

Mehr als ein Bonbon

Eigentlich ein Nahrungsergänzungsmittel, hat Biotin als mögliches MS-Medikament schon viel Furore gemacht.



Biotin ist ein Vitamin, eine Substanz, die der Mensch benötigt, aber nicht selbst produzieren kann und die er mit der Nahrung aufnehmen muss. Es hat im Körper eine Funktion in der Energiegewinnung der Zelle und in der Aktivierung eines Enzyms, das für die Fettsäuresynthese wichtig ist. Die Idee, Hochdosis-Biotin als MS-Therapie einzusetzen, beruhte auf einem Zufall, wie so oft. Eine französische Arbeitsgruppe hatte fünf Patienten mit einer sehr seltenen neurologischen Erkrankung identifiziert, die sehr gut auf Hochdosis-Biotin ansprachen. Bei genauerem Hinsehen stellt sich jedoch heraus, dass einer dieser Patienten in Wirklichkeit eine chronisch progrediente MS hatte. Man nimmt als Wirkmechanismus bei MS an, dass zum einen die gesteigerte Energieproduktion vor Neurodegeneration schützt, zum anderen die gesteigerte Fettsäuresynthese beim Wiederaufbau der Nerven umhüllung (Remyelinisierung) helfen könnte.

Forschungsergebnisse bisher

Die französische Arbeitsgruppe entschloss sich nach dieser Entdeckung, noch 22 weitere MS-Betroffene mit primär oder sekundär progredienter MS im Rahmen einer Pilotstudie mit Biotin zu behandeln. Biotin wirkt nicht immunmodulierend, und es wurde bei keiner anderen immunvermittelten Erkrankung bisher eingesetzt. Normalerweise benötigt ein Erwachsener nur 30 µg Biotin pro Tag.¹ Die therapeutisch angewendete Dosierung liegt um das 10.000-fache höher, nämlich bei 300 mg/Tag. Von diesen 23 Patienten zeigten 21 Patienten nach einer mittleren Behandlungsdauer von neun Monaten eine Verbesserung ihrer MS-Symptomatik, darunter z.B. Verbesserungen der Sehfähigkeit, der Gehfähigkeit, des EDSS-Scores, Sensibilitätsstörungen, Ataxie, Uthoff, Kognition, von Blasenproblemen oder Fatigue, also Verbesserungen ganz unterschiedlicher MS-Probleme.²

Aufgrund der guten Ergebnisse dieser Pilotstudie wurden zwei randomisierte und doppelblinde kontrollierte klinische Studien mit Hochdosis-Biotin im Vergleich zu Placebo bei MS-Patienten aufgelegt: die MS-SPI-Studie, die bei Patienten mit primär oder sekundär progredienter MS mit einer spastischen Kraftminderung beider Beine, also einer MS-typischen Gehstörung, die Verbesserung des EDSS-Wertes oder eine Verbesserung der TW25-Zeit³ zum Ziel hatte, und die MS-ON-Studie, die bei Patienten mit MS, entweder schubförmig oder chronisch progredient, eine Verbesserung der Sehfähigkeit nachweisen wollte. Von diesen Studien ist lediglich die erste, die MS-SPI-Studie, vollständig veröffentlicht.⁴ Hier wurden insgesamt 154 Patienten über ein Jahr behandelt, 103 mit Biotin in einer Dosierung von dreimal 100 mg täglich, und 51 mit Placebo dreimal täglich. Die Betroffenen sollten zwischen 18 und 75 Jahre alt sein und einen Ausgangs-EDSS zwischen 4,5 und 7 aufweisen, was in diesem Bereich einer ansteigenden Einschränkung der Gehfähigkeit entspricht. Die Krankheitsdauer vor Studienbe-

ginn war nicht eingeschränkt. Von den 103 innerhalb der MS-SPI-Studie mit Biotin Behandelten wiesen 13 (12,6%) nach neun Monaten eine Verbesserung ihres EDSS oder des TW25 auf, die nach 12 Monaten ebenfalls noch nachweisbar war, was demnach einer Besserung der Gehfähigkeit entsprach. Dagegen hatte sich kein Betroffener in der Placebogruppe verbessert. 81 (78,5%) der Biotingruppe blieben stabil im Vergleich zu 38 (74,5%) in der Placebogruppe. Eine Verschlechterung des EDSS-Wertes nach 9 Monaten zeigten 4 (4,2%) der Biotingruppe im Vergleich zu 6 (13,6%) der Placebogruppe.

Die Studie wurde nach einem Jahr um ein zweites Jahr verlängert, in dem jetzt alle Studienpatienten Biotin bekamen, auch die bisherigen Placebopatients. 133 von vorher 154 Studienpatienten nahmen an der Verlängerungsstudie teil, 91 aus der ursprünglichen Biotingruppe, 42 aus der Placebogruppe. Von den Studienteilnehmern, die von Anfang an Biotin bekamen, zeigten insgesamt 15,4% nach zwei Jahren eine Besserung, von den Studienteilnehmern, die zuerst Placebo bekommen hatten, waren es nach dem zweiten Jahr mit Biotin ebenfalls 11,9%. In beiden Gruppen stieg aber auch der Anteil der Betroffenen an, die sich verschlechterten, es waren in der ersten Gruppe (durchgehend Biotin) jetzt 9,9% und in der zweiten Gruppe (erst Placebo, dann Biotin) 31,7%. Es wurde zusätzlich der mittlere EDSS-Wert der beiden Behandlungsgruppen bestimmt, der zwischen dem Studienbeginn und Ende des ersten Jahres in der Biotingruppe langsamer anstieg als in der Placebogruppe, aber im zweiten Behandlungsjahr, in dem jetzt alle Biotin bekamen, in etwa konstant blieb. Der Lebensqualitätstest ergab keinen Unterschied, zwei andere Skalen, die Fremdbeurteilung durch den Arzt und die Patientenselbsteurteilung⁵, zeigten jeweils einen Nutzen für die Biotingruppe. Eventuelle Verbesserungen von Sehfähigkeit, Sensibilitätsstörungen, Ataxie, Uthoff, Kognition, Blasenprobleme oder Fatigue wurden in dieser Studie nicht mit erhoben. Biotin zeigte keine antientzündliche Wirkung, 5 (4,9%) Betroffene in der Biotingruppe und 4 (4,8%) in der Placebogruppe hatten im ersten Jahr Schübe, 7 (7,7%) und 2 (4,8%) im zweiten Jahr. Auch MS-typische Läsionen in der MRT nahmen an Zahl oder Größe zu, darunter auch Herde mit Kontrastmittelaufnahme.

Die zweite, gleichzeitig durchgeführte MS-ON-Studie wurde leider bis jetzt nicht vollständig veröffentlicht.⁶ Da in diese Studie sowohl Patienten mit schubförmiger MS als auch solche mit chronisch progredienten Formen aufgenommen wurden, ging es hier entweder um eine Verbesserung der Rückbildung nach einer akuten Sehnerventzündung im Sinne eines MS-Schubs oder um eine Verbesserung bei chronischem Voranschreiten der Seheinschränkung. Zwar waren auch in dieser Studie die Ergebnisse in der Gruppe der Betroffenen, die Biotin bekamen, besser als die mit Placebo, aber sie waren

nicht statistisch signifikant, d.h. sie taugten nicht als Nachweis einer Wirksamkeit. In der MS-ON-Studie war der positive Effekt stärker in der kleinen Untergruppe der Betroffenen mit chronischer Progredienz, aber man konnte das im Nachhinein nicht mehr als positiv werten.

Ohne Risiken und Nebenwirkungen?

In beiden Studien fand man keinen Hinweis auf Nebenwirkungen, die häufiger unter Biotin aufgetreten wären als unter Placebo. Auffällig war zunächst eine scheinbar erhöhte Rate an Schilddrüsenüberfunktionen, bis sich herausstellte, dass es sich in fünf von sechs Fällen nicht um echte Patientenbefunde handelte, sondern dass Biotin in der hohen Dosierung die Labortests stört. Außerhalb von Studien kam es bei einem US-amerikanischen Patient, der Biotin in Selbstmedikation eingenommen hatte, zu einem übersehenen Herzinfarkt mit Todesfolge, weil der Troponin-Test, der Herzinfarkte normalerweise sehr empfindlich nachweisen kann, falsch negativ ausgefallen war.⁷ Die FDA, die amerikanische Arzneimittelbehörde, warnte daraufhin Patienten und Ärzte davor, dass Hochdosis-Biotin neben Schilddrüsen- und Troponintests auch weitere Laborergebnisse verfälschen könnte.⁸ Der pharmazeutische Hersteller gab auf seiner Homepage an, dass es in Tierstudien zu ernststen Nebenwirkungen und Fehlbildungen bei Föten gekommen war.⁹

Hochdosis-Biotin wäre ein echtes Novum in der MS-Therapie. Zum einen, weil es bei Betroffenen mit chronisch progredienter MS, sei es die sekundäre oder die primäre Form, nicht nur die Behinderungsprogression verlangsamt, sondern bei einem relevanten Anteil auch die bereits bestehende Beeinträchtigung zurückbildet. Zum anderen, weil es das nicht über einen anti-entzündlichen Wirkmechanismus macht, sondern im Gegenteil ohne Beeinflussung der messbaren entzündlichen Krankheitsaktivität. Dies ist bemerkenswert vor dem Hintergrund, dass in der Fachwelt mittlerweile auch bei chronisch progredienten MS-Formen die frühe anti-entzündliche Therapie angestrebt wird.¹⁰ Es ist zurzeit noch unklar, woraus der Wirkmechanismus von Hochdosis-Biotin tatsächlich besteht, die oben geschilderten Annahmen sind letztlich noch spekulativ. Sollte es so sein, dass der positive Effekt hauptsächlich über eine Energiesteigerung der Nervenzellen zustande kommt, dann müsste man Biotin vermutlich dauerhaft zuführen, um den Effekt beizubehalten, und es handelt sich letztlich um eine symptomatische Therapie. Sollte als zweiter Effekt eine verbesserte Remyelinisierung über die Steigerung der Fettsäuresynthese dazu kommen, dann wäre es nicht nur ein symptomatisches, sondern auch ein neuroregeneratives Medikament, denn es würde die Reparatur von Nervenschäden fördern. Die MS-ON-Studie, die offenbar in der Hoffnung aufgelegt worden war, auf diesem Weg den Regenerationsprozess auch nach akuter Sehnerventzündung bei schubförmiger MS zu verbessern, hatte aber ein negatives Ergebnis, so dass bis jetzt keine Studie für eine neuroregenerative Wirkung von Biotin spricht.

Wie geht es weiter?

In der Pilotstudie mit 23 Patienten, von denen 21 Patienten Verbesserungen zeigten, handelte es sich bei vielen gar nicht um Verbesserungen des EDSS-Werts, wie er in der randomisierten Folgestudie erhoben wurde, sondern um völlig verschiedene neurologische Probleme, die sich zurückbildeten. Jedoch ist es methodisch schwierig, eine klinische Studie durchzuführen, bei der man dieser Verschiedenartigkeit gerecht wird, weshalb man zum jetzigen Zeitpunkt nicht sagen kann, wie hoch der tatsächliche Anteil der Betroffenen mit Verbesserungen in der MS-SPI-Studie gewesen wäre, wenn beispielsweise auch Fatigue, kognitive Probleme und Blasenstörungen mitgerechnet worden wären. Darüber hinaus gibt es keine Langzeitdaten über den Zeitraum von zwei Jahren hinaus, weshalb neuroregenerative Effekte eventuell unterschätzt werden könnten. Gravierender sind die fehlenden Langzeitdaten jedoch bei der Abschätzung der Sicherheit. Denn viele Medikamentennebenwirkungen stellen sich erst nach Jahren heraus und man muss auch beobachten, ob es über die Verfälschung von Laborergebnissen zu vermehrten Problemen mit Fehldiagnosen von Zweiterkrankungen kommen wird.

In der hohen Dosierung, die zur MS-Therapie eingesetzt wird, hält die französische Pharmafirma MedDay ein Patent als Arzneimittel. In Frankreich ist es unter dem Namen Qizenday® vorläufig zugelassen, d.h. dort können Neurologen es ihren Patienten schon verordnen. MedDay hatte ebenfalls die Zulassung bei der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) beantragt, doch mittlerweile wieder zurückgezogen, da die relativ geringen Patientenzahlen, die Ergebnisse nur einer randomisiert-kontrollierten Studie und die kurze Beobachtungsdauer nicht ausreichten, genug Informationen über den Behandlungseffekt und die Sicherheit zu gewinnen. Derzeit läuft eine größere internationale Studie, die die Ergebnisse der ersten Studie verifizieren soll. Auch die zuvor behandelten Patienten werden länger beobachtet werden müssen, und erst dann kann man absehen, ob eine Zulassung möglich sein wird.

Es ergeben sich zum jetzigen Zeitpunkt also mehr Fragen als Antworten und es war vor diesem Hintergrund nur konsequent, noch keine Zulassung in der EU anzustreben. Betroffenen wird aus diesem Grund auch nicht zur Selbstmedikation geraten. Sollte man dies dennoch wollen, so sollte man zumindest seinen behandelnden Arzt darüber informieren, damit eventuelle Nebenwirkungen richtig zugeordnet und Labortests nicht falsch interpretiert werden.

Jutta Scheiderbauer

*Es ist zurzeit noch unklar,
woraus der Wirkmechanismus von
Hochdosis-Biotin tatsächlich besteht.*

