

Immuntherapie der Multiplen Sklerose

Stellenwert monoklonaler Antikörper

Prof. Dr. Siegrid Strasser-Fuchs

unter Mitarbeit von

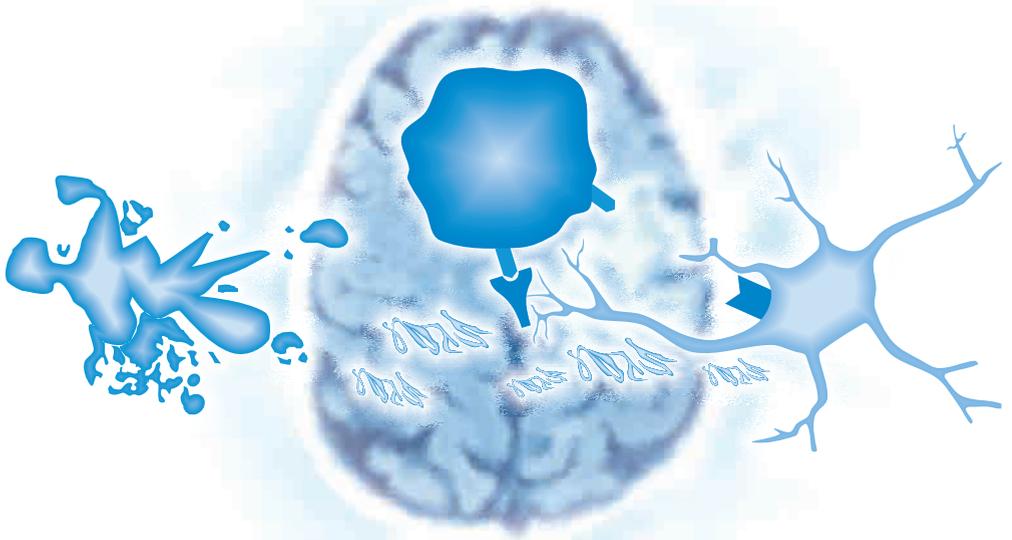
Priv.-Doz. Dr. Christian Enzinger

Prof. Dr. Franz Fazekas

Dr. Michael Khalil

Dr. Thomas Seifert

Prof. Dr. Maria Storch



Immuntherapie der Multiplen Sklerose

Stellenwert monoklonaler Antikörper



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Strasser-Fuchs, Siegrid:

Immuntherapie der Multiplen Sklerose. Stellenwert monoklonaler Antikörper/Siegrid Strasser-Fuchs.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2007

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-4930-3

© 2007 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Wir danken folgenden Mitgliedern unseres Ärztlichen Beirats für die engagierte Mitarbeit an diesem Buch: Dr. Susanne Christiane Becker, Dr. Volker Durst, Dr. Christian Geber, Dr. Michel Mittelbronn, Dr. Anette-Charlotte Schwerin-Nagel und Joanna Smolinska.

Vorwort und Danksagung

Multiple Sklerose (MS) war über viele Jahre eine Erkrankung, deren Verlauf als schicksalhaft und unbeflussbar betrachtet wurde. Trotzdem gab es eine große Zahl von empfohlenen und auch verwendeten Therapien, deren Wirkung allerdings nicht bekannt war und auch nie kontrolliert untersucht wurde. Den verwendeten Medikamenten und Methoden lagen meist Erfahrungsberichte oder Studien an kleinen Personenzahlen zugrunde – kontrollierte Studien, wie sie heute gefordert werden, existierten nicht.

Die letzten zwei Jahrzehnte haben uns nicht nur Informationen über Wirksamkeit von Medikamenten gegen MS gebracht, sondern die vielleicht noch wichtigere Erkenntnis, dass die Wirkung von Therapien gegen MS mit streng kontrollierten Methoden belegt werden muss und nur Evidenz-basierte Therapien in der Praxis zur Anwendung kommen sollten. Dies ist sicher für eine chronische Erkrankung mit sehr variablem Verlauf wie MS von besonderer Bedeutung.

Mit diesem Buch wollen wir über den derzeitigen Stand der therapeutischen Möglichkeiten informieren und auch für Kolleginnen und Kollegen in der Allgemeinpraxis und in der neurologischen Fachpraxis ohne spezielle Erfahrungen in der Immunologie eine Hilfe im Umgang mit der Fülle der Informationen über spezifische Therapien zur Langzeitbehandlung der MS bieten. Bei Erklärungen der immunologischen Abläufe war es dabei – trotz unserer Bemühungen – nicht immer leicht, ohne spezifische Terminologie auszukommen. Wir bitten Sie deshalb, die Begriffserklärungen im Anhang zu verwenden, um das Lesen leichter und angenehmer zu gestalten.

Unser Dank gilt allen, die einen Beitrag zu diesem Buch geleistet haben – sei es durch direkte Arbeit in der Erforschung der MS oder indirekt durch lebendige und kritische Diskussion der Forschungsergebnisse. Ein besonderer Dank gilt aber auch allen jenen, die sich täglich unter Bezug auf das derzeitige Wissen und die therapeutischen Möglichkeiten um die bestmögliche praktische Umsetzung zum Wohl der MS-Betroffenen bemühen.

Wir hoffen, dass die Lektüre dieses Buches in Ihnen so viel Freude und Interesse an der Beschäftigung mit dieser Erkrankung und an der spannenden Entwicklung, die sich durch neue therapeutische Möglichkeiten ergeben hat, weckt, wie wir in unserer täglichen Arbeit finden und auch im gemeinsamen Verfassen dieses Buches erlebt haben.

Graz, im Jänner 2007

*Siegrid Strasser-Fuchs
und das MS-Team der
Neurologischen Univ. Klinik Graz*

Autoren und Autorinnen

Priv.-Doz. Dr. Christian Enzinger
Email: chris.enzinger@meduni-graz.at

Univ.-Prof. Dr. Franz Fazekas
Email: franz.fazekas@meduni-graz.at

Ass.-Dr. Michael Khalil
Email: michael.khalil@meduni-graz.at

Oberarzt Dr. Thomas Seifert
Email: thomas.seifert@meduni-graz.at

Univ.-Prof. Dr. Maria Storch
Email: maria.storch@meduni-graz.at

Ass.-Prof. Dr. Siegrid Strasser-Fuchs
Email: siegrid.strasser@meduni-graz.at

Adresse aller Autorinnen und Autoren:

Universitätsklinik für Neurologie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 22
A- 8036 Graz
Austria
www.meduni-graz.at/neurologie

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	12
2.	Multiple Sklerose – eine Erkrankung mit vielen Gesichtern	14
3.	Wirkungsbeurteilung von MS-Therapien	16
4.	Immunpathologische Grundlagen der Multiplen Sklerose	20
4.1.	Ätiologie der Multiplen Sklerose.....	20
4.1.1.	Genetische Faktoren	20
4.1.2.	Umweltfaktoren.....	20
4.2.	Entzündliche Reaktion im zentralen Nervensystem.....	20
4.3.	Fokale Schädigungsmuster im zentralen Nervensystem	24
4.3.1.	Verschiedene Formen von Entmarkungsherden in der weißen Substanz	24
4.3.1.1.	Entmarkungsmuster I (T-Zellen- und Makrophagen-medierte Entmarkung)	24
4.3.1.2.	Entmarkungsmuster II (Antikörper- und Komplement-medierte Entmarkung).....	24
4.3.1.3.	Entmarkungsmuster III (Oligodendrozytendystrophie mit Myelinproteinindysregulation und Apoptose von Oligodendrozyten).....	25
4.3.1.4.	Entmarkungsmuster IV (primäre Oligodendrozytendegeneration mit sekundärer Entmarkung)	25
4.3.2.	Schädigungsmuster im progredienten Stadium der Multiplen Sklerose	25
4.3.2.1.	Kortikale Entmarkung	25
4.3.2.2.	Diffuse Schädigung der weißen Substanz	25
4.4.	Axonschaden	25
4.5.	Remyelinisierung	26
4.6.	Immunpathogenetische Therapieansätze.....	27
5.	Bisherige Möglichkeiten der Intervalltherapie	30
5.1.	Immunmodulation.....	31
5.1.1.	Interferon-beta.....	31
5.1.1.1.	Einsatz von Interferonen bei Erstmanifestation der MS.....	31
5.1.1.2.	Schubförmige MS	33
5.1.1.3.	Primär und sekundär chronisch progrediente MS.....	34
5.1.1.4.	Nebenwirkungen der Interferone	34
5.1.1.5.	Therapieprobleme	35
5.1.2.	Glatirameracetat	36
5.1.2.1.	Schubförmige MS	37
5.1.2.2.	Nebenwirkungen.....	37
5.1.2.3.	Therapieprobleme	37
5.1.3.	Intravenöse Immunglobuline.....	37
5.1.3.1.	Nebenwirkungen.....	38
5.1.3.2.	Therapieprobleme	38
5.2.	Immunsuppression	38
5.2.1.	Azathioprin	38
5.2.1.1.	Nebenwirkungen.....	39
5.2.1.2.	Therapieprobleme	39

5.2.2.	Mitoxantron.....	39
5.2.2.1.	Nebenwirkungen.....	40
5.2.2.2.	Therapieprobleme.....	40
5.2.3.	Cyclophosphamid.....	41
5.2.3.1.	Nebenwirkungen.....	41
5.2.3.2.	Therapieprobleme.....	41
6.	Monoklonale Antikörper – ein neuer Therapieansatz	44
6.1.	Antikörper-Struktur und Herstellung monoklonaler Antikörper.....	44
6.2.	Wirkmechanismen antikörperbasierter Therapien.....	46
6.3.	Erste klinische Studien mit monoklonalen Antikörpern bei MS.....	47
6.3.1.	Anti-CD2, anti-CD4 und anti-CD6 monoklonale Antikörper.....	47
6.3.2.	Anti-CD3.....	48
6.3.3.	Anti-CD4.....	48
6.3.4.	Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha).....	49
7.	Natalizumab – vom Konzept bis zur Zulassung	52
7.1.	Ein monoklonaler Antikörper gegen Adhäsionsmoleküle.....	52
7.2.	Klinische Untersuchungen – Phase-II.....	53
7.3.	Zulassungsstudien.....	55
7.3.1.	AFFIRM: Natalizumab bei schubförmiger MS in Monotherapie.....	55
7.3.2.	SENTINEL: Natalizumab bei schubförmiger MS in Kombination mit Interferon-beta-1a.....	58
7.4.	Ein Kompromiss zwischen Wirksamkeit und Sicherheit.....	60
8.	Weitere monoklonale Antikörper in Entwicklung	66
8.1.	Anti-CD52.....	66
8.2.	Anti-CD25.....	67
8.3.	Anti-CD20.....	67
8.4.	Anti-T-Zell-Rezeptor.....	68
9.	Sonstige neue Therapieansätze in Entwicklung	74
10.	Therapieempfehlungen	76
11.	Anhang und Literatur	80
11.1.	Begriffserklärungen.....	80
11.2.	Abkürzungen.....	81
11.3.	Referenzen.....	82
	Index	92

Einleitung