

nehmen. Bei 10 bis 15% der Patienten verläuft die Erkrankung bereits zu Beginn primär progredient (PPMS). Mit den heute zur Verfügung stehenden Therapieoptionen können sowohl die Schubfrequenz als auch die Zunahme der körperlichen Beeinträchtigungen verringert werden.

Beta-Interferone sind Basistherapeutika der ersten Wahl

Beta-Interferone wurden in den 90er-Jahren als immunmodulierende MS-Basistherapeutika eingeführt. Sie können den klinischen Krankheitsverlauf günstig beeinflussen, indem sie die Schubfrequenz um rund 30% senken, die Krankheitsaktivität reduzieren und das Fortschreiten der körperlichen Beeinträchtigungen aufhalten. Beta-Interferone sind auch in der Langzeitanwendung sicher und wirksam, sodass sie nach wie vor zu den Basistherapeutika der ersten Wahl gehören.

Die bisher eingesetzten Wirkstoffe unterscheiden sich vor allem in Art und Frequenz der Injektion. Für Interferon beta-1a (Rebif®), das alle zwei Tage in einer Dosis von 44 µg subkutan injiziert wird, liegen mittlerweile mehr als fünfzehn Jahre praktische Erfahrung in der Anwendung zur MS-Therapie vor: 90% der Patienten, die diese Therapie

anwenden, sind nach diesem Zeitraum weiterhin gehfähig.

Nach den Daten von mehr als 17 000 Patienten, die in einer 2013 publizierten Cochrane-Metaanalyse ausgewertet wurden, waren Interferon beta-1a sowie der monoklonale Antikörper Natalizumab (nur für die [hoch-]aktive Verlaufsform zugelassen) allen anderen Wirkstoffen überlegen, wenn sie über einen Zeitraum von 24 Monaten mit Placebo verglichen wurden. Hier konnten sie sowohl Schübe am wirkungsvollsten verhindern (55% weniger Schübe als unter Placebo, hohe Evidenz) als auch die Behinderungsprogression aufhalten (moderate Evidenz). Allerdings betonen die Autoren der Metaanalyse, dass darin nur die klinischen Effekte über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren ausgewertet wurden [1].

Behandlungsbeginn bei klinisch isoliertem Syndrom

Am wirkungsvollsten ist die Behandlung, wenn sie in einem möglichst frühen Stadium begonnen wird, am besten schon beim Auftreten eines klinisch isolierten Syndroms (CIS, clinically isolated syndrome) als möglichem erstem Anzeichen einer multiplen Sklerose. In einer Subgruppenanalyse der randomisierten, Placebo-kontrollierten

Phase-III-Studie REFLEX (Rebif flexible dosing in early multiple sclerosis) konnte Interferon beta-1a (44 µg s.c. dreimal wöchentlich) das Risiko für die Konversion vom CIS zur klinisch gesicherten MS (CDMS) um 56% senken [2].

Nach den Ergebnissen der PRISMS-Studie kann Interferon beta-1a außerdem die Behinderungsprogression um rund drei Jahre verzögern. Dies entspricht einer Risikoreduktion um 58% gegenüber Placebo bei Patienten mit einem EDSS-Grad von mehr als 3,5.

Quelle

Prof. Dr. med. Ricarda Diem, Heidelberg, Prof. Dr. med. P. Rieckmann, Bamberg, Prof. Dr. med. Ralf Linker, Erlangen, Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen, Dresden; Industriesymposium und Pressegespräch „MS im Dialog – Herausforderung Behinderungsprogression“, München, 17. September 2014, veranstaltet von Merck Serono.

Literatur

1. Filippini G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review). The Cochrane Library 2013; Issue 6: CD008933; Online: doi:10.1002/14651858.CD008933.pub2.
2. Freedman M, et al. Patient subgroup analyses of the treatment effect of subcutaneous interferon β-1a on development of multiple sclerosis in the randomized controlled REFLEX study. J Neurol 2014; 261: 490–9.

Dr. Bettina Hellwig, Konstanz

Multiple Sklerose

Eskalation der Therapie

Bestmögliche Freiheit von klinischer und subklinischer Krankheitsaktivität lautet das ambitionierte Ziel in der Behandlung von Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS). Bei Patienten, die unter einer immunmodulatorischen Basistherapie weiterhin Krankheitsaktivität aufweisen, ist eine rechtzeitige Eskalation erforderlich. Besonders ausgeprägt ist der Einfluss einer Therapieoptimierung in der Frühphase der Erkrankung, noch bevor die Patienten einen EDSS(Expanded disability status scale)-Wert von 3 erreichen [1]. Die Daten wurden auf einem von Biogen Idec veranstalteten Pressegespräch diskutiert.

Der Verlauf der MS lässt sich grob in zwei Phasen unterteilen: In der Frühphase (EDSS 0 bis 3, **Kasten**) sind die Krankheitsverläufe und die Entwicklung der Behinderungsprogression ä-

berst variabel [1]. Sobald die Patienten aber einen EDSS von 3 bis 4 erreicht haben, verläuft die weitere Behinderungsprogression unabhängig von der bisherigen Entwicklung mit einer in-

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

terindividuell sehr ähnlichen Dynamik [1]. Dieser zweiphasige Verlauf der MS wird darauf zurückgeführt, dass in

den beiden Phasen unterschiedliche Pathomechanismen ablaufen. Während in der ersten Phase inflammatorische Prozesse das Krankheitsgeschehen dominieren, gewinnen im weiteren Verlauf entzündungsunabhängige Prozesse die Oberhand, die dann in eine irreversible Neurodegeneration münden [1]. Daher wird die frühe Phase der MS (bis EDSS 3) als ein therapeutisches Zeitfenster angesehen, in dem das Krankheitsgeschehen am effektivsten beeinflusst werden kann [1].

Wegen der besonderen prognostischen Bedeutung der frühen MS-Phase einerseits und der Verfügbarkeit hochwirksamer MS-Therapeutika andererseits sollten Patienten unter Basistherapie ohne ausreichende Wirkung rechtzeitig auf eine *Eskalationstherapie* umgestellt werden [2]. Das Therapieziel ist eine bestmögliche Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität [2]. Vor allem Patienten mit hochaktiver, schubförmiger MS, bei denen eine immunmodulatorische Basistherapie keine ausreichende Wirkung erzielt, können von einer Eskalation auf Substanzen wie Natalizumab (Tysabri®) profitieren [2].

MSDM: Integrierte Bewertung von Krankheitsaktivität

Die Entscheidung für oder gegen eine Umstellung von einem Basis- auf ein Eskalationstherapeutikum macht es erforderlich, die Zunahme der Krankheitsaktivität rechtzeitig zu erkennen. Mit dem Multiple Sclerosis Decision Model (MSDM) wurde ein Mehrfaktorenmodell entwickelt, das neben den Domänen Schubrate, Behinderungsprogression und Magnetresonanztomographie (MRT) auch neuropsychologische Parameter wie Fatigue, Depression und Kognition in die Bewertung von relevanter Krankheitsaktivität einbezieht [3]. MSDM soll Ärzten eine zeitökonomische und standardisierte Handlungsbasis für das Therapiemonitoring sowie eine rechtzeitige Therapieanpassung in der Frühphase der MS, in der sich die Krankheitsprogression mit der EDSS allein nicht adäquat erfassen lässt, bieten. Die Umsetzung des MSDM-Mo-

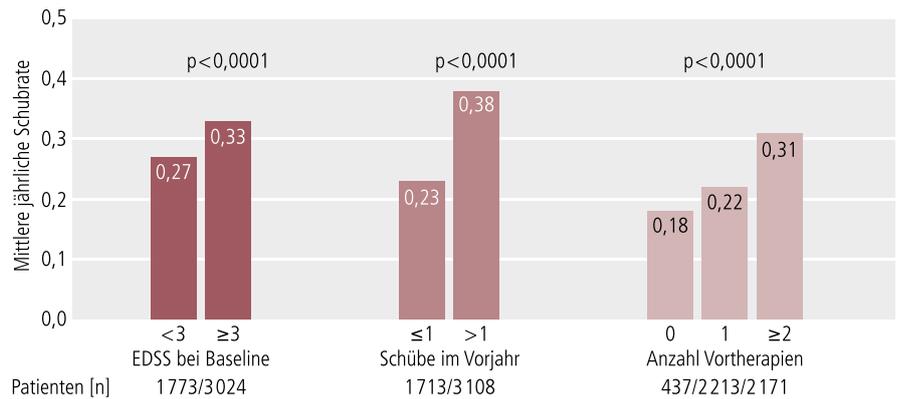


Abb. 1. TOP-Studie: Schubrate unter Natalizumab – ausgewertet nach Baseline-Faktoren [mod. nach 8]; Interimsanalyse nach fünf Jahren (n = 4821 Patienten; mittlere Therapiedauer 4,1 Jahre); EDSS: Expanded disability status scale

dells in den Praxisalltag muss noch evaluiert werden [3].

Eskalation auf Natalizumab

Der monoklonale *Anti-Integrin-Antikörper Natalizumab* ist indiziert für die krankheitsmodifizierende Monotherapie der hochaktiven, schubförmig remittierend verlaufenden MS, das heißt für MS-Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität unter Basistherapeutika sowie für Patienten mit rasch fortschreitender MS (≥2 Schübe/Jahr) ohne vorherige Basistherapie [4]. In der zulassungsrelevanten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie AFFIRM sank die Schubrate in der Natalizumab-Gruppe nach zwei Jahren um 68% (p < 0,001 vs. Placebo) [5]. Das Risiko für eine über 24 Wochen anhaltende Behinderungsprogression wurde um 54% reduziert (p < 0,001 vs. Placebo) [5]. Zudem nahm sowohl die psychische als auch die körperliche Lebensqualität in der Natalizumab-Gruppe zu (p < 0,05 bzw. p < 0,01), während sie sich unter Placebo verschlechterte [6]. Wie die 6-Jahres-Daten der offenen Beobachtungsstudie STRATA (Safety of Tysabri® redosing and treatment) zeigen, bleibt die Wirksamkeit von Natalizumab langfristig erhalten. An der Langzeitstudie nahmen Patienten aus dem Phase-III-Studienprogramm teil. Bei den initial mit Natalizumab behandelten Patienten sank die Schubrate weiter auf 0,13 Schübe pro Jahr; bei Patienten, die initial Pla-

zebo erhalten hatten, lag die jährliche Schubrate bei 0,19 [7]. Auch die Ergebnisse der 5-Jahres-Interimsanalyse der TOP-Studie (Tysabri® observational program), einer prospektiven, multi-zentrischen Anwendungsbeobachtung bei 4821 Patienten, bestätigen die nachhaltige Wirksamkeit von Natalizumab. Im Jahr zwei bis fünf der Behandlung lag die jährliche Schubrate zwischen 0,21 und 0,25 [8]. Patienten mit einem EDSS < 3 erlitten während des fünfjährigen Beobachtungszeitraums signifikant (p < 0,0001) weniger Schübe als Patienten mit höherem Behinderungsgrad. Zudem zeigen die Interimsdaten, dass die jährliche Schubrate in der Subgruppe der therapienaiven MS-Patienten signifikant (p < 0,0001) stärker reduziert war als in der Subgruppe, die bereits mehrere Vortherapien erhalten hatte (Abb. 1). Leider fehlen direkte Vergleiche zwischen Natalizumab und Basistherapeutika weitgehend [9].

Therapiemonitoring unter Natalizumab

Aufgrund des erhöhten Risikos für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), ist eine sorgfältige Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Natalizumab-Therapie erforderlich [4]. Wesentliche Risikofaktoren sind das Vorliegen von JC-Virusantikörpern, eine Vorbehandlung mit Immunsuppressiva und eine zunehmende Therapiedauer (vor allem bei einer Be-

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.

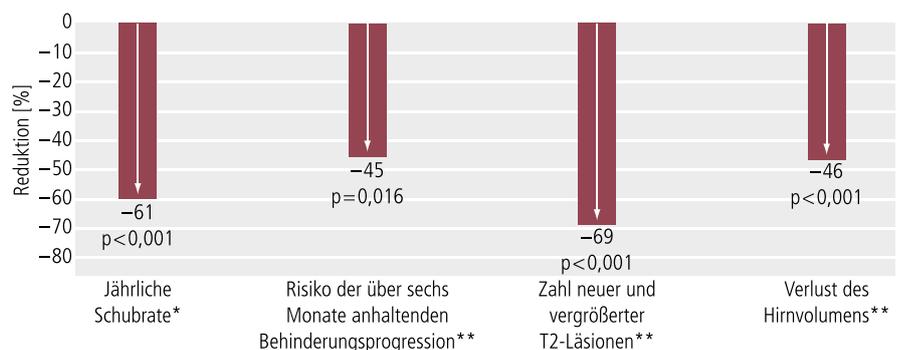
Abdol A. Ameri, Weidenstetten

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 Schlüsselparameter der MS aufzunehmen.

Fingolimod verbessert alle MS-Schlüsselparameter

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-Schlüsselparameter [nach 2, 3]

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de