

Therapie der Multiplen Sklerose 2007

V. Limmroth, S. Kuckert, B. Elias, U. Liebetrau

Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum Köln-Merheim

Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat sich die Therapie der MS sowie ihrer Sonderformen sowohl durch das bessere Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie und die Ergebnisse großer Therapiestudien als auch durch die Verfügbarkeit neuer Substanzen grundlegend gewandelt. Neben der akuten Schubbehandlung stehen die immunmodulatorische Dauerbehandlung bei Patienten mit schubförmig verlaufender MS, die immunsuppressive und chemotherapeutische Behandlung bei Patienten mit sekundär-progredienter MS und Spezialbehandlungen wie Plasmapherese für Sonderformen der MS zur Verfügung. Mit der jüngsten Zulassung von Natalizumab, einem monoklonalen Antikörper gegen Adhäsionsmoleküle, wird das therapeutische Repertoire insbesondere für Patienten mit hoher Erkrankungsaktivität erweitert. Darüber hinaus werden diverse Substanzen mit zum Teil neuen Wirkmechanismen in großen Zulassungsstudien evaluiert oder stehen kurz vor der Zulassung. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die gegenwärtigen therapeutischen Konzepte und bespricht die jüngsten Entwicklungen in der Behandlung der Multiplen Sklerose.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Therapie, Interferone, monoklonale Antikörper

Multiple sclerosis therapy 2007

V. Limmroth, S. Kuckert, B. Elias, U. Liebetrau

Abstract

Within the last years therapeutical concepts of MS and its forms underwent significant changes due to an improved understanding of underlying pathophysiological mechanisms and results of large clinical trials, but also because several new drugs became available. For the treatment of acute relapses steroid-pulse-therapy is established. In addition, for patients with the relapsing remitting form of MS immunomodulatory drugs and for patients with secondary progressive MS immunosuppressive agents are recommended. For subgroups of MS patients special treatment procedures such as plasmapheresis may be indicated. The recent approval of natalizumab (Tysabri), a monoclonal antibody against adhesion molecules, further enriches the therapeutical repertoire for MS patients with a high disease activity. Moreover, several new drugs, partly with completely new mechanisms of action, are under evaluation or are about to be approved. This review will focus on current treatment concepts and highlight recent developments in the therapy of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, therapy, interferons, monoclonal antibodies

© Hippocampus Verlag 2006

Einführung

Die Therapie der MS hat sich in den letzten Jahren bereits stark verändert und steht unmittelbar vor einem weiteren tiefgreifenden Wandel. Die Schubtherapie wurde standardisiert und erlaubt nun auch eine augmentierte Therapie im Falle einer fehlenden therapeutischen Antwort. Für die Dauerbehandlung hat sich eine Therapie mit Immunmodulatoren etabliert. Mehrere Studien konnten hier überzeugend belegen, dass Patienten insbesondere dann von einer frühen Therapie profitieren, wenn sie bereits zu Beginn unter einer hohen Läsionslast leiden. Deutlich wurde aber auch, dass eine immunmodulatorische Therapie bei der sekundär-progredienten Verlaufsform weniger gut bis

gar nicht anspricht, wenn der Patient keine Schübe mehr aufweist. Bewährt hat sich bei der sekundär-progredienten Verlaufsform die Eskalationstherapie mit Mitoxantron, das nach einer zwischenzeitlichen Reduktion der kumulativen Dosis auf 100 mg/qm KÖ jetzt wieder bis 140 mg/qm KÖ eingesetzt werden darf. Mit der Einführung monoklonaler Antikörper in die Therapie der MS bricht nun eine neue Ära an. Insbesondere Natalizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen Adhäsionsmoleküle, zeigte in den Phase-III-Studien überzeugende Ergebnisse. Weitere monoklonale Antikörper, die möglicherweise auch bei Patienten mit sekundär-chronisch-progredientem, möglicherweise auch primär-progredientem Verlauf eingesetzt werden können, werden derzeit in klinischen Studien untersucht. Darüber

hinaus sind mehrere orale Substanzen mit innovativen Wirkmechanismen in der Entwicklung oder bereits in klinischen Studien und könnten in zwei bis drei Jahren auf dem Markt sein.

Schubbehandlung der MS mit Glukokortikoiden

Glukokortikoide sind seit den 50er Jahren zur Therapie akuter Schübe etabliert. Die ersten Behandlungen und Studien wurden mit ACTH bereits Ende der 40er Jahre durchgeführt und belegten einen positiven Effekt auf die Schubdauer und -rückbildung [15, 27]. ACTH wurde später, nachdem Studien mit intravenösen Steroiden eine Wirksamkeit bewiesen hatten, hierdurch als Standardbehandlung abgelöst. Gegenüber der ACTH-Kur zeichnet sich die Glukokortikoidbehandlung durch einen verlässlicheren Wirkungseintritt und geringere Nebenwirkungen aus. Mehrere Studien haben die Wirksamkeit der Steroide gegenüber Placebo gesichert, wobei sowohl Schubdauer als auch Schubintensität gemindert werden [2, 3, 20]. Es mehren sich ferner die Hinweise, dass regelmäßige Kortisonstoßtherapien (= 2–4/Jahr) darüber hinaus einen prophylaktischen Effekt haben könnten [32]. Die regelmäßige Gabe von Kortisonstößen wird daher von einigen Kliniken und Praxen bereits praktiziert, ist allerdings noch nicht in die therapeutischen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) aufgenommen worden.

Dauer und Dosierung der Schubbehandlung waren nur in wenigen Studien einheitlich, so dass zu diesen wichtigen Aspekten leider nur wenige vergleichbare Daten zur Verfügung stehen. Studien, die Fragen wie die Bestimmung der optimalen Dosierung bzw. eines sinnvollen Wiederholungsintervalls oder den Nutzens eines oralen Ausschleichens untersuchen, liegen nur vereinzelt oder gar nicht vor. Das derzeit übliche intravenöse Therapieschema stützt sich auf mehrere placebokontrollierte Studien in der Schubbehandlung und eine Studie zur Therapie der Optikusneuritis [3], die eine Überlegenheit der intravenösen Therapie zeigen konnte. In der Studie zur Therapie der Retrobulbärneuritis schien in der Gruppe der hochdosiert i. v. behandelten Patienten sogar eine verringerte Rate hinsichtlich des Übergangs in eine klinisch-manifeste MS vorzuliegen. Im Gegensatz zur Dosis ist die Applikationsform nach einer englischen und einer dänischen Studie [1, 30] möglicherweise nicht entscheidend. Patienten, die mit 500 mg Methylprednisolon über fünf Tage entweder i. v. oder oral behandelt wurden, hatten danach den gleichen Therapiebenefit. Allerdings erscheint die orale Vergabe dieser Dosis mit deutlicheren Nebenwirkungen behaftet. Mit der Tendenz zu immer höheren Dosierungen verliert diese Frage allerdings an Bedeutung.

Aufgrund der guten Verträglichkeit wird heute standardisiert hochdosiert-intravenös behandelt. Klassische Nebenwirkungen der oralen Langzeitsteroidtherapie (Diabetes, Osteoporose, Magenulzera, Katarakte etc.) werden unter diesem Therapieschema nicht beobachtet. Methylprednisolon ist wegen der gegenüber fluoridierten Steroiden oder

ACTH geringeren Nebenwirkungen (z. B. Cushingoid, schlechtere Steuerbarkeit, Steroidmyopathie) zu bevorzugen. Akutnebenwirkungen können Insomnie, Unruhe, Flush, Verschwommensehen und sehr selten Krampfanfälle, Psychosen und Thrombosen sein.

Indikation der Glukokortikoidtherapie

Üblicherweise werden nur die Retrobulbärneuritis, motorische, zerebelläre, spinale oder schwere vegetative Ausfälle mit Steroiden behandelt. Über die Indikation bei rein sensiblen Ausfällen besteht Uneinigkeit. Unter der Vorstellung, dass auch diese Symptome Zeichen der Krankheitsaktivität sind, ist nach Auffassung der Autoren auch in diesen Fällen eine Steroidbehandlung empfehlenswert, insbesondere wenn die letzte Steroidstoßtherapie länger als 6–12 Monate zurückliegt. Bei chronisch-progredient erkrankten Patienten ist die Datenlage weniger einheitlich, in zwei Studien war eine klare Wirkung zu erkennen, eine italienische Studie [6, 11] konnte allerdings einen statistisch signifikanten Effekt nach drei Monaten nachweisen. Eine niedrig dosierte orale Dauertherapie ist nicht wirksam und sehr nebenwirkungsträchtig. Dementsprechend erscheint bei progredientem Verlauf ein Versuch mit (wiederholter) i. v. Therapie gerechtfertigt, bevor aggressivere Therapien (Mitoxantron, Zyklophosphamid) begonnen werden. Bis zu vier Steroidstoßtherapien pro Jahr können als sicher und nebenwirkungsarm gelten [32]. Bei älteren Patienten und Patienten mit längerem Krankheitsverlauf empfiehlt sich eine Knochendichtemessung, um die Dynamik des Knochenstoffwechsels besser einschätzen zu können.

Praktische Therapieempfehlung

Etabliert hat sich die in Anlehnung an die Therapie des Lupus erythematodes eingeführte »Methylprednisolon-Puls-Therapie« (MPPT). Diese entspricht inzwischen auch den Empfehlungen und Therapieleitlinien der einschlägigen Fachgesellschaften im deutschsprachigen wie angelsächsischen Raum und den Leitlinien der DGN [9].

| Zeitraum | Dosis |
|--|--|
| Tag 1 – 5 | 1.000 mg Methylprednisolon i. v. in 250 ml NaCl als Kurzinfusion |
| Falls keine oder nur geringe Besserung orales Ausschleichen | |
| Tag 6 und 7 | 80 mg Methylprednisolon (z. B. Urbason®) oral |
| Tag 8 und 9 | 60 mg |
| Tag 10 und 11 | 40 mg |
| Tag 12 und 13 | 20 mg, dann absetzen |

Tab. 1: Methylprednisolon-Puls-Therapie (MPPT)

Folgende Vorsichtsmaßnahmen sollen beachtet werden:

- Gabe als morgendliche Kurzinfusion über 60 Minuten, Erstgabe unter ärztlicher Überwachung. Die Therapie kann grundsätzlich auch ambulant erfolgen.

- Bei Infektzeichen (Fieber, Leukozytose, BSG/CRP-Erhöhung) Klärung der Ursache (Rö-Thorax, Harn-Status) und ggf. antibiotische Behandlung, ggf. Aussetzen der Kortikoid-Therapie
- H₂-Blocker oder Protonenpumpenhemmer von Tag 1–15 mit z. B. Ranitidin, Famotidin oder Omeprazol, bei Ulkusverdacht zuvor Gastroskopie, bei Ulkus strenge Indikationsstellung, ggf. keine Steroidtherapie bis zum Abheilen
- Bei Thromboserisiko, Bewegungsmangel, starkem Übergewicht Low-dose Heparin s. c.
- Orale Kaliumsubstitution als Begleittherapie
- Bei Schlaflosigkeit Benzodiazepin-Schlafmittel, bei akuten Psychosen psychiatrische Mitbetreuung
- Überwachung von Blutdruck, Blutzucker und Elektrolyten (insb. K⁺), bei Glaukompatienten Augeninnendruckkontrolle
- Bei Patienten mit Diabetes ausschließlich stationäre Durchführung des Kortisonstoßes

Augmentierte Hochdosis – Schubtherapie

Bei Patienten mit foudroyanten Verläufen und schweren, auch spinalen Schüben sowie bei Patienten, die nach einer konventionellen Stoßtherapie eine rasche Wiederverschlechterung zeigen, ist eine noch höher dosierte Steroidtherapie mit 2.000 mg MP/die über fünf Tage möglich. Sofern aus den wenigen Studien ersichtlich, die mit dieser »Hochdosis-Therapie« durchgeführt worden sind, ist die Verträglichkeit unter den oben angegebenen Sicherheitskautele ausreichend gut und zeigt keine signifikanten Unterschiede zu den herkömmlichen Dosierungen mit 500 oder 1.000 mg. Eine erneute Stoßtherapie mit 2.000 mg/die über fünf Tage wird inzwischen in Fällen der unzureichenden Symptomrückbildung auch durch die MS-Therapie-Konsensus-Gruppe und die Leitlinien der DGN empfohlen [9, 21, 22].

Immunmodulatorische Dauertherapie

In den letzten 13 Jahren hat sich die immunmodulatorische Dauerbehandlung bei Patienten mit schubförmiger MS als Mittel der ersten Wahl durchgesetzt. Immunsuppressiva wie Azathioprin wurden bei schlechterer Studienlage Mittel der zweiten Wahl, Immunglobuline bei fehlender Zulassung und knapper Datenlage Mittel der dritten Wahl. Mehrere Phase-III-Studien konnten die klinische Wirksamkeit der Immunmodulatoren belegen und sowohl die Reduktion der Schubhäufigkeit als auch die Reduktion der Behinderungsprogression zeigen. Darüber hinaus konnten mehrere Studien zur Frühtherapie (CHAMPS [14], ETOMS [7], BENEFIT [16]) klar belegen, dass auch nach dem ersten Ereignis oder Schub die Gabe eines Immunmodulators den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst. Die Frühbehandlung (nach dem ersten Ereignis) hat daher auch Eingang in die Empfehlungen der Fachgesellschaften und die Leitlinien der DGN gefunden. Ob dennoch jeder Patient sofort dog-

matisch auf eine Dauerbehandlung gesetzt werden muss, wird weiter diskutiert. Hier zeigt sich ein Trend, die Indikation der Frühbehandlung nicht grundsätzlich zu stellen, sondern sich auch an klinischen Kriterien und der kernspintomographischen Läsionslast zu orientieren [18].

Immunmodulatorische Substanzen

Vier immunmodulatorische Substanzen kämpfen um die Gunst von Patienten und verschreibenden Ärzten: Drei Interferon beta-Präparate mit vier Dosierungen (IFN β-1a, Avonex® und Rebif® 22 und 44 sowie IFN β-1b, Betaferon®) und Glatirameracetat (Copaxone®), ein Peptid aus vier Aminosäuren. Hauptunterschiede zwischen den Präparaten sind die Injektionsarten und Injektionsfrequenzen sowie das Nebenwirkungsspektrum. Echte prospektive verblindete Vergleichsstudien, die alle vier Substanzen miteinander verglichen hätten, existieren nicht. Insgesamt stehen aber für die Interferon-Präparate ca. 15 einzelne Vergleichsstudien zur Verfügung, die insgesamt eher für eine vergleichbare klinische Wirksamkeit sprechen [19]. Vereinfacht kann festgehalten werden, dass diese Immunmodulatoren die Schubrate und Progression der Erkrankung um ca. 30–40% reduzieren, in Einzelfällen auch mehr oder weniger. Ob höhere Dosierungen tatsächlich eine höhere Wirksamkeit entfalten, bleibt Gegenstand heftiger Diskussionen. Während einige Studien mit hoher Dosierung bessere Ergebnisse zeigen [24], zeigen andere Studien keine Unterschiede zwischen niedrigen und hohen bzw. niedrigen und regulären Dosierungen [17].

Wirksamkeit in fortgeschrittenen Abschnitten der Erkrankung

Je weiter die Erkrankung fortschreitet, desto weniger wirksam sind die immunmodulatorischen Substanzen. Interferone wie Glatirameracetat (auch Immunglobuline) sind in den letzten Jahren bei Patienten mit sekundär-chronisch-progredienten Verläufen getestet worden, wobei die primären Zielparameter – anders als bei den Studien mit Patienten, die unter einem rein schubförmigen Verlauf litten – nur noch knapp oder gar nicht mehr erreicht wurden. Auch wenn einzelne Präparate die Zulassung für die Behandlung der sekundär-chronisch-progredienten Verlaufsform haben, muss kritisch davon ausgegangen werden, dass nur die Patienten davon profitieren, die neben ihrem chronisch-progredienten Verlauf auch noch Schübe haben.

Neutralisierende Antikörper

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Entwicklung neutralisierender Antikörper. Wie grundsätzlich bei Proteinen, die als Therapeutika eingesetzt werden (Insulin, Erythropoetin, Alpha-Interferone), können sich auch gegen Beta-Interferone, möglicherweise auch gegen Glatirameracetat (= Peptid, kein Protein) neutralisierende Antikörper (NAB) bilden, die die klinische Wirksamkeit deutlich reduzieren oder auch aufheben. Die Prävalenz dieser NAB wird durch

die Immunogenität des Präparates bestimmt und ist zwischen Präparaten durchaus unterschiedlich: Die höchste Rate an NAB weist Interferon beta-1b (Betaferon®) auf [13], worunter es bei bis zu 40% der Patienten innerhalb der ersten beiden Therapiejahre zur Bildung von NAB kommt (Rebif® 14–20%, Avonex® 3–9%). Während die NAB-Testung in Deutschland noch in den Kinderschuhen steckt, ist in Ländern wie Dänemark die regelmäßige Testung Pflicht – mit der Konsequenz, Präparate, gegen die NAB entwickelt wurden, abzusetzen und ggf. umzusetzen. Hier besteht in Deutschland weiterer Handlungsbedarf, um eine flächendeckende NAB-Testung zu gewährleisten.

Langzeitverträglichkeit

Inzwischen liegen vereinzelt Daten von Patienten vor, die bis zu 16 Jahre mit immunmodulatorischen Substanzen behandelt worden sind. Hier zeigt sich bisher eine gute Langzeitverträglichkeit ohne Auftreten von Langzeitnebenwirkungen, insbesondere keine erhöhte Neoplasierate.

Immunsuppressiva

Ältere Substanzen wie Azathioprin sind inzwischen Mittel der zweiten Wahl in der Therapie der schubförmigen Verlaufsform. Derzeit bleibt Azathioprin (noch) die einzige zugelassene orale Substanz zur Dauerbehandlung der MS. Direkte Vergleichsstudien mit den etablierten Immunmodulatoren stehen nicht zur Verfügung. Die Zulassung von Azathioprin in der Behandlung der MS erfolgte rückwirkend aufgrund älterer Studien, die allerdings nicht nach den Kriterien eines modernen Studiendesigns durchgeführt worden sind. Die möglichen Langzeitnebenwirkungen der Immunsuppressiva werden nach wie vor kontrovers diskutiert. Eine erhöhte Neoplasierate konnte in mehreren Studien bei hohen kumulativen Dosen gezeigt werden. Eine Therapie mit Azathioprin sollte – nach bisheriger Datenlage – daher nicht länger als 10–12 Jahre erfolgen [26].

Immunglobuline

Intravenöse Immunglobuline (ivIG) konnten in mehreren kleineren Studien und einer größeren Studie erfolgreich in der Behandlung der schubförmigen Verlaufsform der MS getestet werden [10]. Im Vergleich zu den Interferonen und Glatirameracetat ist die Datenlage jedoch schlechter. Die Zulassung für die Indikation ist von keiner Seite in Deutschland je für die ivIG beantragt worden, so dass es sich hier weiterhin um einen »off-label-use« handelt und die Behandlung von den Kassen nicht erstattet wird. Einzige Ausnahme bleibt in diesem Zusammenhang die Behandlung von schwangeren Patientinnen mit hoher Schubrate während der Schwangerschaft oder auch der postpartalen Behandlung. Hier haben einige Sozialgerichtsurteile dazu geführt, dass in Ermangelung anderer Therapiealternativen die Kassen zur Erstattung gezwungen werden können (vom Autor selber mehrfach praktiziert).

Eskalationstherapien mit Chemotherapeutika

Chemotherapeutika wie Zyklophosphamid und Mitoxantron werden bereits seit gut 20 Jahren in der Behandlung der MS eingesetzt. Auch hier mangelt es an adäquaten zeitgemäßen Studien, auch wenn an der Wirksamkeit der Substanzen nicht gezweifelt wird. Mitoxantron hat in einer großen Multicenter-Studie [12] seine klinische Wirksamkeit in der Behandlung der sekundär-chronisch-progredienten MS mit einer Dosierung von 12 mg/qm KÖ alle drei Monate belegen können und ist für diese Indikation in Deutschland mit der Auflage zugelassen worden, diese Daten in einer weiteren Studie zu replizieren. Diese Studie (MIMS-II) wird derzeit als große Multicenter-Studie an mehreren deutschen Zentren durchgeführt. Dabei werden mehrere Dosierungen (5 mg, 8 mg und 12 mg/qm KÖ) ohne Placebogruppe gegeneinander getestet. Mitoxantron wird bei sachgerechter antiemetischer Komedikation ausgesprochen gut vertragen, birgt bei hochdosierter Anwendung allerdings die Gefahr von Myokardschäden in sich. Regelmäßige Herzechuntersuchungen zur Ermittlung der Ejektionsfraktion sind daher notwendig. Im April 2005 hatte das BfArM die zulässige kumulative Gesamtdosis für MS-Patienten zunächst von 140 mg/qm KÖ auf 100 mg/qm KÖ reduziert, im Juni 2006 jedoch wieder auf 140 mg/qm KÖ ausgedehnt, so dass die mögliche Therapiedauer zwar eingeschränkt ist, insgesamt jedoch mehrere Jahre therapiert werden kann. Einzelne Autoren schlagen daher vor, die Dosis nach Stabilisierung bzw. nach einem Jahr zu reduzieren. Auch das Konzept, eine Mitoxantron-Behandlung nur für ein Jahr zur Stabilisierung durchzuführen, wird inzwischen diskutiert.

Plasmapherese

Die Plasmapherese ist ein bei verschiedenen immunologischen Erkrankungen gut etabliertes Verfahren. Das Grundprinzip besteht darin, möglichst viele Proteine (insbesondere Immunkomplexe) aus dem System zu entfernen und mit »unbelastetem« Humanalbumin wieder aufzusättigen. Bei anderen neuroimmunologischen Erkrankungen wie dem Guillain-Barré-Syndrom ist die Plasmapherese die einzige therapeutische Option, wenn Immunglobuline nicht greifen. Mehrere Studien konnten in der Vergangenheit den therapeutischen Nutzen der Plasmapherese bei Patienten mit MS zeigen. In der letzten Zeit mehren sich die Hinweise, dass insbesondere die Patienten profitieren, die unter einer starken B-Zell-Reaktion leiden. Für die MS und die ihr verwandten Formen heißt das, dass insbesondere Patienten mit einer Neuromyelitis optica von der Plasmapherese zu profitieren scheinen [29].

Im neuesten Update des Schemas zur immunmodulatorischen Stufentherapie der MSTKG vom September 2006 wird die Plasmapherese als Ergänzung zum Kortikosteroidpuls bei schweren, steroidresistenten Schüben empfohlen.

Monoklonale Antikörper (MAK) gegen Adhäsionsmoleküle, B-Zellen und IL-2 Rezeptoren

Ein innovatives neues Therapiekonzept besteht in der Verwendung monoklonaler Antikörper gegen spezifische Strukturen, die in den autoimmunologischen Prozess der MS eingebunden sind. Als erster MAK wurde Ende Juni 2006 Natalizumab (Tysabri®) zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger MS zugelassen, die auf herkömmliche Immunmodulatoren nicht ansprechen oder bereits zu Beginn der Erkrankung eine hohe Erkrankungsaktivität haben. Natalizumab ist ein MAK gegen VLA-4 Rezeptoren, die als Adhäsionsmoleküle im wesentlichen die Transmigration aktivierter T-Lymphozyten durch die Blut-Hirn-Schranke steuern. In zwei großen Phase-III-Studien an über 2.000 Patienten konnte Natalizumab erfolgreich in der Behandlung des schubförmigen Verlaufs getestet werden. In der AFFIRM-Studie (Natalizumab gegen Placebo über zwei Jahre) betrug die Reduktion der Schubrate 68 %, ein Wert, der bisher mit keiner anderen Substanz erreicht werden konnte [25, 28]. Die Reduktion der Gadolinium-aufnehmenden Herde betrug über den Zeitraum von zwei Jahren sogar über 90 %. Natalizumab war zunächst aufgrund der überzeugenden Einjahresdaten als Fast-track-Substanz bereits im November 2004 in den USA zugelassen worden, dann jedoch nach dem Auftreten von zwei Fällen mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML, davon einer letal) im Februar 2005 wieder vom Markt genommen worden. Die genaue Analyse der Fälle sowie die Re-Evaluation aller Patienten, die in den Zulassungsstudien Natalizumab erhalten hatten, zeigten jedoch, dass es sich a) bei den Erkrankungsfällen wahrscheinlich um immunologische Sonderfälle handelte und b) keine weiteren Fälle aufgetreten waren. Natalizumab wird als Infusion nur einmal pro Monat verabreicht. Die Substanz ist ausgesprochen gut verträglich. Grippeähnliche Symptome wie bei den Interferonen entstehen nicht. Einzig wichtige Nebenwirkung können anaphylaktoide Reaktionen während der Infusion sein, die jedoch durch eine langsame Infusionsgeschwindigkeit vermieden werden können.

Weitere MAK gegen andere immunologische Schlüsselstrukturen werden derzeit weiterentwickelt. Ein wichtiges Zytokin in der Vermittlung der inflammatorischen Antwort ist wahrscheinlich IL-2. Der MAK gegen IL-2-Rezeptoren Daclizumab (Zenapax®) ist bereits zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantation zugelassen und wird derzeit in einer Phase-II-Studie in der Behandlung der MS getestet, nachdem sich die Substanz in Tiermodellen als hochwirksam erwiesen hatte [4, 5]. Die einzige bisher für die Behandlung der sekundär-chronisch-progredienten Verlaufsform zugelassene Substanz ist Mitoxantron. Unter der Vorstellung, dass der Übergang in das chronisch-progrediente Stadium der MS weniger ein T-Zell- als ein B-Zell-vermittelter Prozess ist, ließ schnell das Konzept aufkommen, dass auch MAKs gegen B-Zellen in der fortgeschrittenen MS wirksam sein könnten. Rituximab, ein MAK gegen CD20+ Zellen, ist bereits zur Behandlung von

B-Zell-Lymphomen zugelassen und wird nun ebenfalls in einer Phase-II-Studie überprüft. In einer kleinen Studie bei Patienten mit Devic-Syndrom (Neuromyelitis optica) konnten hier bereits deutliche Therapieerfolge erzielt werden [8, 31]. Rituximab wird nun in klinischen Studien bei Patienten mit sekundär-chronisch-progredienter und primär-progredienter MS untersucht. Es könnte damit die erste Substanz in der Behandlung der primär-chronisch-progredienten MS werden.

Kombinationstherapien

Bei einer Reduktion von Schubrate und Progression in der Größenordnung von 30–40 % unter Therapie mit den herkömmlichen Immunmodulatoren liegt es nahe, Substanzen mit verschiedenen pharmakologischen Ansatzpunkten miteinander zu kombinieren. Größere Kombinationsstudien liegen bisher nicht vor. Inzwischen laufen jedoch ca. 150 (!) Kombinationsstudien mit unterschiedlichen Substanzen in Nordamerika und Europa, einige davon mit großen Fallzahlen (>500 Patienten), so dass in den nächsten Jahren eine Flut von Daten zur Kombinationsbehandlung erwartet werden darf.

Weitere Entwicklungen

Nach der Ära der zu injizierenden Immunmodulatoren lag ein Hauptaugenmerk bei der Entwicklung neuer Substanzen auf der Verbesserung der Darreichungsform. Nachdem sowohl die oralen Präparate eines Beta-Interferons sowie eine orale Form von Glatirameracetat keine klinische Wirkung zeigten, ging die Entwicklung neuer oraler Substanzen wieder einen Schritt zurück in Richtung selektiver Immunsuppressiva. Zwei Substanzen werden hier bereits nach erfolgreich abgeschlossener Phase II in großen Phase-III-Studien getestet. Teriflunamid, ein Metabolit des bereits für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis in vielen Ländern zugelassenen Leflunomid (Arava®), ist ein Pyrimidin-Synthetase-Inhibitor und zeigte eine Reduktion der aktiven Herde um mehr als 60 % in der Phase-II-Studie. Die Phase-III-Studie umfasst über 900 Patienten.

Cladibrin, ein Nucleosid-Analogon, ist bereits für die Therapie von Lymphomen zugelassen und zeigte in mehreren kleinen Studien bei MS-Patienten eine Reduktion der Gadolinium-aufnehmenden Herde um bis zu 90 %. Die Phase-III-Studie erfolgt jetzt an 1.200 Patienten weltweit.

Drei weitere Substanzen zeigen neue innovative Ansätze und repräsentieren nicht die klassischen Immunsuppressiva. Fumarat, ein Immunmodulator, der zunächst für die Behandlung der Psoriasis entwickelt worden ist, wurde in einer ersten Phase-II-Studie an über 200 Patienten untersucht und konnte eine Reduktion der Gadolinium-aufnehmenden Herde um mehr als 65 % zeigen. Eine Phase-III-Studie startet wahrscheinlich Ende 2006. Fingolimod (FTY 720) ist ein Spingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulator. Auch diese Substanz reduzierte in einer ersten Phase-II-Studie die Gadolinium-aufnehmenden Herde um

über 60%. Eine Phase-III-Studie ist gerade angelaufen. Und schließlich ist noch der erste orale Integrin-Antagonist zu nennen, Fingertegrast, der auf die gleichen Molekülstrukturen wie Natalizumab wirkt und ebenfalls sehr erfolgreich in der Phase-II war, so dass auch hier eine große Phase-III-Studie folgt.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Entwicklung neuer Substanzen zur Behandlung der MS eine vielversprechende Dynamik entwickelt hat. Das Spektrum der Therapiemöglichkeiten erweitert sich stetig und differenziert sich weiter entsprechend den unterschiedlichen MS-Unterformen. In nicht allzu ferner Zukunft wird die Therapie möglicherweise auf das immunologische Profil des Patienten zugeschnitten so dass eine hoch wirksame Therapie mit geringstmöglichen Nebenwirkungen erreicht werden kann.

Literatur

- Barnes D, Hughes RAC, Morris RW, et al: Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 902-906
- Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG, et al: Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 157-159
- Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, et al: The effects of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1764-1769
- Bielekova B, Catalfano M, Reichert-Scriver S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, McFarland H, Henkart PA, Martin R: Regulatory CD56 bright natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R{alpha}-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *PNAS* 2006; 103: 5941-5946 (epub 2006, Apr 3)
- Bielekova B, Richert N, Howard T, Blevins G, Markovic-Plese S, McCartin J, Frank JA, Wurfel J, Ohayon J, Waldmann TA, McFarland HF, Martin R: Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta. *PNAS* 2004; 101: 8705-8708 (Erratum in: *PNAS* 2004; 101: 17565)
- Cazzato G, Mesiano T, Rodolfo A, et al: Double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover trial of high-dose methylprednisolone on patients with chronic progressive form of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1995; 35: 193-198
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al: Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582
- Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C: An open label study of the effects of retuximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 64: 1270-1272
- Diener HC: Diagnostische und Therapeutische Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 3. Auflage, Thieme, Stuttgart 2005
- Fazekas F, Deisenhammer F, Strasserfuchs S, et al: Randomized placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 589-593
- Goodkin DE, Kinkel RP, Weinstock-Guttman B, et al: A phase II study of i.v. methylprednisolone in secondary-progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 51: 239-245
- Hartung HP, Gonsette R, MIMS Study Group: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled trial, randomized, multicenter trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025
- IFNβ Multiple Sclerosis Study Group: Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b. *Neurology* 1996; 47: 889-894
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al: Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiplesclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904
- Jönsson B, von Reis G, Sahlgren E: Behandling av sklerosis disseminata med adrenocorticotrop hormon (ACTH, cortrophin). *Svenska Läkertidningen* 1949; 23: 56
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R: Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67 (7): 1242-1249 (epub 2006, Aug 16)
- Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T, et al: A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006 (epub doi: 10.1212/01.wn1.0000204018.52311.ec)
- Limmroth V, Kastrup O: Interferontherapie in der multiplen Sklerose: früh oder spät. *Akt Neurol* 2003; 30: 3-9
- Limmroth V, Putzki N, Bertelmann C, Kachuck N: Interferon Beta for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Exp Rev Neurotherap* 2006; in press
- Milligan NM, Newcombe R, Compston DA: A double blind controlled trial of high-dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 511-516
- MS-Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose. 1. Ergänzung: Dezember 2000. *Nervenarzt* 2001; 72: 150-157
- MS-Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose. Neue Aspekte und praktische Umsetzung. *Nervenarzt* 2002; 73: 556-563
- Oliveri R, Valentino P, Russo C, et al: Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998; 50: 1833-1836
- Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al: Randomized, comparative study of interferon β-1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE trial. *Neurology* 2002; 59: 1496-1506
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Philipps JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW, AFFIRM Investigators: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910
- Putzki N, Knipp S, Ramczykowski T, Vargo S, Germing U, Diener HC, Limmroth V: New severe haematological complication in long-term treatment with Azathioprine in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 2-6
- Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, et al: Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis: ACTH versus placebo. Final report. *Neurology* 1970; 20: 1-59
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW, SENTINEL Investigators: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923
- Schilling S, Linker RA, König FB, Koziolok M, Bahr M, Müller GA, Paulus W, Gartner J, Bruck W, Chan A, Gold R: Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: Clinical experience with 16 patients. *Nervenarzt* 2006; 77: 430-438
- Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, et al: Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51: 529-534
- Stuve O, Cepok S, Elias B, et al: Clinical stabilization and effective B-lymphocyte depletion in the cerebrospinal fluid and peripheral blood of a patient with fulminant relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 1641-1642
- Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, et al: Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2001; 57: 1239-1247

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Volker Limmroth
Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum Köln-Merheim
Ostmerheimer Str. 200
51109 Köln
e-mail: limmrothv@kliniken-koeln.de