

Das primär „Machbare“ scheint unverändert die medikamentöse Verzögerung des Fortschreitens der MS. Bekanntermaßen verfolge ich seit über 20 Jahren mit jedem meiner Patienten das Therapieziel, das Fortschreiten zu verhindern und damit zusätzlich die Möglichkeit regenerativer Verbesserungen zu eröffnen.

Seit jeher habe ich öffentlich die Kriterien einer erfolgreichen MS-Therapie so formuliert:

**1 Priorität:** Stabilität im neurologischen Befund, Kernspin und bei Leitfähigkeitsmessungen

**2 Priorität:** Schubfreiheit

Das richtige Leben findet statt, d.h. unzählige Einflussfaktoren (sog. Trigger) können einen Schub auslösen. Die empirische Dominanz psychogener Belastungen ist bei mir bekannten Patienten erdrückend.

Selbst wenn akute Schübe auftreten, können die Kriterien der 1. Priorität erfüllt und somit eine dauerhafte Verschlechterung verhindert werden.

Zu meinem positiven Erstaunen beginnt auch die offizielle MS-Neurologenschaft ihre Therapieziele höheren Standards anzupassen.

Unter dem begrifflichen Dach „No Evidence of Disease Activity“ = NEDA versteht man ein Behandlungsergebnis, das die Merkmale stabiler neurologischer Schweregrad (EDSS), stabiler Kernspinbefund und Schubfreiheit umfasst, also eine echte Krankheitsruhe. Bisher war wenig bis nichts darüber bekannt, wie viele Patienten in der Praxis über welchen Zeitraum frei von jeglicher Krankheitsaktivität bleiben.

Dazu untersuchte eine Arbeitsgruppe um Dalia Rotstein einen Teil der 2200 MS-Kranken der sog. CLIMB-Studie, bei denen halbjährlich über mindestens 7 Jahre eine klinische und MRT-Untersuchung stattgefunden hatte.

Insgesamt erfüllten 219 Patienten diese Bedingung (80% Frauen, 90% schubförmige MS, 10% klinisch isoliertes Syndrom). Etwa die Hälfte dieser Patienten haben schon zu Beginn Immunmodulatoren (überwiegend Interferon oder Copaxone, zwei Patienten Tysabri, einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid) erhalten.

Das NEDA-Kriterium erfüllten im ersten Jahr 46% der Patienten, nach zwei Jahren 28% und nach 7 Jahren noch 8%.

Bezogen auf die drei Einzelmerkmale zeigten nach 7 Jahren 57% keine Verschlechterung der MS, 35% Schubfreiheit und 25% ein konstantes MRT-Muster. Die Autoren sind der Ansicht, dass NEDA gut zur Beurteilung der Prognose im klinischen Alltag geeignet ist.

Das bin ich auch!

Bevor sich allerdings ein solcher Bewertungsmaßstab im klinischen Alltag etabliert, wird sicher eine Standardisierung erforderlich sein.

Zwar ist auch diese Arbeit nur eine Stichprobe und nicht repräsentativ. Sie beschreibt aber aus meiner Sicht wesentlich nachvollziehbarer, wo sich die tatsächliche Effizienz der Immuntherapeutika einordnen lässt.

Bewusst bin ich nicht auf die Nebenwirkungen der vorgestellten Medikamente eingegangen.

Bei der individuellen Therapieentscheidung müssen diese aber nach meiner Überzeugung unbedingt mit einbezogen werden. Unverändert plädiere ich für eine umfassende Prüfung der gesamten Krankheitssituation unter Würdigung aller verfügbaren Fakten und Messergebnisse im konkreten Einzelfall, bevor meinerseits eine Therapieempfehlung an den Patienten ergeht. Daraufhin sollte die bestmögliche Aufklärung über Wirkprinzip, nachgewiesene Wirksamkeit und Problempotenzial folgen, die den Patienten in die Lage versetzt, eine freie und rationale Entscheidung zu fällen.

Diese verdient immer Respekt, agitieren, drängen, maßregeln oder gar ein verantwortungsloses Handeln zu unterstellen, sollten weder bei pro noch contra präsent sein.

Nutzen Sie die Möglichkeit der individuellen Beratung!

Herausgeber:  
Seviton Naturprodukte GmbH,  
Gewerbestraße 22, 98646 Reurieth  
in Zusammenarbeit mit dem  
MS-Therapiezentrum,  
Bahnhofstr. 39, 67591 Hohen-Sülzen,  
Tel.: 06243/6083 oder 6084, Fax: 06243/6034,  
e-mail: info@ms-therapiezentrum.de,  
Internet: <http://www.ms-therapiezentrum.de>.  
Redaktion: Dr. med. Olaf Hebener.  
ISSN 1437-2495, Ausgabe XIX/2016  
Die in Med-Impuls veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne vorherige schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Fotokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder gespeichert werden.

# Med-Impuls

Ausgabe 19

*Liebe Leserin, lieber Leser,*

*Ende des Jahres 2007 hatte ich in der Ausgabe Nr. 11 des Med-Impuls den aktuellen Stand der evidenzbasierten MS-Therapie referiert.*

*Zwischenzeitlich sind mehrere Medikamente zugelassen worden.*

*In der neuesten Ausgabe 1/2016 von „Wirkstoff aktuell“, herausgegeben von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, wurde eine zusammenfassende Darstellung der Immuntherapeutika bei schubförmiger Multipler Sklerose publiziert.*

*In der Einleitung heißt es:*

*„Nach der Diagnosestellung einer Multiplen Sklerose sollten dem Patienten die Untersuchungsdaten in übersichtlicher und zusammengefasster Form vorgestellt werden und mit ihm die Vorteile und Risiken jeder Arzneitherapie besprochen werden.“*

*Mit der neuesten Ausgabe des Med-Impuls versuche ich, zumindest in puncto Ergebnislage, dieser Verpflichtung zu entsprechen. Zugegebenermaßen ist die Lektüre dadurch etwas spröde.*

*Mögen die bewusst zitierten Aussagen kritische Einsichten nach sich ziehen.*

*Mit allen guten Wünschen für ein frohes Osterfest und zufriedenes Jahr 2016*

*Ihr Dr. med. Olaf Hebener*

## Milde/moderate Verlaufsform

„Die Immuntherapie der milden/moderaten Verlaufsform kann mit einem Interferon (IFN) oder Glatirameracetat begonnen werden. Zu diesen beiden Wirkstoffen liegen die meisten Erfahrungen zur Wirksamkeit und zur Langzeitsicherheit vor. Bei der Behandlung mit IFN reduziert sich die Anzahl der Schübe um etwa 30%. Darüber hinaus haben 14% der Patienten therapiebedingt innerhalb von 2 Jahren keinen Schub und 10% therapiebedingt keine Zunahme der Beeinträchtigung.“

Unter Glatirameracetat ist ebenfalls eine Schubratenreduktion um etwa 30% zu erwarten; Schubfreiheit ist mit dieser Therapie für 10% der Patienten und die Verhinderung der Beeinträchtigungszunahme für 7% zu erreichen.“

Als Alternative kommen die Wirkstoffe Dimethylfumarat (DMF = Tecfidera®) oder Teriflunomid (Aubagio®) in Betracht. Die Darreichung in Tablettenform erleichtert vielen Patienten die Anwendung. Allerdings weist „Wirkstoff aktuell“ darauf hin: „Valide Studien, die einen Vorteil für die vermutete bessere Adhärenz belegen, liegen aber bisher nicht vor.“

„Teriflunomid zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit keinen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber IFN, während Post-hoc-Analysen einen statistischen Vorteil für DMF gegenüber Glatirameracetat zeigten.“

Nach den Vorgaben des § 35a SGB V wurden bisher weder für DMF noch für Teriflunomid geeignete Daten vorgelegt, die einen Zusatznutzen statistisch signifikant belegt hätten.

### Anmerkung:

Bei der Bewertung des Patientennutzens (§39b SGB V) werden die Kriterien Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der

Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität geprüft.

## Interferone

Zum Wirkmechanismus wurden inzwischen viele Einzelbefunde erhoben, die darauf schließen lassen, dass sowohl immunmodulierende als auch entzündungshemmende und ggf. gewebsschützende Effekte beteiligt sind. Bei den (IFN beta 1-a) Zulassungsstudien wurde nachgewiesen:

**Avonex:** jährliche Schubrate 0,61 gegenüber 0,9 unter Placebo; Zunahme der EDSS-Behinderung um 1,0 über mindestens 6 Monate 22% gegenüber 35% unter Placebo.

**Rebif:** dosisabhängige Reduktion der Schubrate um 27% bzw. 33% gegenüber Placebo sowie Reduktion der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen (- 1,2% bzw. - 3,85%) während unter Placebo ein Anstieg um 10,9% verzeichnet wurde.

**IFN beta 1b:** (Betaferon®, Extavia®) Reduktion der jährlichen Schubrate auf durchschnittlich 0,84 gegenüber 1,27 unter Placebo

**Peginterferon-beta 1a:** (Plegridy®) bisherige Daten zeigen eine Abnahme der jährlichen Schubrate um 36%.

## Glatirameracetat

Offiziell gilt der Wirkmechanismus als nicht vollständig geklärt und wird immunmodulierend gedeutet. Copaxone® senkte die Schubrate um 29%. Patienten mit einer Verbesserung des Behinderungsgrades waren unter Glatirameracetat häufiger als unter Placebo. Außerdem zeigten Patienten weniger MRT-Läsionen als unter Placebo. Eine Metaanalyse von 4 Studien zeigte etwas geringere EDSS-Werte als unter Placebo.

## Dimethylfumarat (DMF)

Der Wirkmechanismus von Tecfidera® gilt offiziell ebenfalls als nicht vollständig bekannt. Ich habe dazu diverse Erläuterungen im Med-Impuls Nr. 16 vorgetragen.

Es wurden zwei unterschiedlich konzeptionierte Studien vorgelegt. Unter DMF lag die jährliche Schubrate nach zwei Jahren bei 0,22 gegenüber 0,40 unter Placebo. Unter Glatirameracetat zeigte sich eine jährliche Schubrate von 0,29.

DMF hatte keinen signifikanten Effekt auf das Fortschreiten der Behinderung.

## Teriflunomid

Aubagio® hat entzündungshemmende Eigenschaften und blockiert teilweise das Wachstum sich teilender Zellen und könnte dadurch eine Verringerung aktivierter Lymphozyten bewirken.

Unter Teriflunomid lag die jährliche Schubrate (TEMSS-Studie) bei 0,37, unter Placebo bei 0,54. Eine anhaltende klinische Verschlechterung zeigten 27,3% der Placebo-Patienten, bei den Behandelten waren es 21,7% (7mg/Tag) bzw. 20,2% (14mg/Tag).

In einer direkten Vergleichsstudie zu IFN-beta-1a (3x wöchentlich) zeigte sich kein signifikanter Unterschied der jährlichen Schubrate.

Für die milde/moderate Verlaufsform werden auch noch Azathioprin und intravenöse Immunglobuline (IVIG) genannt. Dabei heißt es: „Azathioprin sollte nur noch als Mittel der Reserve eingesetzt werden....“

Für die intravenösen Immunglobuline wurde keine offizielle Zulassung erteilt.

## (Hoch-)aktive Verlaufsform

Zur Verfügung stehen grundsätzlich

- Fingolimod
- Natalizumab
- Alemtuzumab
- Mitoxantron

Fingolimod (Gilenya®) blockiert die Wanderung der Lymphozyten aus Lymphknoten (siehe dazu auch Med-Impuls Nr. 14). Die beiden Zulassungsstudien zeigten eine Reduktion der Schubrate, z. B. 0,18 (0,5mg Fingolimod) gegenüber 0,40 (Placebo). Ebenso waren Patienten ohne Progression mit 82,3% (0,5mg) häufiger als unter Placebo mit 75,9%. In einer Vergleichsstudie zur Zahl der Patienten ohne Fortschreiten der MS innerhalb von 12 Monaten zeigte sich kein Unterschied zwischen IFN-beta-1a (i.m.) und Fingolimod.

Es wird zwischen einer Zulassung A (Vorbehandlung mit IFN-beta) und einer Zulassung B (Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie) unterschieden.

Für die Zulassung A gilt:

**a)** bei Patienten, die bei mindestens einjähriger Anwendung von IFN-beta nicht auf die Therapie angesprochen haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt

**b)** für Erwachsene, die kürzer mit IFN-beta behandelt wurden, „liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor“.

**c)** für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmiger MS liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Für Zulassung B gilt ein Zusatznutzen unabhängig von der Zeitdauer der Anwendung einer anderen krankheitsmodifizierten Therapie als IFN-beta als nicht belegt. „Auch hinsichtlich der Daten zu unerwünschten Ereignissen zeigte sich kein eindeutiger Vor-, jedoch auch kein eindeutiger Nachteil von Fingolimod gegenüber IFN-beta.“

## Natalizumab

Das seit 2005/2006 zugelassene Tysabri® hemmt die Wanderung von Lymphozyten durch die Blut-Hirn-Schranke (siehe dazu auch Med-Impuls Nr. 11 und Nr. 6).

Nach zweijähriger Behandlung (300mg Natalizumab alle 4 Wochen) zeigten 17% der Patienten eine Zunahme der Behinderung um 1 bzw. 1,5 Punkte im EDSS, unter Placebo waren es 29%. Unter Natalizumab waren nach 2 Jahren 67% der Patienten schubfrei, in der Placebo-Gruppe 41%.

Natalizumab ist ausschließlich als Monotherapie zugelassen. „Vergleichsstudien zwischen einer Monotherapie mit Natalizumab und anderen Immuntherapien, die eine Überlegenheit von Natalizumab nachweisen könnten, liegen nicht vor.“

## Alemtuzumab

Das als Lemtrada® zugelassene Wirkprinzip des monoklonalen Antikörpers führt zu einer primären

Auflösung von Lymphzellen und soll darüber das Fortschreiten der MS verzögern.

In zwei Studien senkte Alemtuzumab das Schubrisiko auf 22% gegenüber IFN-beta-1a mit 40%, bzw. 35% zu 51% signifikant.

Bei den Patienten, die unter Vortherapie mit IFN-β oder Glatirameracetat einen Schub erlitten hatten, mindert Alemtuzumab auch das Fortschreiten von Behinderungen signifikant. Die Langzeitsicherheit ist bisher nicht ausreichend geklärt! „Alemtuzumab sollte daher beim jetzigen Kenntnisstand nur als letztes Mittel der Reserve eingesetzt werden.“

## Mitoxantron

Das seit 2003 als Ralenova® zugelassene Chemotherapeutikum verringert T-Lymphozyten, Antikörperproduktion und die Wirkung von Fresszellen bei der Myelinzerstörung.

Nach 24 Monaten zeigten behandelte Patienten gegenüber Placebo eine Verbesserung der Behinderungen und Verringerung der Schubhäufigkeit (s. dazu ausführlich Med-Impuls Nr. 6)

Mitoxantron sollte nur als Reservemedikament bei der (hoch-)aktiven schubförmigen MS eingesetzt werden.

## Kommentar

Der Begriff Illusion beschreibt eine Fehldeutung der Realität.

Dieses Phänomen scheint mir bei zahlreichen Patienten und Behandlern gleichermaßen präsent. Es liegt mir fern, Fortschritte in der MS-Therapie geringerschätzig zu beurteilen.

Prozentuale Unterschiede in der Wirksamkeit neuer zugelassener Medikamente bei diversen „Zielparametern“ sind durch Studien dokumentiert und belegt.

Aber hat das wirklich einen nennenswert höheren Grad einer Problemlösung der Multiplen Sklerose bewirkt?

Summarisch fasst der Artikel in „Wirkstoff aktuell“ zusammen: „Anhand der vorliegenden Daten zeigte sich bisher keine Überlegenheit eines Wirkstoffes.“

Ich teile diese Einschätzung uneingeschränkt!