

Presseinformation

Update Multiple Sklerose – neue Perspektiven in der Therapie

25. September 2015 – Eine neue Substanzklasse mit starker Wirksamkeit könnte schon bald das Repertoire an Arzneimitteln gegen die Multiple Sklerose (MS) ergänzen. Dies belegen erste Ergebnisse einer Studie mit mehr als 1800 Patienten, die demnächst im *New England Journal of Medicine* publiziert werden soll, berichtete Professor Heinz Wiendl von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie heute. „Zwar konnte das Fortschreiten der Behinderung in der Endpunktberechnung nicht eindeutig verlangsamt werden“, so der Direktor der Klinik für Allgemeine Neurologie am Universitätsklinikum Münster. „Die Schubrate war aber gegenüber der bewährten MS-Arznei Interferon- β -1a annähernd halbiert.“ Außerdem gab Heinz Wiendl heute auf dem Neurologenkongress in Düsseldorf einen Überblick über andere neue therapeutische Forschungsstrategien, darunter erste hoffnungsvolle Optionen bei der progredienten Form der MS. Angesichts der zahlreichen Fortschritte in den vergangenen Jahren ist der Neurologe optimistisch: „In zehn Jahren werden wir die Multiple Sklerose bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten kontrollieren und deren Leistungsfähigkeit erhalten können.“

Ein subtiler Eingriff in den Signalweg des Botenstoffes Interleukin-2 (IL-2) kann offenbar das Krankheitsgeschehen bei der Multiplen Sklerose positiv beeinflussen: Der humanisierte Antikörper Daclizumab erzielt solch eine Wirkung, indem er an die CD25-Untereinheit des hochaffinen IL2-Rezeptors bindet, und dort die Signalleitung durch das entzündungsfördernde Zytokin verhindert. Die T-Zellen wiederum sind ein wesentlicher Akteur bei jener Immunreaktion, die zu der für MS charakteristischen Zerstörung der Myelinscheiden im Nervensystem führt. „Mehrere Studien, die die Wirksamkeit dieses Prinzips belegen, wurden nun bereits veröffentlicht“, erinnert Wiendl. Jetzt steht die bislang größte Untersuchung zu Daclizumab unmittelbar vor der Veröffentlichung.

Signalweg von Interleukin-2 im Visier

Dabei wurde eine spezielle, biotechnologisch leicht veränderte Form jenes Antikörpers eingesetzt, der bisher häufig gegen die Organabstoßung bei Nierentransplantationen zum Einsatz kam. Als hochkonzentrierte Flüssigkeit wurde „Daclizumab HYP“ einmal monatlich für bis zu 144 Wochen unter die Haut gespritzt und mit wöchentlichen intramuskulären Injektionen von Interferon- β -1a verglichen, so Wiendl, der zusammen mit Neurologen aus 28 Ländern an der Studie beteiligt und im Steering Committee der Studie war.

Beim primären Endpunkt der Studie, der jährlichen Schubrate, war das neue Präparat mit einem Durchschnittswert von 0,22 deutlich überlegen (IF- β -1a: 0,39), ebenso bei der Zahl neuer oder vergrößerter Läsionen des Gehirns in der T2-gewichteten Kernspintomografie nach 96 Wochen (4,3 vs. 9,4). In weiteren sekundären Studienparametern wie der Krankheitsprogression, dem Anteil schubfreier Patienten oder dem Anteil von Patienten mit einer deutlichen Verschlechterung war Daclizumab zwar jeweils nominell besser als IF- β -1a, jedoch waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant.

Während die Häufigkeit von Nebenwirkungen insgesamt in beiden Gruppen fast gleich war, erwies sich Daclizumab als weniger gut verträglich: In dieser Gruppe gab es 14 Prozent Studienabbrecher, gegenüber 9 Prozent unter If- β -1a. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 15 Prozent der Patienten festgestellt, die Daclizumab bekommen hatten, gegenüber 10 Prozent in der Gruppe mit IF- β -1a. Schwere Infektionen waren mit vier Prozent unter Daclizumab doppelt so häufig wie unter IF- β -1a.

Das Dilemma: Wirksamkeit gegen Verträglichkeit

„Die Wirksamkeit ist sicherlich gut, allerdings gibt es ein paar unerwünschte Nebenwirkungen, die auftreten können, wie z.B. Hautausschläge“, erläutert Wiendl. Die Balance zwischen Wirksamkeit und Risiko unerwünschter Nebenwirkungen ist ein wesentliches Thema in der MS-Therapie. Die Verfügbarkeit von sehr wirksamen Präparaten muss gegen das Risiko abgewogen werden. Zunehmend seien daher Behandlungsstrategien gefragt, welche die individuelle Situation und den Betroffenheitsgrad der Patienten berücksichtigen, so Wiendl. „Je nach Schwere des Verlaufs könnten entweder bewährte Substanzen mit guter Verträglichkeit zum Einsatz kommen oder – in schwereren Fällen – auch die stärker wirksamen neuen Arzneien, deren potenzielle Nebenwirkungen dann allerdings intensiver überwacht werden müssen.“

So wird der ebenfalls stark wirksame Antikörper Natalizumab seit längerem eingesetzt, wenn z.B. die etablierten Arzneien wie β -Interferon oder Glatirameracetat nicht geholfen haben oder die Erkrankung von Beginn an hochaktiv ist. Gleichzeitig erhöht Natalizumab aber die Empfänglichkeit für den Ausbruch einer lebensbedrohlichen virusassoziierten Krankheit, der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Überwachungsmaßnahmen könnten dieses Risiko jedoch senken, wie eine Studie schon im Vorjahr ergab, bei der US-Forscher einen klaren Zusammenhang zwischen der Präsenz von Antikörpern gegen das JC-Virus und der PML-Wahrscheinlichkeit demonstriert hatten. Auch ein Test, der bereits an der Universitätsklinik Münster verfügbar ist, soll dieses Risiko vermindern: Er testet auf das Molekül L-Selektin (CD62L), von dem man weiß, dass die Abwesenheit auf Helferzellen mit einem höheren Risiko für PML korreliert. „Beide Tests ließen sich kombinieren, die Sicherheit der Anwendung damit weiter erhöhen“, so Wiendl.

Neue Substanzen in der Pipeline

Eine Erweiterung des Therapiespektrums verspricht der Neurologe sich auch von dem Antikörper Ocrelizumab, für den der Hersteller erst kürzlich positive Daten verkündet hat. In zwei bislang allerdings noch unveröffentlichten Studien mit zusammen annähernd 1700 Patienten hat Ocrelizumab demnach sowohl die jährliche Schubrate als auch die Zahl neuer Läsionen stärker reduziert als IF- β -1a. Das Präparat ist gegen spezifische B-Zellen gerichtet, die an der Oberfläche den Rezeptor CD20 tragen. Neben den CD25-positiven T-Zellen, die von Daclizumab reguliert werden, gelten auch die CD20-positiven B-Zellen als wichtige Akteure bei der fehlgeleiteten Immunreaktion gegen das Nervensystem.

Myelinreparatur

Selbst die Reparatur bereits vorhandener Schäden scheint nicht völlig unmöglich. So wurde auf der diesjährigen Jahrestagung der US-Neurologen erstmals eine Studie vorgestellt, die starke Hinweise

auf eine pharmakologisch induzierte Erneuerung der Myelinscheide erbrachte: Der humanisierte Antikörper anti-LINGO-1 oder ein Placebo war dabei 82 Patienten mit einer Neuromyelitis optica verabreicht worden, einer entzündlichen Autoimmunerkrankung des Nervensystems, die den Sehnerv angreift. Die Leitungsgeschwindigkeit von Nervenreizen im Vergleich zum nicht betroffenen Auge hatte sich in dieser Studie nach sechs Injektionen mit dem Antikörper eindeutig schneller erholt als mit der Placebo-Behandlung. Inwieweit das auch für länger existierende Schäden gelten kann (anders als bei der akuten Optikusneuritis), werden gegenwärtig durchgeführte weitere Studien zeigen.

Hoffnungsschimmer bei der primär progredienten Form der MS

Rege Forschungsaktivität, aber noch keinen Durchbruch gibt es bei der primär progredienten MS (PPMS) zu vermelden. Noch immer stehen keine spezifischen Medikamente für diese Form des Leidens zu Verfügung, von der etwa 10 Prozent der Patienten betroffen sind. Eine große Studie der Phase III mit dem S1P-Modulator Fingolimod, zugelassen für die schubförmige MS, erbrachte allerdings keine Besserung gegenüber Placebo, wie der Hersteller Ende 2014 bekannt gab. „Die negativen Ergebnisse sind bei der sehr gut gemachten und groß angelegten Studie relativ eindeutig und geben Anlass, die pathogenetischen Hypothesen der PPMS zu überdenken“, so Wiendl. Gute Nachrichten gab es dagegen von der Jahrestagung der US-Neurologen im April dieses Jahres: Hier wurde von einer französischen Studie mit 154 Patienten berichtet. Mit hohen Dosierungen des wasserlöslichen Vitamins Biotin konnte dort bei einigen Teilnehmern das Ausmaß der Behinderung nach neun und nach zwölf Monaten verringert werden.

Als Verringerung wurde dabei eine Reduktion auf der Skala EDSS von Ausgangswerten bis 5,5 um mindestens einen Punkt definiert, bei schwereren Behinderungen (EDSS 6 und größer) galt auch eine Reduktion um 0,5 Punkte als Verbesserung. Diese Schwelle erreichten nun 13 Prozent der Patienten unter Biotin, aber kein Einziger unter Placebo. „Das ist ein erster Hoffnungsschimmer für die Behandlung progredienter Formen der MS, der allerdings in größeren Studien bestätigt werden muss“, so Wiendl.

Quellen

DECIDE-Studie/Pressemitteilung von Biogen Idec and AbbVie vom 16. Juni 2014

Kappos, L et al. (2015) Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* *in press*

Plavina T et al. (2014) Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 76(6): 802–12.

OPERA-I- und OPERA-II-Studie/Pressemitteilung von Roche vom 30. Juni 2015

Cadavid C et al. (2015) Evidence of Remyelination with the anti-LINGO-1 Monoclonal Antibody BIIB033 after Acute Optic Neuritis, AAN

INFORMS-Studie/Pressemitteilung von Novartis vom 1. Dezember 2014

Tourbah A et al. (2015) Effect of MD1003 (high-dose biotin) in progressive multiple sclerosis: Results of a pivotal phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. AAN

Fachlicher Kontakt bei Rückfragen

Prof. Dr. Heinz Wiendl

Direktor der Klinik für Allgemeine Neurologie
Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
Westturm, Ebene 05, 48149 Münster
Tel: +49 (0) 251 8346811
Fax: +49 (0) 251 8348199
E-Mail: heinz.wiendl@ukmuenster.de

Weitere Informationen

Kompetenznetz Multiple Sklerose: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Pressestelle der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Tel.: +49 (0) 89 46148622, Fax: +49 (0) 89 46148625, E-Mail: presse@dgn.org
Pressesprecher: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)

sieht sich als neurologische Fachgesellschaft in der gesellschaftlichen Verantwortung, mit ihren rund 8000 Mitgliedern die neurologische Krankenversorgung in Deutschland zu sichern. Dafür fördert die DGN Wissenschaft und Forschung sowie Lehre, Fort- und Weiterbildung in der Neurologie. Sie beteiligt sich an der gesundheitspolitischen Diskussion. Die DGN wurde im Jahr 1907 in Dresden gegründet. Sitz der Geschäftsstelle ist Berlin.

www.dgn.org

1. Vorsitzender: Prof. Dr. med. Ralf Gold
 2. Vorsitzender: Prof. Dr. med. Martin Grond
 3. Vorsitzender: Prof. Dr. med. Gereon R. Fink
- Geschäftsführer: Dr. rer. nat. Thomas Thiekötter

Geschäftsstelle

Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin, Tel.: +49 (0) 30 531437930, E-Mail: info@dgn.org