

APPLIKATIONSWEGE IN DER THERAPIE DER MULTIPLER SKLEROSE – MONOKLONALE ANTIKÖRPER IM FOKUS

Prof. Dr. med. Simon Faissner

Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum

Prof. Dr. rer. nat. Tobias Bopp

Institut für Immunologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz

VNR: 2760909013769270010 | Gültigkeit: 16.08.2024 – 16.08.2025

1 EINLEITUNG

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch Demyelinisierung und Neurodegeneration gekennzeichnet ist. Weltweit sind etwa 2,9 Millionen Menschen von MS betroffen und es wird geschätzt, dass täglich 300 Personen neu mit MS diagnostiziert werden. In Deutschland gibt es ca. 280.000 Betroffene – damit zählt es zu den Ländern mit der höchsten MS-Prävalenz. Pro Jahr werden hierzulande etwa 14.600 Erstdiagnosen gestellt [ms international federation 2023]. Dabei macht die schubförmig remittierende MS (RRMS), die durch das phasenweise akute Auftreten vollständig oder partiell reversibler neurologischer Defizite charakterisiert ist, mit 94 % den überwiegenden Anteil aus. Bei den verbleibenden 6 % handelt es sich um die primär progrediente MS (PPMS) mit einem von Beginn an kontinuierlichen Fortschreiten der Erkrankung, typischerweise ohne akute Schübe [ms international federation 2023, Pozzilli et al. 2023].

Auffällig ist, dass deutlich mehr Frauen als Männer an MS erkranken; in Deutschland wird der Frauenanteil mit 72 % beziffert [ms international federation 2023]. Die Ätiologie der Erkrankung ist jedoch bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Genetische Faktoren scheinen bei der Krankheitsentstehung eine Rolle zu spielen. So wurden inzwischen mehr als 200 Genvarianten identifiziert, die mit einem erhöhten MS-Risiko verbunden

sind. Die meisten davon kodieren für Proteine mit einer Beteiligung an immunologischen Signalwegen. Für eine genetische Prädisposition spricht auch, dass das Risiko, an MS zu erkranken, bei Personen mit einem* einer betroffenen Verwandten ersten Grades 2 – 4 % beträgt, im Gegensatz zum 0,1%igen Risiko der Allgemeinbevölkerung [Reich et al. 2018]. Des Weiteren wurden verschiedene Umweltfaktoren mit einem Risiko für die Krankheitsentstehung in Verbindung gebracht, dazu zählen Übergewicht, Rauchen, die geografische Region sowie eine stattgehabte Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) [Reich et al. 2018].

Dank intensiver Forschung und Entwicklung hat es in den letzten zwanzig Jahren einen großen Zuwachs an Behandlungsmöglichkeiten für Menschen mit RRMS gegeben, sodass heute ein Spektrum an unterschiedlichen Wirkstoffklassen mit breiten oder sehr spezifischen Wirkmechanismen und unterschiedlichen Applikationswegen zur Verfügung steht. Eine wichtige Rolle nehmen dabei monoklonale Antikörper ein. Zwar ist in erster Linie der Wirkmechanismus Grundlage für die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieoptionen, doch auch der Applikationsweg kann die Pharmakokinetik, die Pharmakodynamik und letztlich die Sicherheit beeinflussen. Ziel dieser CME-Fortbildung ist es, mit einem Fokus auf monoklonale Antikörper aufzuzeigen, wie sich unterschiedliche Applikationswege in der MS-Therapie auswirken.

2 PATHOPHYSIOLOGIE DER MS

Die Neuroinflammation ist eines der pathophysiologischen Hauptmerkmale der MS. Zu Beginn der Erkrankung steht eine peripher induzierte Immunzellaktivierung mit Migration der Zellen über die Blut-Hirn-Schranke im Vordergrund. Als zentrale Komponente fungieren dabei Zellen des adaptiven Immunsystems, die T- und B-Lymphozyten, sowie Makrophagen des angeborenen Immunsystems [Reich et al. 2018]. Im Verlauf der Erkrankung tritt dann eine chronische, ZNS-intrinsische Inflammation bei weitgehend geschlossener Blut-Hirn-Schranke in den Vordergrund. Während weiterhin eine Beteiligung von T- und B-Lymphozyten bestehen bleibt, spielen aktivierte Mikroglia des angeborenen Immunsystems eine zunehmende Rolle [Faissner et al. 2019].

Sowohl autoreaktive zytotoxische CD8⁺-T-Zellen als auch CD4⁺-T-Helferzellen sind in MS-Läsionen zu finden, wobei die Zahl der CD8⁺-T-Zellen eng mit dem Ausmaß axonaler Schäden korreliert [Frischer et al. 2009]. Daher ging man früher primär von einer T-Zell-getriebenen Pathogenese der MS aus. In den letzten Jahren haben Studien jedoch zeigen können, dass auch B-Zellen durch ihre vielfältigen Funktionen wesentlich an der Pathogenese mitwirken. Eine dieser Funktionen ist die Produktion von Antikörpern durch Plasmazellen. Bereits früh wurde bei Menschen mit MS eine monoklonale intrathekale Antikörperproduktion beobachtet, die sich als oligoklonale Banden im Liquor darstellen lässt und heute zu den diagnostischen Kriterien der MS zählt. Autoantikörper gegen verschiedene ZNS-Antigene wurden zwar in einzelnen MS-Subgruppen identifiziert, doch bisher konnte keiner von ihnen sicher validiert werden. Daneben gibt es weitere Antikörper-unabhängige Mechanismen, mit denen B-Zellen an der MS-Pathogenese beteiligt sind. Dazu gehört die Interaktion von B-Zellen mit T-Zellen über die Präsentation von Antigenen sowie die Steuerung der Autoproliferation von T-Zellen im Gehirn. Darüber hinaus tragen B-Zellen durch die Produktion proinflammatorischer Zytokine und Chemokine zur Aufrechterhaltung eines proinflammatorischen Milieus und durch die Produktion löslicher toxischer Faktoren zur Schädigung von Oligodendrozyten und Neuronen bei. B-Zellen sind zudem ein wesentlicher Bestandteil Lymphfollikel-ähnlicher Strukturen, die sich in den Meningen ausbilden können und

mit dem Ausmaß und der Größe kortikaler Läsionen, dem Ausmaß der Neurodegeneration im Kortex und der Behinderungszunahme korrelieren [Magliozzi et al. 2010]. Nicht zuletzt stellen B-Zellen ein Reservoir für EBV dar, welches als Risikofaktor für die Entstehung der MS gilt [Comi et al. 2021]. Zusammenfassend ist die Pathogenese der MS durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Immunzelltypen geprägt und wesentlich durch die Aufrechterhaltung von Neuroinflammation gekennzeichnet, wenngleich sich Art und Ausprägung im Krankheitsverlauf verändern.

Die anhaltende Entzündung geht mit der Demyelinisierung und schließlich mit der Degeneration von Axonen und Neuronen einher, dem zweiten pathophysiologischen Hauptmerkmal der MS. Dabei spielen sowohl die direkte zellvermittelte Schädigung von Axonen durch antigenspezifische zytotoxische T-Zellen und Makrophagen als auch indirekte Effekte durch die Freisetzung toxischer Produkte eine Rolle. So führt die Bildung reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies zur Schädigung neuronaler Mitochondrien, was unter anderem in einem Energiedefizit der Neuronen mündet und den energetisch aufwändigen axonalen Transport einschränkt. Die Folge ist eine Steigerung des Energiedefizits und metabolischer Stress. Darüber hinaus kommt es zu einer veränderten Expression von Ionenkanälen auf demyelinisierten Axonen und folglich zu einem dortigen Ungleichgewicht an Ionen, was die Aktivierung proteolytischer Enzyme und weitere Schäden nach sich zieht [Dendrou et al. 2015, Kutzelnigg und Lassmann 2014]. Zwar existieren mit Remyelinisierung und Neuroplastizität verschiedene zerebrale Protektionsmechanismen, die insbesondere bei Beginn der Erkrankung die Demyelinisierung und Neurodegradation teilweise kompensieren, doch mit anhaltender Inflammation werden diese Kapazitäten erschöpft und funktionelle Defizite akkumulieren.

Eine klinische Behinderungsprogression kann zum einen durch eine schubassoziierte Verschlechterung (*Relapse-Associated Worsening*, RAW) und zum anderen durch eine Progression unabhängig von der Schubaktivität (*Progression Independent of Relapse Activity*, PIRA) verursacht werden. Vor wenigen Jahren

zeigte eine gepoolte Analyse zweier identischer randomisierter klinischer Studien, in denen Menschen mit schubförmiger MS (RMS) mit dem B-Zell-gerichteten Antikörper Ocrelizumab oder Interferon-(IFN-) β -1a behandelt wurden, dass hauptsächlich PIRA (80 – 90 % der Fälle) für eine bestätigte Behinderungsprogression verantwortlich war. Hingegen hatte nur eine Minderheit der Teilnehmenden eine Behinderungsprogression

aufgrund von RAW [Kappos et al. 2020]. Diese Ergebnisse stellen das etablierte dichotome Modell der MS mit einer Unterscheidung zwischen einem schubförmigen und einem progredienten Verlauf infrage. Stattdessen könnte die MS als Kontinuum angesehen werden, dem eine progressive Erkrankung zugrunde liegt, die durch variable, nicht vollständig reversible Schübe überlagert wird [Kappos et al. 2020].

3 APPLIKATIONSWEGE IN DER MS-THERAPIE

Aktuelle Strategien in der MS-Therapie basieren auf den umfangreichen Kenntnissen zur Pathogenese und Pathophysiologie der Erkrankung und zielen daher auf eine Hemmung der Immunzellproliferation oder der Immunzellmigration oder eine Depletion von Immunzellen ab. Neben den verschiedenen Wirkmechanismen unterscheiden sich die Therapien auch durch den jeweiligen Applikationsweg; Tabelle 1 gibt hierzu eine Übersicht.

Der generell am häufigsten genutzte Applikationsweg für Medikamente ist die orale Einnahme, sie ist sowohl komfortabel als auch kosteneffizient [Kim und De Jesus 2023]. Mit der Zulassung von Fingolimod stand erstmals im Jahr 2010 ein orales MS-Therapeutikum zur Verfügung. Voraussetzung für diesen Applikationsweg ist jedoch, dass die Patient*innen in der Lage sind, die Tabletten oder Kapseln zu schlucken. Da insbesondere bei progredienten Verläufen in seltenen Fällen Schluckstörungen (Dysphagie) bei MS bestehen können, ist diese Voraussetzung bei Menschen mit MS nicht immer gegeben [Eckardt et al. 2021]. Die Aufnahme des Wirkstoffs bei oraler Verabreichung erfolgt üblicherweise primär über den Dünndarm. Zu beachten ist dabei der

First-Pass-Effekt, das heißt bereits vor der systemischen Verteilung erfolgt eine Metabolisierung des Wirkstoffs in der Leber [Kim und De Jesus 2023]. Eine Umgehung des *First-Pass*-Effekts ist mithilfe parenteraler Applikationswege möglich; die intravenöse Verabreichung findet darunter allgemein am häufigsten Anwendung. Durch die direkte Gabe in den systemischen Blutkreislauf ermöglicht sie eine schnelle Bioverfügbarkeit [Kim und De Jesus 2023]. Das erste intravenös zu verabreichende MS-Therapeutikum war Natalizumab, das 2006 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen wurde. Im Gegensatz zur intravenösen Anwendung bieten sowohl die intramuskuläre als auch die subkutane Applikation die Möglichkeit, dass sich Betroffene nach entsprechender Schulung das Medikament selbst verabreichen. Beide Applikationswege ermöglichen zudem eine langsame Absorption des Wirkstoffs [Kim und De Jesus 2023]. IFN- β -1b war mit der EMA-Zulassung im Jahr 1995 nicht nur die erste subkutan verabreichte MS-Therapie, sondern auch das erste Medikament der modernen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT) überhaupt; IFN- β -1a ist der erste und einzige intramuskulär verabreichte Wirkstoff.

Tabelle 1: Übersicht der Applikationswege für krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) der MS [EMA 2024].

Oral	Subkutan (Selbstinjektion)	Intramuskulär	Intravenös
Cladribin Dimethylfumarat Diroximelfumarat Fingolimod Ozanimod Ponesimod Siponimod Teriflunomid	Glatirameracetat IFN- β -1a/PEG-IFN- β -1a IFN- β -1b Ofatumumab	IFN- β -1a	Alemtuzumab Natalizumab Ocrelizumab Ublituximab

IFN: Interferon, MS: Multiple Sklerose, PEG: pegyliert

4 PHARMAKOKINETIK, PHARMAKODYNAMIK UND SICHERHEIT MONOKLONALER ANTIKÖRPER IN DER MS-THERAPIE

4.1 APPLIKATIONSWEGE

Antikörper können nicht oral verabreicht werden, weshalb sich der Applikationsweg ursprünglich auf die intravenöse Injektion beschränkte. Inzwischen ist die Bandbreite an Möglichkeiten für Antikörpertherapien mit subkutaner, intramuskulärer und intravitrealer Gabe (nicht zur Therapie der MS) deutlich angewachsen und ca. 30 % der heute verfügbaren Antikörpertherapien werden subkutan verabreicht [Pitiot et al. 2022]. Während diese Anwendungsart bei anderen chronischen Erkrankungen bereits zum Standardverfahren wurde, ist in der MS-Therapie derzeit Ofatumumab der einzige therapeutische Antikörper, der auf diesem Wege per Selbstinjektion verabreicht wird. Alle anderen Antikörper-basierten DMT werden intravenös appliziert; nur Ocrelizumab und Natalizumab können alternativ subkutan von einer medizinischen Fachkraft verabreicht werden.

Neben den Vorteilen einer möglichen Anwendung zu Hause bzw. der Selbstinjektion sowie einer denkbar besseren Verträglichkeit aufgrund der langsameren Absorption ist die Rationale für eine subkutane Applikation der Transport der Antikörper in das lymphatische System. Dies ist für T- und B-Zell-gerichtete Antikörper erstrebenswert, da sich 98 % der Lymphozyten im Gewebe und lymphatischen System befinden, wohingegen nur 2 % im Blut lokalisiert sind [Trepel 1974, Westermann und Pabst 1992]. Das lymphatische System ist zudem der Ort der B- und T-Zell-Interaktion und stellt ein Reservoir autoreaktiver Lymphozyten dar. Darüber hinaus könnte die Immunogenität therapeutischer Antikörper durch die subkutane Gabe reduziert werden, da im Bereich der Hypodermis keine Antigen-präsentierenden Zellen angesiedelt sind [Pitiot et al. 2022].






Das direkte lymphatische Targeting ist aufgrund der Eigenschaften der Hypodermis und des Endothels der Blut- und Lymphgefäße möglich. So wird die Bewegung von Makromolekülen durch die extrazelluläre Matrix der Hypodermis durch die Größe, Ladung und Affinität

der Moleküle gegenüber Transportern bestimmt. Der Eintritt in den systemischen Kreislauf kann dann über zwei Wege erfolgen: Moleküle mit einem Molekulargewicht < 16 kDa diffundieren direkt ins Blut, wohingegen größere Makromoleküle, wie Antikörper mit ca. 150 kDa, durch Konvektion in lymphatische Gefäße absorbiert werden. Treibende Kraft sind dabei Flüssigkeitsströme, die sich durch hydrostatische und osmotische Druckunterschiede zwischen dem Blutkreislauf, dem Interstitium und dem Lymphsystem bewegen. Die negative Nettoladung der extrazellulären Matrix beschleunigt zudem den Transport von negativ geladenen Molekülen durch Abstoßungskräfte. Schließlich erlaubt die lockere Verbindung der Endothelzellen der Lymphgefäße eine hohe Permeabilität für Flüssigkeiten und Makromoleküle. Von den Lymphgefäßen gelangen die Antikörper letztlich in den Blutkreislauf und werden systemisch verteilt [Pitiot et al. 2022, Richter und Jacobsen 2014]. Eine verbesserte Anreicherung von B-Zell-gerichteten Antikörpern in Lymphknoten durch subkutane vs. intravenöse Applikation konnte u. a. mithilfe eines Mausmodells nachgewiesen werden [Torres et al. 2022]. Weiterhin zeigte sich, dass die Antikörper-Konzentration im Knochenmark nach intravenöser Gabe humanäquivalenter Dosen deutlich höher war als nach subkutaner Verabreichung [Bigaud et al. 2022].

4.2 WIRKMECHANISMEN UND ANWENDUNG

Monoklonale Antikörper nehmen im Repertoire der MS-Therapien mittlerweile eine bedeutende Rolle ein; darunter stellen die Anti-CD20-Antikörper die größte Gruppe dar. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über die Anwendung und die jeweiligen Wirkmechanismen der aktuell zur Behandlung der MS zugelassenen Antikörper. Eine Zusammenfassung ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht der Wirkmechanismen und Anwendung monoklonaler Antikörper in der MS-Therapie; modifiziert nach [Delgado et al. 2023, EMA 2024].

	Natalizumab	Alemtuzumab	Ocrelizumab	Ofatumumab	Ublituximab
Antigen	$\alpha 4\beta 1/7$ -Integrine	CD52	CD20	CD20	CD20
					
	Humanisierter Antikörper	Humanisierter Antikörper	Humanisierter Antikörper	Vollständig humaner Antikörper	Glykosylierungs-modifizierter chimärer Antikörper
Wirkmechanismus	Hemmung der Immunzellmigration ins ZNS	Depletion von T- und B-Zellen durch ADCC und CDC	Depletion von naiven B-Zellen und Gedächtniszellen im Lymphgewebe sowie zum Teil von prä-B-Zellen im Knochenmark primär durch ...		
			... ADCC	... CDC	... ADCC
Zulassung	Hochaktive RRMS	Hochaktive RRMS	RMS mit aktiver Erkrankung, PPMS	RMS mit aktiver Erkrankung	RMS mit aktiver Erkrankung
Applikationsweg	Intravenös oder subkutan durch medizinisches Fachpersonal	Intravenös	Intravenös oder subkutan durch medizinisches Fachpersonal	Subkutan (Selbstinjektion)	Intravenös
Initiale Dosierung	Intravenös: 300 mg über 1 Stunde alle 4 Wochen Subkutan: 2 x 150 mg in 1 ml alle 4 Wochen	12 mg über 4 Stunden an 5 aufeinander folgenden Tagen	Intravenös: 2 x 300 mg über 2,5 Stunden im Abstand von 2 Wochen Subkutan: 920 mg in 23 ml über 10 min alle 6 Monate	20 mg in 0,4 ml in den Wochen 0, 1 und 2	150 mg über 4 Stunden, 450 mg über 1 Stunde im Abstand von 2 Wochen
Folgedosen		Nach 12 Monaten: 12 mg über 4 Stunden an 3 aufeinander folgenden Tagen Bis zu 2 weitere Behandlungsphasen möglich	Intravenös: 600 mg über 2 oder 3,5 Stunden alle 6 Monate	20 mg in 0,4 ml monatlich ab Woche 4	450 mg über 1 Stunde alle 24 Wochen

ADCC: Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytolyse, CDC: komplementvermittelte Lyse, PPMS: primär progrediente Multiple Sklerose, RMS: schubförmige Multiple Sklerose, RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, ZNS: zentrales Nervensystem

Der erste monoklonale Antikörper in der MS-Therapie war **Natalizumab**, ein humanisierter Antikörper gegen die $\alpha 4$ -Untereinheit von $\alpha 4\beta 1$ - und $\alpha 4\beta 7$ -Integrinen, den Adhäsionsmolekülen auf Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen. Damit inhibiert Natalizumab die Interaktion dieser Integrine mit den Adhäsionsmolekülen VCAM-1 und MAdCAM-1 auf Endothelzellen. Vor allem die Hemmung der $\alpha 4\beta 1$ -VCAM-1-Interaktion verhindert die Migration dieser Immunzellen über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS [Selewski et al. 2010].

Natalizumab ist zugelassen zur Therapie der hochaktiven RRMS und wird alle vier Wochen entweder intravenös über die Dauer von ca. einer Stunde oder per subkutaner Injektion durch eine medizinische Fachkraft in einer Dosierung von 300 mg verabreicht [EMA 2024]. Eine Ausdehnung der Intervalle auf sechs Wochen zur Reduktion des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) scheint bei vergleichbarer Wirksamkeit möglich [Butzkueven et al. 2021].

Bei **Alemtuzumab** handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Anti-CD52-Antikörper. Eine hohe Expression des Glykoproteins CD52 findet sich auf der Zelloberfläche von Lymphozyten. Daneben exprimieren Eosinophile, Monozyten/Makrophagen und dendritische Zellen CD52 in geringerem Ausmaß. Die Bindung von Alemtuzumab induziert die Depletion dieser Zellen durch Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytolyse (ADCC) sowie komplementvermittelte Lyse (CDC) (siehe Abbildung 1) [Krajnc et al. 2022]. Im Jahr 2013 wurde Alemtuzumab von der EMA zur Therapie der hochaktiven RRMS zugelassen. Die Anwendung erfolgt in zwei Behandlungsphasen mit zwölfmonatigem Abstand, wobei in der ersten bzw. zweiten Phase 12 mg/Tag an fünf bzw. drei aufeinander folgenden Tagen über vier Stunden intravenös infundiert werden. Eine Erweiterung um bis zu zwei zusätzliche Behandlungsphasen mit zwölfmonatigem Abstand und je drei Behandlungstagen ist möglich [EMA 2024].

Die neueren Antikörpertherapien Ocrelizumab, Ofatumumab und Ublituximab sind gegen das CD20-Antigen gerichtet und verfügen damit über einen ähnlichen Wirkmechanismus: die Depletion von CD20⁺-Lymphozyten. CD20 wird in erster Linie von B-Zellen, genauer den prä-B-Zellen im Knochenmark sowie den naiven B-Zellen und Gedächtniszellen im Lymphgewebe exprimiert, nicht jedoch von hämatopoetischen Stamm-

zellen und langlebigen Antikörper-produzierenden Plasmazellen. Zudem wurde eine Untergruppe der CD3⁺-T-Zellen identifiziert, die ebenfalls CD20 exprimiert und folglich von den Antikörpern depletiert wird. Die klinische Bedeutung ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Die unterschiedlichen Anti-CD20-Antikörper binden verschiedene Epitope des Antigens und induzieren die B-Zell-Depletion über mehrere unterschiedlich stark ausgeprägte Mechanismen: ADCC, CDC und zu einem geringeren Anteil durch direkten Zelltod (Abbildung 1) [de Sèze et al. 2023]. Ocrelizumab, Ofatumumab und Ublituximab sind zur Behandlung der RMS mit aktiver Erkrankung zugelassen und nehmen inzwischen eine bedeutende Rolle in der Therapie der MS ein. So machten sie in den USA im Jahr 2022 bereits die Hälfte aller Neuverordnungen bei Menschen mit MS aus [IQVIA Incorporated 2023a, IQVIA Incorporated 2023b].

Der erste Anti-CD20-Antikörper in der MS-Therapie war der humanisierte monoklonale Antikörper **Ocrelizumab**. Er bindet den großen extrazellulären Loop von CD20 an den Aminosäuren 165 – 180 und wirkt primär über ADCC [de Sèze et al. 2023]. Ocrelizumab ist neben der RMS mit aktiver Erkrankung auch zur Behandlung der PPMS zugelassen. Die Therapie wird zunächst mit zwei Startdosen à 300 mg per intravenöser Infusion über ca. 2,5 Stunden im Abstand von zwei Wochen begonnen und mit 600 mg über 2 oder 3,5 Stunden

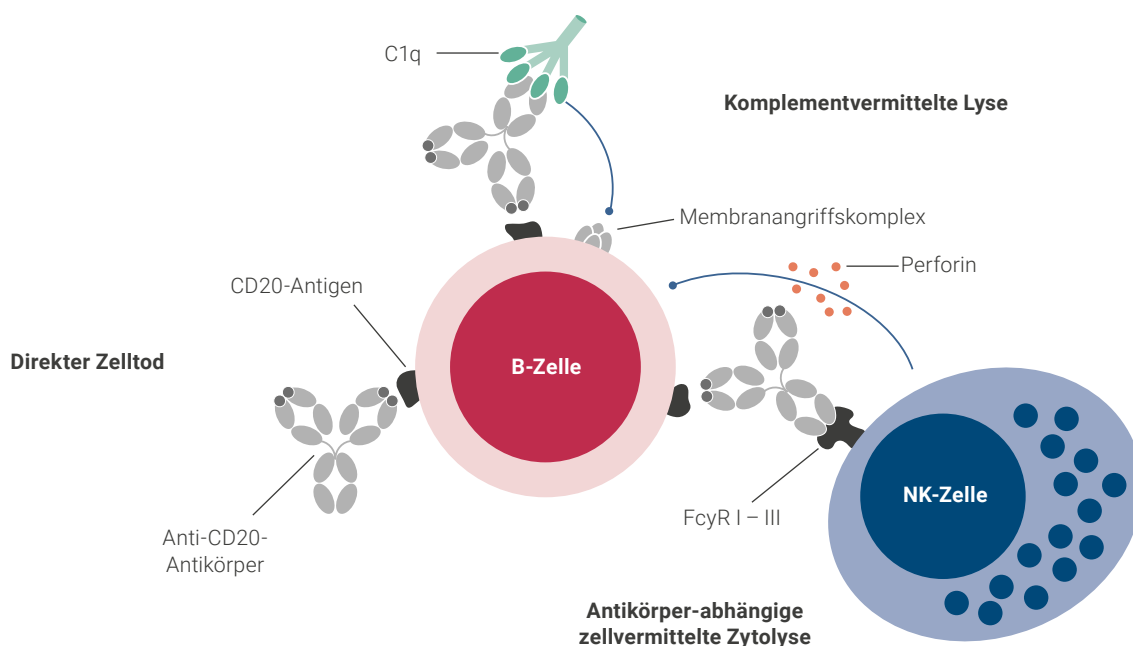


Abbildung 1: Depletion von CD20⁺-B-Zellen durch unterschiedliche Wirkmechanismen der Anti-CD20-Antikörper in der MS-Therapie; modifiziert nach [de Sèze et al. 2023]. C1q: Komplementprotein 1q, FcγR: Fcγ-Rezeptor, NK-Zelle: natürliche Killerzelle

alle sechs Monate fortgesetzt. Alternativ kann Ocrelizumab von einer medizinischen Fachkraft subkutan verabreicht werden. Hierfür wird eine Dosis von 920 mg in einem Volumen von 23 ml über zehn Minuten injiziert, wobei nicht zwischen einer Initialdosis und Folgedosen unterscheiden wird [EMA 2024].

Ofatumumab ist der einzige vollständig humane Anti-CD20-Antikörper und bindet sowohl den großen als auch den kleinen Loop der extrazellulären Domäne an den Aminosäuren 74 – 80 und 145 – 161 [de Sèze et al. 2023]. Die B-Zell-Depletion wird primär über CDC erreicht und es wird angenommen, dass dies der Grund für die bessere Wirksamkeit bei geringeren Dosen und damit die Eignung für eine niedrig dosierte subkutane Applikation ist [Delgado et al. 2023]. Zu Beginn der Behandlung werden Initialdosen von 20 mg subkutan in den Wochen 0, 1 und 2 appliziert, ab Woche 4 wird Ofatumumab monatlich verabreicht [EMA 2024].

Mit der Zulassung im Jahr 2023 ist der chimäre Antikörper **Ublituximab** der neuste Wirkstoff für die MS-Therapie. Er bindet die Aminosäuren 158 – 159 und 168 – 171 des großen extrazellulären Loops und zeichnet sich durch eine modifizierte Glykosylierung des Fc-Fragments mit einer erhöhten Affinität für den Fcγ-Rezeptor aus. Dadurch werden die Zielzellen überwiegend mittels ADCC depletiert [de Sèze et al. 2023]. Die initiale Ublituximab-Dosis beträgt 150 mg und wird über einen Zeitraum von vier Stunden intravenös infundiert. Anschließend wird die Dosis auf 450 mg erhöht und die Infusionsdauer auf ca. eine Stunde verkürzt, wobei die zweite Dosis im Abstand von zwei Wochen und weitere Dosen alle 24 Wochen verabreicht werden [EMA 2024].

Rituximab ist ebenfalls ein chimärer Anti-CD20-Antikörper, der in der MS-Therapie eingesetzt wird. Da die Anwendung jedoch *off-label* erfolgt, geht diese Fortbildung nicht näher auf den Wirkstoff ein.

4.3 PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN

In Abhängigkeit vom Applikationsweg und dem Dosierungsschema der Antikörper können sich unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften ergeben. So ist die subkutane Gabe von Ofatumumab mit einer langsamen Absorption und einem verzögerten Freisetzungsverhalten verbunden. Daher wird die maximale Serumkonzentration von Ofatumumab im Durchschnitt nach 4,3 Tagen erreicht, wohingegen dies bei intravenös verabreichten Wirkstoffen nahezu direkt geschieht [EMA 2024]. Eine Übersicht der maximalen Serumkonzentration sowie der Halbwertszeit der monoklonalen Antikörper gibt Tabelle 3.

4.4 SICHERHEITASPEKTE

4.4.1 Pharmakodynamik der Lymphozyten-Depletion und -Repletion

Die Pharmakodynamik der Lymphozyten-Depletion sowie der -Repletion ist eine wichtige Kenngröße und Grundlage für die Wirksamkeit, aber auch die Sicherheit, der depletierenden monoklonalen Antikörper. So werden unter einer **Alemtuzumab**-Therapie die niedrigsten Lymphozytenwerte einen Monat nach der Behandlungsphase gemessen [EMA 2024]. Die Repletion der B-Zellen erfolgt innerhalb von sieben Monaten. Der Anstieg der T-Zellen ist hingegen langsamer, CD8⁺- und CD4⁺-T-Zellen überschreiten die untere Grenze der Norm (LLN) innerhalb von 20 bzw. 35 Monaten, die Ausgangswerte werden jedoch selten erreicht [Hill-Cawthorne et al. 2012]. Insgesamt weisen etwa 40 % der Patient*innen nach sechs Monaten eine gesamte Lymphozytenzahl \geq LLN auf, nach zwölf Monaten ist dies bei ca. 80 % der Behandelten der Fall [Li et al. 2018]. Anzumerken ist, dass sich infolge einer Alemtuzumab-Therapie sekundäre Autoimmunphänomene,

Tabelle 3: Übersicht pharmakokinetischer Eigenschaften der für die MS-Therapie zugelassenen monoklonalen Antikörper [EMA 2024].

	Alemtuzumab	Natalizumab	Ocrelizumab	Ofatumumab	Ublituximab
C_{max}	3,014 µg/ml an Tag 5 nach erstem Behandlungszyklus, 2,276 µg/ml an Tag 3 nach zweitem Behandlungszyklus	110 µg/ml	212 µg/ml	1,43 µg/ml	139 µg/ml
T_{1/2}	4 – 5 Tage	28 Tage	26 Tage	ca. 16 Tage	22 Tage

C_{max}: maximale Serumkonzentration, MS: Multiple Sklerose, T_{1/2}: Halbwertszeit

insbesondere Schilddrüsenerkrankungen und eine Immunthrombozytopenie, entwickeln können, denen eine B-Zell-Autoimmunität zugrunde liegt [Faissner und Gold 2018]. Auch Fälle von B-Zell-vermittelten sekundären ZNS-Erkrankungen wurden beschrieben [Haghikia et al. 2017]. Dies könnte im Zusammenhang mit einer Hyperrepopulation der B-Zellen nach drei bis sechs Monaten bei fehlender Regulation durch T-Zellen stehen [Baker et al. 2017b]. Aufgrund einiger Fälle von intrazerebralen Blutungen infolge der Anwendung von Alemtuzumab wurde 2019 durch die EMA eine Anwendungseinschränkung empfohlen [EMA 2019].

Wichtige Erkenntnisse zur Depletion und Repletion von B-Zellen durch Anti-CD20-Antikörper unter Berücksichtigung des Applikationswegs lieferten In-vivo-Daten aus Mausmodellen. So führte eine humanäquivalente, niedrig dosierte, subkutane Anti-CD20-Therapie zu einer schnellen Depletion (innerhalb von zwei Tagen) und Repletion (innerhalb von 21 Tagen auf 80 % des Ausgangswerts) von B-Zellen im Blut, in der Milz und in den Lymphknoten [Huck et al. 2019]. Dabei wurde im Vergleich zur intravenösen Applikation eine geringere Depletion von Marginalzonen-B-Gedächtniszellen und folliculären B-Zellen in sekundären Lymphorganen beobachtet, welche für eine schnelle und T-Zell-unabhängige antibakterielle Immunreaktion verantwortlich sind [Bigaud et al. 2023]. Im Vergleich zur intravenösen Anwendung wurden bei subkutaner Gabe auch geringere Antikörperkonzentrationen im Knochenmark festgestellt, sodass die dort aus den hämatopoetischen Stammzellen über CD20⁻pro-B-Zellen gebildeten CD20⁺-prä-B-Zellen besser erhalten blieben [Bigaud et al. 2022]. Der Erhalt der prä-B-Zellen ermöglicht eine schnellere Repopulation reifer naiver B-Zellen und erhöht damit die Flexibilität der Therapie.

Im Rahmen der klinischen Studien von Anti-CD20-Antikörpern zeigte sich unter **Ocrelizumab** eine vollständige Depletion der B-Zellen im Blut innerhalb von zwei Wochen [Hauser et al. 2017]. Die Repletion setzte sechs Monate nach der letzten Infusion ein und dauerte im Median 60 – 72 Wochen, sodass nach etwa 2,5 Jahren 90 % der Behandelten die LLN wieder überschritten hatten [Baker et al. 2020, Gibiansky et al. 2021]. Unter **Ofatumumab** wurde ebenfalls nach zwei Wochen bei

95 % der Patient*innen eine Reduktion der B-Zellen auf < LLN beobachtet und ab Woche 4 wiesen 92 % der Behandelten eine Zellzahl < 10/μl auf [Hauser et al. 2020a]. Die mediane Repletionsdauer nach dem Absetzen wird mit 24,6 Wochen angegeben und ist damit, wie anhand des Mausmodells vermutet, deutlich kürzer als bei den intravenös applizierten Anti-CD20-Antikörpern [EMA 2024]. **Ublituximab** führte in den Zulassungsstudien bereits 24 Stunden nach der ersten Injektion zu einer 96%igen Reduktion der medianen B-Zell-Zahlen, darüber hinaus blieb bis zum Studienende eine Reduktion um 97 % erhalten [Steinman et al. 2022]. Die mediane Repletionsdauer betrug 70 Wochen [EMA 2024].

4.4.2 Neutropenie

Während die Depletion von T- und/oder B-Zellen Grundlage des Wirkmechanismus der meisten Antikörperbasierten MS-Therapien ist, kann die Beseitigung weiterer Immunzelltypen mit zusätzlichen unerwünschten Effekten verbunden sein. Beispielsweise sind Neutropenien für die Sicherheit der depletierenden Antikörper von Interesse, da Neutrophile eine wichtige Komponente der frühen Immunantwort gegen Infektionen darstellen [Baker et al. 2024]. In Übereinstimmung mit der geringgradigen Expression von CD52 auf Neutrophilen wurden unter **Alemtuzumab** bei 20 – 25 % der Behandelten Neutropenien beobachtet [Baker et al. 2017a]. Diese waren meist mild bis mäßig ausgeprägt und traten überwiegend frühzeitig nach der Behandlung auf [Baker et al. 2017a, Gaitán et al. 2017]. Obwohl Neutrophile kein oder kaum CD20 exprimieren, wurden auch bei Anti-CD20-Antikörper-Therapien Neutropenien festgestellt. Unter der intravenösen Therapie mit **Ocrelizumab** und **Ublituximab** kam es bei 4,4 – 4,6 % bzw. 3,3 % der Studienteilnehmenden zu einer Reduktion der Neutrophilenzahl mit Grad ≥ 2 [Baker et al. 2024, Hauser et al. 2021]. Kennzeichnend für die Neutropenien war ein überwiegend spätes Auftreten mehr als vier Wochen nach der Behandlung [Hess et al. 2023, Pang et al. 2024, Rossi et al. 2022]. Die subkutane Gabe von **Ofatumumab** war über einen Studienzeitraum von vier Jahren mit einer Neutropenierate (Grad ≥ 2) von 0,6 % verbunden [Bar-Or et al. 2022]. Es gilt nun aufzuklären, welcher Mechanismus zur Reduktion der Neutrophilenzahlen durch Anti-CD20-Antikörper führt und welchen Einfluss der Applikationsweg hat.

4.4.3 Immunglobulin-Spiegel

Neben den positiven krankheitsmodifizierenden Effekten bei Menschen mit MS kann ein Eingriff in die B-Zell-Homöostase die Produktion von Antikörpern beeinträchtigen und somit unerwünschte Auswirkungen auf das Infektionsrisiko und die Impfantwort der Betroffenen haben. Im Allgemeinen wird daher beispielsweise empfohlen, den Impfstatus vor Beginn einer solchen Behandlung zu aktualisieren.

So wurde unter **Alemtuzumab** einerseits eine signifikante Reduktion der Serumspiegel von Immunglobulin G (IgG), IgM und IgA zwölf und 24 Monate nach Beginn der Behandlung beobachtet [Möhn et al. 2020], andererseits konnte eine annähernd normale bzw. nur leicht reduzierte Impfantwort auf verschiedene Impfstoffe, darunter *Severe-Acute-Respiratory-Syndrome-Coronavirus-2*-(SARS-CoV-2)-Impfungen, gezeigt werden [Bsteh et al. 2022, McCarthy et al. 2013].

Aufgrund des Wirkmechanismus ist **Natalizumab** nicht mit dem Risiko einer Lymphopenie verbunden, vielmehr kommt es zu einem Anstieg zirkulierender T- und B-Zellen in der Peripherie [Krajnc et al. 2022]. Dennoch wurde eine Reduktion der IgG- und IgM-Spiegel beobachtet, deren klinische Relevanz allerdings bislang unklar ist [Szepanowski et al. 2021], denn dessen ungeachtet wurde bei Betroffenen unter Natalizumab-Behandlung eine ausreichende Immunreaktion auf verschiedene Impfstoffe festgestellt [Bsteh et al. 2022, Kaufman et al. 2014].

Da die Antikörper-produzierenden Plasmazellen kein CD20 exprimieren, stellen sie kein direktes Angriffsziel der Anti-CD20-Antikörper dar. Weil ihre Entwicklung jedoch aus CD20⁺-Zellen erfolgt, kann eine Hypogammaglobulinämie aus der Langzeitanwendung der Anti-CD20-Antikörper resultieren. So führte **Ocrelizumab** an Woche 96 der zulassungsrelevanten Studien bei 1,5 %, 2,4 % und 16,5 % der Behandelten zu einer Senkung der IgG-, IgA- bzw. IgM-Spiegel auf < LLN und dieser Anteil stieg nach 5,5 Jahren auf 5,7 % (IgG), 5,4 % (IgA) und 29,2 % (IgM) [Derfuss et al. 2020, Hauser et al. 2017]. Die durchschnittliche Reduktion der Serumspiegel betrug zu diesem Zeitpunkt 17 % (IgG), 21,3 % (IgA) und 58,1 % (IgM) und die niedrigere

IgG-Menge war mit einer erhöhten Rate schwerwiegender Infektionen assoziiert [Derfuss et al. 2020]. Personen, die mit Ocrelizumab behandelt wurden, zeigten eine vorhandene, aber abgeschwächte humorale Immunantwort auf verschiedene inaktivierte Impfstoffe [Bar-Or et al. 2020]. Im Falle einer SARS-CoV-2-Impfung erwies sich die Antikörperproduktion als deutlich abgeschwächt, wohingegen die T-Zell-Antwort erhalten blieb [Räuber et al. 2022]. In einer kleinen Studie mit 43 Teilnehmenden bestätigten sich die Beobachtungen aus dem Mausmodell, dass bei der subkutanen Gabe von **Ofatumumab** gegenüber der intravenösen Ocrelizumab-Therapie ein größerer Anteil an B-Gedächtniszellen erhalten bleibt. Zudem waren die IgG-Spiegel im Vergleich zu gesunden Personen nur unter Ocrelizumab signifikant verringert, nicht unter Ofatumumab [Haase et al. 2023]. Auch in einer klinischen Langzeitstudie war Ofatumumab bis zu fünf Jahre mit einem stabilen Serum-IgG-Spiegel verbunden: 98 % der Behandelten hatten einen Wert > LLN. Zwar zeigte sich ein Rückgang der durchschnittlichen IgM-Spiegel, doch auch hier wiesen noch 69,4 % der Patient*innen einen Wert > LLN auf. Zudem zeigte sich keine Assoziation zwischen reduzierten Ig-Spiegeln und dem Risiko für schwerwiegende Infektionen [Cohen et al. 2023]. Die Impfantwort auf die SARS-CoV-2-Immunsierung war in mehreren kleinen Studien dennoch durch eine schwächer ausgeprägte humorale Immunität, aber eine erhaltene zelluläre Immunantwort gekennzeichnet [Faissner et al. 2022, Ziemssen et al. 2022, Ziemssen et al. 2023]. Für das erst kürzlich zugelassene **Ublituximab** fehlen bislang Langzeitdaten sowie Daten zur Impfantwort. Der Anteil an Personen mit einem Serumspiegel < LLN lag in den Zulassungsstudien nach 96-wöchiger Behandlung bei 6,5 % (IgG), 2,4 % (IgA) und 20,9 % (IgM) [Steinman et al. 2022].

4.4.4 Infektionen

Wie bereits oben beschrieben, kann ein Eingriff in die Lymphozyten-Homöostase mit einem Risiko für Infektionen verbunden sein, sodass sich hieraus ein wichtiges Sicherheitsmerkmal der Antikörpertherapien ergibt. Tabelle 4 gibt daher eine Übersicht über die wichtigsten Daten zum Auftreten von Infektionen bei der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern.

Tabelle 4: Übersicht wichtiger Daten zum Auftreten von Infektionen bei der Behandlung von Menschen mit MS mit monoklonalen Antikörpern.

	Alemtuzumab	Natalizumab	Ocrelizumab	Ofatumumab	Ublituximab
Häufigkeit von Infektionen	67 bzw. 77 % vs. 45 bzw. 66 % unter IFN-β-1a	79 bzw. 83 % vs. 79 % unter Placebo bzw. 81 % unter IFN-β-1a	60 vs. 52 % unter IFN-β-1a	52 vs. 53 % unter Teriflunomid, 68 % über 5 Jahre	56 vs. 54 % unter Teriflunomid
Häufigste Infektionsart	Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Herpesinfektionen, obere Atemwegsinfektionen	Nasopharyngitis, Influenza, virale obere Atemwegsinfektionen	Nasopharyngitis, obere Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen	COVID-19*, Nasopharyngitis, obere Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion	Nasopharyngitis, Atemwegsinfektionen, Pharyngitis
Häufigkeit schwerwiegender Infektionen	2,0 bzw. 4,0 % vs. 1 % unter IFN-β-1a	3,2 bzw. 2,7 % vs. 2,6 % unter Placebo und 2,9 % unter IFN-β-1a, 4,1 % über 10 Jahre	1,3 vs. 2,9 % unter IFN-β-1a	2,5 vs. 1,8 % unter Teriflunomid, 3,1 % über 5 Jahre (exkl. COVID-19)	5,0 vs. 2,9 % unter Teriflunomid
Opportunistische Infektionen	Selten schwerwiegende Fälle beobachtet	Erhöhtes Risiko einer PML infolge einer opportunistischen John-Cunningham-Virus-Infektion; 14 weitere Fälle über 10 Jahre	Ein PML-Fall ohne vorhergehende DMT; zwei potenziell schwerwiegende andere Fälle über 5 Jahre	Ein unbestätigter Verdachtsfall über 5 Jahre	Nicht beobachtet
Referenzen	[Cohen et al. 2012, Coles et al. 2012, Hartung et al. 2020]	[Butzkueven et al. 2020, Polman et al. 2006, Rudick et al. 2006]	[Faissner und Gold 2022, Hauser et al. 2017, Hauser et al. 2020b]	[Cohen et al. 2023, Hauser et al. 2020a]	[Steinman et al. 2022]

COVID-19: *Coronavirus Disease* 2019, DTM: krankheitsmodifizierende Therapie, IFN-β-1a: Interferon-β-1a, MS: Multiple Sklerose, PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie

*Einzige Studie, die in entsprechendem Zeitraum durchgeführt wurde und für die COVID-19-Infektionszahlen publiziert wurden.

4.4.5 Infusions- und Injektions-bedingte Reaktionen

Infusions- oder Injektions-bedingte Reaktionen (IRR) werden durch eine Typ-2-Hypersensitivitätsreaktion mit Zytokinfreisetzung verursacht und treten während oder bis zu 24 Stunden nach einer Infusion bzw. Injektion auf. Um die Häufigkeit und Schwere von IRR zu reduzieren, kann bei intravenös verabreichten Antikörpertherapien eine Prämedikation mit Glukokortikoiden, Antipyretika (z. B. Paracetamol) und/oder Antihistaminika (z. B. Dimetinden) angezeigt sein. Darüber hinaus kann eine bis zu zweistündige Beobachtung der Behandelten im Anschluss an die Infusion erforderlich sein [EMA 2024].

Bei der Behandlung mit **Alemtuzumab** lag die IRR-Rate in den Phase-III-Studien bei ca. 90 % und etwa 3 % der Behandelten erlitten schwerwiegende IRR [Cohen et al. 2012, Coles et al. 2012]. Dabei waren die Reaktionen

meist leicht bis mäßig ausgeprägt und traten beim ersten Behandlungszyklus häufiger auf als in den nachfolgenden Zyklen. Kopfschmerzen und Hautausschlag gehören zu den häufigsten IRR unter Alemtuzumab, es wurde jedoch auch von Fällen spontaner intrakranieller Blutung berichtet [Azevedo et al. 2019]. Infolgedessen wurde eine neue Risikobewertung durch die EMA durchgeführt und eine neue Risikostrategie formuliert [EMA 2022]. In den Zulassungsstudien von **Natalizumab** hatten 24 % der Behandelten eine IRR (am häufigsten Kopfschmerzen) bis zwei Stunden nach Infusionsbeginn im Vergleich zu 18 und 20 % unter Placebo bzw. IFN-β-1a [Polman et al. 2006, Rudick et al. 2006]. Unter **Ocrelizumab** betrug die IRR-Rate 34 % gegenüber 9,7 % in der IFN-β-1a-Kontrollgruppe, wobei 93 – 97 % der IRR in den Ocrelizumab-Gruppen von leichtem oder mäßigem Schweregrad waren. Die Reaktionen traten meist im Zusammenhang mit der ersten Infusion auf und Pruritus und Hautausschlag

waren am häufigsten [Mayer et al. 2019]. Die subkutane Applikation von **Ofatumumab** war bei 20 % der Patient*innen mit einer systemischen IRR verbunden (99,9 % mit leichtem oder mäßigem Schweregrad), verglichen mit 15 % unter Placebo-Injektionen in der Teriflunomid-Kontrollgruppe [Hauser et al. 2020a]. In der Langzeitstudie über fünf Jahre lag der Anteil der Behandelten mit IRR bei 26 % [Cohen et al. 2023]. Die meisten systemischen Reaktionen traten bei der ersten Anwendung von Ofatumumab auf; Kopfschmerzen und Hitzewallungen waren am häufigsten [Hauser et al. 2020a]. In einer deutschen *Real-World*-Beobachtungsstudie be-

richteten die Patient*innen zwar initial häufiger von Schüttelfrost/Fieber und Kopfschmerzen (48 bzw. 46 %), doch bei den Folgeanwendungen gingen diese IRR in Übereinstimmung mit den klinischen Studien deutlich zurück [Klimas et al. 2023]. Ein ähnliches Bild zeigte sich für die Therapie mit **Ublituximab**: Hier betrug die IRR-Rate insgesamt 48 % im Vergleich zu 12 % unter Placebo, wobei bei der ersten Infusion 43 % der behandelten Personen eine IRR entwickelten. Bei 97 % der Betroffenen waren die Reaktionen leicht bis mäßig ausgeprägt; am häufigsten kam es zu Fieber [Fox et al. 2022, Steinman et al. 2022].

5 FAZIT

Im letzten Jahrzehnt hat es einen großen Zuwachs an Behandlungsmöglichkeiten für Menschen mit RRMS gegeben, sodass heute ein Spektrum an unterschiedlichen Wirkstoffklassen zur Verfügung steht. Eine wichtige Rolle nehmen dabei monoklonale Antikörper ein, welche die Migration von Immunzellen inhibieren (Natalizumab), T- und B-Zellen depletieren (Alemtuzumab) oder vornehmlich B-Zellen depletieren (Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab). Neben den spezifischen Wirkmechanismen unterscheiden sich die Antikörpertherapien auch hinsichtlich des Applikationswegs, was Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und letztendlich die Sicherheit hat. Während die meisten Antikörper intravenös verabreicht werden, wird Ofatumumab subkutan appliziert. Dies ermöglicht das Einbringen der makromolekularen Antikörper direkt ins lymphatische System, wo sich der überwiegende Teil der Zielzellen befindet. Die Pharmakodynamik der

depletierenden Antikörper ist durch eine schnelle und umfassende Zell-Depletion gekennzeichnet, wohingegen sich die Repletionszeiten zwischen den Wirkstoffen deutlicher unterscheiden. Sicherheitsaspekte, die bei einem Eingriff in die Lymphozyten-Homöostase besonders relevant sind, umfassen die Immunglobulin-Spiegel sowie das Auftreten von Infektionen und IRR. Letztere können bei den intravenös verabreichten Antikörpern eine Prämedikation und Nachbeobachtungszeit erforderlich machen. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bei der Wahl der MS-Therapie neben dem Wirkmechanismus auch der Applikationsweg mit seinen Effekten auf die Pharmakokinetik, -dynamik und Sicherheit beachtet werden sollte. Dabei ist nicht zu vergessen, dass durch die Berücksichtigung der Wünsche von Betroffenen hinsichtlich der Anwendungsart und -häufigkeit auch die Adhärenz verbessert werden kann.

6 LITERATUR

- Azevedo CJ**, Kutz C, Dix A, et al. Intracerebral haemorrhage during alemtuzumab administration. *Lancet Neurol* 2019;18(4):329 – 31
- Baker D**, Giovannoni G und Schmierer K. Marked neutropenia: significant but rare in people with multiple sclerosis after alemtuzumab treatment. *Mult Scler Relat Disord* 2017a;18:181 – 3
- Baker D**, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, et al. Interpreting lymphocyte reconstitution data from the pivotal phase 3 trials of alemtuzumab. *JAMA Neurol* 2017b;74(8):961 – 9
- Baker D**, Kang AS, Giovannoni G, et al. Neutropenia following immune-depletion, notably CD20 targeting, therapies in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2024;82:105400
- Baker D**, Pryce G, James LK, et al. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: benefit balance in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020;44:102279
- Bar-Or A**, Calkwood JC, Chognot C, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: the VELOCE study. *Neurology* 2020;95(14):e1999 – e2008
- Bar-Or A**, Winthrop K, Wiendl H, et al. Effect of ofatumumab on lymphocytes and neutrophils in patients with relapsing multiple sclerosis up to 4 years. Annual meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers, National Harbor, USA, 2022
- Bigaud M**, Anthony D, Lutzenburg P, et al. Comparative pharmacology of ofatumumab versus ocrelizumab in humanised-CD20 transgenic mice. P298. ECTRIMS Congress, Amsterdam, Niederlande, 2022
- Bigaud M**, Anthony D, Zipfel G, et al. Comparative pharmacology of ofatumumab vs ocrelizumab in humanized CD20 transgenic mice. O007. AAN Annual Meeting, Boston, USA, 2023
- Bsteh G**, Hegen H, Traxler G, et al. Comparing humoral immune response to SARS-CoV-2 vaccines in people with multiple sclerosis and healthy controls: an Austrian prospective multicenter cohort study. *Eur J Neurol* 2022;29(5):1538 – 44
- Butzkueven H**, Kappos L, Spelman T, et al. No evidence for loss of natalizumab effectiveness with every-6-week dosing: a propensity score-matched comparison with every-4-week dosing in patients enrolled in the Tysabri Observational Program (TOP). *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211042458
- Butzkueven H**, Kappos L, Wiendl H, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(6):660 – 8
- Cohen JA**, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1819 – 28
- Cohen JA**, Hauser SL, Cross AH, et al. Five-year safety of ofatumumab in people living with relapsing multiple sclerosis. P8-3.004. AAN Annual Meeting, Boston, USA, 2023
- Coles AJ**, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1829 – 39
- Comi G**, Bar-Or A, Lassmann H, et al. Role of B cells in multiple sclerosis and related disorders. *Ann Neurol* 2021;89(1):13 – 23
- de Sèze J**, Maillart E, Gueguen A, et al. Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: from pathology to the clinic. *Front Immunol* 2023;14:1004795
- Delgado SR**, Faissner S, Linker RA, et al. Key characteristics of anti-CD20 monoclonal antibodies and clinical implications for multiple sclerosis treatment. *J Neurol* 2023; 10.1007/s00415-023-12007 – 3
- Dendrou CA**, Fugger L und Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15(9):545 – 58
- Derfuss T**, Weber M, Hughes R, et al. P36 Serum immunoglobulin levels and risk of serious infections in the pivotal phase III trials of ocrelizumab in multiple sclerosis and their open-label extensions. *Clin Neurophysiol* 2020;131:e196
- Eckardt C**, Vay SU, Warnke C, et al. Dysphagie bei Multipler Sklerose – ein unterschätztes Symptom? *Fortschr Neurol Psychiatr* 2021;89(04):168 – 77
- EMA. Lemtrada** – referral. 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>. Abgerufen am 15.03.2024
- EMA. European Public Assessment Report (EPAR) risk-management-plan summary.** 2022. www.ema.europa.eu. Abgerufen am 09.02.2024
- EMA. European Public Assessment Report (EPAR) product informations.** 2024. www.ema.europa.eu. Abgerufen am 18.07.2024
- Faissner S** und Gold R. Efficacy and safety of the newer multiple sclerosis drugs approved since 2010. *CNS Drugs* 2018;32(3):269 – 87
- Faissner S** und Gold R. Efficacy and safety of multiple sclerosis drugs approved since 2018 and future developments. *CNS Drugs* 2022;36(8):803 – 17
- Faissner S**, Heitmann N, Plaza-Sirvent C, et al. Immune response in ofatumumab treated multiple sclerosis patients after SARS-CoV-2 vaccination. *Front Immunol* 2022;13:980526
- Faissner S**, Plemel JR, Gold R, et al. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18(12):905 – 22
- Fox EJ**, Alvarez E, Bosco J, et al. Infusion-related reactions (IRRs) with ublituximab in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS): post hoc analyses from the phase 3 ULTIMATE I and II studies. P6.4-010. AAN Annual Meeting, Seattle, USA, 2022
- Frischer JM**, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132(Pt 5):1175 – 89
- Gaitán MI**, Ysraelit MC und Correale J. Neutropenia in patients with multiple sclerosis treated with alemtuzumab. *JAMA Neurology* 2017;74(9):1143 – 4
- Gibiansky E**, Petry C, Mercier F, et al. Ocrelizumab in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of OPERA I, OPERA II and ORATORIO. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(6):2511 – 20
- Haase S**, Krickl A-L, Freudenstein D, et al. Subcutaneous anti-CD20 targeted B cell depletion preserves memory B cells and IgG serum levels in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (P280). ECTRIMS, Mailand, Italien, 2023
- Haghikia A**, Dendrou CA, Schneider R, et al. Severe B-cell-mediated CNS disease secondary to alemtuzumab therapy. *Lancet Neurol* 2017;16(2):104 – 6
- Hartung HP**, Mares J und Barnett MH. Alemtuzumab: rare serious adverse events of a high-efficacy drug. *Mult Scler* 2020;26(6):737 – 40

- Hauser SL**, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020a;383(6):546 – 57
- Hauser SL**, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):221 – 34
- Hauser SL**, Kappos L, Arnold DL, et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology* 2020b;95(13):e1854 – e67
- Hauser SL**, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2021;97(16):e1546 – e59
- Hess F**, Uibel P, Berthele A, et al. Ocrelizumab-assoziierte schwere Neutropenie: eine unterschätzte Komplikation der Therapie mit CD20-Antikörpern bei Multipler Sklerose? *Nervenarzt* 2023;94(12):1153 – 6
- Hill-Cawthorne GA**, Button T, Tuohy O, et al. Long term lymphocyte reconstitution after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(3):298 – 304
- Huck C**, Leppert D, Wegert V, et al. Low-dose subcutaneous anti-CD20 treatment depletes disease relevant B cell subsets and attenuates neuroinflammation. *J Neuroimmune Pharmacol* 2019;14(4):709 – 19
- IQVIA Incorporated**. IQVIA National Prescription Audit (NPA). 2023a. <https://www.iqvia.com>
- IQVIA Incorporated**. IQVIA National Sales Perspectives (NSP). 2023b. <https://www.iqvia.com>
- Kappos L**, Wolinsky JS, Giovannoni G, 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 – 40
- Kaufman M**, Pardo G, Rossman H, et al. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014;341(1-2):22 – 7
- Kim J** und De Jesus O. Medication routes of administration. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/>. Abgerufen am 26.09.2023
- Klimas R**, Karl AS, Poser PL, et al. Über ein Jahr B-Zell-gerichtete Therapie mit Ofatumumab s.c.: erste Ergebnisse einer prospektiven, patientenzentrierten Real-World-Beobachtungsstudie. *Nervenarzt* 2023;94(10):923 – 33
- Krajnc N**, Bsteh G, Berger T, et al. Monoclonal antibodies in the treatment of relapsing multiple sclerosis: an overview with emphasis on pregnancy, vaccination, and risk management. *Neurotherapeutics* 2022;19(3):753 – 73
- Kutzelnigg A** und Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handb Clin Neurol* 2014;122:15 – 58
- Li Z**, Richards S, Surks HK, et al. Clinical pharmacology of alemtuzumab, an anti-CD52 immunomodulator, in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol* 2018;194(3):295 – 314
- Magliozzi R**, Howell OW, Reeves C, et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68(4):477 – 93
- Mayer L**, Kappos L, Racke MK, et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord* 2019;30:236 – 43
- McCarthy CL**, Tuohy O, Compston DA, et al. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81(10):872 – 6
- Möhn N**, Pfeuffer S, Ruck T, et al. Alemtuzumab therapy changes immunoglobulin levels in peripheral blood and CSF. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(2)
- ms international** federation. Atlas of MS. 2023. <https://www.atlasofms.org>. Abgerufen am 29.01.2024
- Pang V**, Seery N, Wesselingh R, et al. Neutropaenia complications from ocrelizumab and rituximab treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2024;81:105147
- Pitiot A**, Heuzé-Vourc'h N und Sécher T. Alternative routes of administration for therapeutic antibodies-state of the art. *Antibodies (Basel)* 2022;11(3)
- Polman CH**, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899 – 910
- Pozzilli C**, Pugliatti M, Vermersch P, et al. Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: a position paper. *Eur J Neurol* 2023;30(1):9 – 21
- Räuber S**, Korsen M, Huntemann N, et al. Immune response to SARS-CoV-2 vaccination in relation to peripheral immune cell profiles among patients with multiple sclerosis receiving ocrelizumab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93(9):978 – 85
- Reich DS**, Lucchinetti CF und Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018;378(2):169 – 80
- Richter WF** und Jacobsen B. Subcutaneous absorption of biotherapeutics: knowns and unknowns. *Drug Metab Dispos* 2014;42(11):1881 – 9
- Rossi L**, Dinoto A, Bratina A, et al. Neutropenia complicating anti-CD20 treatment in patients with multiple sclerosis: a retrospective case series and a systematic review of reported cases. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2022;68:104090
- Rudick RA**, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):911 – 23
- Selewski DT**, Shah GV, Segal BM, et al. Natalizumab. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(9):1588 – 90
- Steinman L**, Fox E, Hartung HP, et al. Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2022;387(8):704 – 14
- Szeponowski F**, Warnke C, Meyer zu Hörste G, et al. Secondary immunodeficiency and risk of infection following immune therapies in neurology. *CNS Drugs* 2021;35(11):1173 – 88
- Torres JB**, Roodselaar J, Sealey M, et al. Distribution and efficacy of ofatumumab and ocrelizumab in humanized CD20 mice following subcutaneous or intravenous administration. *Front Immunol* 2022;13:814064
- Trepel F**. Number and distribution of lymphocytes in man. A critical analysis. *Klin Wochenschr* 1974;52(11):511 – 5
- Westermann J** und Pabst R. Distribution of lymphocyte subsets and natural killer cells in the human body. *The clinical investigator* 1992;70(7):539 – 44
- Ziemssen T**, Groth M, Ettl B, et al. Immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in an open-label multicenter study in participants with relapsing multiple sclerosis treated with ofatumumab. *Vaccines (Basel)* 2022;10(12):2167
- Ziemssen T**, Schlegel E, Groth M, et al. Results on SARS-CoV-2 mRNA vaccine booster from an open-label multicenter study in ofatumumab-treated participants with relapsing multiple sclerosis. *Vaccines (Basel)* 2023;11(5)



<https://cmemedipoint.de/neurologie/therapie-der-ms/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zur Epidemiologie und Ätiologie der Multiplen Sklerose (MS) ist **richtig**?

- a) Deutschland gehört zu den Ländern mit einer niedrigen MS-Prävalenz.
- b) Die primär progrediente MS (PPMS) ist die häufigste Verlaufsform in Deutschland.
- c) Es erkranken deutlich mehr Männer als Frauen an MS.
- d) Mehr als 200 Genvarianten sind mit einem erhöhten MS-Risiko verbunden.
- e) Eine Infektion mit dem Zytomegalievirus gilt als Risikofaktor für die Entstehung der MS.

2. Was gehört **nicht** zu den Funktionen, mit denen B-Zellen an der Pathogenese der MS beteiligt sind?

- a) Produktion von Antikörpern
- b) Interaktion mit T-Zellen über die Präsentation von Antigenen
- c) Produktion proinflammatorischer Zytokine und Chemokine
- d) Produktion löslicher toxischer Faktoren
- e) Direkte zellvermittelte Schädigung von Neuronen

3. Welche krankheitsmodifizierende MS-Therapie wird **intramuskulär** appliziert?

- a) Teriflunomid
- b) Glatirameracetat
- c) Interferon-(IFN-)β-1b
- d) IFN-β-1a
- e) Ublituximab

4. Wie hoch ist der Anteil an **Lymphozyten**, der sich im Gewebe und lymphatischen System befindet?

- a) 52 %
- b) 65 %
- c) 73 %
- d) 81 %
- e) 98 %

5. Welcher monoklonale Antikörper **hemmt die Immunzellmigration** ins zentrale Nervensystem (ZNS)?

- a) Ocrelizumab
- b) Natalizumab
- c) Ublituximab
- d) Alemtuzumab
- e) Ofatumumab

6. Welche Aussage zu Anti-CD20-Antikörpern ist **falsch**?

- a) Die Antikörper depletieren langlebige Antikörperproduzierende Plasmazellen, da diese CD20 exprimieren.
- b) Die Antikörper binden verschiedene Epitope des CD20-Antigens.
- c) Ocrelizumab ist neben der schubförmigen MS auch zur Therapie der PPMS zugelassen.
- d) Ofatumumab führt primär über komplementvermittelte Lyse zur B-Zell-Depletion.
- e) Ublituximab zeichnet sich durch eine modifizierte Glykosylierung des Fc-Fragments aus.

7. Wie lang ist die Halbwertszeit von Alemtuzumab?

- a) 4 – 5 Tage
- b) 16 Tage
- c) 22 Tage
- d) 26 Tage
- e) 28 Tage

8. Welche Aussage zur Pharmakodynamik der Lymphozyten-Depletion und -Repletion ist falsch?

- a) Unter einer Alemtuzumab-Therapie erfolgt die Repletion der T-Zellen langsamer als die der B-Zellen.
- b) Eine Hyperrepopulation der B-Zellen unter Alemtuzumab könnte im Zusammenhang mit B-Zell-vermittelten sekundären ZNS-Erkrankungen stehen.
- c) Im Vergleich zur intravenösen Applikation führte die subkutane Gabe von Anti-CD20-Antikörpern im Mausmodell zu einer geringeren Depletion von Marginalzonen-B-Gedächtniszellen und follikulären B-Zellen in sekundären Lymphorganen.
- d) Ocrelizumab führte in klinischen Studien innerhalb von 24 Stunden zu einer vollständigen Depletion der B-Zellen im Blut.
- e) Die mediane Repletionsdauer unter Ofatumumab ist mit 24,6 Wochen kürzer als bei intravenös applizierten Anti-CD20-Antikörpern mit 60 – 72 Wochen.

9. Welche Aussage zu Neutropenien und Immunglobulin-(Ig-)Spiegeln bei der Anwendung monoklonaler Antikörper in der MS-Therapie ist falsch?

- a) In Übereinstimmung mit der geringgradigen Expression von CD52 auf Neutrophilen führte Alemtuzumab bei 20 – 25 % der Behandelten zu Neutropenien.
- b) Bei der Behandlung mit Anti-CD20-Antikörpern wurden bei 0,6 – 4,6 % der Personen Neutropenien festgestellt, obwohl Neutrophile kein oder kaum CD20 exprimieren.
- c) Unter Natalizumab blieben die IgG- und IgM-Spiegel unverändert.
- d) Unter Ocrelizumab war eine niedrigere IgG-Menge mit einer erhöhten Rate schwerwiegender Infektionen assoziiert.
- e) Ofatumumab war bis zu fünf Jahre mit einem stabilen Serum-IgG-Spiegel verbunden.

10. Zu welchem Zeitpunkt traten bei einer Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern die meisten Infusions-/Injektions-bedingten Reaktionen (IRR) auf?

- a) IRR waren zu jedem Zeitpunkt der Behandlung gleich häufig zu beobachten.
- b) Bei der ersten Verabreichung
- c) Bei der zweiten Verabreichung
- d) Bei der dritten Verabreichung
- e) Bei der letzten Verabreichung

IMPRESSUM

AUTOR/EN

Prof. Dr. med. Simon Faissner

Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
St. Josef-Hospital
Bochum

INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Vortrags- und/oder Beratungstätigkeit von Biogen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Genesis Pharma, Janssen, Neuraxpharm, Merck, Novartis und Roche
Forschungsunterstützung von der Ruhr-Universität Bochum, der DFG, der DMSG, der Hertie-Stiftung, der Stiftung für therapeutische Forschung der *Lead Discovery* GmbH und Novartis

Prof. Dr. rer. nat. Tobias Bopp

Institut für Immunologie
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Mainz

INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Vorträge sowie Reisekosten für die Teilnahme an Sitzungen von AstraZeneca, Biogen, Bristol Myers Squibb/ Celgene, Merck, Novartis, Pathios Therapeutics, Roche, Sanofi und Teva
Gründungsmitglied des Wissenschaftlichen Beratungsgremiums der Firma Pathios Therapeutics Ltd.

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Cristina Garrido
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 23.616 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.