

ten, bei denen die Diagnose nicht gleich gestellt wurde, mussten drei oder mehr Ärzte aufsuchen, bis die Krankheit diagnostiziert wurde; bei 85 % erfolgte dies dann durch einen Neurologen.

Die Therapie wurde bei 39 % mit der Diagnosestellung eingeleitet.

Die Therapieempfehlung der MSTKG, insbesondere hier der Rat zur frühen Therapie der Patienten, wird nach den Ergebnissen dieser Online-Befragung in der Praxis noch nicht zufrieden stellend umgesetzt.

80 % der Betroffenen gingen zwar nach Symptombeginn innerhalb von 3 Monaten zum Arzt, aber nur bei 57 % wurde die Erkrankung in diesem Zeitraum diagnostiziert. Bei 27 % erfolgt die Diagnose erst nach mehr als einem Jahr. Dementsprechend verzögerte sich auch der Therapiebeginn, der zudem nur bei

39 % direkt mit der Diagnosestellung zusammenfiel.

Bei 52 % der Befragten verging zwischen dem Symptom- und Therapiebeginn mehr als ein Jahr. Auf die Prognose der Patienten wirkt sich dies entsprechend derzeitigem Kenntnisstand ungünstig aus.

Weitere Aufklärungsarbeit und Sensibilisierung für die Problematik ist erforderlich, sowohl in der Bevölkerung als auch bei den Arztgruppen, die bei Erstsymptomatik aufgesucht werden, wie beispielsweise Allgemein-/Hausärzte und Ophthalmologen. Dem lange Zeit als schicksalhaft hingegenommenen oder aufgrund mangelnder therapeutischer Möglichkeiten so zu akzeptierenden Verlauf der multiplen Sklerose gilt es vorzubeugen!

Multiple Sklerose

BENEFIT-Studie bestätigt Nutzen der Frühtherapie mit Interferonen

In der ersten abgeschlossenen Studienphase der BENEFIT-Studie liegt nun der Beleg dafür vor, dass sich durch eine Frühtherapie mit Interferon beta-1b das Auftreten von bleibenden Behinderungen bei Patienten mit multipler Sklerose verzögern lässt.

Weltweit sind etwa 1,5 Mio. Patienten von der multiplen Sklerose (MS) betroffen. Dem ersten Krankheitsschub gehen oft im Kernspintomogramm (MRT) nachweisbare entzündliche Hirnläsionen voraus. Die MRT-Läsionen müssen aber nicht mit einem klinisch feststellbaren Ereignis assoziiert sein.

Die Lebenserwartung ist bei der Erkrankung nicht verkürzt, sondern entscheidend ist – neben den Krankheitsschüben – für die Patienten das Ausmaß der Behinderung, das mit der EDSS-Skala (Expanded disability status scale) bestimmt wird.

Inwieweit sich durch eine gezielte Therapie mit Interferon beta-1b bereits in der Frühphase der Erkrankung bei Patienten mit einem ersten klinischen Schub der spätere Verlauf beeinflussen lässt, war zentrale Fragestellung der BENEFIT-Studie (Betaferon®/Betase-

ron® in newly emerging multiple sclerosis for initial treatment). Es sollte geprüft werden, ob sich durch die Behandlung die Wahrscheinlichkeit reduzieren lässt, dass der Patient eine klinisch definierte MS entwickelt.

Weiterhin sollte festgestellt werden, ob es Auswirkungen auf die Progression der Erkrankung im dritten und im fünften Jahr hat, wenn die Patienten verzögert mit Interferon beta-1b behandelt werden. Dazu wurden die Studienteilnehmer in einer ersten Phase für maximal zwei Jahre (oder bis zum zweiten Krankheitsschub) mit Interferon beta-1b (n=292) oder Plazebo (n=176) behandelt. Es schloss sich eine zweite Studienphase an, in der alle Patienten Interferon beta-1b erhielten. Durch dieses Studiendesign können nach drei und fünf Jahren Patientenkollektive miteinander verglichen werden, die entwe-

Quellen

- Prof. Dr. med. Patrick Oschmann, Bayreuth, Priv.-Doz. Dr. med. Sigbert Jahn, Unterschleißheim. Fachpressekonferenz „Der verlorenen Zeit auf der Spur: Diagnose und Therapiestart bei Multipler Sklerose“, veranstaltet von Merck Serono, 28. Juni 2007, Frankfurt am Main.
- Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Rieckmann P. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose: aktuelle Therapieempfehlungen (September 2006). *Nervenarzt* 2006;77:1506–18.
- Oger J, et al.; PRISMS Study Group. Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: the PRISMS study. *J Neurol Sci* 2005;237:45–52.
- Gold R, et al.; PRISMS Study Group. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol* 2005;12:649–56.
- Kappos L, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67:944–53.

am

der von Anfang an oder erst nach einer Zeit von zwei Jahren Interferon beta-1b erhielten.

Seltener Fortschreiten zu klinisch manifester MS

Erster Zielparame- ter der BENEFIT-Studie ist die Zeit, bis der Patient einen akuten Schub erleidet. Der zweite Zielparame- ter ist die Diagnose einer MS nach den McDonald-Kriterien, nach denen auch der Nachweis einer neuen Hirn- läsion im MRT zur Diagnosestellung ausreicht. In der zweijährigen, Plazebo- kontrollierten Studienphase zeigte sich unter Interferon beta-1b eine Reduktion des Risikos, eine klinisch manifeste MS zu entwickeln, von etwa 50 %.

In der zweiten Phase wurden alle Pa- tienten mit Interferon beta-1b behan- delt mit der Fragestellung, ob es Unter- schiede in Bezug auf Schädigungen und Behinderungen bei sofort oder verzö- gert mit Interferon beta-1b therapierten Patienten gibt. Voraussetzung für valide Daten zu diesem Studienabschnitt ist ei- ne gute Compliance der Patienten, wo- bei in der BENEFIT-Studie auch nach drei Jahren mit mehr als 80 % noch ein erfreulich hoher Anteil von Patienten im Rahmen der Studie unter Beobach- tung war. Die subkutane Injektion des

Interferons machte den Patienten nichts aus.

Auch die Drei-Jahres-Daten bestätigen den Vorteil der frühzeitigen Interferon-beta-1b-Behandlung. So entwickelten im dreijährigen Verlauf in der ursprünglichen Plazebo-Gruppe 51 % der Patienten eine klinisch manifeste MS gegenüber nur 37 % bei initialer Interferon-beta-1b-Gabe. Die Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens zur klinisch manifesten MS kann somit durch die Frühtherapie reduziert werden. Auch für die Entwicklung des Behinderungsgrads hatte die frühzeitige Behandlung Vorteile: So wurde unter Plazebo bei 24 % der Patienten eine Progression des EDSS gesehen gegenüber nur 16 % unter der Interferon-Gabe. Das entspricht

einer Risikoreduktion um 40 %, wenn die Patienten bereits initial gezielt behandelt werden. Die Chancen einer verpassten Frühtherapie können demnach nicht wieder aufgeholt werden.

Die integrierte Drei-Jahres-Analyse der BENEFIT-Studie belegt somit, dass eine sofortige Behandlung mit Interferon beta-1b im Vergleich zur später einsetzenden Therapie das Fortschreiten der neurologischen Schädigung nach drei Jahren hinauszögert und das Risiko der Progression zu einer klinisch manifesten MS reduziert.

Geplant ist die Fortsetzung der BENEFIT-Studie im Rahmen einer Beobachtungsstudie, um weitere Daten zum Krankheitsverlauf und zur Relevanz der Frühtherapie zu gewinnen.

Multiple Sklerose

Neutralisierende Antikörper bei der Behandlung mit Interferon beta

Der Erfolg einer Interferon-beta-Therapie der multiplen Sklerose kann durch die Bildung neutralisierender Antikörper beeinträchtigt werden. Die amerikanische neurologische Gesellschaft hat unlängst zu diesem Problem Stellung genommen.

Interferon beta ist eine etablierte immunmodulatorische Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose. Im Moment stehen in Deutschland drei Präparate zur Verfügung nämlich Avonex[®] und Rebif[®] (Interferon beta-1a) sowie Betaferon[®] (Interferon beta-1b). Ein Teil der Patienten entwickelt neutralisierende Antikörper, die den Therapieerfolg minimieren und zum Teil sogar aufheben. Die amerikanische neurologische Gesellschaft hat daher einen Bericht verfasst, in dem sie zu den neutralisierten Antikörpern bei der Behandlung mit Interferon beta Stellung nimmt.

Die Angaben zur Häufigkeit neutralisierender Antikörper schwanken bei den subkutanen Applikationsformen zwischen 14 % und 62 % und bei den intramuskulären Applikationsformen zwischen 2 % und 18 %. Neutralisieren-

de Antikörper reduzieren die Wirksamkeit von Interferon beta. Dies betrifft sowohl den klinischen Verlauf wie das Auftreten neuer Herde im Kernspintogramm. Insgesamt treten bei einer Behandlung mit Interferon beta-1a weniger neutralisierende Antikörper auf als bei einer Behandlung mit Interferon beta-1b. Über alle Studien hinweg ist die intramuskuläre Applikation weniger immunogen als die subkutane Gabe. Leider gibt es bisher noch ungenügende Informationen, die eine klare Empfehlung erlauben würden, ab welchen Titern über welchen Zeitraum gemessen eine Behandlung mit Interferon beta beendet und auf eine andere Therapieform umgestellt werden sollte. Hinzu kommt noch, dass bei einigen Patienten die Antikörper bei fortgesetzter Therapie wieder abnehmen.

Quellen

Priv.-Doz. Dr. med. Karl Baum, Hennigsdorf, Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer, München, Lars Bauer, Berlin, Pressekonferenz „Frühtherapie der Multiplen Sklerose – neueste Ergebnisse der klinischen Forschung“ veranstaltet von der Bayer Schering Pharma Deutschland, Leverkusen, 4. Juni 2007.

Kappos L, et al. Die Behandlung mit Interferon beta-1b verzögert bei Patienten mit klinisch isolierten Syndromen den Übergang in eine klinisch gesicherte MS und eine MS gemäß den McDonald-Kriterien for the BENEFIT-Study Group [Abstract]. *Neurology* 2006;67:1242–9.

McDonald WI, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnostic of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7.

*Dr. Nana Mosler,
Leipzig*

Kommentar

Die immunmodulatorische Behandlung mit Interferon beta ist teuer und aufwendig. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt im Gegensatz zu den amerikanischen Kollegen relativ dezidiert, nach etwa einem Jahr neutralisierende Antikörper zu bestimmen und wenn diese hochtitrig sind, die Behandlung umzustellen. Neutralisierende Antikörper sollten auch gemessen werden, wenn es nach klinischen Kriterien zu einem Therapieversagen kommt. Welche Titer tatsächlich einen Grenzwert darstellen, um die Therapie umzustellen, ist bisher aber nicht endgültig geklärt.

Quelle

Goodin DS, et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: Assessment of their clinical and radiographic impact: An evidence report. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68:977–84.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*