

Immuntherapie bei Multipler Sklerose

Dr. med. Jutta Scheiderbauer

- Einteilung der Immuntherapeutika
- Therapeutische Effekte der Medikamente
- Medikamentene in bestimmten Lebenslagen
- Medikamente absetzen
- Nebenwirkungen



MS Stiftung Trier
 c/o Praxis M. Bartholomäus, Deworastr. 18,
 54290 Trier
 Tel.: 01590 5070385 www.ms-stiftung-trier.de
 © 9. Auflage, Trier im Juni 2021

Die vorliegende Übersicht zur Immuntherapie soll MS-Betroffenen helfen, eine informierte Entscheidung bzgl. der Behandlung ihrer MS zu treffen. Sie basiert auf der 2021 erschienenen S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ (zu finden unter: www.dgn.org/leitlinien).

Alle zugelassenen MS-Medikamente sind für bestimmte Verlaufsformen zugelassen und sollen den natürlichen Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen. Sie sind keine Hilfe bei (unsichtbaren) Symptomen, wie z.B. der Fatigue. Man unterscheidet die schubförmige MS und die progrediente MS mit jeweils mehreren Untergruppen.

Radiologisch isoliertes Syndrom (RIS)

Als RIS wird die Konstellation bezeichnet, dass man in der MRT als Zufallsbefund MS-typische Herde findet, ohne dass neurologische Symptome vorhanden wären. Ein RIS soll grundsätzlich nicht behandelt werden, darf aber in den Fällen wiederkehrender MRT-Aktivität behandelt werden, wenn der Wunsch seitens der Patient*innen besteht, und vorher darüber aufgeklärt wurde, dass weder für den erhofften Behandlungserfolg wissenschaftlichen Daten vorliegen noch es eine Immuntherapiezulassung für das RIS gibt.

Klinisch isoliertes Syndrom (CIS)

Beim ersten Auftreten von MS-typischen neurologischen Symptomen sind oftmals nicht alle Kriterien erfüllt, die man zur Diagnose MS bräuchte. Man bezeichnet diese Erstmanifestation dann als klinisch isoliertes Syndrom (CIS). Hierfür sind folgende Medikamente zugelassen:

| Wirkstoff | Name des Medikaments |
|--------------------|--------------------------------|
| Interferon-beta-1b | Betaferon®, Extavia®), |
| Interferon-beta-1a | Avonex®, Rebif® 22µg oder 44µg |

Schubförmig-remittierende MS (RRMS)

Bei dieser Verlaufsform kommt es zu Krankheitsschüben, die sich, in unterschiedlichem Ausmaß, zurückbilden, während zwischen den Schüben das Befinden, abgesehen von Intensitätsschwankungen bestehender Symptome, stabil bleibt. Die Medikamente werden in drei Wirksamkeitskategorien

eingeteilt. Grundsätzlich soll mit einem Präparat der niedrigsten Wirksamkeitskategorie begonnen werden. Diese Wirksamkeitskategorie 1 umfasst folgende Medikamente:

| Wirkstoff | Name des Medikaments |
|-----------------------|--------------------------------|
| Interferon-beta-1b | Betaferon, Extavia |
| Interferon-beta-1a | Avonex, Rebif 22 µg oder 44 µg |
| Peginterferon beta-1a | Plegridy |
| Glatirameracetat | Copaxone, Clift |
| Teriflunomid | Aubagio |
| Dimethylfumarat | Tecfidera |

Wirksamkeitskategorie 2:

| Wirkstoff | Name des Medikaments |
|------------|----------------------|
| Fingolimod | Gilenya |
| Ozanimod | Zeposia |
| Cladribin | Mavenclad |

Die potentiell risikoreicheren Medikamente der Wirksamkeitskategorie 2 und 3, die gewöhnlich auch eine etwas stärkere Wirkung haben, sollen im Regelfall jenen Betroffenen verabreicht werden, die trotz einer laufenden Immuntherapie noch Aktivität innerhalb eines Zeitfensters von zwei Jahren zeigen. Als erste Therapie bei Neudiagnostizierten sind sie Betroffenen mit einem „wahrscheinlich hochaktiven“ Verlauf vorbehalten, wenn schwere Symptome, schlechte Rückbildung von Schüben oder eine sehr hohe Schubfrequenz zu Krankheitsbeginn gegeben sind. Ein MRT-Befund mit vielen MS-typischen Herden allein, ohne eine dieser klinischen Symptomkonstellationen, reicht nicht aus, um von einem hochaktiven Verlauf auszugehen oder diesen gar zu behandeln. Die folgenden Medikamente befinden sich in der Wirksamkeitskategorie 3:

| Wirkstoff | Name des Medikaments |
|-------------|---|
| Rituximab | MabThera (Off-Label, da keine Zulassung bei MS) |
| Natalizumab | Tysabri (JC-positive Patient*innen sollen nicht mit Tysabri eingestellt werden) |

| Wirkstoff | Name des Medikaments |
|-------------|---|
| Ocrelizumab | Ocrevus |
| Alemtuzumab | Lemtrada (soll immer als letzte Option eingesetzt werden, wenn keine der anderen Substanzen in Frage kommt) |

Primär progrediente MS (PPMS)

So bezeichnet man Verläufe, die vom Zeitpunkt der Krankheitserstmanifestation an ein schleichendes Vorschreiten der Behinderung aufweisen, das auch durch Schübe überlagert von sein kann. Eine Unterform hierzu ist die **frühe primär progrediente MS (frühe PMS)**. Nur für die Untergruppe der Betroffenen mit früher PPMS, die unter 10 Jahren Erkrankungsdauer hatten und in der MRT Zeichen der Krankheitsaktivität aufweisen, wurde im Januar 2018 ein Medikament zugelassen:

| Wirkstoff | Name des Medikaments |
|-------------|----------------------|
| Ocrelizumab | Ocrevus |

Sekundär progrediente MS (SPMS)

Bei Betroffenen mit SPMS kann es im Krankheitsverlauf dazu kommen, dass die Behinderung nicht mehr in Schubform auftritt, sondern schleichend voranschreitet. Einige dieser Betroffenen haben gar keine Schübe mehr. Lediglich für die aktive SPMS mit Schüben und/oder neuer MRT-Aktivität stehen auch folgende Immuntherapien zur Verfügung:

| Wirkstoff | Name des Medikaments |
|--------------------|---|
| Interferon-beta-1b | Betaferon®, Extavia®), |
| Interferon-beta-1a | Avonex®, Rebif® 22µg oder 44µg |
| Siponimod | Mayzent |
| Ocrelizumab | Ocrevus |
| Cladribin | Mavenclad |
| Rituximab | MabThera (Off-Label, da keine Zulassung bei MS) |

Für die nicht aktive SPMS ohne aufgelagerte Schübe oder neue MRT-Herde, also die überwiegende Mehrheit der

langjährig an SPMS erkrankten Patient*innen, existieren weiterhin keine Therapieoptionen zur Verminderung der Behinderungsprogression. Mitoxantron soll aufgrund der hohen Nebenwirkungswahrscheinlichkeit nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt werden.

Beenden der Immuntherapie

Die nicht aktive SPMS kann sich aus einer RRMS unter laufender Immuntherapie heraus entwickeln. Handelt es sich um eine Immuntherapie der Wirksamkeitskategorie 1, sollte diese beendet werden. Im Fall von Immuntherapien der Kategorien 2 oder 3 kann ebenfalls das Absetzen erwogen werden, wobei hier die Gefahr wieder aufflackernder Schubaktivität besteht, worüber aufgeklärt werden muss.

Ähnliches gilt für das Absetzen einer laufenden Immuntherapie bei RRMS und entzündlich inaktivem Verlauf. Hier kann das Absetzen einer Therapie der Wirksamkeitskategorie 1 nach mindestens fünf Jahren Stabilität erwogen werden, jedoch kann für die Substanzen der Kategorien 2 oder 3 keine einheitliche Empfehlung ausgesprochen werden. Nur bei Cladribin und Alemtuzumab, die gemäß der Zulassung über einen begrenzten Zeitraum appliziert werden, ist anschließend ohnehin eine Therapiepause vorgesehen.

Kinderwunsch oder Schwangerschaft

Frau sollte sich über etwaige Einschränkungen bezüglich der Realisierung eines Kinderwunsches informieren, bevor mit einer bestimmten Immuntherapie begonnen wird. Ein Übersichtsartikel findet sich hier: <https://www.ms-stiftung-trier.de/ms-und-immuntherapie-in-der-schwangerschaft/>

Kinder und Jugendliche

Bei einem Teil der Betroffenen wird die MS schon im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert. Hier wird grundsätzlich ein therapeutisches Vorgehen wie bei Erwachsenen, mit Therapiebeginn mit einer Substanz der Wirksamkeitskategorie 1, favorisiert. Da für Kinder und Jugendliche mit Fingolimod nur eine einzige Substanz aus der Wirksamkeitskategorie 2 und keine in Kategorie 3 zugelassen ist, ist zu beachten, dass man Fingolimod als erste Therapie bei bisher unbehandelten Kindern und Jugendlichen nur im Falle einer „rasch fortschreitenden

RRMS mit zwei oder mehr Schüben mit Behinderungsprogression in einem Jahr“ und mit neuen Herden in der MRT anwenden darf. Wenn die Zulassungsbedingungen nicht erfüllt sind, es also nicht zu einer Behinderungsprogression gekommen ist, etwa wenn eine gute Schubrückbildung erfolgt ist, dann sollte auch keine Therapieempfehlung ausgesprochen werden.

Patient*innen über 55 Jahre

Leider schlecht untersucht ist die Behandlung der MS im höheren Erwachsenenalter über 55 Jahre, weil mit Ausnahme von wenigen PPMS-Studien diese älteren Patient*innen von vornherein von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren. Aus Metaanalysen, die die älteren Studienteilnehmer*innen mehrerer Studien zusammen auswerten, weiß man, dass Immuntherapien bei den Älteren über 53 Jahren kaum noch einen Nutzen bringen können. Zum einen ist das Immunsystem dann nicht mehr so aktiv und die spontane Schubrate sinkt erheblich, zum anderen nimmt aufgrund von Begleiterkrankungen die Nebenwirkungswahrscheinlichkeit zu. Neudiagnosen in dieser Altersgruppe sind besonders sorgfältig zu stellen, weil Herde auch aus Durchblutungsstörungen resultieren und mit MS-Herden verwechselt werden können.

Wie groß sind die therapeutische Effekte der Medikamente?

Dargestellt ist in der folgenden Tabelle, wie viele Prozent der Studienteilnehmer*innen einen Nutzen von der Therapie in Bezug auf die Häufigkeit von Schüben und das Eintreten eines Fortschreitens der Behinderung haben. Die dargestellten Zahlen beziehen sich auf die so genannte absolute Risikoreduktion.¹

| Name des Medikaments | Wegen des Medikaments keine Schübe | Wegen des Medikaments keine Steigerung der Beeinträchtigungen |
|--|------------------------------------|---|
| Aubagio ² | 11% | 7% |
| Azathioprin ² | 17% | Keine Daten |
| Copaxone ² | 10% | 7% |
| Gilenya ² | 25% | 7% |
| Interferone (Betaferon, Avonex, Extavia, Rebif, Plegridy) ² | 14% | 10% |
| Lemtrada ³ | 19% | 3% |
| Mavenclad ² | 19% | 7% |

| Name des Medikaments | Wegen des Medikaments keine Schübe | Wegen des Medikaments keine Steigerung der Beeinträchtigungen |
|---|------------------------------------|---|
| Mayzent | Keine Daten | 6% |
| Mitoxantron ² | 21% | 14% |
| Ocrevus (bei PPMS) ² | Nicht zutreffend | 6% |
| Ocrevus (bei schubförmiger MS) ³ | 13% | 7% |
| Tecfidera ² | 20% | 9% |
| Tysabri ² | 26% | 12% |
| Zeposia ³ | 10% | 0% |

1: Siehe zur Darstellung und Erklärung der Zahlen:
www.wikipedia.org/wiki/Relative_und_absolute_Risikoreduktion
2: im Vergleich zu Placebo
3: m Vergleich zu einem Interferon

Nebenwirkungen

| Name des Medikaments | Milde oder mittelgradige Nebenwirkungen | Schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen |
|---|--|---|
| Aubagio | Laborveränderungen, Haarausfall, Durchfall | Tuberkuloserisiko |
| Azathioprin | Magen-, Darmbeschwerden, Blutbildverschlechterung | Leukämie |
| Copaxone | Injektionsprobleme, Flush/Kreislaufreaktionen, Allergien | |
| Gilenya | Herzrythmusstörung, Herpesinfektionen, psychische Probleme | Makulaödem, Herpes-Encephalitis, tödliche Zosterinfektionen, Herztod, Hautkrebs, schwere Lymphopenie, PML, Tuberkuloserisiko, Fehlbildungen bei Ungeborenen |
| Interferone (Betaferon, Avonex, Extavia, Rebif, Plegridy) | Grippale Beschwerden, psychische Probleme, Fatigue, Vermehrung der Spastik, Leber- und Nierenwertveränderungen, Injektionsprobleme | Suizidneigung, Nierenversagen, hämolytisch-urämisches Syndrom |

| | | |
|-------------|---|---|
| Lemtrada | Infusionsreaktionen, Blutbildverschlechterung, Infektionsneigung, Entwicklung von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, Thrombozytenmangel | Thrombozytenmangel mit Todesfolge, Nierenschaden, Autoimmunerkrankungen, Tumorerkrankungen, hohes Tuberkuloserisiko, schwere Herz-, Kreislaufkrankungen, Schlaganfall |
| Mavenclad | Kopfschmerzen, Lymphopenie, Gürtelrose, Allergie | Krebserkrankungen, hohes Tuberkuloserisiko |
| Mayzent | Lymphopenie, Infektionen, Senkung der Herzfrequenz, AV-Block (Störung der Reizweiterleitung am Herzen), Bluthochdruck, erhöhte Leberwerte | Makulaödem, Hautkrebs Vorsicht: Patienten mit einem CYP2C9 *3-Genotyp dürfen nicht mit Siponimod behandelt werden (Testung vor Therapie obligat!) |
| Mitoxantron | Laborveränderungen, Haarausfall, Übelkeit, Erschöpfung | Herzmuskelschaden, Leukämie |
| Ocrevus | Laborwertveränderungen, Infusionsreaktionen, Infektionen | Krebserkrankungen, Tuberkuloserisiko, Antikörpermangel-syndrom, PML |
| Tecfidera | Flush, Magen-, Darmbeschwerden, Haarausfall | Schwere Lymphopenie, PML, Tuberkuloserisiko |
| Tysabri | Kopfschmerzen, verminderte Belastbarkeit nach Infusion | PML, Tuberkuloserisiko |
| Zeposia | | (siehe Gilenya) |