

Es wird durch einen aktiven Transportmechanismus aus dem Blut durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn geschleust. Die Einlagerung erfolgt bevorzugt in den Myelin-produzierenden Oligodendrozyten.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen des Biotingehalts im Gehirn in Abhängigkeit vom Blutspiegel hat man letztlich notwendige therapeutische Dosierungen extrapoliert.

Die ermutigenden Ergebnisse einer Pilotstudie an 23 MS-Patienten mit primär- oder sekundär progredienten Verlauf (100 bis 300 mg /Tag für 2 bis 36 Monate) führten zum Beginn einer zulassungsrelevanten Studie durch das Unternehmen MedDay.

Im Rahmen der sog. MS-SPI-Studie wurden 154 MS-Patienten in eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Erhebung eingeschlossen (41% primär progredient, 59% sekundär progredient).

In der ersten Studienphase erhielten 103 Patienten 300 mg Biotin/Tag (MD 1003) und 51 Patienten ein Placebo.

Der geplante Endpunkt sollte bewerten, ob nach 9 Monaten eine mögliche Verbesserung erzielt wird, die nach 12 Monaten Bestätigung findet. Anschließend erhielten alle Probanden 300 mg Biotin /Tag.

Eine Verbesserung war definiert als entweder ein niedrigerer neurologischer Schweregrad (EDSS) oder ein schnelleres Gehen im 25-Fuß-Gehtest um mindestens 20%.

Erwähnenswert ist dabei, dass das Durchschnittsalter der Teilnehmer 51,4 Jahre betrug, und sie im Mittel nach 16,6 Jahren einen Schweregrad von 6,1 aufwiesen.

In den 2 Jahren vor Eintritt in die Studie hatten die Patienten jeweils eine Zunahme des EDSS entwickelt. Im Ergebnis der Studie hatten 12,6% der behandelten Patienten eine Verbesserung erzielt! Das durchschnittliche Fortschreiten der Behinderung war in der Wirkstoffgruppe mit 4% Progressionsanstieg deutlich geringer als in der Placebogruppe mit 13%.

### Kommentar und Fazit

Im Ruhezustand beträgt der Glucose-Verbrauch im Gehirn 60% des gesamten Organismus. Hieraus produziert das Gehirn die chemische Energie ATP, die wir für alle Lebensprozesse benötigen.

Etwa 60-70% dieser Energie werden für den Betrieb der Ionenpumpen benötigt, ohne die eine Nervenleitung nicht möglich wäre. Fehlt krankheitsbezogen ein Teil des Myelins, sind wesentlich mehr Ionenkanäle bei der elektrischen Umpolung aktiviert, und entsprechend schneller verbraucht sich die vorher produzierte Energie für den Betrieb der Pumpen. Biotin steigert die Ausbeute an produziertem ATP, verlängert die „Laufzeit“ der Pumpen und kann so Verbesserungen erklären. Aus den auch gemessenen Verbesserungen der Nervenleitungsgeschwindigkeit (VEP) einiger Patienten ergibt sich berechtigt die Hoffnung, dass auch die Neubildung von Myelin profitiert.

Die Verträglichkeit ist gut, echte Bedenken oder Risiken sind nicht absehbar! Damit steht einer positiven Empfehlung nichts ernsthaft im Wege!

Zum ersten Mal in der offiziellen MS-Therapieforschung wurde eine Besserung bei chronischer MS gezeigt. Die Schallmauer ist durchbrochen!

### Der Wermutstropfen

Im November 2017 hat MedDay den Zulassungsantrag vorläufig zurückgezogen, um das Projekt für die offizielle Freigabe als MS-Therapie nicht zu gefährden. Es werden umfangreichere Daten mit mehr Patienten gefordert, um die Wirksamkeit sicher bewerten zu können. Die notwendige MS-SPII-Studie ist in Gang gesetzt, wird aber vermutlich nicht vor 2020 zur Zulassung führen.

Herausgeber:  
Sevion Naturprodukte GmbH,  
Gewerbestraße 22, 98646 Reurieth  
in Zusammenarbeit mit dem  
MS-Therapiezentrum,  
Bahnhofstr. 39, 67591 Hohen-Sülzen,  
Tel.: 06243/6083 oder 6084, Fax: 06243/6034,  
e-mail: info@ms-therapiezentrum.de,  
Internet: http://www.ms-therapiezentrum.de.  
Redaktion: Dr. med. Olaf Hebener.  
ISSN 1437-2495, Ausgabe XXI/2018

Die in Med-Impuls veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne vorherige schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Fotokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder gespeichert werden.

# Med-Impuls

Ausgabe 21

*Liebe Leserin, lieber Leser,*

*Regeln helfen, das Leben des Einzelnen und der Gemeinschaft zu organisieren. Das ist hilfreich!*

*In der modernen Medizin sollen Leitlinien diese Funktion übernehmen. Dabei wird zunehmend vergessen, dass sie bei der Entscheidung über das diagnostische und therapeutische Vorgehen unterstützen und nicht als Vorschrift missverstanden werden sollen.*

*In Deutschland werden Leitlinien von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) herausgegeben. Diese hatte bereits 2010 Empfehlungen zum Umgang mit Interessenkonflikten publiziert, deren Regulierung bislang als unzureichend eingeschätzt wird.*

*Die Initiative Leitlinienwatch.de wertet derlei Konflikte kontinuierlich aus und gibt Bewertungen ab. Das Internetportal wird von Mezis („Mein Essen zahl ich selbst“- Initiative unbestechlicher Ärztinnen und Ärzte), Neurology First und Transparency International betrieben.*

*Es wurden fünf Bewertungskriterien definiert, innerhalb derer jeweils drei Punkte vergeben werden. Maximal weitere drei Bonuspunkte werden für Maßnahmen vergeben, die den Einfluss von Interessenkonflikten vermindern sollen.*

*Bisher wurden 165 Leitlinien bewertet, von denen 11% mit 11 bis 18 Punkten als gut, 41% mit 6 bis 10 Punkten als Vorsicht geboten und 48% mit 0 bis 5 Punkten mit deutlichem Reformbedarf eingestuft wurden!*

*Die Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wurden am 24.01.2016 bewertet:*

<u>Kriterium</u>	<u>Punkte</u>
- Transparenz	2
- Zusammensetzung der Leitlinien Gruppe	0
- Unabhängigkeit der Vorsitzenden/federführenden Autoren	0
- Enthaltung bei Abstimmungen	0
- Externe Beratung der Leitlinie	0
- Bonuspunkte	0
	2

*Na dann lassen Sie uns mal einen Blick auf therapeutische Neuzulassungen und solche, die es werden wollen/können, werfen.*

*Trotz allem wünsche ich Ihnen Spaß bei der Lektüre und ein frohes Osterfest 2018!*

*Ihr Dr. med. Olaf Hebener*

## Mavenclad® (Merck-Serono)

Der Wirkstoff Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin) ist ein sog. Nukleosid – Analogon.

Darunter versteht man Stoffe, die Bausteinen der Erbsubstanz ähneln. Durch ihren Einbau in die Erbsubstanz können sie das Zellwachstum bzw. die Zellvermehrung behindern. Grundsätzlich handelt es sich damit um eine immunsuppressive Behandlung, die selektiv sowohl die T-Lymphozyten (zelluläre Immunabwehr) als auch die B-Lymphozyten (Antikörperproduktion) reduziert.

Das Medikament wird als Tablette verabreicht. Es gibt zwei Behandlungsphasen im ersten und zweiten Jahr. Jede Behandlungsphase setzt sich aus zwei Behandlungswochen (im Abstand von einem Monat) mit vier oder fünf Tagen der Einnahme zusammen.

Primäre Grundlage der kürzlich erfolgten Zulassung ist die CLARITY-Studie.

Dabei wurden insgesamt 1326 Patienten mit schubförmigen Verlauf über zwei Jahre untersucht.

Die wichtigsten Ergebnisse waren:

- 47% der Behandelten ohne Krankheitsaktivität
- 80% der Behandelten schubfrei
- 62% der Behandelten ohne aktive Herde
- 91% nach 6 Monaten ohne Zunahme des neurologischen Schweregrades (EDSS)
- 87% nach 6 Monaten ohne aktive Herde

Im weiteren Zeitverlauf (CLARITY-Extension-Studie) zeigte sich eine Verringerung der jährlichen Schubrate um 57,6%, bei hochaktiven Verläufen um 67%. Im Rahmen der ORACLE MS-Studie wurde der Einfluss von Cladribin auf die Häufigkeit der Umwandlung der Erkrankung vom klinisch isolierten Syndrom (CIS= ein erster Schub) zur gesicherten MS (zweiter Schub oder Zunahme im MRT) geprüft.

Das Risiko der Konversion über zwei Jahre konnte um 67,3% (klinische Merkmale) reduziert werden.

## Historie und Kommentar

Ab 2006! wurden die Patienten für die CLARITY-Studie rekrutiert. Bereits zuvor waren erste Versuche mit injizierter Anwendung bei MS-Patienten wegen zu hoher Risiken abgebrochen worden.

Cladribin war zuvor für die Behandlung der Haarzell-Leukämie (gehört zu den Lymphomen) zugelassen.

Bei dieser Anwendung darf dem Medikament (im übrigen auch Rituximab s. nächstes Kapitel) eine gute und wichtige Wirksamkeit attestiert werden.

Ende 2008! war die CLARITY-Studie mit dem zuvor beschriebenen Ergebnissen abgeschlossen. Daraufhin erfolgte die erste Zulassung in Russland, 2010 auch in Australien.

In den USA war 2009 ein erster Zulassungsantrag nicht angenommen worden. Daraufhin erfolgte ein zweiter Anlauf.

Ab Juli 2009 war das Zulassungsverfahren bei der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) initiiert worden. Nachdem der Arzneimittelausschuss der EMA den Antrag auf Marktzulassung zweimal negativ beschieden hatte, zog Merck den Zulassungsantrag Anfang 2011 zurück, wollte aber die klinischen Studien fortführen. Nun ist die Zulassung erfolgt, eben primär auf der Basis der CLARITY-Studie.

Nach mehr als 25 Jahren meiner Arbeit mit der MS muss ich bekennen: Man kommt aus dem Staunen nie raus!

Selbstredend sei den Patienten jede therapeutische Chance gegönnt. Bei allen immunsuppressiven Medikamenten gilt es aber immer, Chancen- und Risikopotential sorgsam abzuwägen!

## Ocrevus® von Roche

Ocrelizumab ist ein humanisierter Antikörper, der im Wirkprinzip dem länger bekannten Rituximab entspricht, das für die Behandlung bestimmter Lymphome, der chronisch lymphatischen Leukämie und der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist, sowie in der jüngeren Vergangenheit als Eskalationstherapie bei der MS zu Anwendung kam.

Ocrelizumab wird als besser verträglich eingestuft. Der Wirkmechanismus des monoklonalen Antikörpers richtet sich gegen CD-20 positive B-Lymphozyten bzw. B-Vorläuferzellen und versucht damit grundsätzlich eine Antikörper-vermittelte Schädigung des Myelins zu verhindern.

In den beiden Zulassungsstudien OPERA I und OPERA II wurde Ocrelizumab (600mg i.v. alle 6 Monate) mit Patienten unter Interferon-beta 1a (44 µg s.c. 3x wöchentlich) verglichen.

Dabei zeigten die Ergebnisse gegenüber Interferon über 2 Jahre:

- Verringerung der jährlichen Schubrate um 46% bzw. 47%
- Verringerung des Progressionsrisikos in 12-Wochen-Intervall um 43% bzw. 37%
- Verringerung des Progressionsrisikos im 24-Wochen-Intervall um 43% bzw. 37%
- 94% bzw. 95% weniger aktive Herde
- Verringerung der Zunahme neuer oder größerer T2-Herde um 77% bzw. 83%

In einer weiteren Studie (ORATORIO) wurde Ocrelizumab bei primär progredienter MS gegenüber Placebo über 120 Wochen geprüft. Die Ergebnisse zeigten:

- Verringerung des Progressionsrisikos im 12-Wochen-Intervall um 24%
- Verringerung des Progressionsrisikos im 24-Wochen-Intervall um 25%
- das Volumen an T2-Läsionen verringerte sich um 3,4% (bei Placebo + 7,4%)
- das Hirnvolumen schrumpft 17,5% langsamer

Anfang Januar 2018 wurde Ocrevus® in der EU zur Therapie aktiver schubförmiger Multipler Sklerose sowie früher primär progredienter MS zugelassen.

## Kommentar und Fazit

Wie im richtigen Leben werden bescheidene Ergebnisse in Prozenten ausgedrückt. Für die wirklich wichtigen Dinge reichen erfahrungsgemäß Absolutzahlen.

Hinsichtlich der Wirkung beim schubförmigen Verlauf zeigt Ocrelizumab Vorteile, was aber auch nicht unbedingt schwierig sein sollte.

Für den primär progredienten Verlauf verbietet sich in Anbetracht der Zahlen jedweder Jubel. Da bisher aber noch keinerlei evidenzbasierte Medikation empfohlen werden konnte, reicht es für die Zulassung „bei früher“ Erkrankung.

Sicherlich ist für eine konkrete Entscheidung auch das Nebenwirkungsprofil zu bedenken. Letztlich sind die Ergebnisse eine logische Größenordnung. Seit etwa 20 Jahren ist bekannt, dass mindestens 4 sog. pathogenetische Verlaufstypen im feingeweblichen Schädigungsmuster der MS unterschieden werden:

- T-Lymphozyten
- Phagozyten

- Antikörper
- Virusschaden der Oligodendrozyten

Auf die Gefahr hin, dem Leser auf die Nerven zu fallen: „Durch die positive Beeinflussung eines Prozesses, der an der MS-typischen Zerstörung beteiligt ist, kann im Maximalfall nur der spezifische Anteil an der gesamten Krankheitspotenz beseitigt werden.“ (Hebener 1996)

In diesem Zusammenhang sei darauf verwiesen, dass das Medikament Zinbryta (R) (Daclizumab) von Biogen vom Markt genommen wurde. Wegen schwerwiegender Komplikation hatte das Paul Ehrlich-Institut die Zulassung bereits Ende 2017 eingeschränkt.

Allerdings legte der Wirkmechanismus (Blockierung eines Rezeptors für den immunen Botenstoff Interleukin-2) die Vermutung nahe, dass dadurch auch bedeutsame Abwehrreaktionen des Körpers beeinträchtigt werden könnten.

**ABER: Es geht auch anders!**

## Biotin bei chronischer MS

Biotin, auch Vitamin B7, Vitamin H oder Coenzym R genannt, gehört zu den wasserlöslichen B-Vitaminen. Schon lange war bekannt, dass der Körper dieses Vitamin für gesunde Haut, Haare und Nägel benötigt. Biotin ist ein Coenzym, das am Stoffwechsel von Fettsäuren, Kohlenhydraten und Aminosäuren beteiligt ist, sowie an der Biosynthese von Vitamin B9 und B12.

Die Versorgung des Menschen erfolgt über die Nahrungskette (z. B. Milch, Eier, Leber u.a.) bzw. wird es durch Darmbakterien produziert. Der tägliche Bedarf eines gesunden Erwachsenen wird mit etwa 30 µg/Tag angenommen, so dass durch Nahrungsaufnahme und Eigenproduktion Mangelzustände höchst selten auftreten.

Von hervorragender Bedeutung ist Biotin im Energiestoffwechsel des Menschen. Es beeinflusst 5 essentielle Enzyme (Decarboxylasen), wodurch letztlich die Energieproduktion, die Fettsäuresynthese und der Abbau von Aminosäuren geregelt wird.

Besonders hohe Konzentrationen an Biotin findet man im Gehirn, der Leber und den Nieren, wobei seine Rolle in der Biochemie des Gehirns besonders wichtig scheint.