

Sonderdruck aus

Nervenheilkunde

ZEITSCHRIFT FÜR INTERDISZIPLINÄRE FORTBILDUNG

2022
41. Jahrgang
Seite 103–106

COVID-19-Impfung bei Patienten mit Multipler Sklerose

Schutzwirkung ist offenbar abhängig
vom MS-Therapieregime

Copyright & Ownership

© 2022. Thieme. All rights reserved.
Die Zeitschrift *Nervenheilkunde* ist Eigentum
von Thieme.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 0722-1541

www.thieme.de

 **Schattauer**

COVID-19-Impfung bei Patienten mit Multipler Sklerose

Schutzwirkung ist offenbar abhängig vom MS-Therapieregime

Bei der Impfung von Menschen mit Multipler Sklerose (MS) gegen eine Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus ist zu beachten, dass der Antikörperspiegel auf Impfstoffe durch eine Behandlung mit bestimmten DMTs (Disease Modifying Therapies) reduziert sein kann. Bei Teriflunomid ist eine Beeinträchtigung des Antikörperspiegels nicht zu erwarten, wie eine prospektive beobachtende Kohortenstudie [1] belegt, berichtete Prof. Claudio Gobbi vom Neurozentrum der Südschweiz, Ospedale di Lugano/Schweiz.

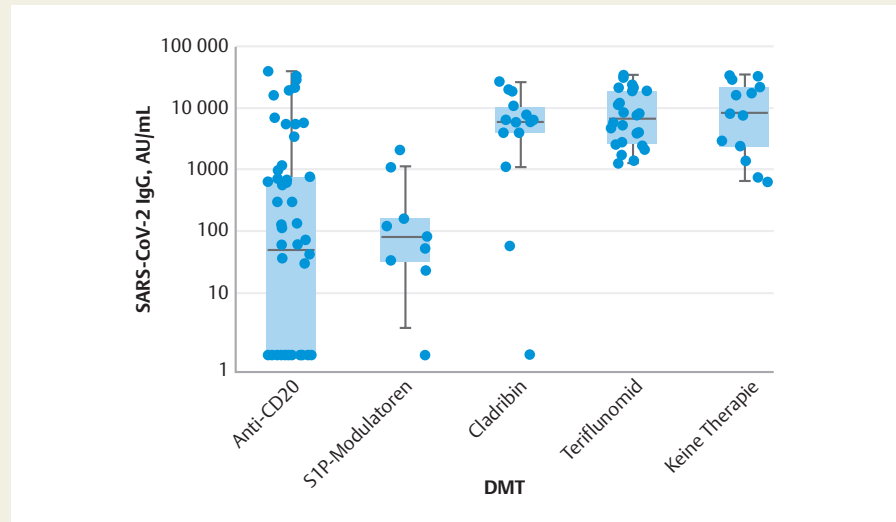
Die MS ist per se kein Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Infektion. Andererseits können Behinderungen, gravierende Grunderkrankungen sowie ein höheres Lebensalter wie auch die Behandlung mit bestimmten DMTs das Risiko eines schweren Verlaufs und des Auftretens von Komplikationen infolge der Infektion deutlich erhöhen [2].

Präventionsmaßnahmen hinsichtlich einer SARS-CoV-2-Infektion, wie beispielsweise eine Impfung, sind daher für Menschen mit einer Grunderkrankung wie einer MS von besonderer Bedeutung.

Hinweise auf unterschiedliche Immunreaktionen

Allerdings kann der Impfschutz bei der Vakzinierung unter einer Behandlung mit S1P-Modulatoren und Ocrelizumab eingeschränkt sein [1, 3]. Bei einer Impfung unter der Therapie mit Teriflunomid, Cladribin, Dimethylfumarat und Natalizumab ergab sich jedoch ein den gesunden Kontrollpersonen vergleichbarer Antikörperspiegel [1, 3].

Die Befunde werden laut Gobbi durch die Ergebnisse einer prospektiven beobachtenden Kohortenstudie bekräftigt [1]. An der aktuellen Erhebung haben 120 MS-Patienten über 18 Jahre teilgenommen, bei denen eine SARS-CoV-2-Impfung mit dem Impfstoff mRNA-1273 von Moderna oder dem Impfstoff BNT162b2 von Biontech/Pfizer geplant war und bei denen vor Therapiestudienbe-



► **Abb. 1** Unter der Behandlung mit Teriflunomid und Cladribin resultieren bei einer COVID-19-Impfung mit einem mRNA-Vakzin vergleichbare Antikörpertiter wie bei unbehandelten MS-Patienten (nach Daten aus [1]).

ginn keine Antikörper gegen das Virus nachweisbar waren, berichtete Prof. Chiara Zecca, Leiterin des MS- und Kopfweh-Zentrums Lugano. Die Patienten waren im Mittel 55 Jahre alt, rund 62 % der Studienteilnehmer waren Frauen.

Die Behandlung der MS erfolgte laut Zecca mit verschiedenen DMTs. Eingeschlossen wurden Patienten unter einer Anti-CD20-Antikörpertherapie mit Ocrelizumab, Rituximab oder Ofatumumab sowie Patienten unter einem S1P-Modulator wie Fingolimod und Ozanimod sowie Patienten unter Teriflunomid oder Cladribin. Als Kontrollgruppe fungierten Patienten mit MS ohne Therapie. Vor der Impfung sowie 4 Wochen danach erfolgte eine Bestimmung spezifischer Antikörper gegen SARS-CoV-2 aus dem Blut der Patienten. Die Quantifizierung von IgG gegen die SARS-CoV-2-Spike-Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD) erfolgte mit einem Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay. CD19⁺ und CD19⁺CD27⁺Memory B-Zellen wurden beim Zeitpunkt 0 mittels fluoreszenzaktivierter Zellsortierung gemessen.

Primärer Endpunkt der Studie war die humorale Reaktion auf die SARS-CoV-2-Impfstoffe gemessen an der Veränderung der spezifischen Antikörpertiter zwischen der Zeit vor

der Impfung und 4 Wochen nach Erhalt der zweiten Impfdosis, erklärte Zecca.

Hohe Antikörpertiter nach Impfung unter Teriflunomid

Es zeigten sich in der Studie unterschiedliche Antikörpertiter unter den einzelnen Therapieregimen. Bemerkenswert war nach Gobbi insbesondere ein hoher Antikörpertiter bei 100 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten unter Teriflunomid (Aubagio®). Auch unter Cladribin waren die Antikörpertiter – mit Ausnahme eines Patienten – adäquat hoch. „Die Höhe der Antikörpertiter war vergleichbar mit jenen bei Patienten ohne Therapie“, betonte Gobbi (► **Abb. 1**). „Wir haben parallel dazu gesehen, dass unter anderen Therapieoptionen wie einer Anti-CD20-Antikörpertherapie oder einem S1P-Modulator eine eingeschränkte Immunantwort resultiert“, ergänzte Zecca. Bei Patienten unter solchen Therapeutika sollte nach Abschluss der Covid-19-Impfung aus Sicht der Medizinerin daher unbedingt geprüft werden, ob die für eine Schutzwirkung erforderlichen Antikörpertiter erreicht wurden. Zecca abschließend: „Ist das nicht der Fall, sollte den Patienten rasch zu einer dritten Impfung geraten werden“.

Interview: Hohe Antikörpertiter bei COVID-19-Impfung unter Teriflunomid



Prof. Claudio Gobbi, Neurozentrum der Südschweiz, Ospedale di Lugano/Schweiz. Quelle: ©privat

Die Relevanz der Daten und die Konsequenzen, die sich aus der aktuellen Kohortenstudie bei Patienten mit MS, die gegen das SARS-CoV-2-Virus geimpft werden, unter unterschiedlichen Therapieregimen für den klinischen Alltag ergeben, erläuterte Prof. Claudio Gobbi vom Neurozentrum der Südschweiz, Ospedale di Lugano/Schweiz.

Herr Professor Gobbi, was ist das wichtigste Ergebnis der prospektiven Kohortenstudie?

Gobbi: Wir haben gesehen, dass es hinsichtlich der Immunantwort 2 Patientengruppen gibt, die sich in ihrer Immunantwort abhängig vom jeweiligen MS-Therapieregime unterscheiden. Bei einer Behandlung mit Teriflunomid und mit Cladribin ergab sich ein Antikörpertiter, der Patienten ohne MS-Therapie vergleichbar war. Praktisch alle Patienten unter Teriflunomid und Cladribin zeigten

dabei eine angemessene Immunantwort. Bei Studienteilnehmern unter einer Anti-CD20-Antikörperbehandlung wie auch solche unter einem S1P-Modulator zeigte sich jedoch zu meist ein unzureichender Antikörperspiegel. Die weiteren Datenanalysen haben ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit eines ausreichenden Antikörpertiters bei Patienten unter der Anti-CD20-Antikörper-Therapie umso höher ist, je länger die letzte Infusion zurückliegt.

Was bedeutet das konkret für die klinische Praxis?

Gobbi: Wenn Menschen nach der Schutzimpfung keine adäquaten Antikörpertiter ausbilden, könnte das ein Hinweis darauf sein, dass kein ausreichender Infektionsschutz erwirkt worden ist. Bei diesen Patienten sollte die Impfung nach Wiederherstellung des B-Lymphozytenantigen CD19 erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit für einen adäquaten Antikörperspiegel zu erhöhen.

Stehen die aktuellen Daten im Einklang mit den bisherigen Befunden?

Gobbi: Ja, es gibt Hinweise darauf, dass die Immunantwort auf eine COVID-19-Schutzimpfung bei Patienten, die eine Anti-CD20-Antikörperbehandlung oder eine Therapie mit einem S1P-Modulator erhalten, oftmals geschwächt ist. Unsere Daten haben diese Befunde bestätigt.

Welche Konsequenzen sind aus den aktuellen Befunden zu ziehen?

Gobbi: Als Konsequenz der Befunde ist zu fordern, dass bei Patienten mit MS nach der COVID-19-Impfung der Antikörpertiter zu

bestimmen ist. Das gilt insbesondere für Patienten unter einer Anti-CD20-Antikörpertherapie oder einer Behandlung mit einem S1P-Modulator. Erweist sich der Titer als nicht ausreichend, sollte eine dritte Impfung erfolgen. Patienten unter einer Anti-CD20-Antikörperbehandlung impfen wir vorwiegend erst, wenn sich wieder CD19-Zellen gebildet haben, da vorher offenbar ein hoher Antikörperspiegel nicht zu erreichen ist.

Werden Sie die Kohortenstudie fortsetzen?

Gobbi: Wir halten die Befunde für sehr relevant für die klinische Praxis und werden die Kohortenstudie entsprechend fortsetzen. Im Moment überblicken wir die Ergebnisse bis zu 4 Wochen nach der Impfung. Wir wollen nun untersuchen, wie sich die Situation nach 3, 6 und 12 Monaten entwickelt hat. Dabei interessiert uns beispielsweise, ob die Antikörpertiter jeweils hoch bleiben oder ob sie möglicherweise mit der Zeit je nach krankheitsmodifizierter Therapie absinken. Es ist außerdem wichtig zu sehen, ob tatsächlich durch die Impfung bei den jeweiligen Patientengruppen ein Schutz vor einem schweren Verlauf der Infektion oder sogar generell ein Schutz vor der Infektion erwirkt wird. Ferner möchten wir in einer Folgeuntersuchung klären, ob sich neben den geschilderten Befunden zur humoralen Immunantwort nach der COVID-19-Impfung auch Unterschiede hinsichtlich der zellulären Immunantwort bei den Patienten ergeben.

Das Interview führte Christine Vetter, Köln

Studiendaten zu allgemeinen Impfungen

Positive Impfantwort unter Teriflunomid

Werden Patienten unter einer Behandlung mit Teriflunomid geimpft, so ist in der Regel eine positive Immunantwort zu erwarten. Das belegen Studiendaten zur Influenza-Schutzimpfung wie auch zur Tollwut-Impfung.

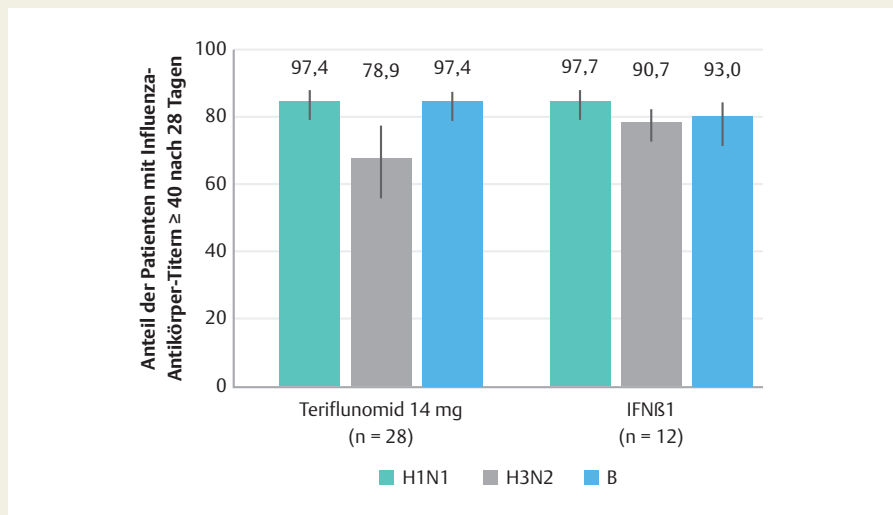
In einer multizentrischen multinationalen Studie wurde geprüft, inwieweit Patienten, die mindestens 6 Monate vor einer saisonalen Influenza-Schutzimpfung mit Teriflunomid oder Interferon beta-1 behandelt wurden, auf die Impfung reagieren. In der Studie erreichten in beiden Behandlungsgruppen mehr als 90% der Patienten nach der Impfung Antikörper-Titer von mindestens 40 für H1N1 und B-Erreger [4] (►Abb. 2). Die Immunantwort lag damit im Rahmen der Vorgaben der Europäischen Leitlinien für Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren.

Unter Teriflunomid wurde in einer Studie zur Tollwut-Impfung zudem eine adäquate Immunantwort auf Neoantigene dokumentiert. Dabei erreichten am Tag 31 und 38 alle Probanden in beiden Gruppen den Grenzwert für eine Seroprotektion von mindestens 0,5 IU/ml [4].

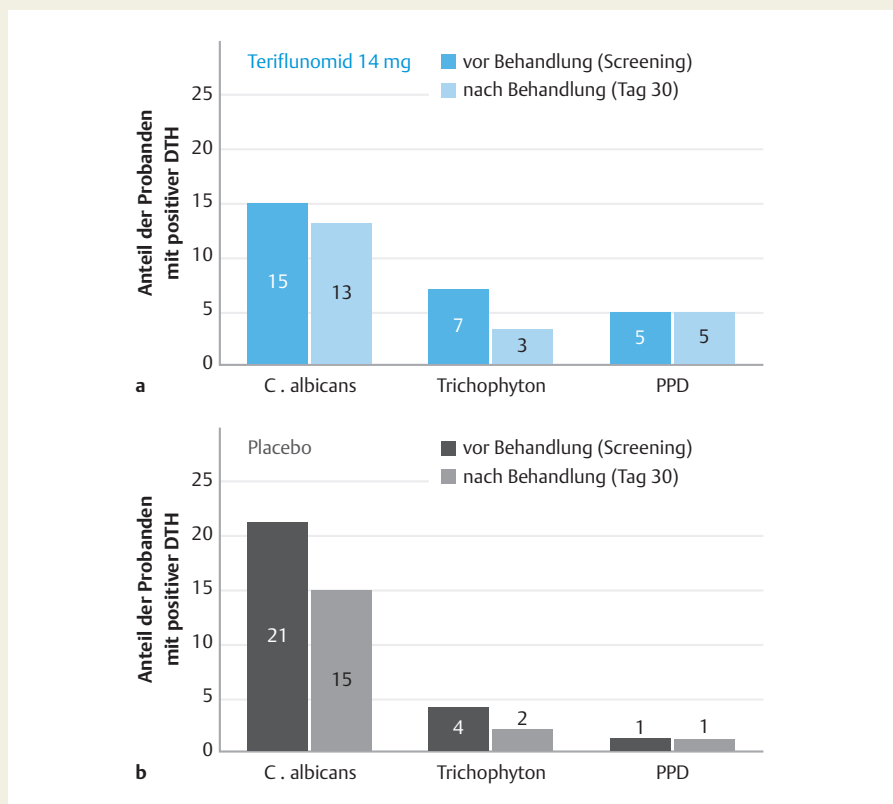
Auch die zelluläre, durch T-Zellen getriggerte Immunantwort auf Recall-Antigene bleibt unter der Behandlung mit Teriflunomid erhalten. Zwar gingen Studien zufolge sowohl unter Teriflunomid wie auch unter Placebo die Anzahl der Probanden mit positiver DTH (delayed type hypersensitivity, zellvermittelte verzögerte allergische Reaktion) auf *C. albicans* und *Trichophyton* leicht zurück, die Zahl der Probanden mit positiver DTH auf PPD (purified protein derivative) blieb jedoch in beiden Gruppen gleich [5] (►Abb. 3). Die Studien belegen, dass Teriflunomid weder die Reaktion auf Neoantigene noch die zelluläre Reaktion auf Recall-Antigene klinisch relevant beeinträchtigt.

Teriflunomid im Fokus

Teriflunomid (Aubagio®), ein Immunmodulator mit entzündungshemmenden Eigenschaften, hat sich als gut wirksame und sichere Therapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) etabliert.



►Abb. 2 Angemessene Immunantwort bei der saisonalen Gripeschutzimpfung unter Teriflunomid (nach Daten aus [4]).

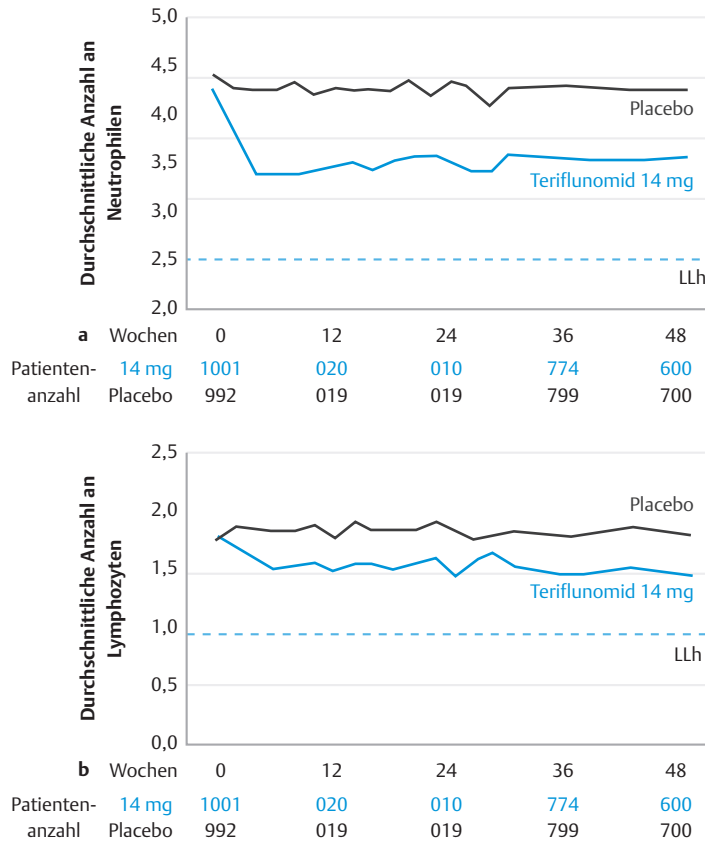


►Abb. 3 Die zelluläre Immunantwort auf Recall-Antigene wird unter Teriflunomid nicht beeinträchtigt (nach Daten aus [5]).

In klinischen Studien wie auch in Real-World-Studien wurden die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid umfassend dokumentiert.

Zwar sinken unter der Therapie die mittleren Lymphozyten- und Neutrophilenzahlen um 15% ab, es resultiert jedoch nur selten

eine klinisch relevante Lymphopenie. Vielmehr bleiben die Werte in aller Regel im Normbereich und es besteht kein erhöhtes Infektionsrisiko im Vergleich zu Placebo [6] (►Abb. 4). Die Infektionsraten sind in der Langzeitbehandlung bei Patienten mit und ohne Lymphopenie unter Teriflunomid vergleichbar [7].



► **Abb. 4** Die mittlere Zahl der Lymphozyten und Neutrophilen sinkt unter Teriflunomid nur um zirka 15 % und bleibt damit im Allgemeinen im Normbereich (nach Daten aus [14]).

Reduktion der Schubrate, Behinderungsprogression und Hirnatrophie

Anhand der gepoolten Ergebnisse aus Kern- und Extensionsstudien [8] wurde eine langfristig niedrige jährliche Schubrate unter Teriflunomid dokumentiert mit weiter abnehmender Schubhäufigkeit von 0,321 im Jahr 1 und 0,080 in Jahr 12. Die jährliche Schubrate war dabei in allen untersuchten Altersgruppen signifikant reduziert [9] und die Zahl der schubfreien Patienten nahm im Langzeitverlauf zu [8]. Teriflunomid bewirkt ferner eine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression, gemessen am EDSS (Expanded Disability Status Scale) [8]. Der Immunmodulator vermittelt eine signifikante Hemmung des bei der MS forcierten Rückgangs des Hirnvolumens gegenüber Placebo [10].

Aktuelle Erkenntnisse zum Wirkmechanismus

Zu erklären sind die positiven Effekte bei der RRMS durch den speziellen Wirkmechanismus, der dank aktueller Studien mittlerwei-

le besser verstanden wird [11]¹. Teriflunomid hemmt das Enzym Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH), das in der Mitochondrienmembran lokalisiert und mit der De-novo-Pyrimidinsynthese und der Atmungskette verbunden ist.

Die Wirkung von Teriflunomid ist dabei abhängig von der Aktivierung der T-Zellen, die in der Pathogenese der MS eine zentrale Rolle spielen. So haben vor allem autoreaktive T-Zellen einen erhöhten Energiebedarf und sind verstärkt auf die Energie (ATP) aus der oxidativen Phosphorylierung angewiesen. Sie reagieren damit empfindlich auf die DHODH-Inhibition. Es kommt dadurch unter der Gabe von Teriflunomid als Folge der selektiven Wirkung vor allem zu einer Hemmung der Proliferation von autoreaktiven Immunzellen.

¹ Die dargestellten Effekte sind In-vitro-Ergebnisse aus Experimenten mit Zelllinien. In-vitro-Resultate lassen sich nicht bedingungslos auf in vivo übertragen und ersetzen nicht randomisierte, kontrollierte Studien.

Konsistentes Sicherheitsprofil

Die Daten aus Langzeitstudien von mittlerweile über 13 Jahre bescheinigen Teriflunomid ein konsistentes Sicherheitsprofil ohne Auftreten neuer oder unerwarteter unerwünschter Ereignisse [12]. Unerwünschte Ereignisse waren zudem meist von milder bis moderater Ausprägung und bildeten sich im Allgemeinen unter der Therapie zurück². Sie führten nur selten zu einem Therapieabbruch [13]. Es wurde bislang kein Fall einer PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie) mit Teriflunomid in Zusammenhang gebracht. Dabei wurden inzwischen weltweit mehr als 100 000 Patienten mit Teriflunomid behandelt (Stand Januar 2019), was einer „Real-World“-Exposition von zirka 435 200 Patientenjahren entspricht [12].

Christine Vetter, Köln

Literatur

- [1] Disanto G et al. JAMA Neurol 2021; doi:10.1001/jamaneurol.2021.3609
- [2] Sormani MP et al. Ann Neurol 2021; 89: 780–789
- [3] Achiron A et al. J Neuroimmunol 2021; 361: 577746
- [4] Bar-Or A et al. Neurology 2013; 81: 552–558
- [5] Bar-Or A et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e70
- [6] Comi G et al. Mult Scler Relat Disord 2016; 5: 97–104
- [7] Comi G et al. Mult Scler 2020; 26: 1083–12
- [8] Freedman MS et al. Mult Scler J 2018; 24 (S2): 530–737, P1233
- [9] Oh J et al. Neurology 2019; 92 (15 Supplement), P2-047
- [10] Radue et al. Neurology 2015; 84: 784–793
- [11] Klotz L et al. Sci Transl Med 2019; 11: eaa05563
- [12] Miller AE. Neurodegener Dis Manag 2021; 11 (5): 387–409
- [13] Fachinformation Aubagio®, Stand Juli 2021
- [14] Comi G et al. Mult Scler 2014; 20: (S1) 67–284, P060

Publikationshinweis

Dieser Beitrag entstand mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis GmbH, Frankfurt am Main.

Quelle: Webcast „COVID-Impfung: Humorale Immunantwort unter verschiedenen MS-Therapien“ am 29. September 2021, Veranstalter Sanofi Genzyme, Frankfurt am Main

² Bei manchen Patienten kam es zu einer meist reversiblen verminderten Haardichte, die sich in 97,1 % der Fälle zurückbildete. Bei 1,3 % der Fälle kam es zu einem Behandlungsabbruch [13].

