

# MEDIKAMENT IM FOKUS

## Multiple Sklerose und Mental Wellbeing

### Die Wechselwirkung zwischen Psyche und Krankheitsverlauf

**Unser Immunsystem ist ein Teamplayer und eng mit Psyche und Gehirn verknüpft. Diese Erkenntnis der Psychoneuroimmunologie ist insbesondere für eine Autoimmunerkrankung wie die Multiple Sklerose von Bedeutung. Mittlerweile ist der Einfluss der Psyche auf den Krankheitsverlauf durch zahlreiche Studien gut belegt. Trotzdem fehlen bisher effektive, integrative Therapiekonzepte, die diesen Erkenntnissen Rechnung tragen.**

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. In Deutschland gibt es mehr als 200.000 MS-Erkrankte. Jährlich werden ca. 2500 Menschen neu mit der Autoimmunerkrankung diagnostiziert.

Die bisherige Unheilbarkeit, der schwer zu prognostizierende Verlauf und die mit belastenden Nebenwirkungen verbundene Therapie stellen für die MS-Patienten und ihre Angehörigen eine besondere Herausforderung dar, werden durch die Diagnose doch die Lebensentwürfe der Betroffenen fast immer infrage gestellt. Dies stellt eine große psychische Belastung dar, die zusätzlich zu den primär durch die Multiple Sklerose verursachten Beeinträchtigungen bewältigt werden muss.

Vor diesem Hintergrund liegt es nahe, dass MS-Patienten von umfassender psychologischer Unterstützung (Psychotherapie, Selbstmanagement-Programme, Entspannungsverfahren etc.), die auf eine möglichst gute Krankheitsbewältigung abzielt, profitieren.

#### Mind-Body-Medizin und Psychoimmunologie

Aber gibt es auch eine darüber hinausgehende Wechselwirkung zwischen der Psyche und dem Krankheitsverlauf bei Multipler Sklerose? Und wenn ja, auf welchen Mechanismen beruht diese? Die Erkenntnisse der Mind-Body-Medizin haben seit den 1970er-Jahren den wissenschaftlichen Beweis erbracht, dass die schon seit der Antike angenommene Verbindung von Körper und Geist tatsächlich existiert.

Noch einen Schritt weiter geht die Psychoneuroimmunologie (PNI), eine Teildisziplin der Psychosomatik, die die nervalen und biochemischen Kommunikationswege zwischen Psyche, Gehirn und Immunsystem erforscht. Auch wenn sich die PNI noch vielfach im Stadium der Grundlagenforschung befindet, können zwei Erkenntnisse als gesichert angesehen werden. Erstens: Das Im-

munsystem ist ein Teamplayer und eng mit Psyche und Gehirn verknüpft. Nerven-, Hormon- und Immunsystem verständigen sich über die Freisetzung von Neurotransmittern, Neuropeptiden, Zytokinen und Hormonen in einer „gemeinsamen biochemischen Sprache“ und interagieren über komplexe, multiple Rückkoppelungsmechanismen.<sup>1</sup>

#### Verschlimmert Stress die Multiple Sklerose?

Zweitens: Der Organismus unterscheidet in seiner Abwehrreaktion kaum, ob es sich bei einem Feind um einen physischen, sprich ein Bakterium oder einen Virus, oder einen psychischen, sprich einen seelischen, Stressor handelt. In beiden Fällen reagiert das Immunsystem mit einer entzündlichen Abwehrreaktion.

Die im Körper ablaufende Stressreaktion aktiviert sowohl über das vegetative Nervensystem als auch über die maßgeblich an der Stressreaktion beteiligten Hormone Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol die Immunantwort, wobei die o.g. Kommunikationswege genutzt werden.<sup>1</sup>

Der Zusammenhang zwischen psychologischem Stress und dem Krankheitsverlauf wird bereits seit den ersten Beschreibungen der Krankheit im 19. Jahrhundert ver-

mutet. Die Erkenntnisse der PNI scheinen diesen Verdacht zu bestätigen und zahlreiche Studien weisen auf einen Einfluss von Stressereignissen auf den Verlauf der Multiplen Sklerose hin.<sup>2</sup> Neben der Schilderung subjektiver Krankheitsverschlimmerung nach Stressereignissen wurde diese auch objektiv mittels bildgebender Verfahren nachgewiesen: Im MRT wurde eine Zunahme von Entzündungsherden beobachtet.<sup>2-4</sup> Umgekehrt zeigte sich, dass positive Stressereignisse das Risiko für das Auftreten von Läsionen verringern können.<sup>4</sup>

#### Ganzheitlicher Ansatz als Behandlungsziel

Eine Evidenz des Zusammenhangs zwischen Stress und Beginn und Verlauf der MS kann nach dem derzeitigen Kenntnisstand als gegeben angesehen werden,<sup>2</sup> auch wenn noch weitere Studien notwendig sind, um diesen genauer zu untersuchen. Aktuell arbeitet zum Beispiel die internationale Arbeitsgruppe „Stress und MS“ an der Entwicklung eines biopsychologischen Modells, das den Zusammenhang zwischen Stressmechanismen und entzündlichen sowie degenerativen Prozessen der MS erklären könnte, um auf dieser Basis einen integrativen bio-psycho-sozi-

alen Behandlungsansatz chronischer Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose zu entwickeln: rine Kombination notwendiger medikamentöser und nicht medikamentöser Therapien, die Multiple Sklerose-Patienten langfristig eine möglichst hohe Lebensqualität zusichert. Auch wenn weitere Grundlagenforschung notwendig ist, um die genauen Wirkmechanismen der komplexen Wechselbeziehung zwischen Körper und Geist im Allgemeinen und der zwischen Psyche und Multipler Sklerose im Besonderen detailliert erklären zu können, so kann aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse kaum mehr bezweifelt werden, dass es eine solche gibt. So schädlich sich der Einfluss einer belasteten Psyche gezeigt hat, so können sich andererseits Interventionen, die auf eine psychische Stabilisierung – ein „Mental Wellbeing“ – abzielen, in der Regel positiv auf die Erkrankung auswirken.

1. Christian Schubert (Hrsg.), Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie, 2. Auflage Stuttgart 2015
2. Artemiadis AK et al. Neuroepidemiology 2011; 36: 109–120
3. Mohr DC et al. BMJ 2004; 328: 731
4. Burns MN et al. Psychol Med 2014; 44 (2): 349–359

## Mit der GATE-Studie ist der Nachweis der Äquivalenz erbracht

Interview mit Professor Dr. Achim Berthele, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar der TU München

**Wie beurteilen Sie die Untersuchungen zur Gleichwertigkeit des „generischen“ Glatirameracetats mit dem Originalpräparat?**

**Prof. Berthele:** Das Design der GATE-Studie, um die es hier geht, beruht auf den Vorgaben der EMA, die für die Beurteilung der Gleichwertigkeit einen Surrogatmarker wie die Kernspintomographie für ausreichend hält. Die GATE-Studie tut dieser Vorgabe vollständig Genüge, ist sehr gut aufgebaut, technisch und statistisch voll belastbar und beantwortet auch vollständig die Fragestellung. Aus meiner Sicht wurde in der GATE-Studie der Nachweis der Äquivalenz erbracht.

**Was bedeutet in diesem Fall Äquivalenz genau?**

**Prof. Berthele:** Dass sich die Wirksamkeit von generischem und originärem Glatirameracetat hinsichtlich des Outcome-Parameters kontrastmittelaufnehmende Läsionen im Kernspin in den Monaten sieben, acht und neun nicht signifikant unterscheidet. Zudem gab es bei Verträglichkeit und Sicherheitsprofil keine neuen Signale, auch in der Verlängerung nicht.

#### Generisches Glatirameracetat als ebenbürtige Alternative

In der Phase-III-Studie GATE\* wurden Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheitsprofil von generischem Glatirameracetat (CLIFT®) 20 mg und der gleichen Dosis des Originalpräparates verglichen.<sup>1,2</sup> Insgesamt waren 794 Patienten mit RRMS\*\* eingeschlossen. Auf eine neunmonatige placebo-kontrollierte Doppelblindphase folgte eine 15-monatige Open-Label-Verlängerung, in der alle Patienten das CLIFT® erhielten.<sup>2</sup>

Die erste Phase der Studie mit dem primären Endpunkt „Anzahl Gadolinium-anreichernder Läsionen in Monat 7, 8 und 9“ zeigte die Äquivalenz der beiden Produkte in puncto Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheitsprofil.<sup>1</sup>

Die Wirksamkeit nach klinischen und MRT-Parametern blieb auch dann erhalten, wenn vom Originalpräparat auf CLIFT® umgestellt wurde oder die Behandlung mit dem generischen Glatirameracetat weitergeführt wurde. Bei Verträglichkeit und Sicherheitsprofil zeigte sich nach der Umstellung kein signifikanter Unterschied.

\* Glatiramer Acetate Clinical Trial to Assess Equivalence  
 \*\* RRMS = schubförmig-remittierende Multiple Sklerose  
 1. Cohen J et al. JAMA Neurol. 2015; 72 (12): 1433–1441  
 2. Selmaj K et al. Mult Scler 2017; 1352458516688956. doi: 10.1177/1352458516688956. [Epub ahead of print]

**Sind die neun Monate in der Doppelblindphase und die 15 Monate in der Open-Label-Verlängerung ausreichend für den Nachweis der Äquivalenz?**

**Prof. Berthele:** Da die Studie die Fragestellungen der EMA voll-

ständig beantwortet und auch uns Klinikern alle notwendigen Informationen liefert, ist die Äquivalenz mit dieser Studie bewiesen. Aus der Open-Label-Verlängerung kommen zusätzlich Hinweise, dass sich das generische Präparat auch in der kli-

nischen Wirksamkeit, gemessen anhand der jährlichen Schubrate, nicht von dem unterscheidet, was wir vom Originalpräparat wissen.

**Wenn Sie die GATE-Studie noch einmal rekapitulieren, was wäre**

**für Sie die Botschaft für Ihre niedergelassenen Kollegen?**

**Prof. Berthele:** Die GATE-Studie zeigt, dass beide Glatirameracetatpräparate äquivalent wirksam sind, auch wenn es sich um eine komplexe Substanz handelt.

#### Ablauf der GATE-Studie

