antikörper sind wichtige Abwehrstoffe des Körpers, die gezielt Erreger neutralisieren können. Dabei docken diese Antikörper nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an einer bestimmten Zielstruktur auf Viren oder Bakterien an. Es lassen sich aber auch Antikörper herstellen, die an bestimmte Zielstrukturen des eigenen Körpers andocken. Natalizumab blockiert eine wichtige Bindungsstelle an der Oberfläche der Blutgefäße im Gehirn (der Blut-

Hirn-Schranke), sodass Lymphozyten (die anfangs beschriebenen Immunzellen) nicht mehr ins Gehirn einwandern können. Damit kann die Entzündungsreaktion im Gehirn bei MS deutlich reduziert werden, was das Ziel der Behandlung mit Natalizumab ist. Bei der Natalizumab-Therapie finden sich über zwei Jahre therapiebedingt 26 von 100 schubfreie und zwölf von 100 progressionsfreie Patient:innen. Die Natalizumab-Infusion selbst ist gut verträglich, selten kommt es unter Natalizumab zu Kopfschmerzen (6%) oder allergischen Reaktionen (5%). Dadurch, dass die Lymphozyten nicht mehr ins Gehirn eindringen können, verliert der Körper aber auch die Schutzfunktion z.B. gegenüber bestimmten Viren im Gehirn. So kann es unter Natalizumab-Therapie zur Reaktivierung des John-Cunningham-Virus (JC-Virus) kommen, das 50% der Bevölkerung in sich tragen, ohne davon je krank zu werden. Bei Patient:innen mit einem geschwächten Immunsystem oder bestimmten Medikamenten kann das JC-Virus aber eine gefährliche Gehirnentzündung, die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), verursachen. Mittlerweile sind 916 (Stand: 8/2023) Fälle weltweit bekannt. Das entspricht einem Risiko von 3,5 pro 1.000 Patient:innen. Da das Risiko davon abhängt, ob man das Virus trägt, wie lange Natalizumab eingenommen wird und ob vorher andere Immuntherapien eingesetzt wurden, haben Ärzt:innen ein Konzept entwickelt, mit dem sich das Risiko besser einschätzen lässt. Dieses Konzept kann bei der prinzipiellen Entscheidung für oder gegen die Natalizumab-Therapie, vor allem zu deren zeitlicher Begrenzung und ggf. dem Abbruch, helfen.

Vier so genannte **Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren (S1PR-Modulatoren)** sind bei MS zugelassen: Fingolimod (Gilenya®), Ozanimod (Zeposia®) und Ponesimod (Ponvory®) bei schubförmiger MS. Bei sekundär progredienter MS ist Siponimod (Mayzent®) zugelassen (siehe Tab.2, S.13). Sie wirken über eine Bindungsstelle, die sich an vielen Geweben im Körper findet: den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor. Im Immunsystem führt das dazu, dass T-Lymphozyten nicht aus den Lymphknoten ins Blut ausschwärmen können. Gegenüber Placebo zeigte als erstes **Fingolimod** (mit einer Dosis von einmal täglich 0,5mg Zulassung 2011), dass 25 von 100 Patient:innen zusätzlich schubfrei und 7 von 100 progressionsfrei blieben.

Ozanimod (Zeposia®) wurde 2020 zugelassen und wird als Kapsel einmal täglich gegeben. Gegenüber einem Interferon (Rebif®) zeigte Ozanimod, dass zu-

⁵ Filippini et al., Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. 2017 Apr 25;4:CD012200. Cochrane Review

sätzlich 10 von 100 Patient:innen über 2 Jahre Studie schubfrei blieben. Ein sicher größerer Effekt auf die Progression gegenüber Rebif konnte jedoch nicht gezeigt werden, was den Wirksamkeitsdaten von Fingolimod entspricht.

Ponesimod (Ponvory®) wurde im Mai 2021 zugelassen und wird ebenfalls einmal täglich als Kapsel eingenommen. Es ähnelt dem Ozanimod und hat gegenüber Teriflunomid in einer großen Studie über 2 Jahre Überlegenheit bezogen auf die Schubrate, nicht jedoch bezogen auf die Progression zeigen können.

Wie oben beschrieben führt die Einnahme von S1PR-Modulatoren dazu, dass die Lymphozyten nicht aus dem Lymphknoten austreten. Dadurch sinkt deren Anzahl bei Untersuchung des Blutbildes. Kritische Verminderungen treten bspw. bei Fingolimod bei 3 von 100 Patient:innen therapiebedingt auf. Dies kann dazu führen, dass das Medikament abgesetzt werden muss. Das Andocken an den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor des Herzens ist auch dafür verantwortlich, dass es zu einer Herzschlagverlangsamung kommen kann. Deshalb muss Fingolimod bei der Erstgabe unter Herzschlag-Kontrolle gegeben werden. Unter Fingolimod-Therapie sind seit der Zulassung des Medikaments 45 Fälle einer PML auf mehr als 300.000 Behandelte (Stand: 2/2021) beschrieben, so dass auch hier von einem gewissen PML-Risiko ausgegangen werden muss. Zusätzlich finden sich bis heute 76 Fälle einer Pilzinfektion des Nervensystems, einer so genannten Kryptokokkose. Bei Kinderwunsch darf Fingolimod von Frauen nicht eingenommen werden, da es da es häufiger zu Fehlbildungen beim ungeborenen Kind kommen kann. Infekte und Leberwerterhöhungen sind die häufigsten Nebenwirkungen. Typischerweise treten auch Erniedrigung der Lymphozytenzahlen ähnlich häufig wie bei Fingolimod auf. Die seltenen schweren Infektionen, die sich unter Fingolimod finden, sind bislang nicht beschrieben, was jedoch an der kürzlichen Zulassung und dem damit verbundenen kürzeren beobachtungszeitraum liegen kann.

Alemtuzumab (Lemtrada®) wurde 2013 zugelassen. Es ist, wie Natalizumab, ein monoklonaler Antikörper. Alemtuzumab führt über das Andocken an einem Rezeptor auf Lymphozyten zu einer erheblichen Reduktion von T- und B-Lymphozyten. Es wird über fünf Tage in Folge als Infusion gegeben und wirkt

dann so lange nach, dass es erst im Folgejahr, dann über drei Tage, erneut verabreicht werden muss. Alemtuzumab ist neben Ocrelizumab (s.u.) das einzige Medikament, das bei Patient:innen untersucht wurde, bei denen eine andere MS-Therapie, in diesem Fall eine Interferontherapie, nicht ausreichend wirkte, sodass weitere Schübe auftraten. Hier zeigte es gegenüber dem Interferon (Rebif®), dass zusätzlich 18 von 100 Patient:innen schubfrei waren und 7 von 100 Patient:innen keine Zunahme der Beeinträchtigung hatten. Allerdings bringt Alemtuzumab dafür auch ein schlechteres Nebenwirkungsprofil mit. Sehr häufig (90% der Patient:innen) kommt es zu Infusionsreaktionen mit Kopfschmerzen, Hautausschlag, Nesselsucht, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Hitzegefühl mit Hautröte (Flush). Besonders relevant aber ist, dass 30% der Patient:innen, die das Medikament bekommen, im Verlauf an weiteren, sogenannten sekundären Autoimmunerkrankungen erkranken. In 2019 wurde die Zulassung von Alemtuzumab eingeschränkt, weil neue mögliche Risiken beschrieben wurden. Berichtet wurden hier Einzelfälle von Blutungen im Kopf und Einrisse von Halsgefäßen sowie Herzinfarkte. Darüber hinaus traten schwere Leberentzündungen auf. Deshalb soll Alemtuzumab nur noch gegeben werden, wenn mindestens eine andere MS-Therapie nicht erfolgreich war. Wegen der sehr lange anhaltenden Veränderungen im Immunsystem müssen nach der Ersttherapie 5 Jahre lang monatliche Blutuntersuchungen erfolgen. Da Impfungen während der Gabe von Alemtuzumab nicht sicher wirken, wird vor Therapiebeginn eine Aktualisierung aller Standardimpfungen empfohlen. Darüber hinaus müssen eine Hepatitis und eine Tuberkuloseerkrankung ausgeschlossen werden.

Teriflunomid (Aubagio®) ist ebenfalls seit 2013 zur MS-Therapie zugelassen, eine sehr ähnliche Substanz (Leflunomid) wird aber schon seit mehr als 20 Jahren in der Rheumatologie eingesetzt. Es wird mit 14 mg einmal täglich als Tablette eingenommen und hemmt die Teilung aktiver Immunzellen. Diese sind dann auch im Blut weniger nachweisbar, es wurde bisher aber kein Fall einer kritischen Zellzahlerniedrigung beschrieben. Gegenüber Placebo führte Teriflunomid zu zusätzlich 5 von 100 Patient:innen ohne Zunahme der Beeinträchtigung. Eine besondere Nebenwirkung von Teriflunomid ist, dass es den Haarzellzyklus beeinflusst, weshalb bei 10 von 100 Patient:innen verglichen mit der Placebo-Gruppe vorübergehend mehr Haare ausfielen als sonst.

1% der Patient:innen brach die Studie deshalb ab. Da sich bei ca. 19% der Patient:innen eine Erhöhung der Leberwerte zeigte, müssen diese regelmäßig kontrolliert werden. Übelkeit und Durchfall traten unter Teriflunomid etwas häufiger auf als unter Placebo (7 bzw. 9%). Da es im Tierversuch eindeutig fruchtschädigend ist, darf Teriflunomid bei Kinderwunsch nicht eingenommen werden. Eine klare Überlegenheit zu den Interferonen konnte in einer kleinen Vergleichsstudie nicht gezeigt werden.

Dimethylfumarat (Tecfidera®) ist seit 2014 zur MS-Therapie zugelassen und wird zweimal täglich als Tablette eingenommen. Ein sehr ähnliches Medikament wird seit den 1990er Jahren in der Therapie der Schuppenflechte eingesetzt. Auch Dimethylfumarat hemmt das Immunsystem durch Stoffwechsellumstellung und Verminderung der Lymphozyten-Zahlen. In den Zulassungsstudien zeigt Dimethylfumarat, dass 16 von 100 Patient:innen therapiebedingt schubfrei und 8 von 100 progressionsfrei blieben. In einer Zulassungsstudie, in der eine kleine Gruppe zum Vergleich mit Glatirameracetat (Copaxone®) behandelt wurde, war Dimethylfumarat nicht besser wirksam. Bei den Nebenwirkungen stehen eine Flush-Symptomatik (30 von 100 mehr als unter Placebo) und Magen-Darm-Beschwerden (11 mehr) in der Anfangsphase im Vordergrund. Mittlerweile sind allerdings auch bei Dimethylfumarat 11 PML-Fälle beschrieben. Diese traten jedoch nur dann auf, wenn die Lymphozyten-Zahl längere Zeit unter der Normgrenze lag. Deshalb sollte zuerst einmal im Monat, im Verlauf alle 3 Monate eine Blutbildkontrolle erfolgen. Seit 2021 ist auch Diroximelfumarat (Vumerity®) zugelassen. Es wird zweimal täglich als Tablette eingenommen und wirkt wie Dimethylfumarat. Allerdings macht es weniger Magen-Darm-Nebenwirkungen.

Cladribin (Mavenclad®) ist seit August 2017 zugelassen. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht der Patient:innen. Cladribin führt über eine Erniedrigung der Lymphozytenzahl zu einer Unterdrückung des Immunsystems und wird schon lange zur Behandlung von bestimmten Blutkrebskrankungen verwendet. Die Zulassung verzögerte sich zunächst, weil in den Behandlungsgruppen gehäuft Krebskrankungen aufgetreten waren. In der verlängerten Nachbeobachtungszeit wurden jedoch keine weiteren Fälle beschrieben, sodass gegenwärtig nicht von einem erhöhten Krebsrisiko im Vergleich zu anderen Immuntherapien ausgegangen

wird. Ähnlich wie bei Alemtuzumab wird Cladribin in Zyklen verabreicht: Im ersten Therapiejahr wird das Medikament an fünf Tagen gegeben und dann nach vier Wochen erneut. Im zweiten Therapiejahr erfolgt noch ein Therapiezyklus nach dem gleichen Schema. In einer Studie über zwei Jahre blieben im Vergleich zur Placebo-Gruppe therapiebedingt 19 von 100 Patient:innen schub- und 7 von 100 progressionsfrei. Bei 7% der behandelten Patient:innen traten therapiebedingt Kopfschmerzen auf, 2% klagten über Haarausfall, einen allergischen Hautausschlag oder eine Herpes-Infektion. Bei 20% kam es, entsprechend dem Wirkmechanismus zu einer langanhaltenden Erniedrigung der Lymphozyten – manchmal konnte das Medikament deshalb auch nicht weiter verabreicht werden.

Schon vor 15 Jahren wurden erste MS-Studien mit einem Antikörper, der sich gegen eine Oberflächenstruktur auf den B-Lymphozyten richtet durchgeführt. Dadurch werden die B-Zellen abgebaut und sind monatelang nicht mehr nachweisbar. Die erste Substanz mit dieser Wirkung, Rituximab hat sich bei Rheumaerkrankungen bewährt. Eine Zulassung bei MS gibt es jedoch nicht. Mittlerweile wurden aber 3 weitere Substanzen mit ähnlicher Wirkung zugelassen: Ocrelizumab, Ofatumumab und Ublituximab (siehe Tab. 4).

Ocrelizumab (Ocrevus®) wurde im Januar 2018 zugelassen. Ocrelizumab wird als Infusionstherapie alle sechs Monate gegeben. Ocrelizumab wurde in zwei großen Studien gegen Interferon (hier Rebif®) getestet, die zusammen ausgewertet wurden. Nach zwei Jahren Studiendauer waren 13 von 100 bedingt durch Ocrelizumab schubfrei und 5 von 100 progressionsfrei. Auch wenn Infekte bei Ocrelizumab-Gabe bisher nicht gehäuft auftraten, so sollten vor der Erstgabe alle Impfungen aktualisiert werden, da die Therapie die Wirkung der Impfung möglicherweise verhindert. Auch eine Hepatitis muss ausgeschlossen werden. Unter Ocrelizumab kam es bei 24% mehr zu Infusionsreaktionen als unter einer Scheininfusion (Erklärung siehe Seite 4), welche die Patient:innen der Interferon-Gruppe erhielten. Tumore traten in den zwei Zulassungsstudien bei schubförmiger MS bei 4 von 400 Ocrelizumab-Patient:innen und 2 von 400 Interferon-Patient:innen auf. Nach Ocrelizumab-Einnahme kam es in einer Studie bei primär chronischer MS zu mehr Tumorerkrankungen als bei Placebo (11 von 486 gegenüber 2 von 239). Da die Rate aber nicht

auffällig erhöht war, hatte dies keinen Einfluss auf das Zulassungsverfahren. Eine PML wurde bislang nur in Einzelfällen bei Ocrelizumab-behandelten Patient:innen berichtet. Ein Zusammenhang wird als unwahrscheinlich angesehen.

Ofatumumab (Kesimpta®) wurde im April 2021 zugelassen. Es richtet sich gegen die gleiche Oberflächenstruktur auf B-Lymphozyten wie Ocrelizumab. Allerdings ist die Bindung stärker. Im Unterschied zu Ocrelizumab wird es als Spritze ins Unterhautfettgewebe (subkutan) alle 4 Wochen gegeben. Die Wirksamkeitsdaten sind sehr vergleichbar mit Ocrelizumab.

4 von 100 Patient:innen waren nach 2 Jahren therapiebedingt ohne Behinderungszunahme. Vergleichsubstanz war hier Teriflunomid.

Ublituximab wurde im März 2023 zugelassen. Es wirkt genauso wie Ocrelizumab. Allerdings findet sich in den Zulassungsstudien im Vergleich zu Teriflunomid kein eindeutiger Effekt auf die Beeinträchtigung, der Effekt auf die Schübe war vergleichbar ausgeprägt wie bei Ocrelizumab und Ofatumumab. Es wird genauso alle 6 Monate über die Vene verabreicht.

Übersicht über die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulatoren					
Präparat	Inhalt	Dosis Tablette	Effekt aufs Herz	Überwachung bei Erstgabe	Hersteller
Gilenya®	Fingolimod	250 µg	deutlich	EKG vorher, Beobachtung 6 Stunden nach Erstgabe	Novartis
Zeposia®	Ozanimod	250 µg	etwas	EKG vorher	BMS
Ponvory®	Ponesimod	22 und 44 µg	etwas	EKG vorher	Janssen
Mayzent®	Siponimod	30 µg	etwas	EKG vorher	Novartis

Tabelle 2: Übersicht über die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulatoren

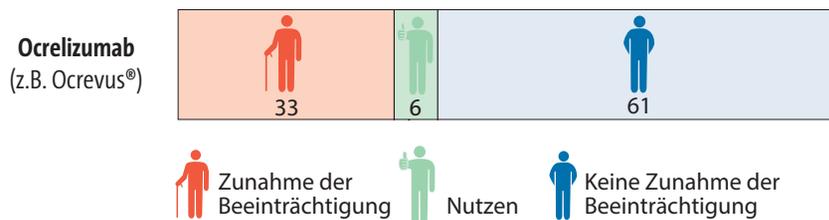
Übersicht über die B-Zell-Antikörper					
Präparat	Inhalt	Dosis und Gabe	Erstgabe	Aufdosierung	Hersteller
Mabthera® Truxima® Rixathon®	Rituximab	1000mg iv alle 6 Monate	Steroid und Antihistaminikum Überwachung 4 Stunden	Je 1000mg zum Start und nach 14 Tagen	z.B. Roche
Ocrevus®	Ocrelizumab	600mg iv alle 6 Monate	Steroid und Antihistaminikum, Überwachung 3,5 Stunden	Je 300mg zum Start und nach 14 Tagen	Roche
Kesimpta®	Ofatumumab	20mg sc alle 4 Wochen	Selbstinjektion, 1 Stunde Überwachung	Jede Woche 1x20mg für 3 Wochen	Novartis
Briumvi®	Ublituximab	450mg iv alle 6 Monate	Steroid und Antihistaminikum, 1 Stunde Überwachung	150mg zum Start, dann 450mg nach 2 Wochen	Neuraxpharma

Tabelle 3: Übersicht über die B-Zell-Antikörper

Wirkungen bei progredienter MS im Überblick

Interferone, Siponimod, Fingolimod und Ocrelizumab wurden bei sekundär (SPMS) oder primär progredienter MS (PPMS) untersucht. Interferone und Siponimod zeigen reduzierte Schubraten bei sekundär progredienter MS, bei der noch Schübe auftreten. Sichere Effekte auf die Beeinträchtigung gemessen im EDSS finden sich nicht. Lediglich für Ocrelizumab kann man einen gewissen Effekt bei PPMS in Hinblick auf die Beeinträchtigung nachweisen.

Vergleich gegen Placebo



Der Effekt auf die Behinderung war nach der Analysemerkmale in der Studie (die sogenannte Hazard-Ratio) signifikant. Berechnet man den Nutzen durch den Vergleich der Anzahlen von Patient:innen mit und ohne Zunahme der Behinderung, so ist dieser Effekt statistisch nicht sicher (nicht signifikant). Deshalb wird der Nutzen (grünes Männchen) hier transparent dargestellt.

In der Leitlinie finden sich zur Behandlung der SPMS auch Cladribin, Ofatumumab und Ponesimod, für die es eine spezielle Zulassung für „aktive“ SPMS gibt, d.h. mit Nachweis von Schüben und Krankheitsaktivität (siehe Abb. 5). Gesonderte Studiendaten zu rein progredienten Verläufen gibt es für die Substanzen aber nicht.

Bei vielen Schüben, hoher MRT-Aktivität und deutlicher Progression ist eine Therapie mit diesen Substanzen zu überlegen. Bei wenig Krankheitsaktivität und höherem Lebensalter (> 50) eher nicht. Dies versucht die Abbildung unten aus der MS-Leitlinie zum Ausdruck zu bringen.

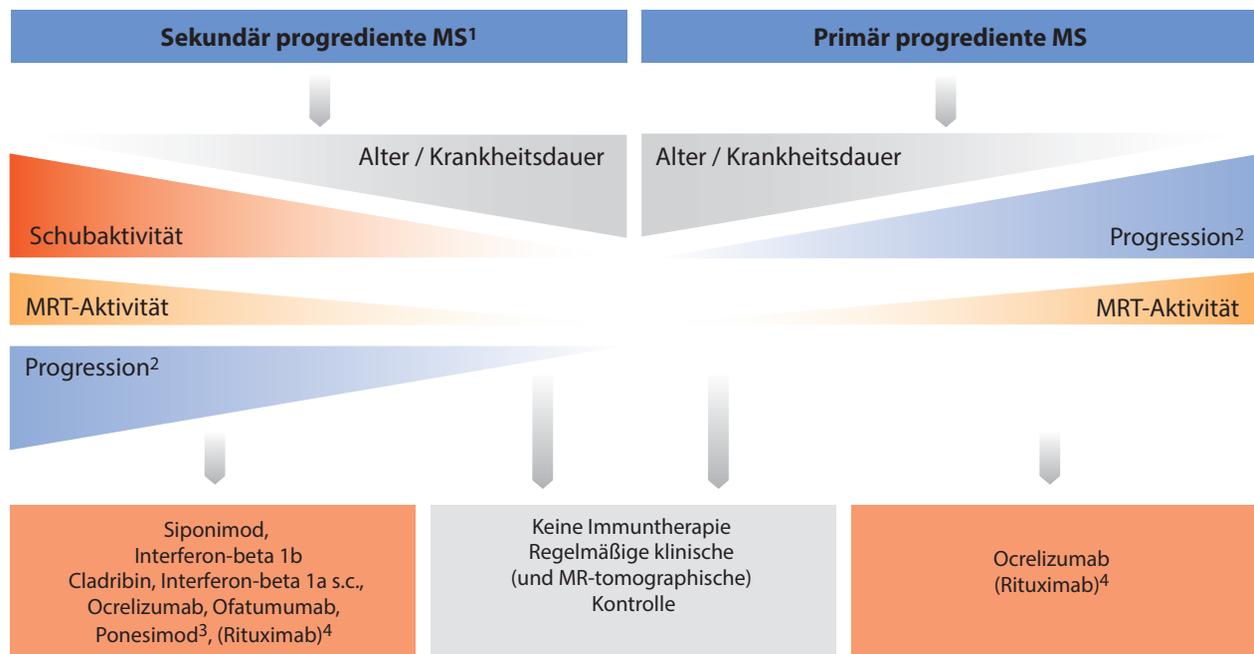


Abb. 5: Therapie der progredienten MS

¹sekundär progrediente MS (SPMS) bezeichnet einen Krankheitsverlauf, der sich aus einer schubförmigen MS entwickelt und durch eine Zunahme der Beeinträchtigung mit oder ohne aufgesetzte Schübe charakterisiert ist. Die schubförmig-progrediente MS gehört auch in diese Gruppe. ² In Einzelfällen rechtfertigt eine rasche Zunahme der Beeinträchtigung auch ohne Nachweis von MRT-Aktivität eine zeitlich begrenzte Immuntherapie. ³ Cladribin, Interferon-beta 1a sc, Ocrelizumab, Ofatumumab und Ponesimod sind für die Behandlung der schubförmigen MS zugelassen, Interferon-beta 1b bei SPMS mit Schüben, Siponimod bei aktiver SPMS. Medikamente sind nach Zulassung und alphabetisch gelistet, nicht nach einer Priorität. ⁴ nicht zugelassen (Off-Label)

Fazit

Zusammenfassend hat sich durch die Immuntherapieentwicklungen der MS in den letzten 20 Jahren viel getan. Der Preis für eine hohe Effektivität sind mitunter hohe Nebenwirkungen. Und etwas ernüchternd gilt: Der Langzeitnutzen bleibt unsicher. Ein direkter Effekt auf den degenerativen Anteil der Erkrankung, bei dem Nervenzellstrukturen zerstört werden und der vermutlich für einen Großteil der bleibenden Beeinträchtigung verantwortlich ist, konnte bislang nicht gezeigt werden. Insgesamt ist die Auswahl der richtigen medikamentösen Therapie und unterstützenden Maßnahmen eine sehr individuelle Entscheidung, welche ausgiebig zwischen Patient:in und Ärzt:in diskutiert werden sollte.

Weitere Informationen

Auf der Website des Instituts für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose finden Sie alle Patient:innenhandbücher zu den MS-Medikamenten, die in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz Multiple Sklerose und dem Bundesverband der Selbsthilfe entwickelt wurden:



www.inims.de/clinic

Weitere Informationen finden Sie auf der Website des Bundesverbandes der Selbsthilfe:



www.dmsg.de

Die neue MS-Therapieleitlinie finden Sie unter:



<https://dgn.org/leitlinie/176>

