

Zukunft der MS-Therapie

4. MS-Fachtagung

NeuroCafe Stuttgart 11.07.2008

Dr. Til Menge, Universitätsklinikum Düsseldorf

Die vergangenen zwei Jahrzehnte haben wesentliche Fortschritte bei der Therapie der Multiplen Sklerose (MS) bewirkt. Die Wirksamkeit immunmodulatorischer und immunsuppressiver Substanzen ist in großen klinischen Studien wissenschaftlich belegt worden und hat zu deren Zulassung geführt. Zugleich konnten neue und weiterführende Erkenntnisse über die Pathogenese der MS gewonnen werden. Dadurch sind auch neue Therapieansätze zur Behandlung der MS entstanden.

In dieser Präsentation werden exemplarisch sechs Substanzen vorgestellt, deren Wirksamkeit bei der MS in klinischen Studien aktuell getestet wird. Bei so genannten klinischen Studien handelt es sich um doppelblinde, plazebo-kontrollierte, multizentrische Therapiestudien, die an Patienten mit aktiver MS durchgeführt werden und häufig auch MRT-Parameter zu Hilfe nehmen, um einen Therapieeffekt belegen zu können. Es gibt Phase II-Studien, die mit 200-300 Patienten meist MRT-gestützt eine Wirksamkeit der Substanz untersuchen. Darauf folgt eine Phase III-Studie mit über 1000 Patienten, bei denen vor allem ein klinischer Nutzen sichtbar werden muss, um die Zulassung des Präparates beantragen zu können. Klinischer Nutzen bedeutet, dass das getestete Präparat deutlich besser wirksam ist als das Scheinpräparat (Plazebo).

Die hier exemplarisch aus einer Vielzahl von Substanzen ausgewählten sechs erfüllen Kriterien, die zumeist von Patientenseite an neue Substanzen gestellt werden: Sie sollen oral als Tablette verfügbar sein, weniger Nebenwirkungen bereiten als die gängigen Immunmodulantien und seltener eingenommen werden müssen.

Bei drei Präparaten handelt es sich um oral verfügbare klassische Pharmaka, also chemische Substanzen; die anderen drei gehören zu der neuen Klasse der *Biologicals*, also gentechnisch hergestellter Eiweißstoffe, die daher nur in Spritzenform verfügbar sind.

Aus der ersten Gruppe werden vorgestellt:

- Cladribin, ein Immunsuppressivum, dessen Wirksamkeit auf die MRT-Aktivität an Patienten mit progredienter MS in einer Phase II-Studie getestet worden ist. Es wird derzeit an über 1200 Patienten mit schubförmiger MS weltweit über zwei Jahre in einer Phase III-Studie untersucht. Dabei muß es für vier Monate nur jeweils am Monatsanfang für wenige Tage eingenommen werden.
- Bei BG00012 handelt es sich um Dimethylfumarat, das in ähnlicher Form seit knapp 15 Jahren in Deutschland zur Behandlung der Psoriasis (Schuppenflechte), einer Autoimmunerkrankung der Haut, eingesetzt wird. BG00012 hat sowohl immunmodulierende, als auch immunsuppressive und unter Umständen sogar neuroprotektive Wirkungen. In einer Phase II-Studie hatte es einen recht guten Effekt auf die MRT-Aktivität, so dass gegenwärtig zwei große Phase III-Studien anlaufen, die knapp 2500 Patienten mit aktiver MS (die mindestens einen Schub in den letzten 12 Monaten erlitten haben) für zwei Jahre beobachten.
- Fingolimod, FTY720, hat einen neuartigen Wirkmechanismus: Es blockiert eine Oberflächenstruktur auf aktivierten Lymphozyten, so dass diese in Lymphknoten festgehalten werden. Das Präparat hat an 281 Patienten in einer zwei-jährigen Phase II-Studie eine sehr gute Wirksamkeit nicht nur auf die MRT-Aktivität, sondern auch die Schubrate zeigen können, so dass zwei Phase III-Studien mit über 2500 Patienten mit schubförmiger MS durchgeführt worden sind, deren Ergebnisse in Kürze vorgestellt werden. Zusätzlich ist eine Studie mit Patienten, die an der primär progressiven Verlaufsform leiden, geplant.

Aus der Klasse der *Biologicals* werden drei monoklonale Antikörper (mAb) vorgestellt:

- Daclizumab ist ein humanisierter mAb, der an CD25 bindet. CD25 ist notwendig, damit Lymphozyten aktiviert werden können. In einer kleinen Phase II-Studie wurde es zusätzlich zu Interferon-beta einmal im Monat intravenös verabreicht und könnte effektiv die neu entstandene MRT-Aktivität unterbinden. Es wird nun in einer weiteren Phase II-Studie als Monotherapie getestet.
- Alemtuzumab blockiert die Oberflächenstruktur CD52 auf Lymphozyten und führt dadurch zu einer lang anhaltenden Eliminierung von Immunzellen. Eine Phase II-Studie an rund 300 Patienten hat eine sehr gute klinische Wirksamkeit im Vergleich zu Interferon-beta gezeigt. Derzeit wird es in zwei Phase III-Studien an ca. 1700 Patienten weltweit getestet. In der Phase II-Studie wurden als Nebenwirkungen allerdings die Auslösung anderer Autoimmunphänomene beobachtet.

- Rituximab bindet an CD20, eine Oberflächenstruktur, die nur auf B Zellen vorkommt, und eliminiert diese Zellart fast komplett für mindestens sechs Monate aus dem Blut. Eine Phase II-Studie an 104 Patienten hat eine sehr gute klinische Wirksamkeit beobachtet. Derzeit werden Nachfolgepräparate in klinischen Studien untersucht.

Alle vorgestellten Substanzen konnten in ersten Phase II-Studien eine gute Wirksamkeit zumindest auf die MRT-Aktivität, teils auch auf den klinischen Verlauf zeigen. Um die Substanzen für den klinischen Gebrauch zuzulassen, werden derzeit die notwendigen Studien durchgeführt. Dabei muss auch sehr kritisch nach seltenen Nebenwirkungen geschaut werden. Dennoch werden noch einige Jahre vergehen, bis derartige Substanzen, die auch weiterhin die MS nicht heilen können, das Spektrum der MS-Therapie erweitern.