

# Neue Ansätze in der Behandlung der Multiplen Sklerose

**Neue Erkenntnisse in der Pathologie der Multiplen Sklerose führen zu neuen Behandlungsansätzen. Mit Laquinimod steht bald ein immunmodulierender Wirkstoff zur Verfügung, der sowohl peripher als auch zentral ansetzt. Über Sicherheit und Wirkung dieser Substanz sprachen im Rahmen des ECTRIMS-Kongresses 2012, Lyon, internationale Experten. Erstmals präsentiert wurden darüber hinaus Daten der GALA-Studie (1). Bald können Patienten in der Basistherapie zwischen Glatirameracetat dreimal pro Woche oder täglich wählen.**

## Richard Altorfer

**E**inblick in Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft von Glatirameracetat gab Prof. Omar Khan, Neurologe an der Wayne State Universität, Detroit, Michigan. «Glatirameracetat spiegelt vier Dekaden des Fortschritts und der Entwicklung wider», sagte Omar Khan einleitend. Schon in den Sechzigerjahren untersuchten Forscher, welche chemischen Voraussetzungen ein Molekül besitzen muss, um eine Immunreaktion des Organismus auszulösen. Sie entdeckten, dass insbesondere die Peptidanteile einer Substanz immunogene Eigenschaften besitzen muss. Teitelbaum et al. (2) produzierten drei Polypeptide, die durch Kopolymerisation gebildet und deshalb als Kopolymere bezeichnet wurden. Keines der hergestellten Polypeptide konnte aber im Tierversuch eine experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) provozieren, stattdessen zeigte sich, dass bei den Versuchstieren eine EAE unterdrückt wurde. 1971 erfolgte die Veröffentlichung der Ergebnisse. Studien zum Wirkmechanismus von Glatirameracetat folgten. Neuhaus et al. konnten nachweisen, dass es unter der Behandlung zum peripheren TH2-Shift (3) spezifischer Zytokine wie IL-4, IL-10 und TGF-beta in Glatirameracetat-(GA)-reaktiven Zellen kommt. Zudem fördert Glatirameracetat die Entstehung von regulatorisch wirkenden CD8-Immunzellen. Aufgrund der Bildung neurotropher Faktoren wie BDNF (Brain Derives Neurotrophic Factor) hat GA möglicherweise einen neuroprotektiven Effekt (4, 5).

Auch die klinische Wirkung war Gegenstand mehrerer Studien. Die erste grössere Publikation zur Wirksamkeit von Glatirameracetat (Copaxone®) bei schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (relapsing remitting MS = RRMS) erfolgte 1987 durch Bornstein (NEJM). PreCISe-, REGARD- und BEYOND-Studien (6, 7, 8) zeigten eine ähnlich gute Wirksamkeit von GA im Vergleich zu Interferon bezüglich der Zeit bis zum ersten Schub, der Schubraten sowie der Zahl aktiver Läsionen im ZNS.

Heute wird Glatirameracetat in der Basistherapie der MS eingesetzt. Die aktuelle Dosierung liegt bei 20 mg/täglich (1 ml). «Wenn die Dosis erhöht wird, sind keine weiteren therapeutischen Effekte zu erwarten», so Omar Khan. Vielversprechend für die mit GA behandelten Patienten sind dagegen die Daten von GALA, einer multizentrischen, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie. GALA steht für Glatiramer Acetate Low Frequency Administration. Ziel war es, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von GA 40 mg/dreimal wöchentlich zu untersuchen. «Die GALA-Daten zeigen, dass dreimal wöchentlich injiziertes GA (40 mg/1 ml) eine gute Alternative darstellt», so Omar Khan. Die jährliche Schubrate versus Placebo sinkt signifikant um 34,4 Prozent ( $p < 0,0001$ ). Zusätzlich reduzieren sich die T2-Läsionen ( $p < 0,0001$ ), und auch die gadoliniummarkierten Läsionen gehen signifikant um 34,4 Prozent zurück ( $p < 0,0001$ ). Die Abbruchraten waren vergleichbar. Für Patienten, die es vorziehen, GA statt täglich nur dreimal wöchentlich zu injizieren, stellt die neue Applika-

tionsform sicher eine Bereicherung dar. Omar Khan hält es für möglich, dass beide Dosierungen mit oralen MS-Therapien kombiniert werden können.

## Laquinimod: ein neuer Immunmodulator

Ein solcher Kombinationspartner könnte Laquinimod sein. Laquinimod ist ein oral applizierbarer Immunmodulator, der bei Patienten mit RRMS geprüft wird. Diese neue Substanz hat eine direkte Wirkung im zentralen Nervensystem und wirkt dort protektiv, erklärte Prof. Wolfgang Brück, Neuropathologe und Direktor der Neuropathologie an der Universitätsmedizin Göttingen.

Pathologisch zeigen sich bei einer MS:

- fokale Läsionen in der weissen Gehirnsubstanz mit Demyelinisierung, Axonschaden, Axonverlust und reaktiver Gliose
- diffuse Schäden in der scheinbar normalen weissen Substanz (normal appearing white matter)
- «kortikale Läsionen» in der grauen Substanz, die bereits in einem frühen Krankheitsstadium sichtbar sind und im weiteren Krankheitsverlauf zunehmen. Sie stehen vor allem mit dem Grad der körperlichen Behinderung und den kognitiven Beschwerden in Verbindung.

Bis anhin, so Prof. Brück, zielten die MS-Medikamente insbesondere auf die unterschiedlichen Zellen im peripheren Immunsystem ab. Den Veränderungen in der diffusen weissen Gehirnsubstanz und der Bedeutung der Astrozyten wurde lange Zeit zu wenig Bedeutung beigemessen. Astrozyten weisen bei MS oft einen Mangel an bestimmten Steuerproteinen auf, deren Fehlen die Entzündungsreaktionen im Gehirn verstärkt. Laquinimod ist eine neue Substanz mit einer direkten ZNS-protaktiven Wirkung. Im Cuprizone-Modell (9) schützte Laquinimod vor einer Demyelinisierung und axonalem Verlust über eine Blockade des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B (Nuclear factor Kappa B). Stattdessen kommt es zu einer Freisetzung von Zytokinen.

### Laquinimod: ein neues Medikament mit direkter Wirkung im ZNS

Daten aus der Klinik präsentierte Prof. Giancarlo Comi, Direktor des Instituts für Experimentelle Neurologie und der neurologischen Abteilung am Wissenschaftlichen Institut San Raffaele, Mailand. «Laquinimod zielt auf das ZNS und die Peripherie ab», so Comi. «Dadurch reduziert die Substanz die Infiltration von Entzündungszellen ins Zentralnervensystem, die Demyelinisierung und die axonale Schädigung, während es myelinproduzierende Zellen schützt.»

**ALLEGRO-Studie:** In der doppelblinden, randomisierten ALLEGRO-Phase-III-Studie (Assessment of oral laquinimod in preventing progression of multiple sclerosis) (10) erhielten Patienten mit schubförmig-remittierender MS über 24 Monate entweder Laquinimod 0,6 mg/Tag oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Anzahl der gesicherten Schubraten. Diese wurden in der Verumgruppe um 23 Prozent vermindert. Die Anzahl der gadolinium-aufnehmenden Läsionen verringerte sich um 37 Prozent, die Anzahl neuer T2-Läsionen um 30 Prozent und die Hirnatrophie um 33 Prozent. Der Grad der Behinderung, gemessen am EDSS-Score (Expanded Disability Status Score), war im Vergleich zum Ausgangswert 24 Monate nach Einnahme von Laquinimod um 36 Prozent reduziert. Die Hirnatrophie verminderte sich um 33 Prozent ( $p < 0,0001$ ). Auch ein neuroprotektiver Effekt war unter Laquinimod sichtbar.

In Bezug auf die modifizierte Fatigue-Skala (MFIS) zeigt sich eine deutliche Besserung unter Laquinimod in der physischen, kognitiven und psychosozialen Subskala (Kognition:  $p = 0,05$ ; körperliche Aktivität:  $p = 0,02$ ; psychosozial:  $p = 0,06$ ).

**BRAVO-Studie:** In der Phase-III-Studie BRAVO (Benefit-risk assessment of Avonex and Laquinimod) (11) wurde Laquinimod mit Interferon-beta-1a i.m. verglichen. Die Schubrate unter Laquinimod war gegenüber Interferon um 21 Prozent gemindert. Unter dem Wirkstoff zeigte sich auch ein vermindertes Risiko einer Behinderungprogression.

**ALLEGRO-Extension-Studie:** Neue Daten aus der ALLEGRO-Extension-Studie (2 Jahre plus 1 Jahr Extension) (12), die erstmals am ECTRIMS-Kongress präsentiert wurden, weisen darauf hin, dass sich ein früher Therapiebeginn mit Laquinimod lohnt, will man die Krankheitsprogression reduzieren ( $p = 0,0123$ ). In der Open-Label-Extensionsphase wechseln die Patienten nach einer dreijährigen Behandlung auf Placebo oder Laquinimod für ein Jahr

Zusammenfassend hielt Comi fest, dass Laquinimod gut verträglich ist. Veränderungen der Leberwerte seien reversibel, die Immunkompetenz bleibe erhalten. Eine Erhöhung der Anzahl schwerer Infektionen oder negative Effekte auf das Risiko von Malignomen könne nicht beobachtet werden. Die klinische Wirksamkeit, die klaren Ergebnisse bezüglich MRI-Veränderungen und Nervenschädigungen, zusammen mit dem guten Sicherheitsprofil, machen Laquinimod zu einer vielversprechenden oralen Substanz in der Behandlung der RRMS.

Neben der ALLEGRO-Extension-Studie läuft derzeit die Concerto-Studie; eine multinationale, multizentrische, doppelblinde und placebokontrollierte Studie bei vorbehandelten Patienten. Untersucht werden die Wirksamkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit von Laquinimod in zwei verschiedenen Dosierungen bei Patienten mit RRMS. ●

*Dr. med. Richard Altorfer  
(based on documents)*

Quelle: New Concepts in MS Pathology shed light on MS treatment approaches, TEVA-Satellitensymposium, 11. Oktober 2012, ECTRIMS-Jahrekongress 2012, Lyon (F).n.  
Referenzen:

Die Firma TEVA-Pharma hatte keinen Einfluss auf den Text.

Referenzen:

1. Khan O et al.: A multinational, multicenter, randomized, parallel-group study to access efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate 40 mg injection three times a week in subjects with RRMS: Baseline Patient Characteristics of the GALA study, P912, ECTRIMS 2012.
2. Teitelbaum D. et al.: Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. *Eur J Immunol* 1972; 1: 242–248.
3. Neuhaus O. et al., Multiple sclerosis: Comparison of copolymer-1-reactive T cell lines from treated and untreated subjects reveals cytokine shift from T helper 1 to T helper 2 cells PNAS 2000; 7452–7457 vol. 97 u no. 13.
4. Ziemssen T, Kumpfel T, Klinkert WE, et al.: Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. Brain-derived neurotrophic factor. *Brain* 2002; 125: 2381–2391.
5. Ziemssen T. Neuroprotection and glatiramer acetate: the possible role in the treatment of multiple sclerosis. *Adv Exp Med Biol* 2004; 541: 111–134.
6. Brück W. et al.: Reduced astrocytic NF- $\kappa$ B activation by laquinimod protects from cuprizone-induced demyelination. *Acta Neuropathol* 2012; 124(3): 411–24.
7. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al.: Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–1511.
8. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al.: Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903–914.
9. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al.: 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8:889-897.
10. Safety and Efficacy of Orally Administered Laquinimod for Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (ALLEGRO). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509145>.
11. BRAVO Study: Laquinimod Double Blind Placebo Controlled Study in RRMS Patients With a Rater Blinded Reference Arm of Interferon  $\beta$ -1a (Avonex®). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00605215>
12. Comi G. et al.: Oral laquinimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Clinical effects at 36 months in the open-label extension phase of the ALLEGRO study, P516, ECTRIMS 2012.