

Zu viel versprochen

Neue Medikamente für progrediente MS-Verläufe. Taugen die was?

Von den verlaufsmodulierenden Substanzen, die bisher auf dem Markt sind, haben Betroffene mit chronisch progredienter MS nicht profitiert. Nun scheint sich das Bild zu wenden, zumindest sofern man den Versprechungen eines Herstellers und den euphorischen Ankündigungen hochrangiger MS-Meinungsführer Glauben schenken möchte: es wird mit der Zulassung von Ocrelizumab (Ocrevus®) der Pharmafirma Hoffmann-La Roche AG in 2017 gerechnet. Und mit dem hochdosierten Biotin ist eine Substanz mit anderem Wirkmechanismus untersucht worden. Auffallend ist, vor allem bei Ocrelizumab, der Mangel an genauen Daten, mit deren Hilfe sich MS-Patienten in die Lage versetzen könnten, den möglichen persönlichen Nutzen für die eigene Situation abschätzen zu können. Dieser Artikel soll etwas Abhilfe schaffen.

Eine derzeit favorisierte Hypothese besagt, dass die Neurodegeneration auf einem gestörten Gleichgewicht zwischen Stressoren (erhöhte Entzündung) und einer verminderten Stressresistenz der nervenschützenden Faktoren beruht. Tatsächlich wurden auch bei neurodegenerativen Veränderungen vermehrte Entzündungsvorgänge in Gewebeproben nachgewiesen, die sich aber durch die bisher verfügbaren MS-Medikamente, alles Immuntherapien, nicht bremsen ließen, jedenfalls nicht so, dass Betroffene etwas davon gehabt hätten. Ocrelizumab soll jetzt das erste immunsuppressiv wirksame Medikament sein, das die Behinderungsprogression bei primär progredienter MS (PPMS) aufhalten können soll (zum Wirkmechanismus und Studiencharakteristika berichteten wir bereits in ZIMS 1). Auf dem 89. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie hob sich eine wissenschaftliche Sitzung zum Erkenntnisstand bezüglich progredienter MS-Formen sehr positiv vom sonst üblichen niedrigen Standard ab. Alle Referenten betonten die Tatsache, dass nach wie vor die Ursache der Neurodegeneration, die der chronischen Progression zugrunde liegt, nicht geklärt ist. Es ging in der Sitzung um die Darstellung der verschiedenen pathogenetischen Veränderungen, die man in der Grundlagenforschung bisher identifizieren konnte, sowie um die therapeutischen Ansätze, die man daraus entwickelt. In oben genannter Sitzung

des DGN-Kongresses wurden Studienergebnisse der Oratorio-Studie gezeigt, die man als Betroffener noch nirgendwo nachlesen kann: 732 Studienteilnehmer mit PPMS, davon 488 mit Ocrelizumab- und 244 mit Placebo-Behandlung, konnten nach zweijähriger Behandlungsdauer ausgewertet werden. Als Studienendpunkt verwendete man den Anteil der Patienten, die im Verlauf dieser zwei Jahre eine EDSS¹-Progression entwickelt hatten. Es fehlten Daten zu anderen Aspekten der Behinderung wie Fatigue oder Lebensqualität, auch gab es keine Angaben zu Nebenwirkungen.

Mit Ocrelizumab haben 4% der PPMS-Patienten die Aussicht, ihre Behinderungsprogression später zu entwickeln, während sich für die anderen 96% gar nichts ändert.

Nach zwei Jahren Behandlungsdauer hatten 34% der Placebo-Patienten eine CDP-Behinderungsprogression gegenüber 30% der mit Ocrelizumab Behandelten. Umgekehrt kann man sagen, dass 66% der Placebo-Patienten innerhalb von zwei Jahren keine Behinderungsprogression entwickelten gegenüber 70% der Ocrelizumab-Patienten. Diese Zahlen entsprechen einer absoluten Risikoreduktion von 4% durch Ocrelizumab. Die beiden Kurven der Ocrelizumab-Patienten und der Placebo-Patienten verlaufen im Abstand dieser 4% parallel ansteigend, so dass auch die Ocrelizumab-Patienten, deren Behinderungsprogression durch das Medikament aufgehalten wurde, im weiteren Verlauf nach etwa 3 bis 6 Monaten auf dem Stand der Placebo-Gruppe ankamen. Das bedeutet im

Klartext, dass infolge Ocrelizumab 4% der PPMS-Patienten die Aussicht haben, ihre Behinderungsprogression etwa 3 bis 6 Monate später zu entwickeln, während sich für die anderen 96% gar nichts ändert. Im Internet-Marketing werden diese Zahlen nicht transportiert, sondern es ist immer von einer 24%-igen relativen Risikoreduktion durch Ocrelizumab die Rede, wie auch immer diese Zahl genau errechnet wurde. Und nicht zu vergessen, von der Besserung einer bereits bestehenden Behinderung unter Ocrelizumab ist nicht die Rede.

Biotin Superstar?

Dass Ocrelizumab als immunsuppressive Substanz einen sehr kleinen, vermutlich irrelevanten, statistisch signifikanten Einfluss auf die Behinderungsprogression gezeigt hat, diese um vielleicht 3 bis 6 Monate aufhalten kann, mag die Neurologen-

gemeinschaft erfreuen, hilft PPMS-Betroffenen aber nur wenig. Da Nebenwirkungsdaten nicht veröffentlicht sind, kann auch das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht bestimmt werden. Glücklicherweise werden aber auch zunehmend andere Wirkmechanismen untersucht, die sich der Erhöhung der Stressresistenz nervenschützender Faktoren widmen, ohne die Immunfunktion zu beeinträchtigen. Einige Substanzen werden bereits in klinischen Studien getestet, jedoch werden auch hier oft Studienendpunkte gewählt, deren Nutzen für MS-Patienten mit progredienter MS nicht eins zu eins übertragbar ist. An dieser Stelle soll zum jetzigen Zeitpunkt lediglich das Hochdosis-Biotin des Herstellers MedDay herausgegriffen werden, da es sich bei dem gewählten Studienendpunkt tatsächlich um eine Verbesserung der vorhandenen Beeinträchtigung handelt. Zu Wirkmechanismus und Studiencharakteristika berichteten wir ebenfalls bereits in ZIMS 1. 144 Patienten mit progredienter MS, sowohl PPMS als auch sekundär progredienter MS (SPMS), wurden über ein Jahr hin behandelt, 103 Patienten erhielten 300 mg Biotin täg-



lich, 51 Patienten ein Placebo. Als Studienendpunkt wurde die Verbesserung des Behinderungsgrades (EDSS-Skala) nach neun Monaten und deren Bestätigung nach 12 Monaten gemessen, wieder keine Daten zur Fatigue oder zur Lebensqualität. 12,6% der Biotin-Patienten wiesen nach neun Monaten eine Verbesserung ihres EDSS-Wertes auf, aber keiner der Placebo-Patienten. Gemäß einer Pressemitteilung des Herstellers wurden auf dem AAN-Kongress im April 2016 die Daten der Fortsetzungsstudie nach zweijährigen Behandlung mit Hochdosis-Biotin präsentiert.² Demnach erlebten nach zweijähriger Hochdosis-Biotin-Behandlung 15% der Patienten eine Verbesserung ihres EDSS, und 12% der zuvor unter Placebo progredienten, aber danach für ein Jahr mit Hochdosis-Biotin behandelten Patienten erreichten ebenfalls eine EDSS-Verbesserung. Nebenwirkungen sind bislang nicht beobachtet worden. Völlig korrekt wurde vom Referenten darauf hingewiesen, dass diese im Vergleich zu den Ocrelizumab-Ergebnissen deutlich besseren und für MS-Patienten wirklich relevanten Therapieerfolge erst in weiteren

Studien reproduziert werden müssen, bevor eine Zulassung des Präparates erfolgen könnte.

Fazit: Ocrelizumab (Ocrevus®) kann in 4% der Fälle die Behinderungsprogression bei PPMS für etwa 3-6 Monate aufhalten. Hochdosis-Biotin kann möglicherweise in 15% der SPMS/PPMS-Fälle die bereits vorhandene Behinderung verbessern, sofern diese Ergebnisse sich in weiteren Studien bestätigen lassen. MS-Betroffene sollten sich nicht mit Werbeparolen zufrieden geben, sondern erst nach sorgfältiger Offenlegung aller Studienergebnisse für sich bewerten, ob die nachgewiesene Wirkung eines angekündigten „innovativen“ Medikamentes für ihre individuelle Situation relevant ist und ob der potentielle Nutzen die möglichen Risiken rechtfertigt. Neurologen sollten ihre methodische Kompetenz in der Analyse, Interpretation und Präsentation klinischer Studiendaten schulen.

Jutta Scheiderbauer

