

MS: Dualer Therapieansatz ist notwendig

Schutz vor Entzündung und axonalen Schäden

Claudia Reinke

Neue Erkenntnisse zur Pathogenese der Multiplen Sklerose (MS) haben gezeigt, dass nicht nur die entzündlich-demyelinisierenden Prozesse, sondern auch sehr frühzeitig auftretende axonale Schädigungen zu den klinisch-neurologischen Ausfallerscheinungen der Patienten beitragen. Um die Nervenfasern möglichst lange vor der Zerstörung zu schützen, sollte die Behandlung – neben einer anti-inflammatorischen Wirkung – auch neuroprotektive Eigenschaften entfalten, wie auf einer Pressekonferenz der Firmen Sanofi Aventis und Teva Pharma zu hören war.

Die MS ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), die durch eine herdförmige Zerstörung der isolierenden Markscheiden der Nervenfasern (Axone) charakterisiert ist, so Professor Hans-Peter Hartung, Direktor der Neurologischen Universitätsklinik in Düsseldorf, in seinen Aus-

führungen. Das klinische Bild der MS umfasst eine Vielfalt an möglichen neurologischen und psychiatrischen Symptomen, wobei Störungen des Sehens, der Sensibilität und der Bewegungskoordination sowie unterschiedlich stark ausgeprägte Lähmungen im Vordergrund stehen. Die Krankheit beginnt vorwiegend im 20. bis 50. Lebensjahr, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (2:1), und führt bei etwa der Hälfte der Erkrankten innerhalb von 15 Jahren zu schweren Behinderungen und Arbeitsunfähigkeit. In der Prävalenz der MS fällt vor allem ein Nord/Süd-Gefälle auf: Mit zunehmendem geografischem Abstand vom Äquator steigt die Erkrankungshäufigkeit drastisch an – allein in Nordeuropa und Nordamerika liegt die Prävalenz bei etwa 60 Erkrankungen pro 120 000 Einwohner. Die Ätiologie der MS ist bisher allerdings ungeklärt. Neben einer gewissen genetischen Disposition wird auch der Einfluss von Umweltfaktoren und/oder infektiöser Agenzien diskutiert.

Klinische Verlaufsformen

Zu den häufigsten Verlaufsformen zählen der schubförmige Verlauf (relapsing-remitting MS [RR-MS]), der durch akut auftretende Symptome mit vollständigen Remissionen, seltener auch durch ein Fortschreiten der Erkrankung gekennzeichnet ist, sowie der chronisch-progrediente Verlauf, bei dem es im Wesentlichen zu einer kontinuierlichen Zunahme des neurologischen Defizits kommt. Bei Krankheitsbeginn überwiegt der schubförmige Verlauf (70–80%); nach einer Krankheitsdauer von etwa 10 bis 15 Jahren kommt es jedoch in 50 Prozent der Fälle zu einer langsamen, stetigen Zunahme der Symptomatik. Nur bei etwa 10 bis 15 Prozent der Patienten findet sich eine primär chronisch-progrediente Verlaufsform, die rasch zu schweren Behinderungen führt. Da der Krankheitsverlauf ausgesprochen variabel ist, sind frühzeitige Prognosen im Einzelfall oft schwierig.

Pathogenese: Neben Demyelinisierung auch frühzeitige Neurodegeneration

Lange wurde angenommen, dass es sich bei der MS vorwiegend um eine rein entzündlich-demyelinisierende Erkrankung ohne primäre axonale Schädigungen handelt. Fortschritte in den bildgebenden Verfahren, vor allem bei der Kernspintomografie (die sich auch besonders bei der Diagnostik bewährt), haben inzwischen jedoch einen besseren Einblick in die pathologischen Prozesse

«Multiple Sclerosis: From A to Z»

Pressekonferenz von Sanofi Aventis und Teva Pharma
Prag, 13. Mai 2005

Fortsetzung auf Seite 50

Nachgefragt

«Ein gewisses neuroprotektives Potenzial scheint vorhanden»

Ein Gespräch mit Professor Hans-Peter Hartung

Was weiss man über die möglichen pathologischen Prozesse, die den frühzeitigen Untergang von Axonen bewirken, und welchen Stellenwert haben hier immunmodulatorische Basistherapeutika wie Glatirameracetat? Wir befragten Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung, Direktor der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf, zu seinen Erfahrungen aus klinischer Forschung und Praxis.

ARS MEDICI: Herr Professor Hartung, wie Sie berichtet haben, lassen sich bereits im Frühstadium der Multiplen Sklerose irreversible axonale Schädigungen beobachten. Hat man bereits genauere Vorstellungen, wie es zu diesen degenerativen Veränderungen kommt?

Hans-Peter Hartung: Was letztlich zum Axonuntergang führt, ist leider noch nicht geklärt. Man weiss jedoch, dass das Axon durch die Demyelinisierung per se für verschiedene Faktoren empfindlicher wird. Darüber hinaus sind weitere Mechanismen denkbar: Beispielsweise könnte die Konzentration protektiver neurotropher Faktoren zu gering sein; möglich ist aber auch die vermehrte Bildung exzitatorischer Aminosäuren, wie Glutamat, die den Untergang des Axons über eine Interaktion mit axonalen Rezeptoren herbeiführen könnten. Auch durch einen plötzlich erhöhten Kalzium-Einstrom könnte das Axon geschädigt werden. Es gibt also verschiedene, bei Patienten bisher allerdings nicht eindeutig nachgewiesene Mechanismen, die dafür verantwortlich sein könnten und auf die man theoretisch einwirken könnte. Wie schwierig das Ganze jedoch ist, zeigt sich daran, dass viele therapeutische neuroprotektive Strategien bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen nicht überzeugen konnten, obwohl sie sich im Tiermodell als wirksam erwiesen haben.

ARS MEDICI: Verschiedene der hier präsentierten Studiendaten scheinen jedoch darauf hinzuweisen, dass sich nicht nur der Entzündungsprozess, sondern auch die neurodegenerativen Veränderungen durch Glatirameracetat möglicherweise beeinflussen lassen?

Hans-Peter Hartung: Aus meiner Sicht sind zwischen den für die Behandlung der schubförmigen MS zugelassenen Präparaten, also den drei Beta-Interferonen und Glatirameracetat, zunächst keine so eklatanten Unterschiede in der Wirksamkeit zu erkennen. Alle Präparate haben gezeigt, dass sich die Schubrate unter der Behandlung reduziert, dass die Zahl der Läsionen in der Kernspintomografie in unterschiedlichem Ausmass abnimmt und sich die Progression der Erkrankung

verlangsamt. Diese vier Medikamente werden in den Empfehlungen der MS-Gesellschaften daher als gleichwertig für die First-Line-Therapie angesehen. Grundlage dafür sind Daten aus Studien mit einer limitierten Patientenzahl und einem ganz speziellen Setting, was die Praxiswirklichkeit in der Regel nur eingeschränkt repräsentiert. Wie in solchen Fällen üblich, basiert der gezeigte Therapieerfolg auf einem Durchschnittswert über die gesamt-haft eingeschlossenen Patienten – die einen reagieren gut, die anderen gar nicht. Auf welches Medikament der einzelne Patient tatsächlich anspricht, muss man ausprobieren.

Was jedoch eine mögliche Neuroprotektion betrifft, so gibt es mit Glatirameracetat in der Tat Daten, wie der nachgewiesene Wirkmechanismus und die im Tiermodell beobachteten Effekte sowie die Ergebnisse immunologischer und kernspintomografischer Untersuchungen an Patienten, die darauf hindeuten, dass die Substanz gewisse protektive Effekte besitzen könnte. Vergleichbare Daten – insbesondere der im MRT gezeigte Einfluss auf die Entwicklung der «black holes», die als handfester Beweis für eine destruktive axonale Schädigung gelten – gibt es für die Beta-Interferone derzeit nicht. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass sowohl Beta-Interferone als auch Glatirameracetat das Fortschreiten der Hirnatrophie verzögern können.

ARS MEDICI: Könnten Sie sich vorstellen, dass Glatirameracetat die Axone auch vor dem so zerstörerisch wirkenden Einfluss der CD8+-Zellen schützt?

Hans-Peter Hartung: Wir sind in Düsseldorf gerade dabei, diese Frage zu untersuchen, wobei wir geklonte CD8+-Zellen von MS-Patienten in vitro mit Glatirameracetat behandeln und vergleichend dazu CD8+-Zellen von Glatirameracetat-behandelten MS-Patienten untersuchen. Noch liegen uns dazu keine Ergebnisse vor. Es mag sein, dass es reicht, den immunologisch getriebenen entzündlichen Prozess zu stoppen, damit die intrinsisch vorhandenen Reparaturmechanismen gestärkt werden und greifen können. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung interessant, dass die Zahl der Vorläuferzellen der Oligodendrozyten mit der Aktivität der Läsionen ansteigt. Theoretisch besteht also die Möglichkeit, dass sich daraus kompetente Oligodendrozyten entwickeln, die Myelin produzieren könnten. Was letztlich diesen Prozess verhindert, entzieht sich aber derzeit noch unserer Kenntnis. ■



Prof. Hans-Peter Hartung

Das Interview führte Claudia Reinke

ermöglicht, die den akuten und chronischen Schädigungen bei MS zugrunde liegen. Die dadurch gewonnenen neuen Erkenntnisse zeigen, dass im frühen Krankheitsstadium – neben der immunologisch induzierten Demyelinisierung der Axone mit nachfolgenden axonalen Transportstörungen sowie dem Verlust von Oligodendrozyten – bereits schwer wiegende axonale Schädigungen auftreten. Das Ausmass dieses (sich möglicherweise über Jahre kumulierenden) axonalen Schadens scheint mit den irreversiblen neurologischen Ausfällen der MS-Patienten zu korrelieren.

Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass – zumindest in den Frühstadien der schubförmigen MS – zelluläre entzündliche Mediatoren, insbesondere aber autoimmune T-Lymphozyten, nicht nur für die demyelinisierenden Vorgänge, sondern auch für die auftretenden neuroaxonalen Schäden eine wichtige Mitverantwortung tragen. Wie Hartung erklärte, scheinen vor allem die in MS-Läsionen dominierenden zytotoxischen CD8+-T-Zellen entscheidend zur irreversiblen Zerstörung der Nervenfasern beizutragen. Die dabei entstehenden strukturellen neuropathologischen Veränderungen stellen sich in kernspintomografischen Untersuchungen als so genannte «black holes» dar und können erstaunlicherweise schon beobachtet werden, bevor ein Patient die ersten Krankheitssymptome aufweist. Im weiteren Verlauf der Erkrankung lässt sich ein Fortschreiten der Hirnatrophie beobachten. Während das Gehirn versucht, die Demyelinisierung durch parallel ablaufende reparative Prozesse mit Neubildung von Markscheiden mindestens teilweise zu regenerieren, sind die axonalen Schädigungen – und damit auch der Verlust der neurologischen Funktionen – irreparabel.

Gemäss Hartung weisen diese Erkenntnisse darauf hin, dass die Behandlung so früh wie möglich begonnen werden sollte, wobei die eingesetzte Medikation im Idealfall nicht nur antientzündliche, immunmodulierende Effekte aufweisen, sondern auch neuroprotektive Wirkungen entfalten sollte, damit das Überleben der Axone gefördert und die drohenden neurologischen Defizite möglichst lange verhindert werden können.

Immunmodulatorische Basistherapeutika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen

Neben der Therapie einzelner Symptome und der Behandlung des akuten Schubs (meist durch hoch dosierte Glukokortikoide) hat die verlaufsbeeinflussende immunmodulatorische Therapie der MS für die Patienten einen besonders hohen Stellenwert. Nach den Empfehlungen der MS-Gesellschaften zählen hier die Beta-Interferone (Avonex®, Rebif®, Betaferon®) sowie Glatiramerazetat (Copaxone®) zu den First-Line-Therapeutika in der Behandlung der schubförmigen MS.

Beta-Interferone

Beta-Interferone bekämpfen die Entzündungsprozesse, wobei eine ihrer wichtigsten Wirkungen vermutlich darin besteht, den Einstrom von Immunzellen durch die Blut-Hirn-Schranke zu verhindern, was dazu beiträgt, ein erneutes Aufflammen der Erkrankung zu unterbinden, erklärte der Neurologe Professor Kenneth Johnson, Direktor des Maryland Center of MS der Universität Maryland, Baltimore, USA.

Glatiramerazetat

Für Glatiramerazetat beschrieb Johnson dagegen ein duales Wirkprinzip, mit dem sich offenbar nicht nur die chronisch-entzündlichen, sondern auch die neurodegenerativen Aspekte der Erkrankung behandeln lassen. Untersuchungen zum antientzündlichen Wirkmechanismus der (bereits 1967 synthetisierten) Substanz – ein aus vier Aminosäuren (L-Glutaminsäure, L-Lysin, L-Alanin und L-Tyrosin) bestehendes Oligopeptid – zeigten, dass Glatiramerazetat eine Abnahme der zytotoxischen, proinflammatorischen Th1-Antwort bewirkt, jedoch die Bildung eher protektiver Th2-Zellen, die im ZNS antiinflammatorische Zytokine freisetzen, stimuliert. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass Glatiramerazetat-spezifische T-Zellen nach antigenspezifischer Stimulation den neurotrophen Wachstumsfaktor BDNF (brain-derived neurotrophic factor) sezernieren, der für das Überleben und/oder die Regeneration von Neuronen und Axonen in den entzündlichen Läsionen bedeutsam sein kann.

Wirksamkeit in verschiedenen Studien erwiesen

Wie Johnson berichtete, wurden in den letzten Jahren eine Reihe vergleichender Wirksamkeitsstudien zwischen Glatiramerazetat und den Beta-Interferonen bei schubförmiger MS durchgeführt. In diesen Untersuchungen konnte mit allen immunmodulatorischen Therapeutika eine signifikante Verringerung der jährlichen Schubrate erreicht werden. Mit Glatiramerazetat ergab sich jedoch im Vergleich zu den Beta-Interferonen eine signifikant effizientere Schubreduktion, die sich bereits nach sechsmonatiger Therapie abzeichnete.

Darüber hinaus liessen sich die Wirkungen von Glatiramerazetat aber auch kernspintomografisch belegen. Im Rahmen einer europäisch-kanadischen Multizenterstudie mit 239 MS-Kranken, die über neun Monate randomisiert entweder mit Glatiramerazetat oder Placebo behandelt wurden, wurde der Therapieeffekt monatlich im MRT kontrolliert. Im Vergleich zu Placebo kam es unter Glatiramerazetat zu einer signifikanten Abnahme akuter Gadolinium-positiver Läsionen; gleichzeitig reduzierte sich die Entwicklung neuer chronisch persistierender Läsionen («black holes») um bis zu 50 Prozent, was John-

son als Hinweis auf einen potenziell vorhandenen neuroprotektiven Effekt des Wirkstoffs deutete. Zwei weitere MRT-kontrollierte Studien aus den USA und Kanada bestätigen die beobachteten Effekte: Hier zeigte sich, dass die Spiegel des neuronal-spezifischen Markers N-Acetylaspartat (NAA) – der sich in vivo beim Patienten kernspintomografisch bestimmen lässt und dessen Abnahme im ZNS-Gewebe derzeit als bester Nachweis für axonale Schäden gilt – unter Glatirameracetat (im Vergleich zu unbehandelten Patienten) nicht weiter absinken oder sogar ansteigen.

Zehn-Jahres-Daten zeigen Langzeiteffekt

Darüber hinaus berichtete Johnson in seiner Eigenschaft als Studienleiter über eine prospektive Langzeitstudie mit Glatirameracetat, in der erstmals der Therapieeffekt eines MS-Basistherapeutikums über insgesamt zehn Jahre bei MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf dokumentiert wurde. Die zunächst randomisierte, plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit 251 MS-Kranken diente ursprünglich als Grundlage für die Zulassung des Wirkstoffs. Nach 36 Behandlungsmonaten wurde das

doppelblinde Studiendesign durch ein «open label»-Follow-up ersetzt, an dem sich insgesamt 208 Patienten beteiligten, die nun alle Glatirameracetat erhielten. 122 dieser Patienten haben jetzt zehn Studienjahre hinter sich; in dieser Zeit reduzierte sich ihre Schubrate kontinuierlich von anfänglich 1,5 auf 0,22 im zehnten Behandlungsjahr. Wie Johnson versicherte, sind insgesamt 91 Prozent der MS-Patienten, die über die gesamte Zeitspanne kontinuierlich mit Glatirameracetat behandelt wurden, noch immer uneingeschränkt und ohne Hilfe gehfähig, obwohl die meisten seit fast 20 Jahren unter ihrer Erkrankung leiden. ■

*Dr. Claudia Reinke
MedSciences
Schützenmattstrasse 1
4051 Basel*

Interessenlage: Die Berichterstattung wurde von der Firma Sanofi Aventis unterstützt. Auf den Text hat die Firma keinen Einfluss genommen.