

Folgt bald der zweite MS-Schub?

Antikörpertest verrät das Risiko

INNSBRUCK – Antikörpertests sagen voraus, wie gross das Risiko ist, dass die MS-Diagnose schon bald nach der ersten neurologischen Attacke durch einen zweiten Schub definitiv bestätigt wird. Dass der Nachweis von zwei verschiedenen Antimyelin-Antikörpern das Risiko 76-mal erhöht, bildet ein starkes Argument für eine Interferon-Frühtherapie. Eine Studie aus Österreich unterstreicht die Bedeutung der Antimyelin-Antikörpertests bei der MS-Risikoabschätzung.

Serumantikörper gegen die Myelinantigene MBP (myelin basic protein, Basisches Myelinprotein) und MOG (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein) eignen sich als prädiktive Marker in der Frühphase der MS. Mit Hilfe des Antikörpertests gelingt es, nach einer ersten akuten Attacke (klinisch isoliertes Syndrom) das Risiko eines bald folgenden zweiten Schubes abzuschätzen. Der Antikörpertest ist nicht aufwändig und liefert in kurzer Zeit genaue Resultate. Spe-

zifische demyelinisierende Antikörper spielen wahrscheinlich im Rahmen der MS-Immunpathogenese eine erhebliche Rolle.

Ein österreichisches Team testete 103 Patienten (73 Frauen und 30 Männer) mit klinisch isoliertem Syndrom (Optikusneuritis, Rückenmarks- oder Hirnstammsymptomatik)¹. Alle Patienten wiesen überdies typische disseminierte Läsionen im Hirn-MRI und oligoklonale Banden bei der Liquoruntersuchung auf. Anti-MBP- und

Anti-MOG-Antikörper wurden mittels Westernblot-Methode nachgewiesen. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 50,9 Monate.

Nur bei 9 von 39 Patienten (23 %) ohne nachweisbare Antimyelin-Antikörper kam es nach einer mittleren Dauer von 45,1 Monaten zu einem zweiten Schub. Dagegen erlitten 21 von 22 Patienten (95 %),

die im Serum beide Antikörper aufwiesen, bereits nach einer mittleren Dauer von 7,5 Monaten einen zweiten Schub. Wenn nur Anti-MOG-Antikörper entdeckt wurden (42 Patienten), bestätigte ein zweiter Schub innerhalb von durchschnittlich 14,6 Monaten in 83 % (35 Patienten) die MS-Diagnose.

Der Antimyelin-Antikörpertest wird in der Schweiz von der Neurologischen Universitätsklinik des Kantonsspitals Basel angeboten (Labor für Klinische Neuroimmunologie, Kontaktperson: Dr. Jens Kuhle, e-mail: MSAlytik@uhbs.ch). Das Zuweisungsformular ist im Internet erhältlich: www2.uibk.ac.at/neurologie/patienten/myelin-antikoeper.html

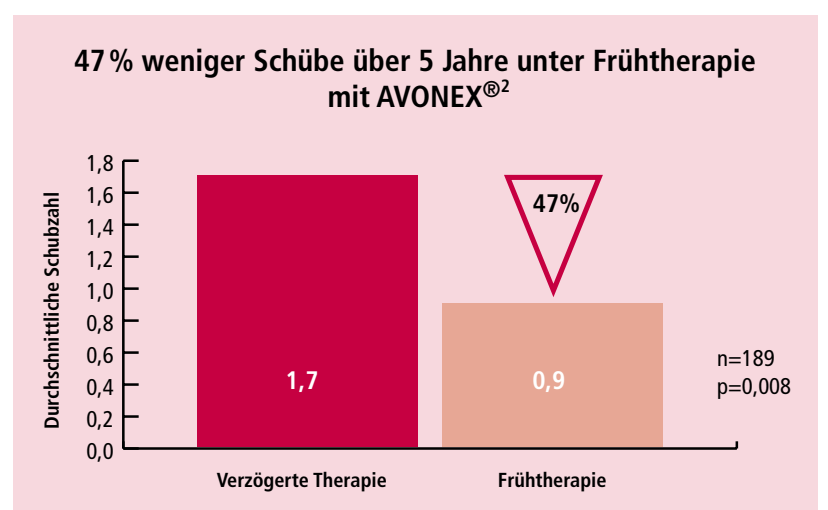
¹ Thomas Berger et al.: Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. NEJM 2003; 349: 139–145.

Frühtherapie mit intramuskulärem Interferon beta-1a

Hochrisikopatienten profitieren besonders viel

Interferon beta-1a zur einmal wöchentlichen intramuskulären Injektion erhielt als einziges Interferonpräparat in der Schweiz die Zulassung für die Frühtherapie. In der Controlled High Risk Subjects Avonex® Multiple Sclerosis Prevention Study (CHAMPS) konnte bei 383 Patienten nachgewiesen werden, dass das Interferonpräparat bereits nach dem ersten akuten demyelinisierenden Ereignis das weitere Schubrisiko erheblich reduzierte. Dank Avonex®-Therapie nahm das Risiko, dass die MS-Diagnose im Verlauf von drei Jahren klinisch bestätigt wurde, im Vergleich zu Placebo signifikant um 44 % ab. In die Studie wurden nur Patienten mit erhöhtem Risiko aufgenommen, deren Hirn-MRI Zeichen von früherer subklinischer demyelinisierender Krankheitsaktivität aufwies.

Eine nachträgliche Analyse der CHAMPS-Resultate ergab nun, dass die Avonex®-Frühtherapie bei einer Untergruppe von 91 Hochrisiko-



patienten das Risiko eines zweiten demyelinisierenden Ereignisses noch stärker reduzierte (um 66 % im Vergleich zu Placebo)³. Bei den Hochrisikopatienten bestand aufgrund von MRI-Kriterien eine verstärkte Krankheitsaktivität. Dank Avonex®-Frühtherapie gelingt es, bei Hochrisikopatienten den zweiten Schub um 2,5 Jahre hinauszuzögern.*

² Kinkel, R.; The effect of Avonex in patients with a single demyelinating event and MRI evidence of high lesion burden and active inflammation. Oral presentation at ENS Berlin 2002, oral session 35, abstract 215

³ Paul O'Connor: The effects of intramuscular interferon beta-1a in patients at high risk for development of multiple sclerosis: a post hoc analysis of data from CHAMPS. Clinical Therapeutics 2003; 25: 2865–2874.

* (25. Perzentile)

Langzeittherapie Überzeugende 4-Jahres-Resultate

Jetzt liegen auch die 4-Jahres-Langzeitergebnisse der randomisierten, doppelblinden European interferon beta-1a dose-comparison study vor⁴. Bei den 446 Patienten, die sich während der gesamten vierjährigen Behandlungszeit an der Studie beteiligten, erzielte die intramuskuläre Avonex®-Therapie in beiden geprüften Dosierungen (30 bzw. 60 Mikrogramm einmal wöchentlich) gleich gute Resultate. 52 % blieben mit der empfohlenen Standarddosierung von 30 Mikrogramm während 4 Jahren progressionsfrei.

Um die Krankheitsaktivität in Langzeitstudien zu messen, eignet sich die Beurteilung der Krankheitsprogression besonders gut. Üblicherweise wird die Krankheitsprogression mit Hilfe der Expanded Disability Status Scale (EDSS) gemessen, einer Skala, die von 0 bis 10 reicht. Bei Studienbeginn betrug die EDSS-Punktzahl im Mittel 3,4. Als persistierende Zunahme der Behinderung wurde eine 6 Monate andauernde Zunahme um mindestens 1 Punkt (für Ausgangswert von $\leq 4,5$ oder um 0,5 Punkte bei einem Ausgangswert von ≥ 5) definiert.

⁴ Michel Clanet et al.: Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: 4-year extension of the European interferon beta-1a dose-comparison study. Multiple Sclerosis 2004; 10, 139–144.

Sind neutralisierende Antikörper klinisch bedeutsam?

Neutralisierende, gegen Interferon beta gerichtete Antikörper können die klinische Wirksamkeit der Interferontherapie reduzieren. Darauf macht eine aktuelle Studie der Danish Multiple Sclerosis Study Group aufmerksam⁵. Bei 541 Patienten mit schubförmiger MS, die Interferon beta injizierten, wurden neutralisierende Antikörper in jährlichen Abständen gemessen. Dabei zeigte sich, dass in Phasen, in

denen neutralisierende Antikörper nachweisbar waren, Schübe um 49 % signifikant häufiger auftraten (jährliche Schubrate zwischen 0,64 und 0,70) als in Phasen mit fehlendem Antikörpernachweis (jährliche Schubrate 0,43 bis 0,46). Bei Patienten mit neutralisierenden Antikörpern kam es 8 Monate früher (244 Tage mediane Zeitdifferenz) zum nächsten Schub, verglichen mit Patienten ohne neu-

tralisierende Antikörper. Interferoninjektionen einmal pro Woche bewirken seltener neutralisierende Antikörper als drei Injektionen pro Woche. Intramuskulär gespritztes Interferon beta-1a regt die Antikörperbildung seltener an als subkutan appliziertes Interferon.

Die Gruppe Consortium of MS Centers hat im Mai 2003 ohne Beteiligung der Pharmaindustrie ein internationales Meeting organisiert,

um die Problematik der neutralisierenden Antikörper bei MS-Patienten zu diskutieren. Zum Abschluss erarbeiteten die eingeladenen MS-Experten einen Konsensus⁶. Mehr als 70 % der Experten vertraten unter anderem folgende Meinungen:

- Interferon beta-1b ist stärker immunogen als Interferon beta-1a.
- Bei der Wahl des Interferon-beta-Präparates sollte die Immu-

nogenität als eines der Auswahlkriterien berücksichtigt werden.

- Die Persistenz hoher Titer von neutralisierenden Antikörpern wird bei Patienten mit aktiver MS letztlich zum klinisch erfassbaren Wirkungsverlust der Interferontherapie führen.

⁵ Per Soelberg Sorensen et al.: Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet 2003, 362: 1184–1191.

⁶ Andrew R. Pachner: Anti-interferon beta antibodies in interferon beta-treated MS patients. Neurology 2003; 61 (Supplement 5): S1–S5.

Gekürzte Fachinformation AVONEX®:

Z: Nach Rekonstitution des Lyophilisates enthält 1 ml Lösung (entspricht 1 Dosis) 30 µg (6 Mio. IU) Interferon beta-1a. I: Schubweise verlaufende Multiple Sklerose D: Einmal wöchentlich intramuskuläre Injektion von 30 µg KI: Überempfindlichkeit gegenüber Interferon beta oder Humanalbumin, Schwangerschaft. V: Vorsicht bei Patienten, die unter Depression leiden. Vorsicht bei Patienten mit präexistierenden epileptischen Anfallskrankungen. Besondere Vorsicht bei schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz bzw. bei schwerer Myelosuppression. Patienten mit Herzerkrankungen zu Beginn der Behandlung sorgfältig auf mögliche Verschlechterung des klinischen Zustandes hin überwachen. S: Schwangerschaftskategorie C. UW: grippeähnliche Symptome vorwiegend zu Beginn der Behandlung; weniger häufig: Reaktionen an Injektionsstelle, Vasodilatation, Palpitationen, Diarrhöe, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Gelenkschmerzen, Schlaflosigkeit, Schwindel, Angstzustände und Ausschlag. I: Aufgrund fehlender klinischer Erfahrung gleichzeitige Gabe anderer Immunmodulatoren als Kortikosteroide oder ACTH nicht empfohlen. Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die über Cytochrom-P450 metabolisiert werden. Liste B. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Biogen-Dompé AG
Redaktion: Dr. Alfred Lienhard, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Hunziker
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit
schriftlicher Genehmigung des Verlages.