

14. Dezember 2017

Impulstherapie bietet Patienten mit RRMS neue Perspektiven

Die Entwicklung und Zulassung von Alemtuzumab (Lemtrada[®]) hat zu einem Wandel in der Therapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) geführt. Seitdem können Patienten mit einer Impulstherapie bestehend aus 2 Behandlungsphasen im Abstand von einem Jahr langfristig vor neuen Schüben, einem Fortschreiten der körperlichen Behinderung und einem beschleunigten Hirnvolumenverlust geschützt werden – wie Studiendaten zeigen. Kürzlich wurden aktuelle Daten vorgestellt, die eine über 7 Jahre anhaltende Wirkung des humanisierten, monoklonalen Anti-CD52-Antikörpers auf alle Aspekte der Krankheitsaktivität aufzeigen (1-4). Möglich wird dies durch eine selektive und reversible Depletion der zirkulierenden T- und B-Zellen mit anschließender Repopulation und Reorganisation des Immunsystems (5). Um das therapeutische Potential von Lemtrada[®] bestmöglich zu nutzen, sei ein frühzeitiger Einsatz der Substanz wichtig, stimmten die Referenten überein.

„Schübe und Krankheitsprogression bei RRMS sind nur die Spitze des Eisbergs“, konstatierte Prof. Dr. Till Sprenger, Wiesbaden. Auch in schubfreien Zeiten können im Gehirn entzündliche Aktivität und axonale Degeneration stattfinden, die sich jedoch nicht zwangsläufig in Schubaktivität übersetzen (6,7). Diese subklinische Krankheitsaktivität kann den späteren Krankheitsverlauf negativ beeinflussen und sollte daher bereits in einer frühen Phase mittels MRT evaluiert werden, riet der Experte. Schon in frühen Krankheitsstadien kommt es zum Verlust an Gehirnvolumen, der sich während des Krankheitsverlaufes weiter fortsetzen kann (7). Am stärksten betroffen ist die graue Substanz (8). Das Ausmaß an Hirnatrophie kann deutlich über die normale, altersbedingte Abnahme des Hirnvolumens (bei >35-jährigen gesunden Menschen 0,2-0,4% pro Jahr) hinaus gehen (7,9). Der Hirnvolumenverlust bei RRMS korreliert eng mit der körperlichen Behinderung: Während bei Patienten mit einem stabilen EDSS (Expanded Disability Status Scale)-Wert kein oder nur ein geringfügiges Fortschreiten der Hirnatrophie nachweisbar ist, zeigen Patienten mit Behinderungsprogression auch einen stärkeren Hirnvolumenverlust (8,10). Zusätzlich zu körperlichen Behinderungen kann die Hirnatrophie auch kognitive Einschränkungen nach sich ziehen (8,11), die wiederum die MS-assoziierten Beeinträchtigungen der Lebensqualität noch weiter verschlechtern können (12). Der Effekt einer krankheitsmodifizierenden MS-Therapie auf die Hirnatrophie hat sich – unabhängig von der Läsionslast im MRT – als ein zuverlässiger Prädiktor für die Wirkung auf die Behinderungsprogression erwiesen (13).

Verlangsamung der Hirnatrophie unter Alemtuzumab

Die neuen Erkenntnisse zum Ausmaß und der klinischen Relevanz der Hirnatrophie bei Patienten mit RRMS sowie die Entwicklung wirksamerer Therapieoptionen haben auch zu einer Weiterentwicklung der Therapieziele geführt. Eine Reduktion von jährlicher Schubrate und körperlicher Behinderungsprogression wird heute in vielen Fällen nicht mehr als ausreichend erachtet. Darüber hinaus geht es in einem modernen Therapiekonzept der RRMS auch darum, neue Läsionen im Gehirn möglichst zu verhindern, die Hirnatrophierate zu verlangsamen und die Lebensqualität zu verbessern, erläuterte Sprenger. Mit Alemtuzumab stehe eine hochwirksame Substanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver RRMS zur Verfügung (5), die diesen stringenten Behandlungszielen entgegenkomme. Bis einschließlich Jahr 7 kam es bei Patienten, die in den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien CARE-MS I und CARE-MS II Alemtuzumab erhalten hatten und im Rahmen der laufenden Verlängerungsstudie TOPAZ nachbeobachtet werden, zu einer anhaltenden Verlangsamung der Hirnatrophie, beurteilt anhand der Hirnparenchymfraktion (Brain Parenchymal Fraction, BPF) im MRT. In der CARE-MS-I-Studie sank unter den mit Alemtuzumab behandelten Patienten der mediane jährliche BPF-Verlust von 0,59% im ersten Jahr auf 0,19% im Jahr 7 (1). „Das entspricht einer Hirnatrophierate wie man sie auch bei gesunden Menschen beobachtet“, so Sprenger. Daten aus der Verlängerungsstudie der CARE-MS II zeigten die langanhaltende Wirksamkeit von Alemtuzumab auf die Krankheitsaktivität und dass diese mit einer

Verbesserung der Lebensqualität über 5 Jahre einherging: Die Patienten, die eine Verbesserung der bestehenden Behinderungen erfuhren, konnten hinsichtlich Lebensqualität am stärksten von der Therapie profitieren (14).

Frühzeitige Intervention für langfristige Behandlungserfolge

Alemtuzumab richtet sich gezielt gegen das überwiegend auf T- und B-Lymphozyten exprimierte Oberflächenmolekül CD52 (5). Auf die Zellen des innate Immunsystems habe der Antikörper nur geringe Auswirkungen, berichtete Prof. Dr. Dr. Sven G. Meuth, Münster. Nach einer selektiven Depletion der zirkulierenden T- und B-Zellen folge eine Repopulation und somit eine Reorganisation des Immunsystems, welche mit der langfristigen Wirksamkeit von Alemtuzumab in Verbindung gebracht werden kann. Anders als bei einer Dauertherapie, die eine kontinuierliche Medikamentenexposition erfordert, besteht die Impulstherapie mit Alemtuzumab in der Regel aus nur zwei kurzen Behandlungsphasen im Abstand von einem Jahr. Trotz einer kurzen Nachweisbarkeitsdauer des Wirkstoffs im Blutserum kann die Impulstherapie eine langfristige biologische Wirkung nach sich ziehen (15). In der ersten Behandlungsphase wird Alemtuzumab an 5 aufeinanderfolgenden Tagen infundiert, im zweiten Jahr an 3 Tagen (5). Beim Großteil der behandelten Patienten führen diese beiden Impulse zu einer über mindestens 2 Jahre anhaltenden Wirkung (5,16).

Aktuelle Daten der Langzeitstudie TOPAZ zeigen, dass die jährliche Schubrate bei den Patienten der CARE-MS-I- und CARE-MS-II-Studie mit 0,13 und 0,14 auch im Jahr 7 weiterhin auf einem sehr niedrigen Niveau liegt (3,4). „Das bedeutet, dass rein rechnerisch nur noch alle 9 bis 10 Jahre ein Schub zu erwarten ist“, unterstrich Meuth. Zudem wies die Mehrzahl der mit Alemtuzumab behandelten Patienten während der gesamten Nachbeobachtungszeit über 7 Jahre stabile oder sogar verbesserte EDSS-Werte auf (3,4) und zeigte in dem bisher zu überblickenden Zeitraum von 7 Jahren keine klinische oder paraklinische Krankheitsaktivität (3,4).

Konsistentes Sicherheitsprofil

Alemtuzumab zeichnet sich durch ein konsistentes Nutzen-Risiko-Profil aus. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen mild bis moderat ausgeprägte infusionsbedingte Reaktionen und leichte bis mittelschwere Infektionen (5), die sich laut Meuth in der Regel gut beherrschen lassen. Die Nebenwirkungsrate nahm in der Verlängerungsphase im Vergleich zu den Kernstudien ab (3,4). Es können sekundäre Autoimmunstörungen wie die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Nephropathien (einschließlich Goodpasture-Syndrom) und Schilddrüsenerkrankungen (Hyper- und Hypothyreose) auftreten, die durch das vorgeschriebene Monitoring-Programm in aller Regel frühzeitig detektiert und behandelt werden können (5).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten bis einschließlich 4 Monate nach einer Behandlungsphase Verhütungsmaßnahmen durchführen (5). Bei 248 Patientinnen, die in den klinischen Studien Alemtuzumab erhalten haben, ist eine Schwangerschaft eingetreten. Von den 218 abgeschlossenen Schwangerschaften (87,9%) führten 147 zu Lebendgeburten (67,4%) und 48 zu Spontanaborten (22,0%) (17). „Die Rate der Spontanaborte entspricht der Rate in der Allgemeinbevölkerung“, so Meuth. Es wurde keine erhöhte Fehlbildungs- oder Fehlgeburtsrate beobachtet.

Alemtuzumab schafft therapeutischen Freiraum für Patienten

„Der Anspruch an eine effektive MS-Therapie ist gestiegen; die Therapieziele sind anspruchsvoller geworden, da heute auch neuropsychologische Domänen, Fatigue, Lebensqualität und kognitive Leistungsfähigkeit in die therapeutischen Überlegungen einbezogen werden“, so Dr. Stefan Ries, Erbach. Angesichts der guten Studienevidenz sollte der Einsatz von Alemtuzumab bei aktiver RRMS rechtzeitig in Erwägung gezogen werden, solange die Neurodegeneration noch nicht zu weit fortgeschritten und die Krankheit noch modulierbar ist.

Quelle: Sanofi Genzyme

Literatur:

(1) Arnold, D. L. et al ECTRIMS 2017, P1189, Paris, France, <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200844/douglas.l.arnold.durable.reduction.in.mri.disease.activity.and.slowing.of.html?f=media=2> (Letzter Zugriff: 17.11.2017)

- (2) Pelletier, D. et al ECTRIMS 2017, P741, Paris, France, <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200396/daniel.pelletier.patients.with.active.rrms.experience.durable.reductions.in.html?f=media=2> (Letzter Zugriff: 17.11.2017)
- (3) Coles AJ et al. ECTRIMS 2017, Paris, France, P1188, https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200843/aldasair.j.coles.alemtezumab.durably.improves.clinical.outcomes.in.patients.html?f=media=2*speaker=50 (letzter Zugriff: 08.12.2017)
- (4) Singer B.A. et al. ECTRIMS 2017, Paris, France, P736; https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200391/barry.singer.durable.improvements.in.clinical.outcomes.with.alemtezumab.in.html?f=media=2*speaker=6 (letzter Zugriff: 08.12.2017)
- (5) Fachinformation Lemtrada®, Stand Juni 2016
- (6) Compston A et al. *Lancet* 2008; 372: 1502-1517
- (7) De Stefano et al. *Neurology* 2010; 74: 1868-1876
- (8) Zivadinov et al. *Expert Rev Neurother* 2016; 16: 777-793
- (9) Hedman AM et al. *Human Brain Mapping* 2012; 33: 1987-2002
- (10) Sanfilipo et al. *Neuroimage*. 2005; 26(4):1068-1077
- (11) Calabrese M et al. *Arch Neurol* 2009; 66 (9):1144-1150
- (12) Janardhan and Bakshi. *Arch Neurol*. 2000 Oct;57(10):1485-91.
- (13) Sormani MP et al. *Ann Neurol* 2014; 75(1): 43-49
- (14) Arroyo Gonzalez R et al. ECTRIMS 2016, London, UK, Poster P768; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116175/rafael.arroyo.sustained.reduction.in.disability.with.alemtezumab.%0Bis.associated.html?f=m3s41592> (letzter Zugriff: 08.12.2017)
- (15) Giovannoni G. *Mult Scler* 2016; 22 (11): 1397-1400
- (16) Havrdova E et al., CONy 2016, Lisbon, Portugal, Poster; <http://www.comtecmed.com/cony/2016/Uploads/Editor/Abstracts/MS/Havrdova%20MS.pdf> (letzter Zugriff: 08.12.2017)
- (17) Rog, D. et al ECTRIMS 2017, Paris, France, P749; https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200404/david.rog.pregnancy.outcomes.in.patients.with.rrms.treated.with.alemtezumab.html?f=media=2*speak(letzter Zugriff: 08.12.2017)