

Praxis Report

Nr. 13, 2017



Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Reorganisation des
Immunsystems durch
Impulstherapie mit
Alemtuzumab

SANOFI GENZYME 

 Thieme

Praxis Report

Heft 13, 9. Jahrgang, Dezember 2017,
ISSN 1611-7891

Dieser Praxis Report ist der Zeitschrift Aktuelle Neurologie beigelegt. Diese Ausgabe des Praxis Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Genzyme GmbH, Neu-Isenburg.

Autoren

Prof. Dr. med. Orhan Aktas
Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Neurologie
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
E-Mail: orhan.aktas@uni-duesseldorf.de

PD Dr. Kathrin Gerbershagen
RehaNova
Neurologische Rehabilitationsklinik Köln gGmbH
Ostmerheimer Str. 200, 51109 Köln
E-Mail: gerbershagen@rehanova.de

Prof. Dr. Dr. Sven G. Meuth
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Allgemeine Neurologie
Geb. A1
Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster
E-Mail: sven.meuth@ukmuenster.de

Dr. med. Thorsten Rosenkranz
Asklepios Klinik St. Georg
Abt. Neurologie
Lohmühlenstr. 5, 20099 Hamburg
E-Mail: t.rosenkranz@asklepios.com

Für den Verlag

Joachim Ortleb, Abdol A. Ameri, Lilian Hauser
E-Mail: joachim.ortleb@thieme.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout

Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild

Fotolia – Sebastian Kaulitzki

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.de

Druck

F & W Druck- und Mediocenter GmbH, Kienberg

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Praxis Report

13/2017

- | | | | |
|---|---|----|--|
| 2 | Impressum | 8 | Impulstherapie mit Option auf nachhaltige Kontrolle der Krankheitsaktivität |
| 3 | Editorial | 10 | Sicherheit und Verträglichkeit von Alemtuzumab |
| 4 | Die Rolle der T- und B-Zellen bei MS | 11 | Literatur |
| 6 | Therapieziele im Wandel | | |
| 7 | Unterschiedliche Therapiekonzepte: Impuls- statt Dauertherapie | | |



Prof. Dr. Orhan
Aktas



PD Dr. Kathrin
Gerbershagen

Editorial

Auch wenn die Ätiologie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (MS) bisher nicht vollständig geklärt werden konnte, wurde die Komplexität der zugrunde liegenden Prozesse, an denen auf peripherer wie auch auf zentraler Ebene verschiedene Zelltypen beteiligt sind, in den letzten Jahren zunehmend besser verstanden. Nach derzeitigem Kenntnisstand kommt es zu einem immunologischen Ungleichgewicht innerhalb eines Netzwerks an verschiedenen komplex miteinander agierenden Zelltypen, an dem sowohl T- als auch B-Lymphozyten beteiligt sind.



Prof. Dr. Dr. Sven
Meuth



Dr. Thorsten
Rosenkranz

Der humanisierte, monoklonale Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab führt durch eine vorübergehende selektive Depletion mit anschließender Repopulation von T- und B-Lymphozyten zu einer Reorganisation des Immunsystems. Durch eine Impulstherapie mit nur 2 kurzen initialen Behandlungsphasen im Abstand von 12 Monaten können bei den meisten Patienten mit aktiver schubförmig remittierender MS langanhaltende Behandlungseffekte in Bezug auf die relevanten Parameter der Krankheitsaktivität – Schubrate, Behinderungsprogression und MRT-Aktivität – erreicht werden.

Die Frühphase der MS mit einer hohen Entzündungs- und Schubaktivität gilt als „Window of Opportunity“, in dem sich der Krankheitsverlauf therapeutisch am besten beeinflussen lässt. Um Freiheit von jeglicher Krankheitsaktivität – das übergeordnete Ziel der MS-Therapie – zu erreichen, sollte dieses therapeutische Zeitfenster konsequent genutzt und unmittelbar nach der Diagnosestellung eine möglichst effektive Therapie eingeleitet werden.

Vor dem Hintergrund der aktuellen Kenntnisse zur Pathogenese der MS beleuchtet der vorliegende Praxis Report auf Basis eines Experten-Meetings am 11. Mai 2017 in Düsseldorf das Wirkprinzip von Alemtuzumab sowie die Bedeutung der aktuellen Studienergebnisse für die Langzeittherapie der schubförmig remittierenden MS im klinischen Alltag.

Die Rolle der T- und B-Zellen bei MS

Autoren: Prof. Dr. Sven Meuth¹
Prof. Dr. Orhan Aktas²

Institut:

- ¹ Universitätsklinikum Münster
² Universitätsklinikum Düsseldorf

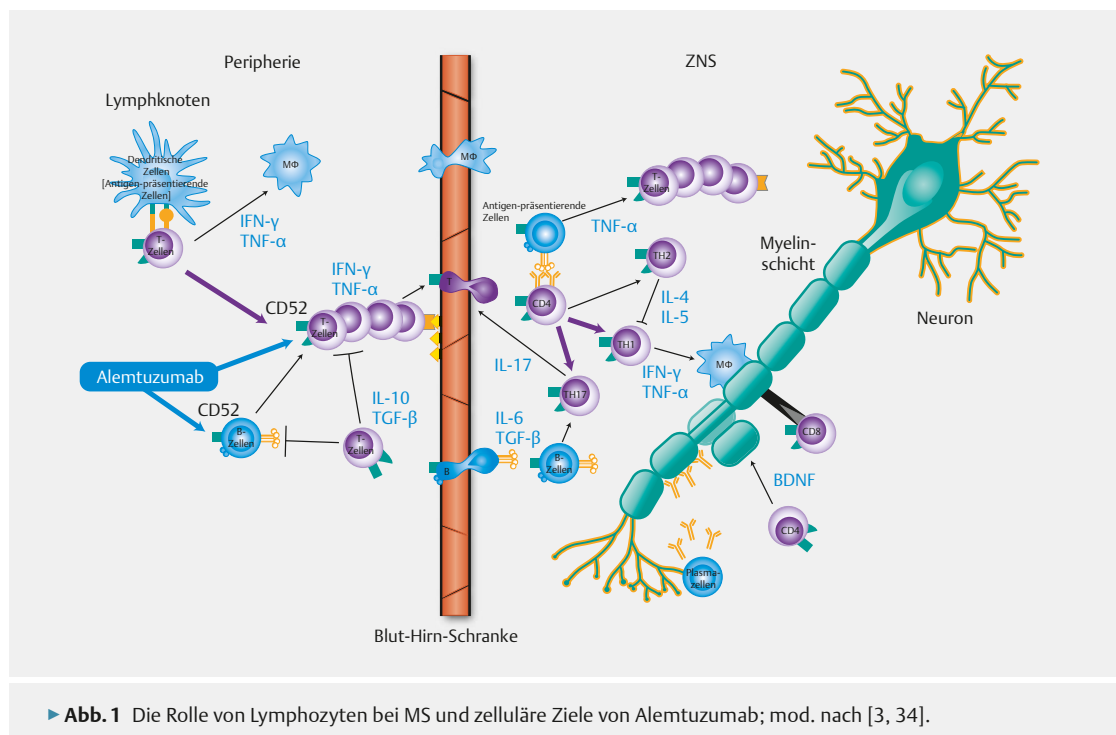
ZUSAMMENFASSUNG

Die Immunpathogenese der MS basiert auf einer komplexen Dysregulation des Immunsystems, an der neben T-Zellen auch B-Zellen beteiligt sind [1, 2]. Der humanisierte monoklonale CD52-Antikörper Alemtuzumab (Lemtrada®) führt durch eine selektive Depletion von zirkulierenden T- und B-Zellen mit anschließender Repopulation zu einer Reorganisation des Immunsystems [3].

Auf der Basis von experimentellen Modellen der MS werden autoreaktive, gegen Myelinbestandteile gerichtete CD4-positive T-Zellen als ausschlaggebend für die Pathogenese der Erkrankung gehalten. Allerdings sind in MS-Läsionen auch CD8-positive T-Zellen nachweisbar. Zudem tragen B-Lymphozyten entscheidend zur Schädigung der Myelinscheide und zur Krankheitsprogression der MS bei.

Die T-Zellen sind die Schlüsselemente der adaptiven Immunabwehr. Sie erkennen ihr spezifisches Antigen ausschließlich in Assoziation mit einem bestimmten MHC (Major Histocompatibility Complex)-Molekül. Diese präsentieren die Antigene auf der Zelloberfläche

von sog. antigen-präsentierenden Zellen. Eine CD4-positive T-Zelle kann nur durch ein Antigen aktiviert werden, das durch MHCII-Moleküle präsentiert wird; eine CD8-positive T-Zelle kann nur im MHCI-Kontext aktiviert werden [1]. Die Konstellation aus MHC, T-Zell-Rezeptor und Antigen ist der 1. Schritt der Aktivierung einer naiven T-Zelle (immunologische Synapse). Für eine vollständige Aktivierung muss sie gleichzeitig ein kostimulierendes Signal empfangen. Aktivierte T-Zellen exprimieren Zytokine, die für die klonale Expansion und die Differenzierung in weitere Subtypen verantwortlich sind. Innerhalb der CD4-positiven T-Zellen sind die funktionell differenzierten Th1-Zellen, Th2-Zellen, Th17-Zellen sowie regulato-



► **Abb. 1** Die Rolle von Lymphozyten bei MS und zelluläre Ziele von Alemtuzumab; mod. nach [3, 34].

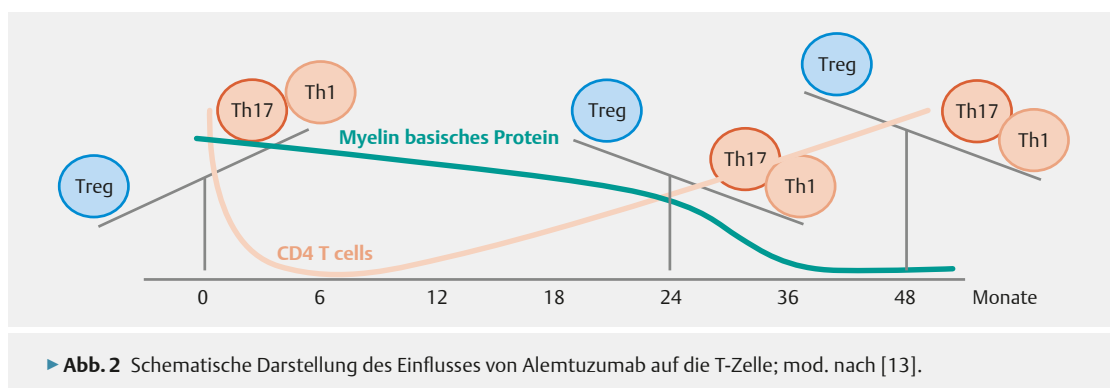
rische T-Zellen (Treg) in die MS-Pathophysiologie involviert [2, 4, 5]. Diese Subtypen können – teilweise überlappend und teilweise komplementär – verschiedene Zytokine produzieren und somit weitere Immunzellen rekrutieren und aktivieren. Treg-Zellen spielen für ein intaktes Immunsystem eine besondere Rolle. Sie kontrollieren die adaptive Immunantwort der aktivierten T-Zellen sowohl durch direkte Zell-Zell-Kontakte als auch durch die Sekretion von Zytokinen, wie bspw. IL-10 und TGF- β [4]. Bei MS ist jedoch sowohl die relative Anzahl einiger Treg-Subtypen als auch ihre immunsuppressive Funktion verringert, was den autoreaktiven T-Zellen ermöglicht, weitere Schäden im ZNS zu verursachen [4].

Neben T-Zellen spielen auch B-Zellen eine tragende Rolle in der Immunpathogenese der MS. Sie können autoreaktive T-Zellen aktivieren [6], autoreaktive Antikörper gegen ZNS-Antigene produzieren [7, 8] und so zur Demyelinisierung beitragen. Insgesamt ergibt sich damit folgendes Bild zur Rolle der verschiedenen Zelltypen bei MS: Nach der Entstehung der Entzündung in der Peripherie und der Migration autoreaktiver T- und B-Zellen über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS kommt es dort zur Effektorfunktion der verschieden differenzierten Lymphozyten-Subtypen. Die Sekretion proinflammatorischer Zytokine aktiviert Mikroglia und Astrozyten. Weitere Entzündungszellen werden rekrutiert. Plasmazellen produzieren Antikörper. Makrophagen, CD8-positive zytotoxische T-Zellen und Antikörper gegen Myelinbestandteile können dann zu strukturellen Schäden der Myelinschicht und der Axone führen [2].

Eine Option, regulierend in das gestörte Zusammenspiel der verschiedenen Zelltypen bei schubförmig remittierender MS einzugreifen, ist der Einsatz von Alemtuzumab (► **Abb. 1**). Der humanisierte monoklonale IgG1 κ -Antikörper bindet spezifisch an das Glykoprotein CD52, das v. a. auf der Zelloberfläche von T- und B-Lymphozyten exprimiert wird [9]. Der

genaue Mechanismus, durch den Alemtuzumab seine Wirkungen auf die MS entfaltet, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Allerdings weist die Forschung in Richtung immunmodulatorischer Wirkungen durch die Depletion und Repopulation von Lymphozyten. Durch die Bindung an CD52 leitet Alemtuzumab eine selektive Depletion von T- und B-Zellen ein. Andere Immunzellen, wie die Zellen des angeborenen Immunsystems, die ein niedrigeres Expressionsniveau von CD52 aufweisen, werden indes nur minimal oder vorübergehend durch die Behandlung mit dem Antikörper beeinflusst [9]. Auch die Lymphozyten-Vorläuferzellen werden vermutlich nicht durch den gegen CD52 gerichteten Antikörper beeinflusst. Aus Studien an Mäusen wird abgeleitet, dass die Depletion hauptsächlich im Blut stattfindet, während viele Lymphozyten in den lymphoiden Organen verbleiben [9]. Nach der Depletion der zirkulierenden T- und B-Zellen durch Alemtuzumab erfolgt innerhalb von Wochen bis Monaten eine nach einem charakteristischen Muster ablaufende Repopulation von T- und B-Lymphozyten. Durch diese pharmakodynamischen Wirkungen vermittelt Alemtuzumab wahrscheinlich eine Umprogrammierung des bei MS fehlgeleiteten Immunsystems und kann zu einer langanhaltenden Reduktion der Krankheitsaktivität führen [3, 9–12]. Die langanhaltende Wirkung von Alemtuzumab geht mit einer Verlagerung der Zytokin-Balance in Richtung Entzündungsinhibition (► **Abb. 2**) und einer Expansion der Treg-Population einher. Die Treg-Population weist dabei eine gesteigerte Suppressionsfunktion auf [13].

Die Verabreichung von Alemtuzumab bei Patienten mit aktiver MS erfolgt nach einem besonderen Schema, das aus 2 Behandlungsphasen besteht [14]: Zu Beginn der Therapie wird der Antikörper an 5 aufeinanderfolgenden Tagen intravenös infundiert. 12 Monate nach der ersten Phase erhält der Patient die zweite Behandlungsphase mit Alemtuzumab ebenfalls intravenös an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Die zugelassene Dosis beträgt jeweils 12 mg.



Therapieziele und Therapiekonzepte im Wandel

Autoren: Dr. Thorsten Rosenkranz¹
PD Dr. Kathrin Gerbershagen²

Institut:

¹ Asklepios Klinik St. Georg

² RehaNova, Neurologische Rehabilitationsklinik Köln

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose geht es v. a. darum, die Behinderungsprogression zu stoppen und die bestmögliche Freiheit klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität zu erreichen. Ein früher Therapiebeginn ist eine entscheidende Voraussetzung dafür, dass diese Ziele im klinischen Alltag erreicht werden können.

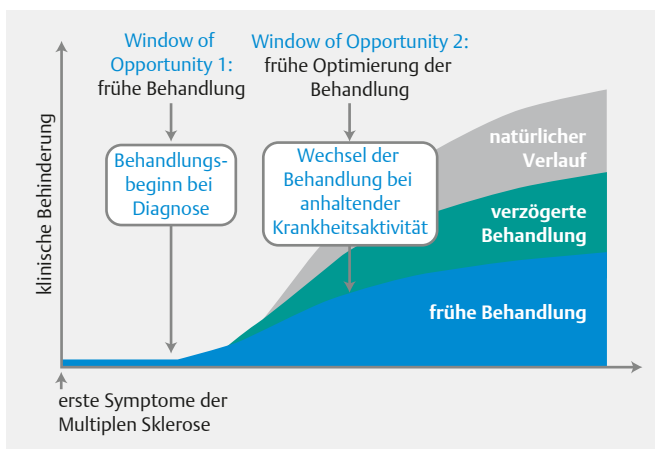
Das übergeordnete Ziel der MS-Therapie heute liegt darin, die klinische und kernspintomografisch messbare Krankheitsaktivität langfristig zu vermeiden [15]. Freiheit von Krankheitsaktivität („No Evidence of Disease Activity“, NEDA) ist erreicht, wenn die Patienten schubfrei bleiben, keine Behinderungsprogression (bestätigt nach 12 und/oder 24 Wochen) aufweisen und in der MRT keine neuen oder sich vergrößernden Läsionen feststellbar sind. Seit einiger Zeit wird auch dafür plädiert, die Hirnatrophie als weiteren Parameter in das NEDA-Konzept aufzunehmen (NEDA-4) [16].

Um dieses moderne Therapieziel zu erreichen und die Patienten langfristig in niedrigen Behinderungsgraden zu halten, ist es wichtig, die Behandlung schon möglichst frühzeitig und mit einem möglichst wirksamen Medikament zu starten, um die Krankheitsaktivität unter Kontrolle zu bringen und den Übergang von der schubförmigen MS in eine sekundär progrediente MS (SPMS) abzuwenden oder wenigstens hinauszuzögern. Dass dies ein realistisches Ziel ist, zeigen neue Daten aus

der CARE-MS-II-Studie mit Alemtuzumab: Nach 6 Jahren Therapie waren nur 3,7 % der Patienten (n = 344) zu einer SPMS konvertiert im Vergleich zu 18 % der Patienten aus dem MSBase-Register (n = 17 356) [17].

Frühzeitiger Therapiebeginn – „Time is Brain“

Der frühe Krankheitsverlauf hat eine besondere Relevanz für die langfristige Prognose der MS. Zu Therapiebeginn sollten sich möglichst noch keine irreversiblen Schädigungen und Läsionen entwickelt haben; die Neurodegeneration sollte noch nicht zu weit fortgeschritten sein. Man geht davon aus, dass es bestimmte therapeutische Zeitfenster („Windows of Opportunity“) gibt, in denen der Verlauf der MS medikamentös am besten beeinflusst werden kann (► **Abb. 3**) [19]. Das erste Zeitfenster öffnet sich schon sehr früh – in dem von entzündlichen Prozessen gekennzeichneten Stadium der Erkrankung. Eine unmittelbar nach der Diagnose der MS beginnende Therapie mit einer möglichst effektiven Medikation nimmt daher eine zentrale Rolle ein. Aber nicht nur für den Therapiebeginn, sondern auch für die Anpassung der bestehenden Therapie gibt es ein begrenztes Zeitfenster, in dem der Patient den größten Nutzen davon hat. Das 2. „Window of Opportunity“ öffnet sich, wenn es unter einer immunmodulierenden Therapie zu einem erneuten Aufflammen von Krankheitsaktivität kommt. Das Auftreten klinischer Schübe und/oder die Entwicklung aktiver Herde in der MRT sind Indikatoren für einen ungünstigen Krankheitsverlauf. In diesen Fällen sollte eine rechtzeitige Optimierung bzw. ein Wechsel der Behandlungsstrategie erfolgen, um die Progression zu verzögern. Ein regelmäßiges Monitoring der Krankheitsaktivität ist somit essenziell, um bei unzureichendem Ansprechen zeitnah einen Wechsel der Medikation durchführen zu können.



► **Abb. 3** Therapieentscheidung im Fokus der „Windows of Opportunity“; mod. nach [18].

Unterschiedliche Therapiekonzepte: Impuls- statt Dauertherapie

Autoren: Prof. Dr. Orhan Aktas¹
PD Dr. Kathrin Gerbershagen²

Institut:

¹ Universitätsklinikum Düsseldorf

² RehaNova, Neurologische Rehabilitationsklinik Köln

ZUSAMMENFASSUNG

In Bezug auf das Zeitmuster der Behandlung lassen sich 2 immuntherapeutische Strategien unterscheiden, die konventionelle Dauertherapie und die Impulstherapie mit Alemtuzumab. Bei der Impulstherapie mit Alemtuzumab handelt es sich um ein innovatives Therapiekonzept, das die beiden „Windows of Opportunity“ bei MS gezielt adressiert.

Eine immunmodulatorische Dauertherapie ist darauf ausgerichtet, über die kontinuierliche Applikation der Medikation eine Remission zu erreichen und diese aufrecht zu erhalten. Das erneute Auftreten von Krankheitsaktivität kann auf ein suboptimales Ansprechen mit der Notwendigkeit eines Therapiewechsels zu einer Behandlung der (hoch)aktiven MS hinweisen.

Eine Dauertherapie stellt hohe Anforderungen an die Adhärenz der Patienten und erfordert i. d. R. auch regelmäßige Kontrolluntersuchungen. Ein Absetzen der Therapie kann – wie für Natalizumab gezeigt – nicht nur zum Wiederauftreten der Krankheitsaktivität führen, sondern sogar ein Rebound-Phänomen mit einer überschießenden Krankheitsaktivität auslösen [19]. Zudem kann bei einer dauerhaften Immunmodulation bzw. Immunsuppression auch das Risiko einer kumulativen Toxizität bestehen. Eine Dauertherapie bietet zwar die Möglichkeit, unterschiedliche Therapieziele sequenziell zu adressieren, das kann jedoch mit einem Zeitverlust verbunden sein, bis die richtige Therapie gefunden wurde.

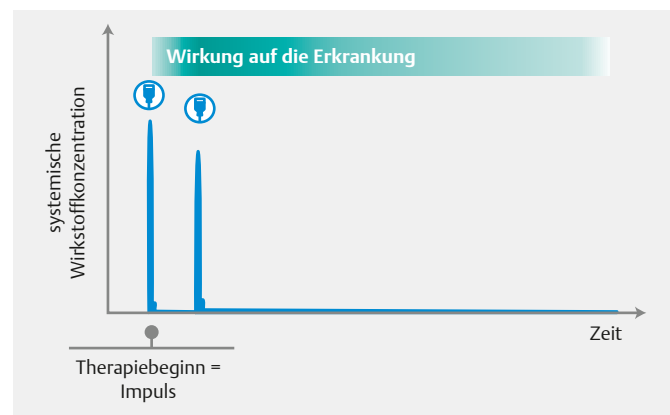
Impulstherapie – eine innovative Therapiestrategie

Bei der Impulstherapie mit Alemtuzumab handelt es sich um eine innovative immuntherapeutische Strategie, um die Krankheitsaktivität ohne eine dauerhafte Einnahme der immunmodulierenden/-supprimierenden Medikation rasch und effektiv zurückzudrängen. Aufgrund seines Wirkmechanismus, der transienten Depletion von CD52-tragenden T- und B-Lymphozyten und anschließender Neukonditionierung des Immunsystems, sowie des aus nur 2 kurzen Behandlungsphasen bestehenden Verabreichungsmodus lässt sich eine Impulstherapie mit Alemtuzumab realisieren [14]. Diese Therapiestrategie kann für beide „Windows of

Opportunity“ bei der aktiven MS – also bei der Frühtherapie wie auch der Therapieoptimierung nach Krankheitsprogression – eingesetzt werden [18].

Die Vorteile der Impulstherapie mit Alemtuzumab ergeben sich aus den beiden kurzzeitig hohen Wirkstoffspiegeln in Verbindung mit einem geringen Therapieassoziierten Risiko und der langfristigen biologischen Wirkung. Nach jeder Behandlungsphase fallen die systemischen Wirkstoffkonzentrationen rasch wieder ab (► **Abb. 4**), wobei i. d. R. innerhalb von 30 Tagen niedrige oder nicht mehr nachweisbare Serumspiegel erreicht werden [14].

Angezeigt ist die Impulstherapie mit Alemtuzumab für Patienten mit schubförmig remittierender MS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [14].



► **Abb. 4** Impulstherapie mit Alemtuzumab: Kurze Nachweisdauer der Substanz mit Option auf langanhaltende Wirkung; mod. nach [35].

Impulstherapie mit Option auf nachhaltige Kontrolle der Krankheitsaktivität

Autor: PD Dr. Kathrin Gerbershagen

Institut:

RehaNova, Neurologische Rehabilitätsklinik Köln

ZUSAMMENFASSUNG

Wie sich die Impulstherapie mit dem humanisierten monoklonalen CD52-Antikörper Alemtuzumab auf Patienten mit einer schubförmig remittierenden MS langfristig auswirken kann, zeigen die Ergebnisse umfangreicher Studien. Die meisten Patienten benötigten nach den ersten beiden Therapiephasen keine weiteren Behandlungsphasen.

Die Wirksamkeit von Alemtuzumab 12 mg bei Patienten mit aktiver schubförmiger MS ist durch die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Phase-II-Studie CAMMS223 [20] sowie der beiden zulassungsrelevanten Phase-III-Studien CARE-MS I bei therapie-naiven Patienten [21] und CARE-MS II bei Patienten mit vorheriger immunmodulierender Therapie [22] umfassend belegt.

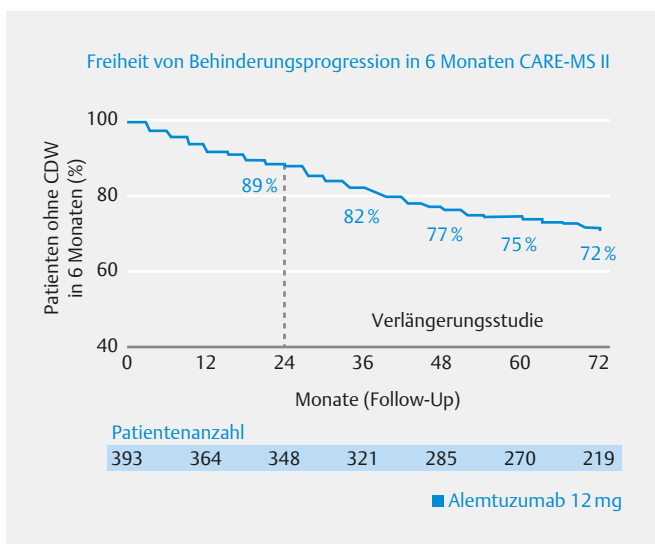
Unter Alemtuzumab wurde in den klinischen Studien die jährliche Schubrate und die Rate der bestätigten Behinderungsprogression im Vergleich zu hochdosiertem Interferon beta-1a (IFN β -1a s.c., 44 μ g, 3 \times pro Woche) reduziert [20–22].

Langzeitdaten bestätigen anhaltende Wirksamkeit

Die 6-Jahres-Daten der Extensionsphasen der beiden Zulassungsstudien belegen, dass die Wirksamkeit von Alemtuzumab langfristig anhalten kann. Die Mehrzahl der Patienten (63 % in CARE-MS I bzw. 55 % in CARE-MS II) benötigte nach den initialen 2 Behandlungsphasen keine weitere Behandlungsphase mit Alemtuzumab [23, 24]. Die Impulstherapie mit Alemtuzumab führte zu einer über 6 Jahre anhaltenden Reduktion der Krankheitsaktivität [22, 23]. In den Verlängerungsstudien blieben die jährlichen Schubraten auch im 6. Jahr der Behandlung niedrig (0,12 bzw. 0,15) [23, 24]. Bei 77 bzw. 72 % der Patienten aus der CARE-MS-I- bzw. CARE-MS-II-Studie war keine Behinderungsprogression (bestätigt über 6 Monate) eingetreten (► **Abb. 5**). Bei mehr als einem Drittel der Patienten (34 bzw. 43 %) wurde sogar eine über mind. 6 Monate bestätigte Verbesserung im EDSS (Expanded Disability Status Scale)-Score im Vergleich zum Ausgangswert bei Einschluss in die Studien festgestellt [23, 24].

Hirnvolumenverlust im Bereich gesunder Erwachsener

Zudem kam es bei den mit Alemtuzumab behandelten Patienten zu einer über bis einschließlich Jahr 6 anhaltenden Verlangsamung der Hirnatrophie – beurteilt anhand der Volumenänderung der Hirnparenchymfraktion in der MRT. In den Jahren 3 bis 6 der Verlängerungsstudie von CARE-MS I und II betrug der mediane jährliche Verlust an Gehirnvolumen jeweils weniger als 0,2 % und war noch niedriger als in den ersten beiden Jahren der Kernstudien [25]. Obwohl die meisten Patienten nach den initialen 2 Behandlungsphasen keine weitere Alemtuzumab-Infusion erhielten, setz-



► **Abb. 5** In der CARE-MS-II-Verlängerungsstudie zeigte sich bei 72 % der Patienten eine Freiheit von Behinderungsprogression (bestätigt über 6 Monate) über 6 Jahre; mod. nach [11].

te sich die positive Wirkung auf den Hirnvolumenverlust fort. Damit wurden Werte an Hirnatrophie erreicht, die im Bereich von Gesunden liegen (► **Abb. 6 A und B**).

Therapiewechsel kann sich lohnen

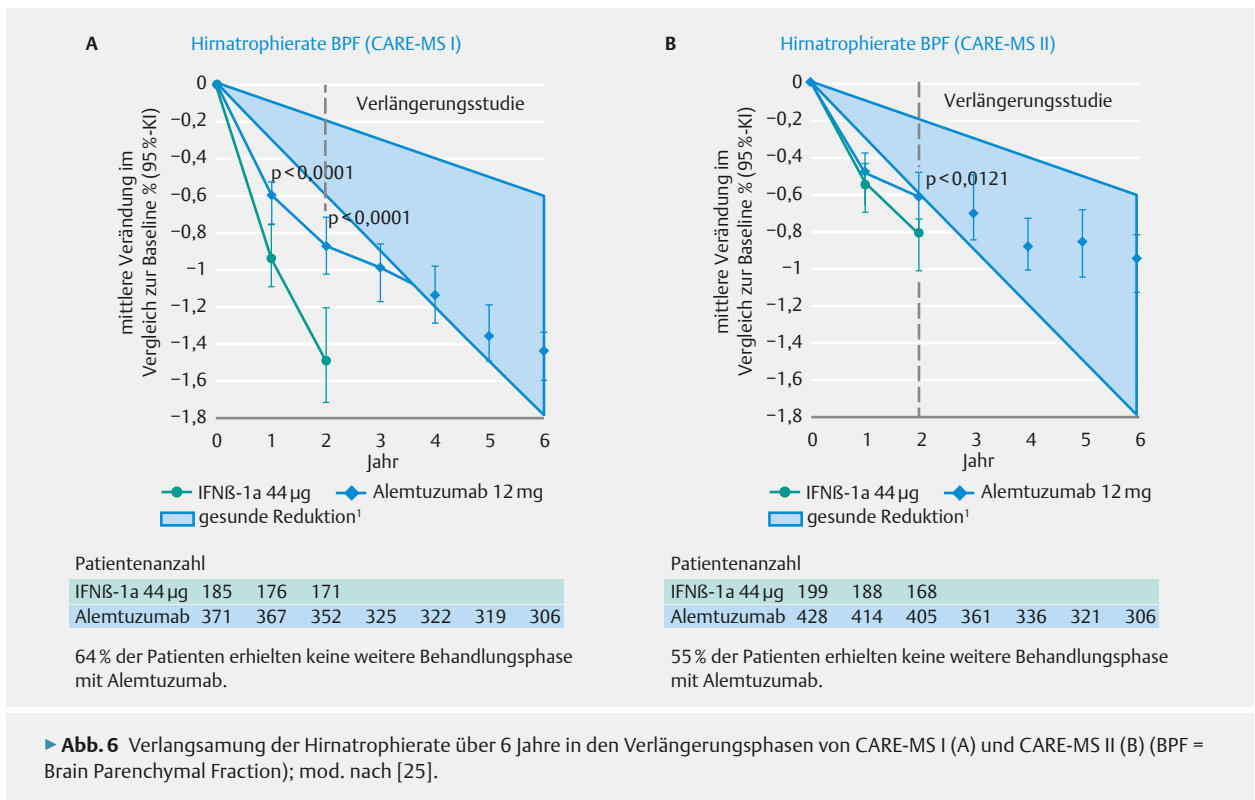
Eine Verlangsamung der Hirnatrophie wurde nicht nur bei Patienten beobachtet, die von Studienbeginn an Alemtuzumab erhielten, sondern auch bei Patienten, bei denen nach der 2-jährigen Kernstudie eine Umstellung auf den Antikörper erfolgte. Von den therapie-naiven Patienten, die in der CARE-MS-I-Studie mit IFN β -1a 44 μ g behandelt worden waren, wechselten 83% zu Beginn der Verlängerungsstudie auf eine Impulstherapie mit Alemtuzumab. Nach den aktuellen Daten einer Subgruppenanalyse konnten sie nachhaltig von der Umstellung der Therapiestrategie profitieren [26]. Drei Viertel (76%) von ihnen benötigten über die beiden ersten Behandlungsphasen hinaus keine weitere Alemtuzumab-Gabe. Bereits nach der 1. Behandlungsphase mit Alemtuzumab zeigte sich eine deutliche und über 6 Jahre anhaltende Verlangsamung der Hirnatrophierate [26].

Zwischen Jahr 3 und 6 der Verlängerungsstudien von CARE-MS I und II erreichten mehr als die Hälfte der Patienten in jedem Jahr der Studien anhaltende Freiheit

von Krankheitsaktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA), definiert als Freiheit von Schüben und über 6 Monate bestätigte Behinderungsprogression und/oder Freiheit von MRT-Aktivität (keine Gd-aufnehmenden T1-Läsionen oder neue/sich vergrößernde T2 hyperintense Läsionen) [27, 28].

Stabiler oder verbesserter EDSS-Wert über 10-Jahre

Über einen noch längeren Zeitraum liegen Ergebnisse aus der Phase-II-Studie CAMMS223 vor [29]: Die Impulstherapie mit Alemtuzumab 12 mg senkte in dem Patientenkollektiv der CAMMS223-Verlängerungsstudie die jährliche Schubrate über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren auf ein anhaltend niedriges Niveau (0,07–0,08). Bei 78% der Patienten blieb der EDSS entweder stabil oder verbesserte sich um mind. 1 Punkt. Der durchschnittliche EDSS-Wert hatte sich in der 10-jährigen Nachbeobachtungszeit nur um +0,12 Punkte gegenüber Baseline verändert. Bei der Mehrzahl der Patienten blieb der EDSS – ohne kontinuierliche MS Therapie – entweder stabil (59,3% der Patienten) oder verbesserte sich um mind. 1 Punkt (18,5% der Patienten). In der CAMMS223-Studie erhielten 33% der Patienten 2 Behandlungsphasen; 43% der Patienten erhielten eine 3., 12% eine 4. und 10% eine 5. Behandlungsphase [29].



Sicherheit und Verträglichkeit von Alemtuzumab

Autor: PD Dr. Kathrin Gerbershagen

Institut:

RehaNova, Neurologische Rehabilitätsklinik Köln

ZUSAMMENFASSUNG

Die klinische Wirksamkeit von Alemtuzumab ist in den klinischen Studien mit einem konsistenten Sicherheitsprofil verbunden. Bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen lassen sich die potenziellen Nebenwirkungen frühzeitig erkennen und behandeln.

Weder in den 6-Jahres-Daten des CARE-MS-Studienprogramms noch in den 10-Jahres-Daten der CAMMS223-Studie traten neue oder unerwartete Sicherheitssignale von Alemtuzumab auf. Die Inzidenz der meisten unerwünschten Ereignisse war bis einschließlich Jahr 6 ähnlich wie in den Kernstudien oder nahm für bestimmte Nebenwirkungen langfristig sogar ab [24, 30]. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Alemtuzumab sind infusionsassoziierte Reaktionen sowie Infektionen von leichtem bis mittlerem Schweregrad, welche sich durch eine Prämedikation und symptomorientierte Behandlung beherrschen lassen [14]. Daneben ist auch mit sekundären Immunreaktionen wie Schilddrüsenerkrankungen, Immnthrombozytopenie (ITP) und Nephropathien zu rechnen [14]. Die Begleitreaktionen können durch die für Alemtuzumab definierten engmaschigen Kontrolluntersuchungen früh erkannt und in den meisten Fällen erfolgreich konventionell behandelt werden [14].

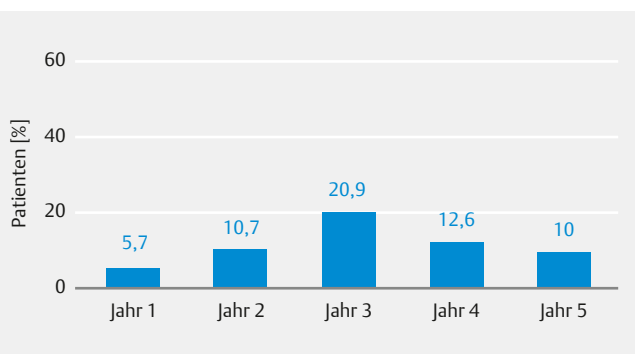
Im Rahmen eines behördlich vorgegebenen Risiko-Management-Programms (RMP) sind neben der Fachinformation auch Schulungsmaterialien für verordnende Ärzte bzw. medizinische Fachkreise, aber auch für Patienten, verfügbar. Diese sollen genauer über die

möglichen Risiken informieren, die mit der Behandlung mit Alemtuzumab einhergehen, und helfen durch angemessene Beratung, Kontrolluntersuchungen und Management der Patienten diese Risiken zu minimieren. Für Ärzte sind ein Alemtuzumab-Leitfaden sowie eine Checkliste verfügbar. Zudem gibt es neben der Gebrauchsinformation auch einen Lemtrada-Leitfaden für Patienten und eine Patientenkarte.

Schilddrüsenereignisse traten bei 39% der Patienten des MS-CARE-Studienprogramms auf [31]. Ihre Inzidenz war im Jahr 3 am höchsten und nahm anschließend wieder ab (► **Abb. 7**). Die überwiegende Zahl der Reaktionen war mild bis moderat. Schwerwiegende Schilddrüsenereignisse traten bei 4,4% der Patienten über 5 Jahre auf. Es erfolgte kein Studienabbruch aufgrund eines Schilddrüsenereignisses. Die meisten Patienten mit unerwünschten Schilddrüsenereignissen konnten durch ein konsequentes Schilddrüsen-Monitoring frühzeitig detektiert und mit einer konventionellen oralen Standardtherapie erfolgreich behandelt werden; 19,9% der Patienten mit einem Schilddrüsenereignis benötigten keine Behandlung [32].

Schwangerschaft unter Alemtuzumab

Alemtuzumab hat eine kurze Halbwertszeit (4–5 Tage); nach etwa 30 Tagen sind praktisch keine Serumspiegel mehr nachweisbar. Frauen im gebärfähigen Alter sollten bis zu 4 Monaten nach den Behandlungsphasen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden [14]. Mittlerweile liegen Erfahrungen von 12 Patientinnen aus dem Deutschen MS- und Schwangerschaftsregister vor, die vor dem Eintritt der Schwangerschaft 2 Behandlungsphasen mit Alemtuzumab erhalten hatten [33]. Alle Patientinnen blieben in der Schwangerschaft und im Beobachtungszeitraum post partum schubfrei. Zwei der Neugeborenen hatten eine kongenitale Fehlbildung, eine Nierenagenesie und eine Hypospadie,



► **Abb. 7** Zeitliches Auftreten von Schilddrüsenereignissen im CARE-MS-Studienprogramm; mod. nach [32].

für die ein Zusammenhang mit Alemtuzumab als eher unwahrscheinlich eingestuft wurde [33].

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Alemtuzumab im Gegensatz zu den anderen immunmodulierenden MS-Therapeutika aufgrund seines Wirkungsmechanismus und der langanhaltenden pharmakodynamischen Wirkung auch während der Schwangerschaft die Aktivität der MS kontrollieren kann. Bei Frauen mit Kinderwunsch, die bereits 2 Behandlungsphasen erhalten haben, bedeutet dies möglicherweise ein verringertes Schubrisiko während der Schwangerschaft und nach der Geburt.

Literatur

- [1] Abbas AK, eds. Cellular and Molecular Immunology. 7th ed. 2012
- [2] Sospedra M, Martin RI. Ann Rev Immunol 2005; 2: 683–747
- [3] Hartung HP et al. Mult Scler 2015; 21: 22–34
- [4] Jadidi-Niaragh F et al. Immunopharmacol Immunotoxicol 2011; 33: 545–567
- [5] El-Behi M et al. J Neuroimmune Pharmacol 2010; 5: 189–197
- [6] Ireland S, Monson N. Mult Scler 2011; 423971. doi: 10.1155/2011/423971. Epub 2011 Mar 24.
- [7] von Budingen HC et al. Curr Opin Immunol 2011; 23: 713–720
- [8] Srivastava R et al. N Engl J Med 2012; 367: 115–123
- [9] Hu Y et al. Immunology 2009; 128: 260–270
- [10] Cox AL et al. Eur J Immunol 2005; 35: 3332–3342
- [11] Fox EJ. Exp Rev Neurotherapeutics 2010; 10: 1789–1797
- [12] Freedman MS et al. J Clin Cell Immunol. 2013; 4: 152
- [13] Durelli L et al. ECTRIMS congress 2016, London, UK, Poster P626; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146466/alemtuzumab.long-lasting.immunological.effects.a.48.months.follow-up.html?f=m3> (Letzter Zugriff: 20.06.2017)
- [14] Fachinformation Lemtrada®, Stand Juni 2016
- [15] Gold R et al. Nervenheilkunde 2015; 34: 915–923
- [16] Giovannoni G et al. Mult Scler Relat Disord 2015; 4: 329–333
- [17] Horakova D et al. AAN 2017
- [18] Ziemssen T et al. J Neurol 2016; 263: 1053–1065
- [19] Sorensen PS et al. J Neurol 2014; 261: 1170–1177
- [20] Coles AJ et al. N Engl J Med 2008; 359: 1786–1801
- [21] Cohen JA et al. Lancet 2012; 380: 1819–1828
- [22] Coles AJ et al. Lancet 2012; 380: 1829–1839
- [23] Coles AJ et al. ECTRIMS 2016, London, UK, Abstract 213, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/147055/aldasdair.coles.alemtuzumab.provides.durable.improv> (Letzter Zugriff: 20.06.2017)
- [24] Fox EJ et al. ECTRIMS 2016, London, UK, Poster P1150; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145834/efficacy.of.alemtuzumab.is.durable.over.6.years.in.patients.with.active.html> (Letzter Zugriff: 20.06.2017)
- [25] Traboulsee A et al. ECTRIMS 2016, London, UK, Poster P1181; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145864/anthony.traboulsee.alemtuzumab.durably.slows.brain.volume.loss.over.6.years.in.html?f=m2> (Letzter Zugriff: 20.06.2017)
- [26] Traboulsee A et al. ECTRIMS 2016, London, UK, Poster P1177; <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145860/anthony.traboulsee.alemtuzumab.reduces.the.rate.of.brain.volume.loss.in.rrms.html?f=m2s445592> (Letzter Zugriff: 08.06.2017)
- [27] Wiendl H et al. ECTRIMS 2016; London, UK, Poster P682; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146522/heinz.wiendl.alemtuzumab.durably.suppresses.disease.activity.over.6.years.in.html?f=m2> (Letzter Zugriff: 20.06.2017)
- [28] LaGanke C et al. ECTRIMS 2016; London, UK, Poster P681; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146521/christopher.c.laganke.durable.suppression.of.disease.activity.by.alemtuzumab.html?f=m2> (Letzter Zugriff: 20.06.2017)
- [29] Selmaj KW A et al. ECTRIMS congress, London, UK, Poster P679; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146519/krzysztof.selmaj.efficacy.and.safety.of.alemtuzumab.in.patients.with.rrms.is.html?f=m2> (Letzter Zugriff: 20.06.2017)
- [30] Coles AJ et al. Neurology 2012; 1069–1078
- [31] Senior PA et al. AAN 2016, P2.086; <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/6200> (Letzter Zugriff am 08.06.2017)
- [32] Twyman CL et al. AAN 2014, Philadelphia, PA, USA, P2.199.
- [33] Gerbershagen K et al. ECTRIMS 2016, UK, Poster; <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146702/kathrin.gerbershagen.disease.activity.during.pregnancy.and.pregnancy.outcomes.html?f=m3s591946> (Letzter Zugriff 08.06.2017)
- [34] Linker RA et al. Trends Pharmacol Sci 2008; 29: 558–565
- [35] Kovarova I et al. ENS 2012; Prag, P341

