

Schubförmige multiple Sklerose



## Kein Effekt von hoch dosiertem Vitamin D<sub>3</sub> zusätzlich zu Interferon beta-1a

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie ergab bei MS-Patienten mit niedrigem Vitamin-D<sub>3</sub>-Spiegel die Substitution von hoch dosiertem Vitamin D<sub>3</sub> gegenüber Placebo keinen therapeutischen Nutzen.**

**B**ei der schubförmigen Form der multiplen Sklerose (MS) stehen inzwischen viele therapeutische Optionen der Immunmodulation zur Verfügung. Eine der Standardtherapien ist die subkutane oder intramuskuläre Gabe von Interferon beta-1a. Eine Reihe von Registerstudien hatte gezeigt, dass bei Patienten mit schubförmiger MS und

niedrigen Vitamin-D<sub>3</sub>-Spiegeln die Erkrankung mit einer schlechteren Prognose einhergeht. In Tierexperimenten hatte Vitamin D<sub>3</sub> entzündungshemmende Eigenschaften. Kleinere randomisierte Studien hatten bisher einen Effekt von Vitamin D<sub>3</sub> auf die Zahl von neuen Kontrastmittel aufnehmenden Entmarkungsherden in der Kernspin-

tomographie gezeigt. Die Studien waren allerdings klein und es wurden nur niedrige Dosen von Vitamin D<sub>3</sub> verwendet. Die internationale SOLAR-Studie schloss Patienten mit schubförmiger MS ein, die eine Standardtherapie mit Interferon beta-1a 44 µg dreimal wöchentlich subkutan erhielten. Einschlusskriterium war ein Vitamin-D-Spiegel von unter 150 nmol/l. In die Studie wurden 229 Patienten randomisiert, die entweder Placebo oder hoch dosiertes Vitamin D<sub>3</sub> in einer Dosis von 14 000 IE/Tag erhielten. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, bei denen nach 48 Wochen keine Krankheitsaktivität der MS nachzuweisen war. Dieser Endpunkt ist definiert als die Abwesenheit neuer Erkrankungsschübe, kein Fortschreiten der Behinderung und keine neuen Entzündungsherde in der Kernspintomographie (Tab. 1).

Die Patienten waren im Mittel 34 Jahre alt und zwei Drittel waren Frauen. Die MS bestand im Schnitt seit 10 bis 15 Monaten. Die Patienten hatten im Mittel in den letzten zwei Jahren 1,75 Schübe erlitten. Die Behandlung mit Interferon bestand im Mittel seit 6,5 Monaten. Nach 48 Wochen hatten 36,3 % der Patienten, die hoch dosiertes Vitamin D<sub>3</sub> erhalten hatten, keine Krankheitsaktivität. In der Placebo-Gruppe betrug der Anteil 35,3 % (Odds-Ratio 0,9; p=0,80). In einer Subgruppenanalyse mit kernspintomographischen Endpunkten hatte die Patientengruppe mit hoch dosierten Vitamin D<sub>3</sub> weniger aktive Läsionen als die Placebo-Gruppe.

**Tab. 1.** Studiendesign der SOLAR-Studie [Hupperts et al. 2019]

Erkrankung	Schubförmige multiple Sklerose (RRMS)
Studienziel	Wirksamkeit einer hoch dosierten Vitamin-D <sub>3</sub> -Supplementierung zusätzlich zu Interferon beta-1a subkutan
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase II
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten (Intention-to-treat-Population)	229 Patienten mit bereits seit 3–18 Monaten bestehender Therapie mit Interferon beta-1a (44 µg s. c. 3-mal/Woche) und einem Vitamin-D <sub>3</sub> -Serumspiegel unter 150 nmol/l; keine bzw. niedrig dosierte (≤1000 IU/Tag) Supplementierung von Vitamin D <sub>3</sub> ; EDSS(Expanded disability status scale)-Score ≤4,0
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vitamin D<sub>3</sub> oral: 6670 IE (167 µg) pro Tag oral für 4 Wochen, dann 14 007 IE (350 µg) pro Tag für 44 Wochen (n = 113)</li> <li>■ Placebo (n = 116)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	NEDA-3 (No evidence of disease activity; kein Rückfall, keine EDSS-Progression, keine aktiven Läsionen im Kernspintogramm) nach 48 Wochen
Sekundäre Endpunkte	Jährliche Rückfallrate; EDSS; Zeit bis zum ersten Rückfall und bestätigter EDSS-Progression; Anzahl der aktiven Läsionen im Kernspintogramm; Anzahl neuer hypointenser T1-Läsionen; Änderung des Gesamtvolumens von T2-Läsionen seit Baseline; prozentuale Veränderung des Hirnvolumens
Sponsor	Merck KGaA
Studienregisternummer	NCT01285401 (ClinicalTrials.gov)

SOLAR: Supplementation of Vigantol oil versus placebo add-on in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) receiving Rebif treatment

### Kommentar

Die internationale SOLAR-Studie ist die bisher größte Studie zum Einsatz von hoch dosiertem Vitamin D<sub>3</sub> bei Patienten mit schubförmiger MS und niedrigem Vitamin-D-Spiegel. In der Studie ergab sich kein Unterschied bezüglich der Schubrate und dem Fortschreiten der Behinderung zwischen der Gruppe, die Vitamin D<sub>3</sub> erhielt, und der Gruppe, die Placebo erhielt. Die Vitamin-D<sub>3</sub>-Gabe erfolgte zusätzlich

zu einer immunmodulatorischen Therapie mit Interferon beta-1a. Eine Subgruppenanalyse zeigte allerdings, dass die Patienten die Vitamin D<sub>3</sub> erhielten, etwas weniger neue Entzündungsherde in der Kernspintomographie hatten als die Patienten der Placebo-Gruppe. Die-

ses Ergebnis müsste in einer größeren Placebo-kontrollierten Studie näher untersucht werden. Bis eine solche Studie vorliegt, sollten Patienten mit schubförmiger MS keine hoch dosierte Vitamin-D<sub>3</sub>-Supplementierung erhalten.

#### Quelle

Hupperts R, et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D<sub>3</sub> in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2019;93(20):e1906-e16.

## Sekundär progrediente multiple Sklerose

### Therapieoption jetzt auch in der Spätphase der Erkrankung

Dr. Alexander Kretzschmar, München

**Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) haben bislang nicht von den zahlreichen Neuzulassungen in der MS-Therapie profitiert. Seit Anfang 2020 ist jetzt mit Siponimod erstmals eine orale Therapie für erwachsene SPMS-Patienten mit Rest-Krankheitsaktivität EU-weit zugelassen. Eine weitere Neuerung ist die Maßgabe, dass sich die Eindosierung und Erhaltungsdosis von Siponimod nach der individuellen Metabolisierungsfähigkeit richtet. Sie wird durch eine Genotypisierung mittels Wangenabstrich bestimmt.**

Die SPMS stand lange Jahre im Abseits der MS-Therapieforschung. Siponimod (Mayzent®) ist seit Anfang 2020 zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität.

#### „Inflamm-aging“ und Immunseneszenz

Mit steigendem Lebensalter verschiebt sich das im jugendlichen Alter bestehende Gleichgewicht zwischen naiven und Memory-T-Zellen mit zunehmender Zahl von Antigenkontakten hin zu den Memory-T-Zellen, während der Pool an naiven T-Zellen immer geringer wird. Gleichzeitig ändert sich die Balance zwischen angeborenem und adaptivem Immunsystem zugunsten des angeborenen Immunsystems. Ursächlich hierfür sind neben der natürlichen Alterung des Immunsystems (Immunseneszenz) auch

repetitive Entzündungsreaktionen („Inflamm-aging“). Die dadurch induzierte Veränderung der Entzündungsreaktion erfolgt nicht schlagartig; sie ist bereits subklinisch in frühen MS-Krankheitsstadien nachweisbar. Klinisch besteht kein zuverlässiger Zusammenhang mit dem Alter oder dem EDSS (Expanded disability status score) als Maß der MS-bedingten Behinderung.

Angesichts der geänderten Immunreaktion braucht man auch therapeutisch neue molekulare Mechanismen. *Siponimod* wurde aus einer Vielzahl von getesteten S1P-(Sphingosin-1-phosphat-) Modulatoren gezielt für die Therapie der SPMS entwickelt. S1P1-rezeptorvermittelt verhindert es die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Aufgrund seiner Lipophilie ist Siponimod auch gehirngängig und bindet dort selektiv die S1P-Rezeptor-Subtypen 1 und 5. Diese werden von Neuronen, Mikroglia, Oligodendrozyten und As-

trozyten exprimiert. Siponimod wirkt damit sowohl peripher als auch zentral immunmodulatorisch und besitzt direkte neuroprotektive Eigenschaften.

Die EU-Zulassung basiert auf Daten der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie EXPAND, an der 1651 Patienten mit SPMS und einem EDSS-Score von 3,0 bis 6,5 teilnahmen. In der Studie reduzierte Siponimod das Risiko einer nach drei Monaten bestätigten Behinderungsprogression (primärer Endpunkt) gegenüber Placebo um 21 % ( $p=0,013$ ) [2].

Post hoc wurde eine Subgruppe von 779 Patienten mit entzündlicher Restaktivität ( $\geq 1$  Schub in den zwei Jahren vor der Studie und/oder Kontrastmittel-anreichernde T1-Läsionen bei Studienbeginn) ausgewertet [1]. Für Patienten mit diesen Charakteristika ist Siponimod nun zugelassen. Bei den Patienten mit entzündlicher Restaktivität reduzierte Siponimod das Risiko einer nach drei Monaten bestätigten Behinderungsprogression um 31 % ( $p=0,0094$  vs. Placebo), das Risiko einer nach sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression um 37 % ( $p=0,0040$  vs. Placebo). Das Risiko für eine alltagsrelevante Abnahme der Kognition, gemessen mit dem Symbol Digit Modalities-Test (SDMT) und nach sechs Monaten bestätigt, verringerte sich unter Siponimod um 27 % ( $p=0,001$  vs. Placebo). Das Sicherheitsprofil war vergleichbar mit Fingolimod.

#### Dosisfindung durch Genotypisierung

Siponimod wird überwiegend durch Cytochrom P4502C9 (CYP2C9), in ge-