

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Schubförmige multiple Sklerose

Kombination zweier MS-Medikamente vermindert nicht das Rückfallrisiko

Die multizentrische doppelblinde, randomisierte Studie CombiRx kommt zu dem Ergebnis, dass eine Kombination aus Interferon beta-1a und Glatirameracetat das Rückfallrisiko bei schubförmiger multipler Sklerose nicht verringert. Jedoch ging die Kombinationstherapie mit einer Verbesserung magnetresonanztomographischer Befunde einher. Zudem war der Anteil an Patienten signifikant höher, bei welchen die Krankheit einen aktivitätsfreien Verlauf annahm.

Weltweit sind über zwei Millionen Menschen an multipler Sklerose (MS) erkrankt. In den vergangenen 15 Jahren wurden mehrere immunmodulierende Medikamente zur Behandlung der schubförmigen MS (relapsing-remitting MS, RRMS) zugelassen, unter anderen Interferon beta-1a i. m. (IFN- β -1a, Avonex[®]), IFN- β -1a s. c. (Rebif[®]) und Glatirameracetat (GLAT, Copaxone[®]) [1]. Bisherige Studienergebnisse haben ergeben, dass eine Einzeltherapie nicht immer ausreichend wirksam ist, um eine Krankheitsaktivität vollständig zum Stillstand zu bringen. Daher stellt sich die Frage, ob die gleichzeitige Anwendung zweier Präparate mit verschiedenen Wirkungsmechanismen die Wirksamkeit erhöhen kann, ohne dass

zusätzliche Nebenwirkungen auftreten. Eine Kombinationstherapie mit IFN- β -1a und Glatirameracetat könnte zur Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose geeignet sein, da das Sicherheitsprofil bei beiden Präparaten gut ist und die Wirkungsmechanismen sich wahrscheinlich unterscheiden [2]. In der Studie CombiRx wurde untersucht, ob eine Kombination aus IFN- β -1a und Glatirameracetat das Rückfallrisiko bei RRMS vermindert [2].

Studiendesign und -ziel

1008 Patienten mit RRMS nahmen an der Placebo-kontrollierten, randomisierten und kontrollierten Doppelblindstudie teil. Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 60 Jahre alt. Der Score gemäß EDSS (Expanded disability status scale) lag zwischen 0 und 0,5. Alle Patienten erfüllten die Diagnosekriterien der MS nach Poser bzw. McDonald mit mindestens zwei Schüben in den vergangenen drei Jahren, wobei mindestens ein Schub unter Einbeziehung einer detaillierten Bewertung des Magnetresonanztomogramms die Kriterien nach McDonald erfüllte.

- 499 Patienten erhielten einmal wöchentlich 30 μ g IFN- β -1a intramuskulär und einmal täglich 20 mg Glatirameracetat subkutan.
- 250 Patienten erhielten lediglich IFN- β -1a.

- 259 Patienten erhielten nur Glatirameracetat.

Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren beobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie war die jährliche *Schubrate*, berechnet basierend auf Protokoll-definierten Exazerbationen. Sekundäre Endpunkte umfassten eine *Progression* der Erkrankung, bestimmt anhand MSFC (Multiple sclerosis functional composite), *MRT-Änderungen* (z.B. T1- und T2-Läsionslast) sowie das *Sicherheitsprofil*, in welchem alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse erfasst und bewertet wurden.

Studienergebnisse

Die Monotherapie mit IFN- β -1a zeigte sich in dieser Studie gegenüber der Monotherapie mit GLAT hinsichtlich der Schubrate unterlegen (Hazard Ratio [HR] 1,43; Konfidenzintervall [KI] 1,04–1,95; $p=0,025$). Die Kombinationstherapie zeigte bezüglich der Schubrate *keinen* Vorteil gegenüber GLAT (HR 1,10; KI 0,82–1,46; $p=0,27$).

Auch bei der Reduktion der Progression war die Kombinationstherapie den Monotherapien nicht überlegen. Jedoch traten neue Läsionsaktivitäten unter Kombinationstherapie seltener auf als bei Einnahme eines einzelnen Wirkstoffs. Bezüglich der Akkumulation des gesamten Läsionsvolumens bestand zwischen IFN- β -1a und GLAT kein signifikanter Unterschied ($p=0,68$). Gegenüber der Substanz mit dem besseren absoluten Wert (IFN- β -1a) zeigte sich die Kombinationstherapie signifikant überlegen ($p=0,003$). Unter Kombinationstherapie war zudem der Anteil an Patienten signifikant höher, bei denen die Krankheit in einen aktivitätsfreien Status übergang (IFN + GLAT = 33,3 %, IFN = 21,2 %, GLAT = 19,4 %, $p \leq 0,0004$ für die Kombinationstherapie gegenüber den Monotherapien). Im

Expanded disability status scale (EDSS)

Skalensystem (0–10) zur systematischen Erfassung der Behinderung von MS-Patienten. Ein hoher Grad entspricht einer starken Behinderung. Die Angabe bezieht sich auf die Untersuchung der folgenden Bereiche:

- Pyramidenbahnen
- Kleinhirn
- Sensorium
- Blasen- und Mastdarmfunktionen
- Sehfunktionen
- Zerebrale Funktionen

Sicherheitsprofil zeigten die drei Therapiearme keine signifikanten Unterschiede.

Diskussion

Alle drei Therapieverfahren zeigten gute Ergebnisse mit einer geringen Anzahl an Schubraten. Bei Patienten mit einem EDSS von 0 war die Wahrscheinlichkeit höher, dass die Erkrankung einen progredienten Verlauf annahm. In allen drei Therapiearmen verringerte sich der Verlust an Gewebe im Verlauf der Zeit. Im Allgemeinen liegt der Verlust an Hirngewebe bei unbehandelten RRMS-Patienten bei 1% jährlich [3]. In dieser Studie betrug er im ersten Jahr 2,1%, im zweiten Jahr 0,7% und im dritten Jahr 0,001%. Etwa zwei Drittel des Gewebsverlusts während des ersten Jahres geschah innerhalb der ers-

ten sechs Monate. Die hohe Stabilisierung des Gewebsverlusts innerhalb des ersten Jahres steht in Übereinstimmung mit anderen Studien, welche die Wirksamkeit von IFN- β -1a bzw. GLAT untersuchten [3–5].

Fazit

Wie die Autoren feststellten, führte die Kombinationstherapie der beiden am häufigsten verschriebenen Arzneistoffe innerhalb des dreijährigen Beobachtungszeitraums zu keinem bedeutsamen klinischen Zusatznutzen. Die Nachbeobachtung müsse prüfen, ob die mit der Kombinationstherapie einhergehenden besseren MRT-Befunde und der erhöhte Übergang in einen aktivitätsfreien Zustand zu einer Verbesserung späterer klinischer Befunde führen.

Quellen

1. Berger T. Nutzen-Risiko-Evaluation: Zunehmende Bedeutung für Therapieentscheidungen bei Patienten mit Multipler Sklerose. *Neurol Neurochir Psych* 2010;11:44–9.
2. Lublin FD, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013;73:327–40
3. Khan O, et al. Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study. *J Neurol Sci* 2012;312:7–12.
4. Cohen JA, et al. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;69:759–77.
5. Rudick RA, et al. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999;53:1698–704.

Dr. Claudia Borchard-Tuch,
Zusmarshausen

Multiple Sklerose

Glatirameracetat 40 mg dreimal wöchentlich

Glatirameracetat 40 mg dreimal wöchentlich appliziert könnte nach den Ergebnissen der GALA-Studie bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose eine Alternative zur täglichen Applikation von 20 mg darstellen.

Glatirameracetat 20 mg/Tag (Copaxone[®]) reduziert die Schubfrequenz und verringert die Behinderungsprogression bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RRMS). In der Studie GALA (Glatiramer acetate low frequency administration) wurden nun Wirksamkeit und Verträglichkeit von Glatirameracetat 40 mg s.c. dreimal wöchentlich (t.i.w.) untersucht.

1404 RRMS-Patienten erhielten 2:1 randomisiert Glatirameracetat (n=943) 40 mg t.i.w. subkutan oder Plazebo (n=461) über zwölf Monate. Primärer Endpunkt war die jährliche Schubrate (ARR). Zu den sekundären Endpunkten gehörten MRT-Parameter wie die kumulierte Zahl neuer/vergrößerter T2-Läsionen, die Zahl Gadolinium-aufnehmender (GdE) Läsionen sowie die prozentuale Änderung des Hirnvolumens vom Beginn bis zum Ende der Studie. Die Ausgangscharakteristika der beiden Gruppen waren vergleichbar. Bei bei-

den Gruppen lagen zu Beginn ausgeprägte T2-Läsionen vor ($19,7 \pm 20,7$ ml GA-Gruppe, $17,4 \pm 17,4$ ml Plazebo-Gruppe). Die Studie wurde von 8,9% der Glatirameracetat- und von 6,7% der Plazebo-Patienten abgebrochen. Glatirameracetat senkte die ARR um 34,4% signifikant im Vergleich zu Plazebo ($p < 0,0001$). Nach zwölf Monaten war die kumulative Zahl neuer/vergrößerter T2-Läsionen ($-34,7\%$, $p < 0,0001$) und GdE-Läsionen ($-44,8\%$ $p < 0,0001$) in der Glatirameracetat-Gruppe signifikant niedriger als in der Plazebo-Gruppe. Das Hirnvolumen änderte sich nach zwölf Monaten in beiden Gruppen nicht signifikant.

Fazit

Glatirameracetat 40 mg t.i.w. verringert bei Patienten mit RRMS die jährliche Schubrate sowie die kumulative Zahl neuer/vergrößerter T2-Läsionen und Gadolinium-aufnehmender Läsionen. Die höhere Dosis mit längerem Dosierungsintervall könnte eine Alternative zur täglichen Applikation von 20 mg darstellen. Leider wurde in der Studie die Standarddosierung nicht mit untersucht. Daher ist nicht bekannt, ob und wie sich die neue Dosierung von der bisherigen täglichen Gabe unterscheidet.

Quelle

Khan O et al. A multinational, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study to assess the efficacy, safety, and tolerability of Glatiramer acetate 40 mg injection three times a week in subjects with RRMS: Efficacy and safety results of the GALA study. 65th AAN Annual Meeting, San Diego, 16.–23. März 2013, S01.005.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

**Psychopharmakotherapie
im Internet:**

<http://www.ppt-online.de>