SCHLAGLICHTER 2016 1105

Neurologie

Therapie der chronisch progredienten Multiplen Sklerose: Haben wir einen Fuss in der Tür?

Dr. med. Anke Salmen, Prof. Dr. med. Andrew Chan

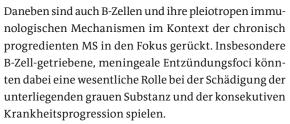
Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Bern

Die multiple Sklerose ist weiterhin diejenige neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters, die am häufigsten zu Behinderung, aber auch zu Einschränkungen der Lebensqualität, Berufsfähigkeit und Sozialbindungen führt.

Die letzten zwei Jahrzehnte haben einen immensen Fortschritt in der Therapie der Multiplen Sklerose (MS) gesehen, allerdings bezog sich dies vor allem auf die schubförmigen Verlaufsformen. Hiermit sind Verläufe gemeint, bei denen akut neurologische Defizite auftreten, die teils mit Residuen remittieren, während die Intervalle zwischen den Schüben weitestgehend stabil sind. Pathophysiologisch wird als Korrelat eine akute, teils fokale autoimmune Entzündungsreaktion angesehen, die der gegenwärtigen Immuntherapie recht gut zugänglich ist.

Im Gegensatz dazu stellen chronisch progrediente Krankheitsverläufe mit stetig zunehmender Behinderung weiterhin ein therapeutisches Dilemma dar. So existieren für den primär chronisch progredienten Verlauf (PPMS), d.h. stetige Verschlechterung von Beginn der Erkrankung an, keine zugelassenen verlaufsmodifizierenden Therapien. Keines der untersuchten Medikamente, die für den schubförmigen Verlauf zugelassen ist, hat einen Effekt auf die PPMS zeigen können. Ähnlich enttäuschend ist die Situation für den sekundär chronisch progredienten Verlauf (SPMS), der eine Vielzahl von Patienten nach initial schubförmigem Verlauf betrifft. Hier existieren nur wenige, teils nicht gut wirksame oder deutlich nebenwirkungsbehaftete Immuntherapien. Dabei ist die Pathophysiologie des chronischen Verlaufs deutlich weniger als die der schubförmigen Form verstanden.

So werden zum einen neurodegenerative Vorgänge diskutiert, die sich unabhängig von der Entzündungsreaktion im chronischen Stadium verselbstständigen (sog. «two stage theory»). Daneben scheinen immunologische Besonderheiten eine Rolle zu spielen, wie die hinter der Blut-Hirn-Schranke sekludierte Entzündungsreaktion, ebenso wie eine wesentliche Beteiligung des angeborenen Immunsystems (u.a. Mikroglia).



Diese Hypothese wurde kürzlich im Sinne eines therapeutischen «proof of concept» stark unterstützt. So konnte mit dem gegen ein B-Zell-Epitop (CD20) gerichteten humanisierten monoklonalen Antikörper (Ocrelizumab, eine Weiterentwicklung des chimärisierten Rituximab) erstmalig ein Medikament in einer Phase-III-Studie bei PPMS einen Effekt auf den primären klinischen Studienendpunkt demonstrieren [1]. Im Vergleich zu Plazebo führte das intravenös, halbjährlich verabreichte Ocrelizumab dabei zu einer Verlangsamung des Risikos einer klinischen Behinderungsprogression (–24%, p = 0,0321).

Weitere sekundäre, klinische und bildgebende Studienendpunkte waren ebenfalls positiv. Während die Effekte auf die Behinderungsprogression moderat waren, konnten auch rezente Analysen kombinierter klinischer Endpunkte mit Einbeziehung der Gehgeschwindigkeit und der Funktion der Hände die positiven Ergebnisse bestätigen [2]. Während die Depletion von CD20tragenden B-Zellen als therapeutisches Ziel des Antikörpers gut etabliert sind, sind die exakten Wirkmechanismen, die zu den beobachteten therapeutischen Effekten führen, allerdings weiterhin unklar.

Auch für den Bereich der sekundär chronisch progredienten MS konnte kürzlich ein Fortschritt vermeldet werden. So zeigte die oral verabreichte Substanz BAF 312 (Siponimod) in einer Phase-III-Studie ebenfalls eine Reduktion des Risikos einer Behinderungsprogression gegenüber Plazebo [3]. Es handelt sich dabei um eine



Anke Salmen

SCHLAGLICHTER 2016 1106

Weiterentwicklung eines Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulators, der bereits bei der schubförmigen MS langjährig zugelassen ist (Fingolimod).

Als ein wesentlicher Wirkmechanismus der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren wird ein Effekt auf das periphere Immunsystem angenommen. Aufgrund postulierter, zusätzlicher direkter Effekte im zentralen Nervensystem wurde ebenfalls eine Studie mit Fingolimod bei PPMS durchgeführt [4]. Diese Studie konnte allerdings auf einen aus unterschiedlichen klinischen Parametern zusammengesetzten Endpunkt keinen positiven Effekt demonstrieren. Die Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse sind derzeit unklar. Methodologische Aspekte könnten hierbei eine Rolle gespielt haben, ebenso wie der unterschiedliche Anteil von Patienten mit noch zumindest kernspintomographisch nachweisbarer, fokaler Entzündungsaktivität, die einer Immuntherapie besser zugängig sein sollte. Daneben wird zunehmend auch die «two stage theory» kontrovers diskutiert, nicht zuletzt auch aufgrund histopathologischer Befunde, die eine Entzündungsreaktion sowohl während schubförmiger als auch progredienter Phasen belegen [5].

Unabhängig von diesen Unsicherheiten zeigen die neuen, erfolgreichen Studien, dass auch bei chronisch progredienter MS sich grundlagenwissenschaftliche Fortschritte in klinische Ergebnisse übertragen. Zwar sind die bisherigen Therapieeffekte nur moderat, diese Situation erinnert aber an die Ergebnisse der ersten Studien bei schubförmigen Verläufen vor weit mehr als zwei Dekaden.

Wir sind überzeugt, dass aufgrund dieser Studien und auch der potentiellen ökonomischen Anreize für die Industrie auch im Bereich der chronisch progredienten MS ein rascher Fortschritt erzielt werden wird. In jedem Falle sehen wir am Beispiel der Neuroimmunologie und MS, dass das früher häufig als rein diagnostisch belächelte Fach der Neurologie sich mittlerweile zu einem therapeutisch hoch aktiven und dynamischen Feld entwickelt hat.

Disclosure statement

A.C. hat in klinischen Studien mit BAF 312 (Novartis) mitgewirkt; Forschungsunterstützung von Genzyme, Novartis, UCB, Biogen; Vortragstätigkeiten für Bayer, Biogen, Genzyme, Merck, Novartis, Roche, Teva, UCB. A.S. hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatu

- 1 NCT01194570. Montalban X, et al. On behalf of the ORATORIO Clinical Investigators. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis – results of the placebocontrolled, double-blind, Phase III ORATORIO study. 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2015: Platform presentation number 228. ECTRIMS Online Library. Montalban X. Oct 10, 2015;116701.
- 2 Montalban X, et al. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2016.
- 3 NCT01665144. Kappos L, et al. Efficacy and safety of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis Results of the placebo controlled, double-blind, Phase III EXPAND study. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2016. Platform presentation number 250. ECTRIMS Online Library. Kappos L. Sep 16, 2016;147077.
- 4 Lublin F, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2016;387:1075–84.
- 5 Steinman L, Zamvill SS. Beginning of the end of two-stage theory purporting that inflammation then degeneration explains pathogenesis of progressive multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2016;29:340–4.

Korrespondenz: Prof. Dr. med. Andrew Chan Universitätsklinik für Neurologie Inselspital Freiburgstrasse 16 CH-3010 Bern andrew.chan[at]insel.ch