

Aktuelles aus der Forschung



Die Behandlung der sekundär progredienten Multiplen Sklerose mit Siponimod – die Phase-III-Studie EXPAND

Nach wie vor fehlt es an Therapieoptionen für die progrediente Multiple Sklerose. Die hier vorgestellte Phase-III-Studie EXPAND untersucht die Wirkung von Siponimod bei der sekundär progredienten MS im Vergleich zu Placebo [1]. Siponimod moduliert die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren (S1P) S1P1 und S1P5. Durch diese Rezeptormodulation werden Lymphozyten am Austritt aus Lymphknoten gehindert und damit eine antientzündliche Wirkung erreicht. Zudem zeigt Siponimod eine gute Liquorgängigkeit und S1P-Rezeptoren werden im ZNS exprimiert, sodass mögliche zentrale Therapieeffekte postuliert werden.

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 1645 erwachsene Patienten (EDSS 3.0–6.5) mit einer 2:1 Randomisierung für Siponimod 2 mg täglich oder Placebo. Primärer Endpunkt war die bestätigte Behinderungsprogression nach 3 Monaten. Signifikant weniger Patienten mit einer Siponimod-Behandlung erreichten diesen Endpunkt im Vergleich zu der Placebo-Gruppe, der Unterschied fiel jedoch gering aus (26% versus 32%, Risikoreduktion von 21%). Die mediane Behandlungsdauer betrug 18 Monate. Auch weitere sekundäre Endpunkte, wie die Zunahme der T2-Läsionslast oder der Hirnatrophie, zeigten sich signifikant gebessert unter der Siponimod-Therapie. Als Nebenwirkungen traten wie vorbekannt Bradykardien bei Behandlungsbeginn, ein Bluthochdruck, eine Lymphopenie, Makulaödeme und Krampfanfälle häufiger unter Siponimod auf. Auch kam es häufiger zu einer Herpes-Zoster-Reak-

tivierung (2% unter Siponimod versus 1% unter Placebo).

Es stellt sich die Frage, ob der therapeutische Effekt durch direkte neuroprotektive Mechanismen bedingt ist oder sich durch den bekannten antiinflammatorischen Wirkmechanismus erklärt. Dies bleibt unklar. Die Autoren führen an, dass die Studienkohorte einen typischen progredienten Verlauf zeigte, der auf neurodegenerative Pathomechanismen hinweist: 2/3 der Patienten hatten keine nachweisbaren Schübe in den 2 Jahren vor Studienbeginn, lediglich 20% der Patienten zeigten Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen und die Patienten wiesen eine fortgeschrittene Behinderung auf (>50% waren auf eine Gehhilfe angewiesen). Andererseits zeigten Subgruppenanalysen, dass insbesondere Patienten, bei denen eine Entzündungsaktivität angenommen wird, von der Therapie profitierten: jüngere Patienten mit einer kürzeren Krankheitsdauer, Patienten mit einer geringeren Behinderung sowie Patienten mit Schüben oder Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen vor Therapiebeginn.

Zusammenfassend zeigt sich ein gewisser therapeutischer Effekt von Siponimod bei der sekundär progredienten Multiplen Sklerose, unabhängig von Schubaktivität. Der genaue Wirkmechanismus bleibt ungeklärt. Eine bessere Einschätzung der Therapie ergibt sich hoffentlich aus der laufenden offenen Verlängerungsstudie, mit der Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Siponimod generiert werden.

Weitere Evidenz für die Pathogenität von Antikörpern gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-Ak)

Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper (MOG-Ak)-assoziierte Erkrankungen kristallisieren sich immer mehr als eigene Krankheitsentität heraus, die sich von der klassischen Multiplen Sklerose und der Neuromyelitis optica unterscheiden. MOG-Ak-assoziierte Erkrankungen weisen distinkte klinische, bildgebende und immunologische Charakteristika auf [2]. Histopathologische Studien zeigen entzündlich-entmarkende Läsionen mit Nachweis von Immunglobulin- und Komplementfaktoren, die eine Rolle der humoralen Immunität nahelegen [2]. Eine Studie von Spadaro et al. liefert nun neue Evidenz für die Pathogenität von humanen MOG-Antikörpern [3].

In ihrer Studie identifizierten die Autoren mit Hilfe eines zellbasierten Assays 17 Patienten mit MOG-Ak, untersuchten die Kreuzreaktivitäten mit murinem MOG und reinigten dann diese kreuzreagierenden MOG-Antikörper von 2 Patienten mittels Affinitäts-Reinigung auf. Die gereinigten humanen MOG-Antikörper wurden anschließend Ratten intrathekal verabreicht, die zuvor mit zwei verschiedenen myelinspezifischen T-Zellen immunisiert wurden. Hierbei konnten die Autoren zeigen, dass humane MOG-Ak zusammen mit T-Zellen, welche gegen MOG gerichtet sind, eine Verstärkung der Entzündung hervorrufen. Bei Gabe von MOG-Ak zusammen mit T-Zellen, welche gegen das basische Myelin-Protein (MBP) gerichtet waren, zeigte sich eine Zunahme der Entmarkung mit Nachweis von Immunglobulin- und Komplementablagerungen,

und somit eine Pathologie, wie sie auch bei MOG-Ak positiven Patienten beschrieben wurde.

Somit lieferten die Autoren nun weitere Evidenz für die Pathogenität von humanen MOG-Antikörpern und trugen einen wichtigen Baustein in der Beschreibung dieser neuen Entität bei.

Was hat Zellstoffwechsel mit der Multiplen Sklerose zu tun – die Bedeutung des Immunmetabolismus bei Autoimmunerkrankungen

Seit längerem ist bekannt, dass Immunzellen nach ihrer Aktivierung eine tiefgreifende Veränderung ihres Zellstoffwechsels durchlaufen. Hierbei kommt es zu einer starken Aktivierung der sogenannten aeroben Glykolyse, also des intrazellulären Abbaus von Glukosemolekülen zur raschen Gewinnung von Energie sowie Bausteinen für die Zellsynthese im Rahmen der Zellproliferation [4]. Dieses Phänomen kennt man bereits seit längerem aus der Krebsforschung, da auch Tumorzellen aufgrund ihres starken Wachstums ähnliche Stoffwechselveränderungen durchlaufen; nach seinem Erstbeschreiber auch Warburg-Effekt genannt. In den letzten Jahren wurden die metabolischen Veränderungen verschiedener Immunzellpopulationen eingehender untersucht. Man konnte zeigen, dass proentzündliche Immunzellen interessanterweise andere metabolische Veränderungen aufweisen als antientzündliche oder regulatorische Zellpopulationen [5,6]. Dies führte zu der Entwicklung des Konzepts einer gezielten Immuntherapie durch Modifikation des Immunzellstoffwechsels. Eine rezente Arbeit aus dem renommierten Journal Science konnte nun nachweisen, dass eine bereits gut bekannte MS-Therapie, nämlich das Dimethylfumarat (DMF; Tecfidera®) spezifisch in den Immunzellmetabolismus eingreift. DMF führt zu einer Modifikation und letztlich Inaktivierung eines Schlüsselenzyms der Glykolyse, der Glyceraldehyde-3-phos-

phat Dehydrogenase (GAPDH) [7]. Hierdurch wird die Zellaktivierungs-assoziierte Steigerung der Glykolyseaktivität zur Energiegewinnung unterbunden. In Zellen des angeborenen Immunsystems wie z. B. Makrophagen kommt es hierdurch zu einer Hemmung proentzündlicher Makrophagenpopulationen sowie zur Reduktion der Produktion inflammatorischer Mediatoren. Antientzündliche Makrophagenpopulationen hingegen werden durch DMF begünstigt. In den Zellen des adaptiven Immunsystems, den Lymphozyten, führt die DMF-assoziierte Hemmung der GAPDH und hierdurch der Glykolyse zu einer verminderten Differenzierung proentzündlicher Th1- und Th17-Zellen, während regulatorische T-Zellen hingegen durch DMF induziert wurden. Auch in vivo konnte diese mechanistische Verbindung zwischen DMF, der hierdurch bedingten Hemmung der Glykolyse in aktivierten Immunzellen und den entsprechenden protektiven Effekten im Rahmen der ZNS-Autoimmunität in einem Mausmodell der Multiplen Sklerose demonstriert werden.

Was macht diese Studie so interessant? Zum einen zeigt sie auf, dass wir die Wirkmechanismen selbst bereits zugelassener Therapien nicht immer in Gänze verstanden haben und dass es sich lohnt, ihre Wirkweise weiter zu erforschen. Vor allem illustriert diese Studie jedoch eindrücklich die hohe Relevanz des (Immun-)Zellmetabolismus für die Regulation selbst komplexer immunologischer Vorgänge und stellt somit ein Paradigma für eine zukünftige gezielte Immunmodulation durch Modifikation des Immunzellstoffwechsels dar.

Autorinnen/Autoren

L. H. Klotz¹, I. Metz²

- 1 Klinik für Allgemeine Neurologie, Department für Neurologie, Universitätsklinikum Münster
- 2 Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Göttingen

Korrespondenzadresse

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose

Klinikum rechts der Isar der TU München, Einsteinstraße 1, 81675 München
lisa.hochmair@kkn-ms.de, www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Literatur

- [1] Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391: 1263–1273
- [2] Weber MS, Derfuss T, Metz I et al. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2018; 11: 1756286418762083
- [3] Spadaro M, Winklmeier S, Beltran E et al. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Ann Neurol* 2018; doi:10.1002/ana.25291 [Epub ahead of print]
- [4] Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity* 2013; 38: 633–43
- [5] Gerriets VA, Kishton RJ, Nichols AG et al. Metabolic programming and PDHK1 control CD4+ T cell subsets and inflammation. *J Clin Invest* 2015; 125: 194–207
- [6] Chang CH, Curtis JD, Maggi LBJr et al. Post-transcriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis. *Cell* 2013; 153: 1239–1251
- [7] Kornberg MD, Bhargava P, Kim PM et al. Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity. *Science* 2018; 360: 449–453

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0646-0803>
Akt Neurol 2018; 45: 559–560

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0302-4350