

handlung über zwei Jahre) [4]. Anhand dieser drei Risikofaktoren kann ein individuelles Risikoprofil eines Patienten erstellt werden. Um das Risiko zu minimieren, sollten die Patienten in MS-Zentren engmaschig kontrolliert und ausführlich über das potenzielle PML-Risiko aufgeklärt werden.

Quelle

Dr. Boris Kallmann, Bamberg, Prof. Dr. Sven Meuth, Münster, Priv.-Doz. Dr. Björn Tackenberg, Marburg; Pressegespräch „Multiple Sklerose: Von Therapieeinstellung bis Langzeitbehandlung: Effektives Therapiemanagement mit Natalizumab“, Frankfurt, 3. Juni 2014, veranstaltet von Biogen Idec.

Multiple Sklerose

Einfluss von Fingolimod auf die Krankheitsfreiheit

Ging es früher hauptsächlich darum, Schubraten zu reduzieren, rückt inzwischen die „Freiheit messbarer Krankheitsaktivität“ in den Vordergrund. Diesem Anspruch liegen vielversprechende Daten von Fingolimod zugrunde, dessen Einfluss auf verschiedene Krankheitsparameter in einem umfangreichen Studienprogramm untersucht wurde. Welche Parameter dabei zu berücksichtigen sind und was der Begriff „Krankheitsfreiheit“ in der Praxis bedeutet, diskutierten Experten auf einem von Novartis Pharma organisierten Pressegespräch.

Krankheitsfreiheit wird an vier verschiedenen Parametern der multiplen Sklerose (MS) festgemacht. Diese umfassen bislang das Fehlen von Schüben, keine Behinderungsprogression und keine neu aufgetretenen T2-Läsionen in der MRT-Bildgebung. Als vierter Parameter rückt die Hirnatrophie, also der Verlust von Gehirnvolumen, zunehmend in den Fokus der Mediziner, da dieser Parameter wichtige Informationen zur Krankheitsprogredienz liefert. So gilt die Hirnatrophie als Prädiktor für alltagsrelevante kognitive Beeinträchtigungen wie etwa der Merkspanne, der Aufmerksamkeit oder der Wortflüssigkeit. Zudem korreliert der bei MS-Patienten deutlich beschleunigte Verlust von Gehirnvolumen mit der Behinderungsprogression im Expanded disability status scale (EDSS) sowie der Schwere der Erkrankung. Prof. Tjalf Ziemssen (Technische Universi-

Literatur

1. Leray E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900–13.
2. Gold R, et al. Therapeutic goals of baseline and escalation therapy for relapsing remitting multiple sclerosis. *Akt Neurol* 2012;39:342–50.
3. Stangel M, et al. Multiple sclerosis decision model (MSDM): Development of multifactorial model to monitor treatment response and disease course in relapsing remitting multiple sclerosis. *Akt Neurol* 2013;40:486–93.
4. Fachinformation Tysabri®, Stand Oktober 2013.
5. Polman CH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899–910.

6. Rudick RA, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol* 2007;62:335–46.
7. Rudick R, et al. Six-year natalizumab safety and efficacy data from the STRATA study. *ECTRIMS* 2013; Poster P539.
8. Butzkueven H, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 Feb 14; doi: 10.1136/jnnp-2013-306936. [Epub ahead of print].
9. Filippini G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD008933. DOI: 10.1002/14651858.CD008933.pub2.

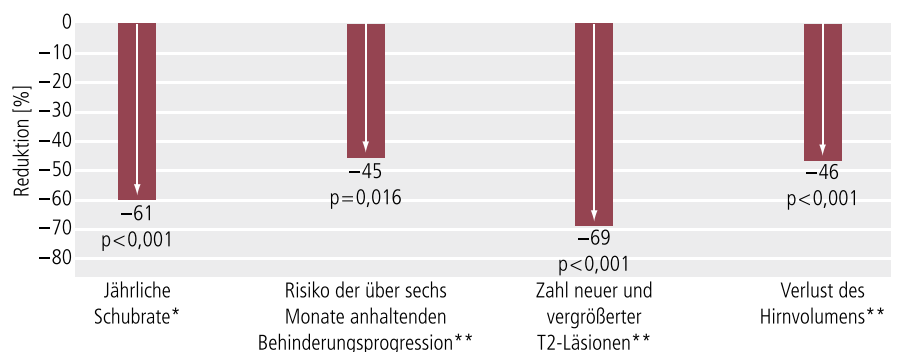
Abdol A. Ameri, Weidenstetten

mod alle vier MS-Parameter (Abb. 1.) beeinflusst. So reduzierte Fingolimod die nach sechs Monaten bestätigte Behinderungsprogression um 45% ($p=0,016$), die Bildung neuer T2-Läsionen um 69% ($p<0,001$) und den Hirnvolumenverlust um 46% ($p<0,001$), jeweils verglichen mit Placebo. Eine Subgruppenanalyse der TRANSFORMS-Studie [3] belegt zudem eine um 61% verminderte Schubrate ($p<0,001$) im Vergleich zu Interferon beta-1a (i.m.). Insgesamt haben Patienten unter Fingolimod eine 4-fach höhere Wahrscheinlichkeit, eine Krankheitsfreiheit (gemessen anhand der vier MS-Parameter) zu erreichen als unter Placebo ($p<0,001$) [4]. Den Daten einer Phase-II-Extensionsstudie [1] ist zu entnehmen, dass der Effekt auf die Hirnatrophierate über sieben Jahre erhalten bleibt.

tät Dresden) plädierte daher dafür, die Hirnatrophie als weiteren Schlüsselparame- ter der MS aufzunehmen.

Fingolimod verbessert alle MS-Schlüsselparame- ter

Gepoolte Daten der jeweils zweijährigen FREEDOMS- und FREEDOMS-II-Studien [2] zeigen, dass Fingoli-



* vs. Interferon beta-1a i.m., Subgruppe Patienten mit Krankheitsaktivität trotz Vortherapie

** vs. Placebo, entsprechend EU-Labelpopulation

Abb. 1. Fingolimod modifiziert vier MS-Schlüsselparame- ter [nach 2, 3]

Überzeugende Daten unter Alltagsbedingungen

Wie Prof. Mathias Mäurer (Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim) betonte, lässt sich nach einer verzögerten Umstellung auf Fingolimod nicht mehr das gleiche langfristige Behandlungsergebnis erreichen. Daher sollte man den richtigen und frühzeitigen Zeitpunkt zur Therapieoptimierung nicht verpassen. Prof. Stefan Braune (Neurozentrum Prien) ergänzte, dass auf Fingolimod umgestellte Patienten mit der Behandlung in der Regel sehr zufrieden sind und diese Therapie fortführen möchten. Bestätigt werden die praktischen Erfahrungen von der Registerstudie PANGAEA [5], in der 3641 MS-Patienten (Stand Januar 2014) Fingolimod unter Praxisbedingungen erhalten. Demnach bewerten über 90% bzw. 97% der prüfenden Ärzte und Patienten sowohl die Wirksamkeit als auch die Ver-

träglichkeit von Fingolimod mit „gut“ oder „sehr gut“. In einer Zwischenanalyse nach bis zu 24 Monaten Behandlungsdauer wiesen mehr als 63% der Patienten keine Schübe mehr auf, bei 81% blieb der Behinderungsgrad stabil und 10% erreichten sogar eine Besserung im EDSS über sechs Monate. Die Krankheitsfreiheit rückt somit zumindest für einen Teil der Patienten in greifbare Nähe.

Quelle

Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden, Prof. Dr. Mathias Mäurer, Bad Mergentheim, Prof. Dr. Stefan Braune, Prien; Pressegespräch „Krankheitsfreiheit bei MS – hochfliegender Traum oder Realität?“, München, 22. Oktober 2014, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH.

Literatur

1. Antel J, et al. Long-term (7-year) data from a phase 2 extension study of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. Poster presented at AAN 2012; New Orleans, LA. [Poster P01.129].

2. Bergvall N, et al. Efficacy of Fingolimod in pre-treated patients with disease activity: pooled analyses of FREEDOMS and FREEDOMS II. Poster presented at AAN 2014; Philadelphia, Pennsylvania [Poster P03.174].
3. Cohen JA, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. J Neurol 2013;260:2023–32.
4. Kappos L, et al. Inclusion of brain volume lost in a revised measure of multiple sclerosis disease-activity freedom: the effect of fingolimod. Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, September 2014; Boston Massachusetts, Abstract 1570, [Free Communication FC1.5].
5. Ziemssen T, et al. 24-month interim results of PANGAEA: A 5-year registry study evaluating long-term safety, efficacy and pharmacoeconomic data of German multiple sclerosis patients on fingolimod therapy. Poster presented at AAN 2014; Philadelphia, [Poster P3.152].

Dr. Marion Hofmann-Aßmus,
Fürstentfeldbruck

Bipolar-I-Störungen

Therapeutisch alles auf Anfang durch DSM-5?

Die Entwicklung des DSM-5 hat zu einer Vergrößerung der Zahl von bipolaren Patienten mit Mischzuständen zulasten reiner Manien geführt. Dies führt auch zu einer Neuorientierung der Pharmakotherapie, machte Prof. Andrea Fagiolini, Siena/Italien, bei einem von Lundbeck veranstalteten Satellitensymposium auf dem ECNP-Kongress 2014 deutlich. Inzwischen werden einige Therapiestudien nach DSM-IV-Kriterien auf der Basis des DSM-5 re-analysiert, darunter zwei Phase-III-Studien mit Asenapin.

Gemischte Merkmale – das Auftreten (hypo)maner und depressiver Symptome – können im DSM-5 im Rahmen bipolarer und depressiver Störungen als Zusatzkodierung vergeben werden. Mit diesem neuen Konzept wurde die Anzahl von Patienten mit Mischzuständen vergrößert. Im DSM-IV stellen gemischte Episoden bisher ein Ausschlusskriterium für die Vergabe der Diagnose einer Major Depression dar, erklärte Prof. Trisha Suppes, Palo Alto/USA. In der IMPACT-Studie wurde die Phänomenologie manischer Episoden im Hinblick auf die DSM-5-Diagnosekriterien untersucht. Hier hatten 72%

der befragten Patienten auch Angstsymptome und zeigten Irritabilität und/oder Agitiertheit [1].

Reine Manien nur noch eine Ausnahme?

Prof. Alan Swan, Houston/USA, ging noch einen Schritt weiter. „Patienten mit einer reinen Manie sind eine Seltenheit, wir finden in fast allen Fällen auch mehr oder weniger große Anteile depressiver Symptome.“ Die Bewertung der verfügbaren Therapieoptionen ist schwierig, beklagte Fagiolini, denn die DSM-IV-Population ist nicht mit der DSM-5-Population vergleichbar.

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien kommen fast nur aus Subgruppenanalysen von DSM-IV-Therapiestudien. Daher werden jetzt einige DSM-IV-Studien auf DSM-5 „umgerechnet“. In einer Post-hoc-Analyse wurden für das Zweitgenerations-Antipsychotikum Asenapin (Sycrest®) die gepoolten Daten von 960 Teilnehmern zweier Placebo- und Olanzapin-kontrollierter Studien entsprechend neu ausgewertet [2]. Asenapin unterscheidet sich in seinem Rezeptorprofil von den anderen atypischen Antipsychotika. Es bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die wirksamkeitsrelevanten Dopamin-, Serotonin-, Noradrenalin (alpha-adrenerg) und Histamin-Rezeptor-Subtypen [3]. Klinisch lässt sich daraus eine hohe Wirksamkeit gegen das breite Sym-

Abkürzungen

- DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (TR: Text revision)
MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
YMRS: Young Mania Rating Scale