

Selektive Immun-Rekonstitutions-Therapie mit Cladribin-Tabletten

Martin Wiehl, Königstein-Falkenstein

Die Behandlung der multiplen Sklerose (MS) ist seit Herbst 2017 um einen neuen Therapieansatz bereichert worden. Mit der europäischen Zulassung von Cladribin-Tabletten (Mavenclad®) bei hochaktiven Verlaufsformen der schubförmigen MS (RMS) steht ein Behandlungsweg zur Verfügung, der gezielt, selektiv und nachhaltig in den pathologischen Autoimmunprozess eingreift. Beim 5. MS-Presseclub von Merck nahm Prof. Dr. Aiden Haghikia eine Einordnung vor und ging dabei auch auf das Thema Familienplanung von MS-Patienten ein.

Cladribin reduziert gezielt T- und B-Lymphozyten und mindert somit die zellulär vermittelte Krankheitslast, ohne die Immunzellen radikal zu depletieren und ohne wichtige Abwehrfunktionen des Immunsystems zu untergraben. Diese selektive Beeinflussung des erworbenen Immunsystems und die erwiesenermaßen hohe Sicherheit von Cladribin-Tabletten in der MS-Therapie ergeben sich aus dem speziellen Wirkprofil der Substanz. Cladribin (2-Chlor-2'-dexoxyadenosin) ist ein Analogon des DNA-Bausteins Desoxyadenosin. Es stellt ein Prodrug dar, das erst durch dreifache Phosphorylierung in seine aktive Form überführt wird. Inaktives Cladribin wird unverändert innerhalb von 24 Stunden überwiegend renal ausgeschieden.

Die Aktivierung des Prodrugs geschieht bevorzugt in T- und B-Lymphozyten, da diese eine hohe Phosphorylierungsrate dank einer hohen Aktivität des Enzyms Deoxycytidinkinase aufweisen. Zugleich ist in diesen Immunzellen der enzymatische Abbau von Phosphatverbindungen vermindert (geringe Aktivität der Phosphatase 5'-Nucleotidase). Ein hoher Kinase/Phosphatase-Quotient ist somit charakteristisch für Lymphozyten; bei anderen Körperzellen, und damit auch bei Immunzellen des angeborenen Abwehrsystems, ist dieses Verhältnis umgekehrt. Daraus resultiert

die relativ selektive Aktivierung von Cladribin in Lymphozyten, während die anderen Körperzellen mit niedrigem Kinase/Phosphatase-Quotienten allenfalls geringfügig tangiert werden. Die Anreicherung des aktivierten Cladribins in den Lymphozyten mündet schließlich in deren Apoptose, während Zellen des angeborenen Immunsystems weitgehend erhalten bleiben.

Cladribin-Tabletten werden in Form von Behandlungszyklen angewendet (siehe **Kasten**). In den Zyklen fällt die Reduktion der B-Zellen deutlicher aus als die eher moderate Apoptose der T-Zellen. In diesem Unterschied liegt möglicherweise ein Grund für die Selektivität, die auch bei der Rekonstitution des Immunsystems beobachtet wird. Nach der nicht radikal depletierenden

Dosierung von Cladribin

Cladribin wird körperlsgewichts-adaptiert dosiert. Die Einnahme der Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Cladribin für zwei Jahre erfolgt verteilt auf vier Zyklen (jeweils in der ersten Woche des ersten und zweiten Monats von Jahr 1 und Jahr 2), wobei in jedem Zyklus 0,875 mg/kg in Form von 10-mg-Tabletten verteilt über vier bis fünf Tage eingenommen werden.

Reduktion von B-Zellen und der nur moderaten Reduktion von T-Zellen unter Beibehaltung der regulatorischen T-Zellen kommt es zu einer kontrollierten Repopulation der Immunzellen. Der nachhaltige Therapieeffekt der korrigierten Autoimmunität wird somit nicht durch vermehrtes Auftreten von sekundären Autoimmunerkrankungen konterkariert, wie es nach radikaler Depletion von Immunzellen häufig zu beobachten ist.

Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten bei hochaktiver RMS wurde in der CLARITY-Studie nachgewiesen. Sie zeigte nach zwei Jahren Therapie gegenüber Placebo eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 58 % und eine Reduktion der nach sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression um 47 %. Eine aktuelle Auswertung der Studie brachte zudem zutage, dass mit 44 % fünfmal so viele Patienten mit hochaktiver MS unter Cladribin-Tabletten frei von Krankheitsaktivität waren wie unter Placebo.

Zum Nachweis der Nachhaltigkeit der Therapie können die Daten der CLARITY-EXTENSION-Studie herangezogen werden, denen zufolge die Behandlungseffekte weit über das Therapieende hinaus fortbestanden. So blieb die Halbierung der jährlichen Schubrate von 0,33 auf 0,14 nach weiteren zwei Jahren mit 0,15 auch ohne weitere Tabletten-Einnahme nahezu identisch erhalten.

Familienplanung bei Cladribin-Therapie

Vor dem Hintergrund des gut charakterisierten Sicherheitsprofils und der begrenzten Therapiedauer hielt Haghikia Cladribin-Tabletten insbesondere auch für Patientinnen mit Kinderwunsch geeignet. Lediglich während der jeweils einwöchigen Therapieeinnahme in den Monaten 1 und 2 im ersten und im zweiten Behandlungsjahr sowie sechs

Referiert & kommentiert

Monate nach der letzten Dosis sollte aus Sicherheitsgründen eine Schwangerschaft vermieden werden. Weil es unter einer Therapie mit einem Purin-Analogon wie Cladribin theoretisch zu Missbildungen des Feten kommen kann, wird sowohl Frauen als auch Männern in diesen Therapiephasen eine sichere Kontrazeption angeraten. Mittel- und langfristig ist eine Familienplanung hingegen ohne weiteres möglich, wenn eine Therapie mit Cladribin-Tabletten in

Erwägung gezogen wird. Eine bestehende Schwangerschaft ist umgekehrt eine klare Kontraindikation für eine Cladribin-Behandlung.

Schwangerschaften, die bislang innerhalb von sechs Monaten nach Einnahme der letzten Cladribin-Tablette dennoch eingetreten sind, wurden im Rahmen eines Vigilanz-Programms eingehend untersucht und nachbeobachtet. Dabei kam es im Vergleich zu einer Placebo-Kontrollgruppe zu Lebendgeburten in

ähnlichen Raten. Ferner konnten weder bei Schwangerschaften von Studienteilnehmerinnen noch bei Schwangerschaften von Partnerinnen von Studienteilnehmern Sicherheitssignale festgestellt werden.

Quelle

Prof. Dr. med. Aiden Haghikia, Bochum, 5. MS-Presseclub „MS-Perspektiven – Aktuelle Therapien und ihr Einsatz im Praxisalltag“, Berlin, 22. Juni 2018, veranstaltet von Merck Serono.

Amyotrophe Lateralsklerose



Zusatztherapie mit Rasagilin ohne Nutzen

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

Bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit Riluzol behandelt werden, ist die zusätzliche Behandlung mit Rasagilin einer Therapie mit Placebo nicht überlegen. Das ergab eine randomisierte Phase-II-Studie, die in Deutschland durchgeführt wurde.

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung, die sowohl Pyramidenzellen im motorischen Kortex als auch Motoneurone im Rückenmark betrifft. Klinisch manifestiert sich die Krankheit mit rasch progredienten Paresen und Muskelatrophien. Die mittlere Überlebenszeit beträgt zwei bis drei Jahre. Die einzige zugelassene Therapie der ALS erfolgt mit dem NMDA-Rezeptorantagonisten Riluzol (Rilutek®). Rasagilin (Azilect®) ist ein Monoaminoxidase-B-Hemmer, der für die Behandlung des Parkinson-Syndroms zugelassen ist. In einem Mausmodell der amyotrophen Lateralsklerose war Rasagilin wirksam. Daher war es angebracht eine entsprechende Therapiestudie am Menschen durchzuführen.

Studiendesign

Die Studie wurde durch das Deutsche Netzwerk für Motoneuronen-Erkrankungen (MND-NET) initiiert. An der

randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie nahmen 15 ALS-Zentren in Deutschland teil. Eingeschlossen wurden ALS-Patienten im Alter über 18 Jahren, bei denen die Krankheit seit mehr als sechs Monaten, aber weniger als zehn Jahren bestand und die noch eine Vitalkapazität von 50 % hatten. Als Studienmedikation erhielten sie zusätzlich zu ihrer bestehenden Therapie mit Riluzol 100 mg pro Tag entweder 1 mg Rasagilin pro Tag oder Placebo. Die Patienten wurden 2, 6, 12 und 18 Monate nach der Randomisierung nachuntersucht. Der funktionelle Status gemäß ALSFRS-R-Skala (ALS Functional rating scale – revised) wurde zusätzlich telefonisch nach 1, 3, 9 und 15 Monaten erhoben.

Der primäre Endpunkt war die Mortalität. Sekundäre Endpunkte waren der Wert auf der ALSFRS-R-Skala, die Änderungen der Vitalkapazität und die Änderung der Lebensqualität.

Ergebnisse

Für die Studie wurden 273 Patienten gescreent und 125 mit Placebo und 127 Patienten mit Rasagilin behandelt. Die Patienten waren im Mittel 60 Jahre alt und bei den meisten Patienten bestand eine spinale Manifestation der ALS. Die Krankheitsdauer betrug im Mittel 18,5 Monate. Die Vitalkapazität betrug 85 %.

Bis zum Studienabschluss waren 51 Patienten unter Placebo und 50 unter Rasagilin verstorben. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es zeigten sich auch keine signifikanten Unterschiede für die sekundären Endpunkte der Studie.

In einer Post-hoc-Analyse wurden Patienten danach stratifiziert, wie rasch sich der Erkrankung zu Studienbeginn gemäß ALSFRS-R-Skala verschlechterte. In der Untergruppe mit rascher Verschlechterung ließ sich ein therapeutischer Effekt von Rasagilin nachweisen.

Kommentar

Die randomisierte Studie des Motoneuron-Netzwerkes Deutschland zeigt leider, dass die Zusatztherapie mit dem Monoaminoxidase-B-Hemmer Rasagilin bei ALS-Patienten, die bereits mit Riluzol behandelt werden, keinen therapeutischen Effekt hat. Dies galt sowohl für den primären Endpunkt, nämlich die Sterblichkeit, wie für alle sekundären Endpunkte. Die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse legen nahe, dass ein therapeutischer Effekt mög-