

Multiple Sklerose: neue therapeutische Strategien zur Progressionsvermeidung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems mit komplexer und noch nicht vollständig verstandener Pathophysiologie. Obwohl verschiedene Behandlungsansätze existieren, bleibt der genaue Einfluss auf den Krankheitsverlauf unklar. Dieser Artikel diskutiert die aktuellen therapeutischen Strategien, insbesondere B-Zell-depletierende monoklonale Antikörper, und zeigt zukünftige Herausforderungen bei der Behandlung von MS auf. Eine optimale Anwendung, die Erforschung von Biomarkern und die Exploration von Kombinationstherapien sind entscheidend, um die Behandlungsergebnisse zu verbessern und das Management von MS voranzutreiben.

Edoardo Galli

In der Schweiz sind zirka 15 000 Menschen von MS betroffen (1). Die Erkrankung betrifft proportional mehr Frauen als Männer (2 bis 3:1), und das typische Manifestationsalter liegt zwischen 20 bis 40 Jahren, wobei es seltener auch Fälle mit Erstdiagnose im Kindes- oder höheren Erwachsenenalter gibt (2). Derzeit gibt es keine Heilung für MS, was bedeutet, dass es sich um eine lebenslange Erkrankung handelt. Dennoch haben wir in den letzten 20 Jahren grosse Fortschritte im Verständnis der Krankheit gemacht, was zur Entwicklung hoch wirksamer Therapien führt, die auch als «disease-modifying therapies» (DMT) bezeichnet werden.

Pathophysiologie und Symptome

Die genaue Pathophysiologie der MS bleibt trotz intensiver Forschung weiterhin unklar (3). Als chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) infiltrieren

autoreaktive Immunzellen periodisch das Gehirn und das Rückenmark der betroffenen Patienten. Das führt zur Demyelinisierung und zum Verlust von Axonen. Je nach betroffenem Bereich können unterschiedliche Symptome auftreten, die von Sensibilitätsstörungen und Sehstörungen bis hin zu Kraftverlust in den Beinen und Armen, Koordinationsstörungen, übermässiger Ermüdbarkeit, autonomen Störungen, Fatigue, kognitiver Beeinträchtigung und Depression reichen können. Es wird vermutet, dass in der Frühphase der schubförmigen MS autoreaktive T- und B-Zellen regelmässig in den Lymphknoten aktiviert werden. Sie gelangen ins Blut und überwinden schliesslich die Blut-Hirn-Schranke, um ins ZNS zu wandern. Dort rekrutieren und aktivieren sie weitere Immunzellen, einschliesslich Myeloidzellen und Mikroglia, was zur Schädigung der Myelinschicht und zum Verlust von Nervenzellen führt. Bei der progredienten MS, wie der primär progredienten MS (PPMS), der sekundär progredienten MS (SPMS) oder der sogenannten PIRA (progression independent of relapse activity), tritt eine akute Störung der Blut-Hirn-Schranke seltener auf. Aus diesem Grund wird angenommen, dass sich die Immunzellen im ZNS der Patienten ansiedeln, wo sie eine fortschreitende ZNS-Schädigung verursachen, die zu Symptomen wie kognitiver Beeinträchtigung, Darm-/Harnblasenstörung und Einschränkung der Gehfähigkeit führt.

MERKSÄTZE

- ▶ In den letzten Jahren hat die Entwicklung neuer, anspruchsvoller Überwachungswerkzeuge und massgeschneiderter Therapien die MS in die neue Ära der personalisierten Medizin gebracht.
- ▶ Unter den hoch wirksamen Therapien haben sich B-Zell-depletierende Therapien zur Reduktion der Rückfallrate und Kontrolle der akuten entzündlichen Aktivität als vorteilhaft erwiesen, während ihre Auswirkungen auf die Progression noch unklar sind.
- ▶ Weitere Forschungen tragen derzeit dazu bei, unser Verständnis der MS zu erweitern, mit dem Versprechen, neue und spezifischere Targets zur Behandlung zu identifizieren und die Krankheitsprogression zu stoppen.

Monitoring der Erkrankung und personalisierte Medizin

Seit der Einführung der ersten MS-Therapien vor mehr als 15 Jahren wurden zahlreiche Medikamente entwickelt, die auf verschiedene pathophysiologische Wege abzielen. Dies erhöht einerseits die therapeutischen Möglichkeiten für MS-Patienten, stellt aber andererseits auch neue Herausforderungen bei der Identifizierung der geeignetsten therapeutischen Strategie für jeden individuellen Patienten dar. Aus diesem Grund gibt es bei der Entwicklung von Entscheidungsalgorithmen in

jüngster Zeit verstärkte Bemühungen, um Patienten anhand ihrer klinischen (z. B. Expanded Disability Status Scale [EDSS], Timed 25-Foot Walk, Nine-Hole Peg Test) und radiologischen Merkmale (z. B. Smouldering-Läsionen, kortikale Läsionen) besser zu stratifizieren. In den letzten Jahren wurden auch Blut- und digitale Biomarker entwickelt, um eine bessere und punktuelle Überwachung der Patienten zu ermöglichen. Zudem wurden neue Technologien zur Identifizierung von Immunobiomarkern zur Messung der Krankheitsaktivität und zum frühen Erkennen von therapieassoziierten Risiken entwickelt, wie die Spektralzytometrie, die Massenzytometrie und die Single-cell-RNA-Sequenzierung (4–9).

Therapeutische Strategie: «Flipping the pyramid?»

Die therapeutischen Strategien können in Eskalationstherapie, kontinuierliche Therapie und Induktionstherapie unterteilt werden (10). Bei der Eskalationsstrategie werden zuerst Therapien mit geringem Risiko und geringer Wirksamkeit eingesetzt. Bei vorhandener Krankheitsaktivität wird auf eine wirksamere DMT umgestellt. Dieser Ansatz eignet sich am besten für Patienten mit geringerem Risiko. Eine frühe kontinuierliche Therapie mit hoch wirksamen immunmodulatorischen DMT könnte eine gute Option sein, zum Beispiel für jüngere Patienten (mit niedrigem EDSS), um eine chronische Immunaktivierung zu verhindern und die langfristige Integrität des Nervensystems zu erhalten. Laufende randomisierte Studien wie DELIVER-MS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03535298) und TREAT-MS (NCT03500328) untersuchen gegenwärtig die Überlegenheit eines Eskalationsansatzes im Vergleich zu einem hoch wirksamen therapeutischen Ansatz. Die Induktionstherapie mit immundepletierenden Wirkstoffen über einen kurzen Zeitraum, gefolgt von einer behandlungsfreien Periode, ist ein relativ neuer Ansatz, der auf der Annahme basiert, dass die frühe Depletion von autoreaktiven Immunzellen langfristige Auswirkungen hat, da bestimmte chronische Phänomene im zentralen Nervensystem noch nicht etabliert sind.

B-Zell-depletierende Therapie heute

Unter den erfolgreichen Therapien der letzten Jahre stellen B-Zell-depletierende monoklonale Antikörper einen grossen Fortschritt dar. Zu den möglichen Wirkungsmechanismen gehört, dass die B-Zell-Depletion die antigenpräsentierende Funktion der B-Zellen an die T-Zellen (11) sowie ihre Fähigkeit zur Sekretion von Zytokinen und zur Polarisierung der Immunantwort beeinträchtigen kann (12). Auch die Reifung von antikörpersezernierenden neuen Plasmablasten kann in gewissem Mass gestört werden. In der Schweiz wurden bisher nur 2 monoklonale B-Zell-depletierende Antikörper, die das CD20-Molekül angreifen, für die MS-Therapie zugelassen: Ocrelizumab und Ofatumumab.

Ocrelizumab ist ein IgG1-Immunglobulin, das durch die Induktion von antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität selektiv CD20-exprimierende B-Zellen depletiert. Unreife B-Zell-Vorläufer (Stammzellen, frühe Pro-B-Zellen), Plasmablasten und antikörperproduzierende Plasmazellen bleiben verschont, um theoretisch ein Reservoir für die Rekonstitution von B-Zellen und die Aufrechterhaltung der bereits etablierten humoralen Immunität zu erhalten. Ocrelizumab war der erste humanisierte Antikörper dieser Klasse, der für die

Therapie der schubförmigen MS zugelassen wurde, sowie die erste zugelassene Substanz zur Behandlung der primär progredienten MS. In den grossen Phase-III-Studien OPERA I und OPERA II wurden 1656 Patienten randomisiert, um entweder alle 24 Wochen 600 mg Ocrelizumab i.v. oder 3-mal pro Woche 44 µg s.c. Interferon-beta-1a zu erhalten (13). Ocrelizumab erwies sich als hoch wirksam in der Reduktion der annualisierten Schubrate, der Anzahl der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen und der Gesamtzahl neuer oder neu expandierender T2-Läsionen in der Magnetresonanztomografie (MRT) im Vergleich zu Interferon-beta-1a. In der doppelblinden ORATORIO-Phase-III-Studie wurden 732 Patienten mit primär progredienter MS (PPMS) randomisiert, die entweder alle 24 Wochen 600 mg Ocrelizumab oder Placebo erhielten. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 120 Wochen beobachtet. Der Ocrelizumab-behandlungsarm zeigte niedrigere Raten an Behinderungsprogression nach 12 und 24 Wochen sowie einen reduzierten Prozentsatz an Hirnatrophie im Vergleich zur Placebogruppe (0,90 vs. 1,09%, $p = 0,02$). Interessanterweise ergab die retrospektive Analyse der Studien, dass jüngere Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer (< 15 Jahre) und fokaler MRT-Restaktivität am meisten von dieser Behandlung profitieren. Es wurde auch ein konstanter Trend beobachtet, dass eine höhere Exposition gegenüber Ocrelizumab mit einer grösseren Reduktion des Risikos einer MS-Progression einhergeht, wobei das Gewicht als primärer Kofaktor fungiert, sodass neue Studien mit einer gewichtsadaptierten Ocrelizumabdosierung eingeleitet wurden.

In den letzten Jahren wurde mit Ofatumumab ein weiterer monoklonaler Anti-CD20-Antikörper zur Behandlung der schubförmigen MS (relapsing remitting MS, RRMS) zugelassen (14), bei dem es sich um einen vollständig humanisierten IgG1-Antikörper handelt, der s.c. selbst verabreicht werden kann. Ofatumumab konnte in den ASCLEPIOS-I- und -II-Studien im Vergleich zur oralen Therapie mit Teriflunomid eine Schubratenreduktion nachweisen.

Häufige leichte Nebenwirkungen umfassen injektionsbedingte Reaktionen (Flushes, Kopfschmerzen, die in der Regel nur innerhalb von 24 h nach den ersten 1 bis 3 Injektionen auftreten), Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen. Leichte bis moderate herpesvirusbedingte Infektionen traten bei 4,9 Prozent der mit Ofatumumab behandelten Patienten auf und wurden ohne Abbruch der Therapie behandelt. Weitere Infektionen umfassen Bronchitis, Lungenentzündung sowie Blinddarmentzündung (8 gemeldete Fälle). Die Inzidenz von malignen Erkrankungen (0,5%, 2 Fälle von Basalzellkarzinom sowie jeweils 1 Fall von In-situ-Melanom, rezidivierendem Non-Hodgkin-Lymphom und invasivem Brustkarzinom) war in der Ofatumumabgruppe ähnlich wie in der Teriflunomidgruppe (0,4%).

Gegenwärtige Beschränkungen und zukünftige Aussichten

Insgesamt haben B-Zell-depletierende Therapien gezeigt, dass sie wirksam sind, um akute Schübe bei MS zu verhindern. Ihr Einfluss auf die Krankheitsprogression ist jedoch noch nicht vollständig verstanden (15). Um ein klareres Verständnis für ihren Wirkungsmechanismus und ihre Auswirkungen auf die MS-Progression zu gewinnen, ist es wichtig, ihre lokalen Ef-

fekte innerhalb der Immunszusammensetzung des ZNS zu untersuchen.

In Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum für Klinische Neuroimmunologie und Neurowissenschaften Basel (RC2NB) und der Universität Basel untersuchen wir derzeit die Veränderungen in der Zusammensetzung von Immunzellen, Zytokinprofilen und anderen Entzündungsmarkern in Liquor und Blut von MS-Patienten. Ziel dieser Forschung ist es, Immunzellen zu identifizieren, die die Progression der MS verursachen können. Diese Erkenntnisse könnten einerseits für eine bessere Patientenselektion hilfreich sein, andererseits auch zur Identifizierung von neuen Biomarkern für die Therapieantwort und therapeutische Targets dienen.

Schliesslich werden neue Verbindungen als potenzielle neue Medikamentenklasse für die MS-Therapie durch B-Zell-Modulation untersucht. BTK(Bruton-Tyrosinkinase)-Inhibitoren zielen auf den intrazellulären Signalweg von B-Zellen ab und können deren Aktivierung, Differenzierung und Migration modulieren. Ein Vorteil von BTK-Inhibitoren besteht darin, dass sie nicht nur B-Zellen, sondern auch den myeloiden Bereich modulieren können, zu dem Makrophagen und Mikroglia gehören. Diese myeloiden Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Neuroinflammation und Neurodegeneration bei MS. Die Modulation dieser Zellen in Verbindung mit B-Zellen kann sich auf die Immunantwort im ZNS umfassender auswirken. Ein weiterer Vorteil von BTK-Inhibitoren besteht darin, dass sie die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überwinden und direkt auf Immunzellen und entzündliche Prozesse im ZNS abzielen können. Das ist wichtig, da die Pathologie der MS, insbesondere der fortschreitenden MS, den Einbezug des ZNS beinhaltet und Therapien, die die BHS durchdringen können, das Potenzial haben, ihre Wirkung direkt in dem betroffenen Bereich zu entfalten. In laufenden klinischen Studien werden die Sicherheit und Wirksamkeit von BTK-Inhibitoren bei MS untersucht, und erste Auswertungen haben vielversprechende Ergebnisse gezeigt, einschliesslich einer Reduktion von Krankheitsaktivität und Fortschreiten der Behinderung (16). Fortlaufende Forschung und klinische Studien werden weitere Erkenntnisse über ihre Wirksamkeit und Sicherheit liefern und den Weg für die Erweiterung der therapeutischen Optionen in der MS-Behandlung ebnen. ▲

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dr. sc. nat. Edoardo Galli
 Neurologische Klinik und Poliklinik
 Research Center for Clinical Neuroimmunology and
 Neuroscience Basel (RC2NB)
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4
 4031 Basel
 E-Mail: edoardo.galli@usb.ch

Referenzen:

1. Steinemann N et al.: The Swiss Multiple Sclerosis Registry (SMSR): study protocol of a participatory, nationwide registry to promote epidemiological and patient-centered MS research. *BMC Neurol.* 2018;18(1). doi:10.1186/S12883-018-1118-0.
2. Wallin MT et al.: Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):269-285. doi:10.1016/S1474-4422(18)30443-5
3. Dendrou CA et al.: Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545-558. doi:10.1038/nri3871.
4. Galli E et al.: GM-CSF and CXCR4 define a T helper cell signature in multiple sclerosis. *Nat Med.* 2019;25(8). doi:10.1038/s41591-019-0521-4.
5. Diebold M et al.: Immunological predictors of dimethyl fumarate induced lymphopenia. *Ann Neurol.* 2022;91(5):676-681. doi: 10.1002/ana.26328.
6. Barro C et al.: Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain.* 2018;141(8):2382-2391. doi:10.1093/brain/awy154.
7. Diebold M et al.: High-dimensional immune profiling identifies a biomarker to monitor dimethyl fumarate response in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(31). doi:10.1073/pnas.2205042119.
8. Woelfle T et al.: Reliability and acceptance of dreaMS, a software application for people with multiple sclerosis: a feasibility study. *J Neurol.* 2023;270(1):262-271. doi:10.1007/S00415-022-11306-5.
9. Benkert P et al.: Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):246-257. doi:10.1016/S1474-4422(22)00009-6.
10. Derfuss T et al.: Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):336-347. doi:10.1016/S1474-4422(19)30391-6
11. Jelcic I et al.: Memory B cells activate brain-homing, autoreactive CD4+ T cells in multiple sclerosis. *Cell.* 2018;175(1):85-100.e23. doi:10.1016/j.CELL.2018.08.011.
12. Johansson D et al.: Mass cytometry of CSF identifies an MS-associated B-cell population. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(2):943. doi:10.1212/NXI.0000000000000943.
13. Hauser SL et al.: Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221-234. doi:10.1056/nejmoa1601277.
14. Hauser SL et al.: Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2020;383(6):546-557. doi:10.1056/nejmoa1917246.
15. Kappos L et al.: Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1132-1140. doi:10.1001/JAMANEUROL.2020.1568.
16. Krämer J et al.: Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* Published online April 13, 2023:1-16. doi:10.1038/s41582-023-00800-7.