

Multiple Sklerose

Welche Faktoren entscheiden über die Therapiewahl?

MADRID – Eine stetige Qualitätsverbesserung der Behandlung schwebt der „Evidence based medicine“ (EBM) vor. Dieses Ziel wird erreicht, indem systematisch die wissenschaftlichen Kenntnisse zu einer speziellen Fragestellung nach einem klaren System analysiert werden. Nach David L. Sackett¹, Autor von „Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM“, resultiert EBM aus der „integration of best research evidence with clinical expertise and patient values“. Zum Update der EBM-basierten MS-Therapie lud Serono führende Neurologen unter dem Motto „Behandlung der Multiplen Sklerose optimieren – Wissenschaft in die Praxis umsetzen“ ein. Dabei ging es primär um die Therapie der MS in der schubförmigen Phase.

Letzten Endes dient die EBM nicht nur der Wissenschaft, sondern jedem Arzt in Klinik oder Praxis, denn sie liefert ihm eine solide Basis für die Behandlungsentscheidung. „Die Priorität in der Wahl des Medikaments gehört der Wirksamkeit“, betonte Professor Dr. Mark Freedman, Professor für Neurologie an der Universität Ottawa, Kanada. „Gleich auf zweitem Rang folgen Sicherheit und Verträglichkeit. Idealerweise ist das Molekül, das man letztendlich favorisiert, hoch wirksam bei gleichzeitig niedrigem Risiko.“ Als gut greifbarer Anhaltspunkt für das Abwägen zwischen Nutzen und Risiko gelten die „numbers needed to treat“ und die „numbers needed to harm“. Sie lassen sich mit Hilfe der Datenanalyse nach EBM-Kriterien herausarbeiten.

Aufs Dosierungsschema kommt es an

Jedoch geht es nicht nur darum, die geeignete Substanz zu wählen, sondern auch um die Dosierung. Als Beispiel für ein solches Ausbalancieren können laut Prof. Freedman die verschiedenen Dosierungsschemata vom Interferon beta-1a – der Neurologe nannte explizit Rebif® – gelten. „Hoch dosierte Interferone bieten mehr Wirkung, ohne, wie ich meine, auf der anderen Seite das Risiko nennenswert zu erhöhen.“ (siehe Abbildung 1)

So klar die EBM-Kriterien zunächst erscheinen, so schwierig ist eine Therapieentscheidung im Detail: Die Studien, die der Beurteilung nach EBM-Kriterien zugrunde liegen, weichen in ihrem Design voneinander ab, sodass direkt vergleichbare Daten kaum vorliegen.

Was aber beurteilbar ist, sind zum einen das Ausmass des Therapieeffektes und des Risikos und zum anderen die Genauigkeit, mit der diese ermittelt wurden. „Wir wollen die Ärzte ermutigen, die EBM-Kriterien noch viel häufiger im Sinne eines Werkzeuges einzusetzen und sich zunutze zu machen“, beschrieb Prof. Freedman seine Position.

Professor Dr. Douglas Goodin, Direktor des Multiple Sclerosis Center an der Universität von Kalifornien in San Francisco und Erstautor der Clinical Practice Guidelines zur Behandlung der MS mit DMD (krankheitsmodifizierenden Medikamenten), legte die validierten Ergebnisse der verschiedenen Therapien dar. Entsprechend der Evidenz liefern die Interferon beta (IFN beta)-Präparate ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil in der Behandlung der RRMS. Zudem sei aus direkten Vergleichsstudien klar abzuleiten, dass die höheren IFN beta-Dosierungen effektiver sind als die niedrigeren, sagte Prof. Goodin.

Die Langzeitanalyse gibt Aufschluss

Eine Schwierigkeit entsteht bei Vergleichen zwischen Substanzen: die Risikoprofile sind teilweise recht unterschiedlich. Hier kann die Langzeitanalyse hilfreich sein, um die Therapieentscheidung weiter zu untermauern und das Nutzen-Risiko-Profil zu schärfen.

Die belegten Effekte von IFN beta-1a (Rebif®) bei Multipler Sklerose wurden in einer Nachbeobachtungsstudie² über acht Jahre hervorgehoben. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen den langfristigen Nutzen von IFN beta-1a (44 µg subkutan dreimal wöchentlich) in der Behandlung von Schüben bei RRMS. Der anhaltende Nutzen konnte hinsichtlich neuerlicher Schübe, Behinderungsprogression und in Befunden der Magnetresonanztomographie dokumentiert werden – bei günstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis und guter Verträglichkeit. Prof. Freedman brachte es auf den Punkt: „Die Patienten, die früh mit der effektivsten Behandlung und der effektivsten Dosis anfangen, hatten auch auf lange Sicht den grösseren Gewinn.“

In gleichem Sinn folgerte Prof. Goodin: „Die Behandlung mit hoher Dosis und hoher Frequenz kann offensichtlich den Verlauf der

Multiplen Sklerose in Richtung einer sekundär fortschreitenden Multiplen Sklerose aufhalten.“ Vier von fünf Patienten, die mit IFN beta-1a 44 µg dreimal wöchentlich behandelt wurden, traten nicht in die Krankheitsphase der sekundär fortschreitenden MS (SPMS, Secondary-Progressive MS) ein, während Daten über den natürlichen Krankheitsverlauf darauf hinweisen, dass bis zu einem von zwei Patienten innerhalb von 10 bis 15 Jahren nach Krankheitsbeginn eine SPMS entwickeln (siehe Abbildung 2).

Die Daten der Langzeit-Nachbeobachtung unterstützen das Konzept einer MS-Behandlung mit hohen

Dosen, kurzen Injektionsintervallen und frühem Therapiebeginn. Lang anhaltende Effekte zeigen sich in der Patientengruppe, die in der ursprünglichen Studie in den Arm mit früher IFN beta-1a-Behandlung randomisiert worden war (Rebif® 44 µg dreimal wöchentlich subkutan). Der Erfolg der ursprünglichen klinischen Studie setzte sich über die folgenden Jahre fort.

- Referenzen:**
¹ Sackett, D.L. (2000). Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 2nd edition. Churchill Livingstone, Edinburgh. 1 p.
² Paty D, Kappos L, Maraga S, et al., Long-term observational efficacy and safety follow-up of the PRISMS cohort. Multiple Sclerosis 2003; 9(Suppl.1):138, P555

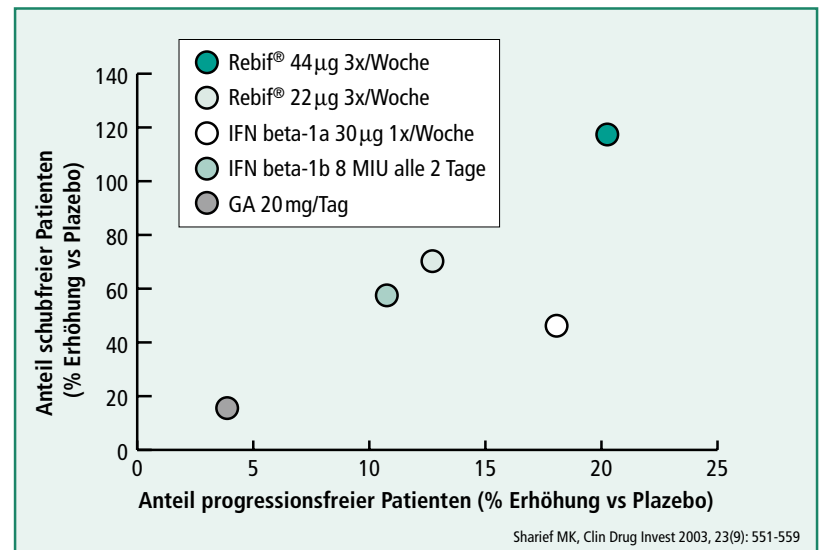


Abb. 1: Grafische Darstellung der Ergebnisse der wichtigsten klinischen Studien zur krankheits-modifizierenden Therapie der MS. Sie zeigt den vorteilhaften Effekt von IFN beta-1a [Rebif®] 44 µg dreimal wöchentlich auf die Verhinderung von Schubrezidiven und Krankheitsprogression im Vergleich zu weniger häufiger oder niedrigerer Dosierung von IFN beta-1a 30 µg einmal wöchentlich i.m., IFN beta-1b 8 MIU jeden zweiten Tag und Glatiramer-Acetat (GA) 20 mg einmal täglich.

Langzeitsicherheit:

Zu beachten bei der Therapiewahl

Die FDA-Zulassung für Natalizumab, vorgestellt als viel versprechende neue MS-Therapie, ruht seit Ende Februar, weil unter der Behandlung zwei Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) aufgetreten waren. Einer verlief sogar fatal. Wir befragten dazu Prof. Dr. Mark Freedman:

„Das war eine monumentale Enttäuschung. Wir hatten mit Natalizumab ein Medikament mit einem anderen Wirkmechanismus,

ein Mittel, das zur Hoffnung Anlass gab, den Patienten eine echte Alternative zu bieten. In diese Situation platzte die Mitteilung über die horrende Nebenwirkung, die meiner Meinung nach jede Chance zunichte macht, dass Natalizumab einen Platz in der Erstbehandlung der schubweisen MS finden wird.

Die Lektion für die FDA wird lauten, dass man hier zu rasch auf einen Zug aufsprang, ohne die Sicherheitsbedenken ausreichend ausgeräumt zu haben. In Europa und Kanada hatte man abgewartet, bis man mehr über die Sicherheit wissen würde.“

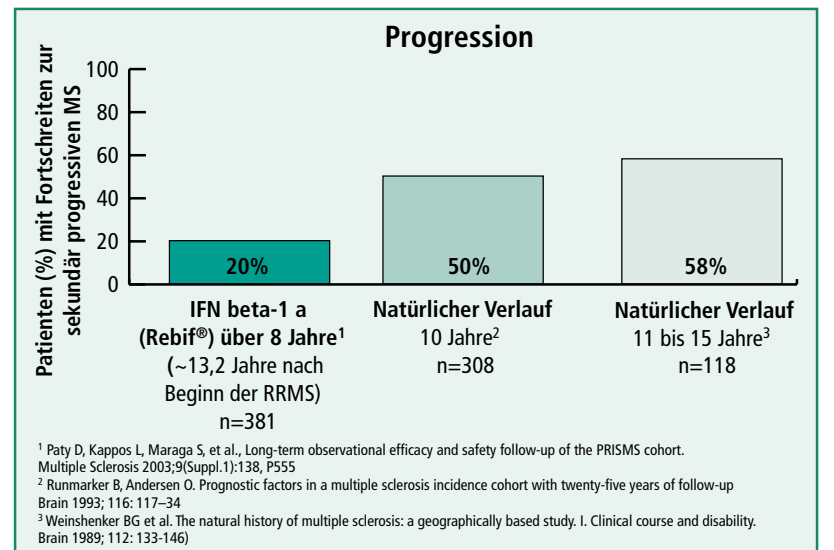


Abb. 2: IFN beta-1a verzögert und vermindert die Progression in Richtung sekundär progressiver MS.

Gekürzte Fachinformation Rebif® Wirkstoff: Interferon beta-1a ADNr: 22 oder 44 µg (6 und 12 Mio. I.E.) **Indikationen:** schubförmige Multiple Sklerose (MS). **Dosierung:** Die empfohlene Dosierung von Rebif ist 44 µg, dreimal pro Woche, subkutan appliziert. **Kontraindikationen:** bekannte Überempfindlichkeit gegen Interferon-beta, Humanalbumin oder andere Bestandteile des Präparats. Schwangerschaft/Stillzeit. Schwere depressive Störungen und/oder Suizidgefährdung. Nicht adäquat therapierbare Epilepsie. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Information der Patienten über die häufigsten unerwünschten Wirkungen. Achten auf das Auftreten von Depressionssymptomen oder Suizidgedanken. Patienten mit Herzerkrankungen, mit schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz oder mit akuter Myelosuppression besonders überwachen. Bei schwerwiegender früherer oder aktiver Lebererkrankung Serum-ALT-Spiegel periodisch beobachten. Tests der Schilddrüsenfunktion empfohlen bei Therapiebeginn und periodisch bei abnormen Werten. **Interaktionen:** Medikamente mit engem therapeutischen Bereich, die über Cytochrom-P450 metabolisiert werden. **Unerwünschte Wirkungen:** Grippeähnliches Syndrom, Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Symptome nehmen mit der Zeit an Häufigkeit und Intensität ab. Abweichungen in den Laborparametern, gewöhnlich leicht und reversibel. **Aufbewahrung:** Rebif® muss bei 2-8° C in der Originalverpackung, aufbewahrt werden. Rebif® kann aber während höchstens 30 Tagen bei Raumtemperatur (15-25° C) gelagert werden. Nicht einfrieren. **Packungen:** Rebif® Inj Lös 22/44 µg Fertigspritzen 12 x 0,5 ml, Verkaufskategorie B. Weitere Informationen im Arzneimittelkompendium oder bei Serono Pharma Schweiz, Steinhauserstrasse 74, Postfach, CH- 6305 Zug.

Idee und Konzeption:
 INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
 Postfach 368, 4020 Basel
 Information: Serono
 Redaktion: Dr. Ulrike Novotny, Winfried Powollik,
 Dr. Ana Marija Grozaj, Dr. Christine Mücke
 Layout: Patrik Brunner
 Produktion: Lilli Stachniss
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.