



Schubförmige Multiple Sklerose in ZNS und Peripherie behandeln

Schübe und Krankheitsprogression kontrollieren – unter Erhalt der Immunkompetenz

Die Therapie von Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS)^a befindet sich im Wandel. Neben den akuten Entzündungen in der Peripherie rücken zunehmend auch chronische Entzündungen, deren Ursprung im zentralen Nervensystem (ZNS) liegen, in den Fokus [1]. So sind peripher und zentral wirksame Medikamente mehr denn je gefragt. Eine Option dabei ist die orale Impulstherapie mit Cladribin-Tabletten. Neue Daten liefern nun Erkenntnisse dazu, wie eine umfassende Wirksamkeit in Peripherie und ZNS mit einer langfristigen Kontrolle von Schüben und Krankheitsprogression unter Erhalt der Immunkompetenz gelingen kann [2–6].

Bei Multipler Sklerose (MS) können Entzündungsherde in sämtlichen Bereichen des ZNS vorliegen, sowohl im Rückenmark als auch im Gehirn. Der Wirkstoff Cladribin in Tabletten (Mavenclad[®]) kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und ins ZNS gelangen [7]. Aktuelle Daten zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit RMS^a von der gezielten Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten, sowohl auf die akute als auch auf die chronische Entzündung, profitieren können [2–5].

Eine akute Entzündung in der Peripherie ist mit einer schubassoziierten Verschlechterung (RAW) verbunden [1]. Den neuen Daten zufolge wird unter der Therapie mit Cladribin-Tabletten u. a. die jährliche Schubrate (ARR) und die Anzahl an gadolinium-

anreichernden (Gd+) Läsionen reduziert (**Abb. 1**) [4, 5, 8].

Daneben weisen geringere Raten an schubunabhängigen Krankheitsprogressionen (PIRA) sowie eine Reduktion von langsam expandierenden Läsionen (SEL) bzw. oligoklonalen Banden (OKB) im Liquor auf den Effekt von Cladribin-Tabletten im ZNS hin [4, 9, 10]. Bei 76,5% der Patientinnen und Patienten waren unter Cladribin-Tabletten die OKB innerhalb von zwei Jahren deutlich reduziert oder vollständig verschwunden [10]. Zusätzliche Analysen zeigen die Wirkung der oralen Impulstherapie auf weitere Parameter, z. B. Neurofilament-Leichtketten (NfL), freie Kappa-Leichtketten (kFLC) und paramagnetische Randläsionen (PRL) [11–13].

93 % frei von PIRA in Monat 24

In der Phase-IV-Studie MAGNIFY-MS waren nach zwei Jahren 93 % der Patientinnen und Patienten mit RMS^a unter Cladribin-Tabletten frei von PIRA [4]. PIRA steht in Verbindung mit einer ungünstigen Langzeitprognose und Behinderungsakkumulation bei den Betroffenen [4]. Die 2-Jahres-Daten der Studie MAGNIFY-MS zeigen die Wirkung der Therapie mit Cladribin-Tabletten in Bezug auf die Krankheitsprogression. Bei den eingeschlossenen RMS^a-Patientinnen und -Patienten kam es unter der oralen Impulstherapie zu einer insgesamt geringeren Behinderungsakkumulation sowie zu niedrigen Raten an PIRA: 93,3 % der Patientinnen und Patienten waren in Monat 24 frei von

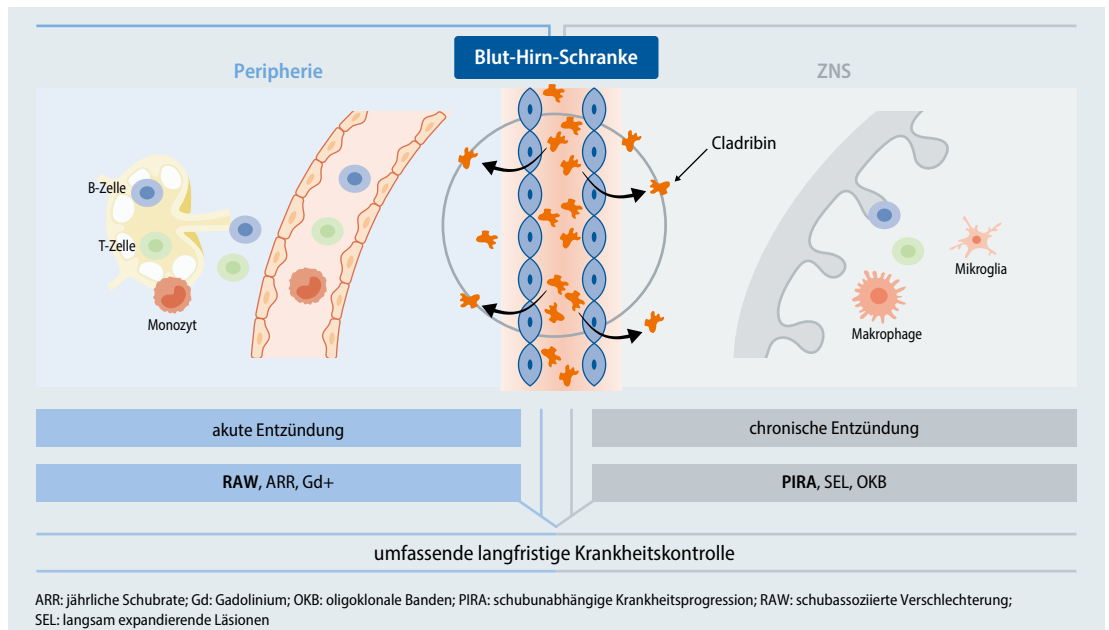


Abb. 1: Cladribin-Tabletten wirken in der Peripherie und im ZNS (modifiziert nach [1, 4, 5, 7–9])

PIRA (n=200, basierend auf der Expanded Disability Status Scale, EDSS; **Abb. 2**) [4].

Diese PIRA-Rate ähnelt jenen der Antikörperbehandlung mit Ocrelizumab^b und Ofatumumab in vergleichbaren Studien [4, 14, 15]^c. Im Falle eines frühen Einsatzes bei therapie-naiven Patientinnen und Patienten konnte unter Cladribin-Tabletten ein noch höherer Anteil an PIRA-Freiheit erreicht werden (96,3 % versus 91,0% bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten) [4].

» Diesen Ergebnissen zufolge sollte die orale Impulstherapie bereits früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden. – Prof. Dr. Simone Tauber, Oberärztin der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen

Zudem waren 98,4% der eingeschlossenen Teilnehmerinnen und Teilnehmer frei von RAW (n=211) [4]. Auf Ba-

sis dieser 2-Jahres-Daten könnten Menschen mit RMS^a unter der Therapie in Bezug auf den Erhalt ihrer körperlichen Fähigkeiten bzw. der Abwesenheit neuer Schübe profitieren. Nach zwei Jahren zeigten sich insgesamt niedrige Raten hinsichtlich aller erfassten behinderungsbezogenen Parameter [4].

4-Jahres-Daten: Kognition bei 88 % verbessert oder stabil

Wie die 4-Jahres-Daten der Verlängerungsstudie MAGNIFY-MS-EXT zeigen, konnte unter der Therapie auch eine verbesserte oder stabile Kognitionsleistung festgestellt werden, die anhand des Single-Digit-Modality-Test (SDMT)-Scores gemessen wurde. Es konnten bei 88,1 % der Betroffenen eine Verbesserung oder Stabilisierung um 8 Punkte bzw. bei 79,0 % der Betroffenen um 4 Punkte gezeigt werden (**Abb. 3**) [5]. Die Kognitionsleistung gilt in der Praxis als wichtiger klinischer Indikator für die fortlaufende Progression der MS, wobei kognitive Defizite bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten können [16].

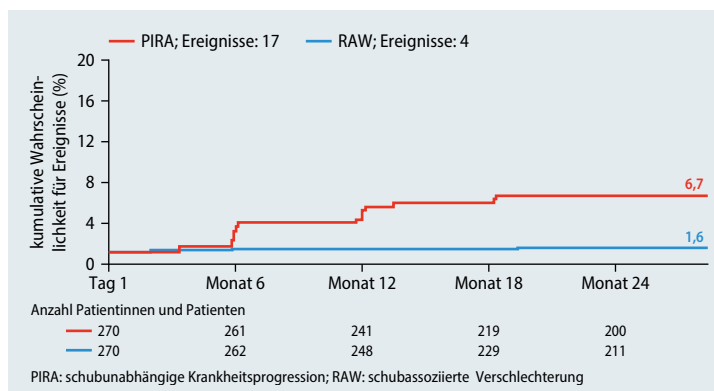


Abb. 2: Behinderungsakkumulation über 24 Monate nach Therapiestart, EDSS (Expanded Disability Status Scale)-basierte Auswertung (modifiziert nach [4])

79 % erreichen NEDA-3^e

In der MAGNIFY-MS-EXT-Studie konnte zudem gezeigt werden, dass in Jahr 3 78,61 % (95%-Konfidenzintervall [KI] 72,50; 83,52) und in Jahr 4 79,20 % (95 %-KI 72,30; 84,56) der Patientinnen und Patienten einen NEDA-3^e-Status (keine klinischen Rückfälle, kein Fortschreiten der Behinderung und keine radiologische Aktivität) erreichten. Die ARR blieb auf einem konstant niedrigen Niveau von 0,09 [5]. Die Ergebnisse der MAGNIFY-MS-Verlängerungsstudie zeigen somit, dass mit Cladribin-Tabletten eine umfassende und langfristige Krankheitskontrolle erzielt werden kann [5].

Darüber hinaus zeigten Real-World-Daten aus Spanien, dass 81 % der Patientinnen und Patienten unter Cladribin-Tabletten nach vier Jahren schubfrei blieben [17].

Konsistent gutes Sicherheitsprofil

Ein kürzlich veröffentlichtes Sicherheitsupdate (periodic safety update report, PSUR) bestätigt das konsistent gute Sicherheitsprofil von Cladribin-Tabletten [18]. Weltweit wurden bisher mehr als 100.000 Patientinnen und Patienten behandelt, was 250.000 Patientenjahren entspricht [19].

Das Infektionsrisiko kann als niedrig eingeschätzt werden und in 20 Jahren Erfahrung mit Cladribin-Tabletten wurde bisher kein Fall von progressi-

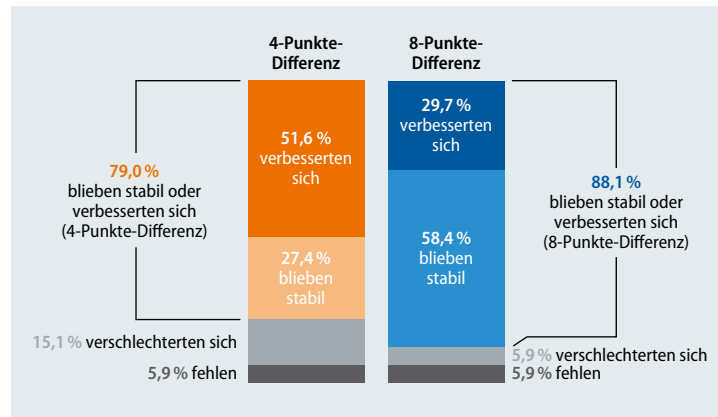


Abb. 3: Veränderung des SDMT (Single-Digit-Modality-Test)-Scores über einen Zeitraum von vier Jahren (modifiziert nach [5])^d

ver multifokaler Leukenzephalopathie berichtet [18, 20]^f. Weiterhin wurden im Sicherheitsupdate sehr geringe Inzidenzen von Malignitäten berichtet (0,16/100 Patientenjahre) [18]. Dabei ähnelte das Spektrum der malignen Erkrankungen der Verteilung der Krebsarten in der Allgemeinbevölkerung, ohne dass eine Häufung spezifischer Tumorarten zu beobachten war.

Memory-B-Zellen werden reduziert, Immunkompetenz bleibt

Verschiedene B-Zell-Phänotypen und insbesondere Memory-B-Zellen sind für die MS-Pathogenese zentral [21–23]. Aktuelle Daten zur Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten auf Memory-B-Zellen im Liquor zeigen erstmals, dass diese nicht nur in der Peripherie, sondern auch im ZNS ver-

ringert werden. Die Reduktion war bereits fünf Wochen nach Therapiebeginn mit Cladribin-Tabletten nachweisbar und hielt bis zu 24 Monate an [2^g, 3].

» Die Reduktion der Memory-B-Zellen in Peripherie und ZNS steht in Zusammenhang mit einer langfristigen, optimalen Krankheitskontrolle [24, 25].
– PD Dr. Marc Pawlitzki, Oberarzt/AG-Leiter, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Durch eine schnelle und nicht überschießende Repopulation anderer Lymphozyten-Subgruppen bleibt

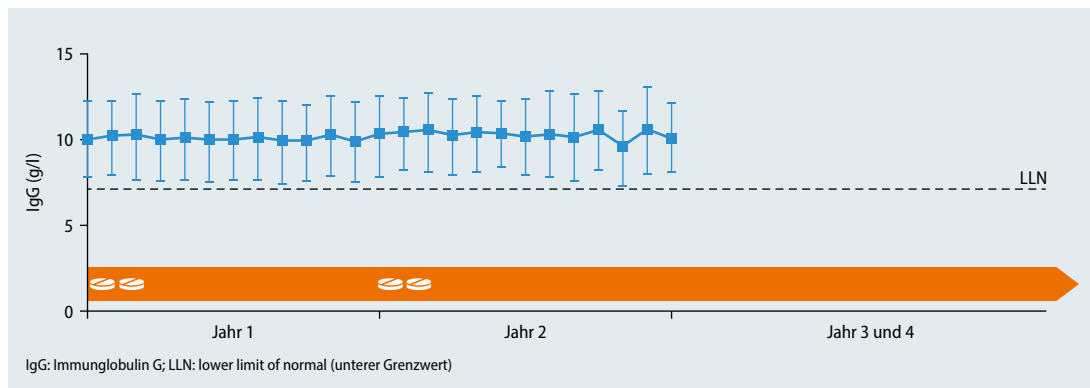


Abb. 4: Stabile IgG-Spiegel unter Cladribin-Tabletten (modifiziert nach [26])

Mehr Flexibilität und Lebensqualität durch orale Impulstherapie

Eine Besonderheit der oralen Impulstherapie mit Cladribin-Tabletten ist das Einnahmeschema mit maximal 20 Behandlungstagen in Jahr 1 und in Jahr 2 [27].

„RMS-Patientinnen und -Patienten können längerfristig von einer anhaltenden Wirksamkeit profitieren: In Jahr 3 und 4 sind Betroffene behandlungsfrei bei gegebener Wirksamkeit. Das bietet den Patientinnen und Patienten mehr Flexibilität im Alltag und mehr Lebensqualität [28]. Auch das Fachpersonal wird entlastet, da der Zeitaufwand für Monitoring deutlich geringer ist [29].“

– Prof. Dr. Simone Tauber, Aachen

die Immunkompetenz im Verlauf der Therapie mit Cladribin-Tabletten erhalten, auch die Immunglobulin G (IgG)-Spiegel bleiben stabil (Abb. 4) [6, 26].

Fazit

- Neben der akuten peripheren Entzündung rückt auch die chronische Entzündung bei der Therapie der RMS zunehmend in den Fokus [1].
- Neue Daten zu Cladribin-Tabletten zeigen eine umfassendere Wirksamkeit in Peripherie und ZNS : 93 % waren nach zwei Jahren frei von PIRA, bei 88 % war nach vier Jahren die Kognition verbessert oder stabil [2–5].
- Die Immunkompetenz bleibt unter der oralen Impulstherapie erhalten, bei einem konsistent guten Sicherheitsprofil [6, 18].

^a Mavenclad® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMS, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde [27].

^b cPIRA-Raten gemessen und verglichen; cPIRA definiert als das Vorliegen einer 6mCDP oder einer 20%igen Verschlechterung beim T25FW (timed 25 foot walk) oder im 9HPT (nine hole peg test) [4]

^c indirekt vergleichende Analyse

^d beobachtete verbesserte oder stabile Kognitionsleistung anhand des Single-Digit-Modality-Test (SDMT)-Scores bei 88,1 % (8-Punkte-Differenz) bzw. 79,0% der Patientinnen und Patienten (4-Punkte-Differenz) [5]

^e NEDA-3: No Evidence of Disease Activity, gemessen aus den drei Faktoren (1) keine neuen T1 Gd+ und/oder aktiven T2-Läsionen, (2) keine Behinderungsprogression und (3) keine Schübe [30]

^f einschließlich des Studienprogramms vor der Zulassung von Cladribin-Tabletten im Jahr 2017

^g In den USA ist Mavenclad® zur Behandlung von schubförmiger MS bei Erwachsenen zugelassen und allgemein empfohlen für Patientinnen und Patienten, die auf eine andere MS-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. In der EU wird Mavenclad® angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

Literatur

1. Giovannoni G et al., Ther Adv Neurol Disord 2022, 15:17562864211066751
2. Wu G et al., 40. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 18.–20. September 2024, Kopenhagen, Dänemark, P406
3. Picozza M et al.,ECTRIMS 2024, P662
4. De Stefano N et al.,ECTRIMS 2024, P326
5. De Stefano N et al.,ECTRIMS 2024, P349
6. Comi G et al., Mult Scler Relat Disord 2019, 29:168–174
7. Correale J et al., Mult Scler Relat Disord 2021, 56:103264
8. Selmaj K,ECTRIMS 2024, P846
9. De Stefano N et al.,ECTRIMS 2024, P207
10. De Stefano N et al., CMCSC 2024, DMT01
11. Schmierer K et al., 39. Kongress desECTRIMS, 11.–13. Oktober 2023, Milan, Italien, P1385
12. Ammoscato F et al., Jährliches Treffen der American Academy of Neurology (AAN), 13.–18. April 2024, Denver, CO/USA, P10.6-008
13. Marrodan M et al.,ECTRIMS 2024, eP1449
14. Kappos L et al., JAMA Neurol 2020, 77:1132–1140
15. Bar-Or A et al.,ECTRIMS 2024, P058
16. Oset M et al., Curr Neurol Neurosci Rep 2020, 20:22
17. Torres IM et al.,ECTRIMS 2024, P347
18. Leist T et al., 9. Kongress des Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (MENACTRIMS), 1.–2. November 2024, Jeddah, Saudi Arabien, P1004
19. Hillert J et al., Clin Epidemiol 2024, 16:717–732
20. Giovannoni G et al., Forum des Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS), 29. Februar – 2. März 2024, West Palm Beach, FL/USA, P475
21. Lehmann-Horn K et al., Int J Mol Sci 2017, 18:2048
22. McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG, Annu Rev Immunol 2005, 23:487–513
23. Jelcic I et al., Cell 2018, 175:85–100
24. Wiendl H et al., ACTRIMS, 23.–25. Februar 2023, San Diego, CA/USA, S16.006
25. Hodgkinson S et al.,ECTRIMS 2023, P141
26. Rolfes L et al., Mult Scler Relat Disord 2022, 64:103931
27. Fachinformation Mavenclad®, aktueller Stand
28. Brochet B et al., Mult Scler 2023, 29:1808–1818
29. Rog D et al., Mult Scler Relat Disord 2024, 82:105380
30. Newsome SD et al., Neurol Ther 2023, 12:1909–1935

Impressum

Pharmawissen aktuell
546030 in:
NeuroTransmitter
1/2025
InFo Neurologie +
Psychiatrie 2/2025
„Schubförmige Multiple
Sklerose in ZNS und
Peripherie behandeln:
Schübe und Krankheits-
progression kontrollieren – unter Erhalt der
Immunkompetenz“,
Literaturarbeit und
Experten-Statements
aus dem Symposium
„Der erste Impuls zählt –
unnötige Therapie-
sequenzen vermeiden“,
anlässlich des
97. Kongresses der
Deutschen Gesellschaft
für Neurologie (DGN),
Berlin, 07.11.2024
Bericht:
Elke Engels, Bad Vilbel
Redaktion:
Dr. Anne Kathrin Steeb
Leitung Corporate
Publishing: Ulrike Hafner
(verantwortlich),
Europaplatz 3,
69115 Heidelberg
Geschäftsführung:
Fabian Kaufmann,
Dr. Cécile Mack,
Dr. Hendrik Pügge
Die Springer Medizin
Verlag GmbH ist Teil
der Fachverlagsgruppe
Springer Nature.
© Springer Medizin
Verlag GmbH
Druck: Druckpress
GmbH, Leimen
Mit freundlicher
Unterstützung der
Merck Healthcare
Germany GmbH,
Weiterstadt
Die Herausgeberinnen
und Herausgeber der
Zeitschrift übernehmen
keine Verantwortung für
diese Beilage.

Bezeichnung: MAVENCLAD® 10 mg Tabletten. Wirkstoff: Cladribin.
Pharm. Unternehmer: Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102,1082 MA Amsterdam, Niederlande, Vertrieb in Deutschland: Merck Healthcare Germany GmbH, Waldstraße 3, 64331 Weiterstadt
Zusammensetzung: Jede Tablette MAVENCLAD® 10 mg Tabletten enthält 10 mg Cladribin. *Sonstige Bestandteile*: Hydroxypropylbetadex, Sorbitol (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Anwendungsgebiete: MAVENCLAD® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.
Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile. Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Aktive chronische Infektion (Tuberkulose oder Hepatitis). Beginn einer Behandlung mit Cladribin bei immungeschwächten Patienten, einschließlich Patienten, die derzeit eine immunsuppressive oder myelosuppressive Therapie erhalten. Aktive maligne Erkrankungen. Mittelschwere oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <60 ml/min). Schwangerschaft und Stillzeit.
Nebenwirkungen: Nebenwirkungen nach Häufigkeit (sehr häufig: ≥1/10; häufig: ≥1/100 bis <1/10; gelegentlich: ≥1/1.000 bis <1/100; selten: ≥1/10.000 bis <1/1.000; sehr selten: <1/10.000, nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): *Sehr häufig*: Lymphopenie. *Häufig*: Oraler Herpes, dermatomaler Herpes Zoster, Verminderung der Neutrophilenzahl, Überempfindlichkeit einschließlich Pruritus, Urtikaria, Ausschlag und in seltenen Fällen Angioödem, Alopezie. *Gelegentlich*: Leberschädigung. *Sehr selten*: Tuberkulose.
Warnhinweis: Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig. Version 04**