

«Zur Messung des Effekts von neuen Therapien braucht es neue Methoden»

Die Fülle an Informationen, die der MSVirtual2020-Kongress zum Thema MS lieferte, war gross. BrainMag sprach mit dem MS-Experten Prof. Dr. med. Ludwig Kappos, Chefarzt Neurologie am Universitätsspital Basel und Leiter des Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), um zu erfahren, wie er selbst einige der präsentierten Resultate einschätzt und welche nächsten Schritte sich daraus nun ergeben.

Interview | Dr. Therese Schwender

● **BrainMag: Prof. Kappos, was war für Sie das zentrale Thema dieses Kongresses?**

Prof. Dr. med. Ludwig Kappos: Ich denke, ein zentrales Thema lässt sich nicht unbedingt ausmachen. Der Kongress gab eine Gesamtschau der verschiedenen Aspekte einer MS und ihrer Behandlung. So ging es zum Beispiel auf der einen Seite um rein symptomatische Massnahmen als Teil des MS-Managements, andererseits um neuere Aspekte zur Pathogenese, wie etwa um das Verständnis der Prozesse bei einer axonalen Schädigung und Remyelinisierung. Noch ausgeprägter als am letztenECTRIMS stand in diesem Jahr auch im Vordergrund, was uns digitale Messmethoden sowie Analysen grosser Datenmengen mithilfe künstlicher Intelligenz in Bezug auf das Verständnis einer MS bringen können. An diesem hochaktuellen Thema arbeiten wir auch intensiv im neu gegründeten RC2NB.

Gibt es neue Erkenntnisse dazu, wie Lifestyle- und Umgebungsfaktoren das Risiko für eine MS und ihren Verlauf beeinflussen?

Ein wesentlicher Aspekt, der in diesem Zusammenhang hervorzuheben ist, war die Zusammensetzung unserer Darmflora und ihr Einfluss auf das Immunsystem. Dabei handelt es sich um experimentelle Erkenntnisse und um Ergebnisse von Vergleichen zwischen dem Darm-Mikrobiom von MS-Patienten und Gesunden. Die Resultate dieser Untersuchungen tragen zwar momentan noch keine direkten Früchte,

können aber in Zukunft von Bedeutung sein, auch im Hinblick auf gezielte Interventionen, seien das diätetische Massnahmen bis hin zu Stuhl-Transplantationen.

Was ist von den neuen Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren zu halten, die sich in klinischer Prüfung befinden und über die am Kongress auch gesprochen wurde?

Es handelt sich hier um ein nicht ganz brandneues Thema, zu dem uns nun aber mehr Daten vorliegen. Im letzten Jahr wurden von Xavier Montalban die Resultate eine Phase-II-Studie zu Evobrutinib vorgestellt. Sie zeigten, dass die Substanz bei schubförmiger MS in der Lage war, die entzündliche Aktivität zu unterdrücken. Bereits vor dem MSvirtual2020 wurden auch positive Phase-II-Daten zu einem weiteren

«Ideal wäre es, wenn man BTK-Inhibitoren mit Wirkstoffen kombinieren könnte, welche die Reparatur fördern.»

BTK-Inhibitor, SAR442168, verfügbar. Am Kongress nun kam schliesslich die Ankündigung, dass für Evobrutinib, SAR442168 und Fenebrutinib, einen dritten BTK-Inhibitor, die Phase III der klinischen Testung gestartet wird. Alle BTK-Inhibitoren sind in erster Linie

«Es ist ein gewagtes Konzept, bei MS über einen Therapiestopp nachzudenken.»

für den Einsatz bei schubförmiger MS gedacht, wobei die Pläne für einen Einsatz bei der primär progredienten MS und der sekundär progredienten MS ebenfalls schon weit gediehen sind. Grundsätzlich besteht die Hoffnung, dass diese Substanzen nicht nur eine ähnliche Wirkung wie die monoklonalen Anti-CD20-Antikörper auf B-Zellen ausüben, sondern dass sie gleichzeitig – aufgrund ihrer Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren – die Aktivierung von myeloiden Zellen im ZNS hemmen. Ideal wäre es, wenn man diese Substanzen später dann mit Wirkstoffen kombinieren könnte, welche die Reparatur fördern.

Die Entwicklung von Substanzen wie den BTK-Inhibitoren zieht aber noch etwas Weiteres nach sich. Zur Messung ihres Effekts werden neue Methoden benötigt, also zum Beispiel neue bildgebende Verfahren. Die Basler Arbeitsgruppe von Cristina Granziera hat hier einige sehr interessante Resultate vorgestellt. Zudem gibt es die Möglichkeit, den Nachweis der Neurofilament-Light-Ketten im Blut zu nutzen. Wir wissen mittlerweile, dass sie uns sehr gut anzeigen, ob Nerven und Nervenfortsätze geschädigt sind.

Wurden zur Behandlung der progressiven MS noch weitere Neuigkeiten präsentiert?

Es wurde unter anderem bestätigt, dass die Effekte, die mit Behandlungen wie Siponimod oder Ocrelizuzi-

mab erreicht werden können, auch auf lange Sicht erhalten bleiben. Die längerfristige Anwendung führte auch zu keinen grösseren Problemen. Also ein gutes Signal. Zudem bestätigte sich, dass Patienten, die in den Studien erst später auf diese Therapien umgestellt wurden, diese Verzögerung in der Behandlung nie ganz aufzuholen vermochten.

Zum Thema Remyelinisierung wurden die Resultate einer Phase-II-Studie mit einem Retinoid-X-Rezeptoragonisten vorgestellt. Wie beurteilen Sie diese Resultate?

Die Behandlung zeigte einen gewissen Effekt, allerdings handelte es sich nur um eine kleine Gruppe von Patienten. Es sind im Lauf der Studie auch einige Patienten ausgestiegen, vor allem aufgrund von Nebenwirkungen. Dieses spezielle Präparat wird daher wohl keine Zukunft haben. Aber das Prinzip funktioniert, insofern war das Signal aus der Studie auch ermutigend. Gesucht sind nun Substanzen mit einem gleichen oder ähnlichen Wirkmechanismus, aber einer besseren Verträglichkeit.

Es wird viel darüber diskutiert, wie früh im Erkrankungsverlauf und mit welcher Substanz die Behandlung gestartet werden soll. In einem Vortrag ging es für einmal aber um den richtigen Zeitpunkt, eine Therapie zu stoppen. Wann ist es angezeigt, nicht mehr weiter zu therapieren?

In gewissem Sinne ist es ein etwas gewagtes Konzept, über einen Therapiestopp nachzudenken, sind wir doch froh, wenn wir den Erkrankungsverlauf irgendwie stabilisieren können. Das Problem bei einer MS ist ja, dass man den entstehenden Schaden nicht früh genug erkennt. Das heisst, wird die Medikation gestoppt und der Patient bleibt stabil, muss dies nicht der Wirklichkeit entsprechen. Er bleibt nur scheinbar stabil, weil natürliche Kompensationsmechanismen zum Tragen kommen. Deshalb habe ich meinen MS-Patientinnen und Patienten immer gesagt, sie müssten die aktuelle Therapie so lange fortführen, bis es eine bessere gibt oder bis die Verträglichkeit nicht mehr gegeben ist. Hinsichtlich der Langzeitverträglichkeit sind die neuen oralen Therapien und auch die monoklonalen Antikörper recht günstig. Daher ist der Druck, die Behandlung zu stoppen, nicht besonders gross. →



Prof. Dr. med. Ludwig Kappos,
Chefarzt Neurologie am
Universitätsspital Basel und
Leiter des Research Center
for Clinical Neuroimmunology
and Neuroscience Basel (RC2NB)

Ich denke, man muss abwarten, was die zu diesem Thema laufenden Studien bringen. Allerdings müssen diese auch lange genug weitergeführt werden. Denn wenn man nach ein oder zwei Jahren keinen Unterschied sieht, ob die Patienten weiterbehandelt werden oder nicht, heisst das noch wenig. Die Folgen eines Therapiestopps können durchaus erst viel später auftreten. Möglicherweise geraten wir dann in eine Situation, in der wir die Patienten nicht mehr so gut behandeln können. Letztlich ist es aber sicher vernünftig, dieser Frage nachzugehen. Ich würde einen Therapiestopp ausserhalb des kontrollierten Settings einer Studie jedoch nicht empfehlen, es sei denn, man ist aufgrund von Nebenwirkungen dazu gezwungen.

«Ein virtueller Kongress ist nichts im Vergleich zu einem wirklichen Meeting.»

Gilt das auch für MS-Patienten in höherem Alter?

In einer weiteren Sitzung zum Thema wurde besprochen, inwiefern die heutigen MS-Therapeutika bei Menschen höheren Alters noch eine positive Kosten-Nutzen-Relation haben. Dazu gibt es Meta-Analysen von Studien, die darauf hinweisen, dass der Effekt der Therapien bei älteren Menschen geringer ist. Diese Analysen sind methodisch allerdings schwierig, da in den meisten kontrollierten Studien nur Patienten bis zu einem Alter von 50 bis 55, maximal 60 Jahren, eingeschlossen wurden. Die Population der älteren MS-Patienten wurde also im kontrollierten Setting gar nicht in genügender Zahl untersucht.

Zum Thema COVID-19 gab es an einem zusätzlichen Kongresstag eine spezielle Session.

Was sollte der praktisch tätige MS-Spezialist in der Schweiz über dieses Thema wissen?

Bisher sagen uns die Daten, dass die meisten krankheitsmodifizierenden Therapien für MS-Betroffene in der Bilanz keine zusätzliche Gefahr darstellen. Einzige mögliche Ausnahme sind die B-Zell-depletierenden Therapien, das heisst auch die Anti-CD20-Antikörper, unter denen eine etwas häufigere Erkrankung mit einem etwas schwereren Verlauf beobachtet werden konnte. Es handelt sich aber um methodisch schwer interpretierbare Untersuchungen mit noch niedrigen Fallzahlen. Es gab auch Hinweise darauf, dass eine vorangegangene Kortison-Therapie das Risiko für eine Infektion und deren Verlauf stärker negativ zu beeinflussen scheint. Im Moment kann man sich in dieser Hinsicht also noch kein vollständiges Bild machen. Es laufen aber Bemühungen, die vielen Daten aus den verschiedenen Registern zusammenzubringen, um so genauere Aussagen machen zu können.

Wie fanden Sie die virtuelle Durchführung des Kongresses?

Man beginnt, sich an virtuelle Kongresse zu gewöhnen. Ich muss aber sagen, dass ein virtuelles Meeting nichts ist im Vergleich zu einem wirklichen Meeting. Die Diskussionen im Anschluss an die Plenarveranstaltungen und auch der informelle Austausch mit den Kolleginnen und Kollegen vor Ort, vor den Postern etc. fällt dadurch sozusagen durch die Maschen. Und das macht doch sehr viel aus. ○