



AAN 2013, 16.–23. März in San Diego

Neue Aspekte der MS-Therapie für den Praxis-Alltag

Die „Sturm-und-Drang-Zeit“ neuer medikamentöser Therapien der Multiplen Sklerose (MS) hat ihren Höhepunkt wahrscheinlich bereits überschritten. Diesen Schluss lässt die Gesamtübersicht über alle wissenschaftlichen Präsentationen zu, die jetzt auf der 65. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN) in San Diego, Kalifornien (USA), Ende März 2013 vorgestellt wurden. So wurden noch zahlreiche Auswertungen von Studien über kürzlich neu eingeführte oder kurz vor ihrer Zulassung stehende Substanzen präsentiert. Die bis zuletzt prall erscheinende Pipeline therapeutischer Innovationen nimmt, dem Eindruck nach, langsam wieder ab. Neue Aspekte ergeben sich aus therapeutischen Ansätzen zur Verbesserung der Situation des einzelnen Patienten und höheren Ansprechraten bereits etablierter Behandlungsoptionen. Ferner wurde diskutiert, ob die Erfolgskriterien für eine effiziente Behandlung tatsächlich den klinisch erwünschten Verlauf widerspiegeln oder überarbeitet werden müssen. Einen zunehmenden Stellenwert wird der verbesserten Effizienz bewährter Standardtherapien der MS beigemessen, die insbesondere auf die aktive Mitwirkung der Patienten am Behandlungserfolg abzielen.

Die Entwicklung neuer Substanzen hat den Zenit überschritten

Die Entwicklung neuer Substanzen zur medikamentösen Behandlung der MS hat nach Auffassung von *Prof. Dr. Anthony Redon*, Chicago, Illinois (USA), allein schon wegen studientechnischer Voraussetzungen ihren Zenit überschritten. In Hunderten der weltweit aufgrund ihrer Expertise geeigneten Standorte könnten heute jeweils gerade einmal zwei therapienaive Patienten für Studien mit neuartigen Präparaten auffindig gemacht werden. Die im Grunde genommen wünschenswerte Alternative, ein Head-to-Head-Vergleich einer neuen Substanz mit bereits langjährig erfolgreich eingesetzten Medikamenten, komme aber bei der MS kaum in Betracht. Solche Studien erforderten eine derart große Fallzahl, dass sie in aller Regel über die Inzidenzen hinausginge. Im Unterschied zu den großen Volkskrankheiten wie Bluthochdruck oder Diabetes mellitus gibt es laut Redon bei MS auch keine „Outcome-gerichtete“ Surrogatparameter, mit deren Hilfe sich ein gewünschter Therapieeffekt in verkürzter Zeit darstellen ließe. Aussagekräftige Ergebnisse lassen sich aus MS-Studien erst nach mindestens zwei Jahren feststellen, wenn sie zweifellos eine Minderung der Schubfrequenz oder der Behinderungsprogression belegen sollen.

Prognostische Faktoren im Fokus

Genau vor diesem Hintergrund ist die MS-Forschung derzeit intensiv darum bemüht, prognostische Faktoren auffindig zu machen, die zuverlässiger als bisher den zu erwartenden Krankheitsverlauf voraussagen können. Dabei kommen radiologische und klinische Parameter in Betracht, die möglicherweise in Kombination eine größere Aussagekraft bieten können.

So hat eine Arbeitsgruppe um *Dr. Luigi Lavorgna*, Neapel (Italien), ein großes Kollektiv von 597 MS-Patienten nach neun Jahren wieder zu zwei aufeinanderfolgende Nachuntersuchungen im Abstand von drei bis sechs Monaten in ihr jeweiliges früheres Behandlungszentrum einbestellt. Zwar folgte mit 303 Patienten nur gut die Hälfte aller Angeschriebenen der Einladung. Bis auf einen etwas geringeren Anteil an Patienten mit schubförmig verlaufender MS (RRMS; 65 vs. 72,4 Prozent) unterschied sich die Patientengruppe der Nachuntersuchungen aber nicht signifikant von dem ursprünglichen Kollektiv. Als wesentlichen Pluspunkt der Studie nannte der Neurologe, dass alle Untersuchungen, damals wie heute, mit denselben Geräten und denselben Protokollen durchgeführt und die gesammelten Daten anschließend zentralisiert analysiert wurden. Ausgewertet wurden nur die Charakteristika der Patienten mit

initialer RRMS, wobei folgende klinischen Daten erhoben wurden:

- Alter und Krankheitsdauer zu Behandlungsbeginn,
- Krankheitsverlauf ohne bzw. mit Konversion zur sekundär progredienten MS (SPMS),
- Entwicklung des Behinderungsgrades gemessen am EDSS,
- Krankheitsmodifizierende Medikation zu Beginn und während der Nachuntersuchungen sowie
- jährliche Schubraten während der Nachuntersuchungen.

Am Ende stellten sich lediglich der Behinderungsgrad zu Behandlungsbeginn (EDSS 2,5 vs. 2,0) und die Atrophie der Grauen Substanz (GM) als langfristig aussagekräftige Faktoren für die Krankheitsprogression heraus. Ein kritischer Schwellenwert für die GM-Atrophie konnte aber nicht ermittelt werden. Es bestätigten sich laut Lavorgna allerdings auch die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen, die einen nur geringen Beitrag der Läsionslast der Weißen Substanz an der Behinderungsprogression ausfindig machen konnten.

Hirnatrophie als wegweisender prognostischer Parameter

Dr. Antonio Giorgio, Siena (Italien), präsentierte eine Verlaufsbeobachtung über zehn Jahre, bei einer allerdings vergleichsweise kleinen Gruppe von 82 MS-Patienten. Eine multivariante Analyse ergab, dass die Kombination aus initialem Hirnvolumen, der Hirnatrophie im Verlauf und der Läsionslast, gemessen am Volumen der T1- und T2-gewichteten Läsionen im MRT, signifikant mit der Behinderungsprogression korrelierte. Die prognostische Aussagekraft hinsichtlich einer langfristigen EDSS-Verschlechterung wurde noch weiter erhöht, wenn zu den kombinierten radiologischen Messwerten außerdem die Schubrate als klinischer Parameter hinzugezogen wurde.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam *Dr. Maria Pia Sormani*, Genua (Italien). In einer Meta-Analyse aus 13 Studien mit immunmodulierender Therapie der RRMS ermittelte sie die Hirnatrophie als ausschlaggebenden Prädiktor für eine Behinderungsprogression innerhalb von zwei Jahren. Es zeigte sich zudem, dass der Behandlungseffekt auf die Hirnatrophie ein unabhängiger Faktor für die Minderung der Behinderungsprogression war, während die MRT-Parameter erst dann stärker zum Tragen kamen, wenn sie in Kombination berücksichtigt wurden.

Dass mittlerweile weniger der Läsionslast im MRT, sondern vielmehr der Hirnatrophie eine besondere prognostische Bedeutung beigemessen wird, zeigte sich auch in zahlreichen weiteren Präsentationen.

Schon bei radiologisch isoliertem Syndrom (RIS) könnte einer Arbeitsgruppe um *Dr. Liliana Patrucco*, Buenos Aires (Argentinien), zufolge eine Abnahme des Hirnvolumens das Risiko für die Konversion zu einem klinisch isolierten Syndrom (CIS) erhöhen. Dieses Ergebnis einer kleinen Pilotstudie bei zwölf RIS-Probanden sollte allerdings noch durch weitere Studien verifiziert werden.

Nach Auffassung von *Dr. Fernando Figueira*, Rio de Janeiro (Brasilien), sollte der Terminus der „Freiheit von Krankheitsaktivität“ überdacht und in Zukunft durch den Parameter Hirnatrophie ergänzt werden. Das begründete er mit den Ergebnissen einer prospektiven Studie bei 191 Patienten mit RRMS, von denen 89 (46,5 Prozent) nach herkömmlichen Kriterien nach fünf Jahren immunmodulatorischer Behandlung als „krankheitsfrei“ eingestuft worden wären. Mit 43 dieser Patienten zeigte aber knapp die Hälfte eine progressive Abnahme des Hirnvolumens, gemessen an der parenchymalen Fraktion (BPF) und am Corpus-Callosum-Index (CCI). Von einer tatsächlichen Freiheit von Krankheitsaktivität könne bei diesen Patienten aber nicht die Rede sein, so Figueira.

Behandlungsziel Remission

Nicht nur das Ausmaß der Krankheitsaktivität bestimmt maßgeblich die Prognose. Auch umgekehrt kann die geminderte Krankheitslast zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes herangezogen werden, wie eine Arbeitsgruppe um *Prof. Dr. Patrick Vermersch*, Lille (Frankreich), zeigen konnte. Hier erwies sich eine frühe Remission als günstige Variable, die auf einen milden Verlauf hinweist. In die retrospektive Analyse wurden Daten von allen 7.725 RRMS-Patienten aus neun Zentren in Frankreich seit 1995 aufgenommen. Von diesen konnten 3.383 Patienten die Auswahlkriterien der Studie erfüllen und ihre Daten schließlich ausgewertet werden. Mit 70,6 Prozent erhielt die überwiegende Mehrzahl der Patienten während der ersten fünf Beobachtungsjahre eine immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapie. Als mittlere Zeit bis zu einer erneuten Krankheitsattacke nach Therapiebeginn wurden 18 Monate errechnet. Bei 45 Prozent aller Patienten wurde eine Remission gesehen, die als Schubfreiheit und Ausbleiben jeglicher Behinderungsprogression über einen Zeitraum von drei Jahren definiert war. In einer multivarianten Analyse erwies sich die Remission als guter prognostischer

Faktor für eine Minderung des Risikos, eine Behinderung mit einem EDSS ≥ 4 zu erleiden. Das Risiko nahm um 31 Prozent ab und sank jeden Monat unter fortdauernder Remission um einen weiteren Prozentpunkt.

Adhärenzmessung zur Qualitätssicherung der täglichen Praxis



Prof. Rieckmann, Bamberg

Um den Erfolg der etablierten immunmodulatorischen Basistherapien der RRMS sicherzustellen, sollte intensiv an der Mitwirkung der Patienten an ihrer Behandlung gearbeitet werden. Diesen Schluss legte eine Präsentation von *Prof. Dr. Peter Rieckmann*, Bamberg, zu neuen Möglichkeiten der Erfassung der Therapieadhärenz in der täglichen Praxis nahe. Erstmals konnte die Anzahl der tatsächlichen Injektionen in der MS, am Beispiel Interferon beta-1a s.c., unter Praxisbedingungen dokumentiert werden. Nach einer Interims-Analyse der READOUTsmart-Studie mit dem elektronischen Injektor RebiSmart™ bei 84 von insgesamt 392 Patienten zeigten 77,4 Prozent eine 100-prozentige quantitative Adhärenz und 84,5 Prozent eine 95-prozentige quantitative Adhärenz. Das bedeutet, dass zu diesen Anteilen 100 bzw. 95 Prozent aller Injektionen auch zweifelsfrei von den Patienten verabreicht worden sind. Ob die Injektionen aber auch zu den empfohlenen Zeitpunkten gesetzt wurden, ergab sich aus dieser Betrachtung noch nicht. Dies wurde anhand der qualitativen Adhärenz* ermittelt:

*3 wöchentliche s.c. Injektionen mit 2 x einem Tag und 1 x zwei Tagen Pause.

Characteristics

Mean (SD) age ^a , years	38.7 (11.0)
Female ^a , n (%)	66 (78.6)
Mean (SD) disease duration ^b , years	4.1 (6.5)
Received previous MS therapy ^c , n (%)	13 (15.5)
^a n = 81; ^b n = 78; ^c n = 82. MS, multiple sclerosis.	

Tab.: Demographische und Baseline-Charakteristiken der Studienteilnehmer (n=84): Daten aus Monat 3

Nur 23,8 Prozent aller Patienten waren zu 100 Prozent adhärent. Auch wenn die Ergebnisse der qualitativen Adhärenz noch verbesserungsbedürftig erscheinen, gäben diese Beobachtungen eine gute Orientierung für die tägliche Praxis und könnten als Benchmark für die Qualitätskontrolle dienen, betonte Rieckmann.

Den prognostischen Wert einer verbesserten Adhärenz unterstrich schließlich eine Präsentation von *Dr. Bruce Cohen*, Chicago, Illinois (USA). Bei 1.544 Patienten mit RRMS konnte er über einen Zeitraum von 24 Monaten zeigen, dass die Krankheitsaktivität signifikant mit steigender Anwendungstreue der empfohlenen Therapie abnahm. So sank der Anteil der Patienten mit mindestens einem Schub deutlich und die Anzahl der schubfreien Patienten stieg an.

*** ZUM NACHLESEN ***

Rieckmann P, Schwab M, Poehlau D, Wagner T, Bayas A. Monitoring adherence in multiple sclerosis using the electronic self-injection device RebiSmart™: interim results of a noninterventional study in patients in Germany (READOUTsmart). P01.166, vorgestellt im Rahmen des 65. Annual Meeting der American Academy of Neurology in San Diego, USA, vom 16.–23. März 2013.

Preise

Verleihung des Förderpreises „Grant for Multiple Sclerosis Innovation“ auf dem ECTRIMS 2013

Die Auslobung der Forschungsfördermittel „Grant for Multiple Sclerosis Innovation“ findet in diesem Jahr anlässlich des 29. Congress of the European Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) vom 2.–5. Oktober 2013 in Kopenhagen statt.

Mit der jährlichen Vergabe von Fördermitteln bis zu einer Million Euro unterstützt Merck Serono Wissenschaftler

bei der Finanzierung neuartiger Forschungsansätze auf dem Gebiet der MS. Ziel des Förderprogramms ist es u. a., für ein verbessertes Verständnis der Multiplen Sklerose zum Wohl der Patienten beizutragen. Weitere Informationen rund um das Förderprogramm finden sich im Internet unter:

www.grantformultiplesclerosisinnovation.org.

AAN Neuro-Symposium, Nachbereitung

Noch Diskussionsbedarf? „AAN Neuro-Symposium“ ab sofort auf coliquio

Als AAN-Service für Neurologen steht auf der Ärzteplattform »www.coliquio.de« ab sofort ein Expertenforum zu ausgewählten Inhalten verschiedener Indikationen bereit. Interessierte haben hier die Möglichkeit, sich u. a. deutschsprachige AAN-Abstracts, VodCasts und Dias ausgewählter Beiträge anzuschauen und zu kommentieren. Über mehrere Wochen können Sie exklusiv mit den jeweiligen Referenten der Veranstaltung und Experten, die auf dem AAN in San Diego vor Ort waren, zu Themenschwerpunkten diskutieren:

- Prof. Dr. med. Matthias Maschke, Ko-Autor AAN-Abstractband (8.–12. April)
- Prof. Dr. med. Peter Rieckmann, Adhärenzstudie READOUTsmart Teil 1 (15.–19. April)
- Dr. med. Antonios Bayas, Adhärenzstudie READOUTsmart Teil 2 (22.–26. April)
- Dr. med. Christoph Mayer, AAN-Überblick Multiple Sklerose (22.–26. April)
- Prof. Dr. med. Peter Rieckmann, Neues zum radiologisch isolierten Syndrom, RIS (29. April–3. Mai)
- Dr. med. Antonios Bayas, Neues zur pädiatrischen MS (6.–10. Mai)
- Prof. Dr. med. Mathias Mäurer, Periphere Neurologie, Schmerz (13.–17. Mai)
- PD Dr. med. Christian Foerch, Zerebrovaskuläre Erkrankungen (20.–24. Mai)
- PD Dr. med. Kerstin Hellwig, Schwangerschaft und MS Teil 1 (20.–24. Mai)
- Dr. med. David Prvulovic, Demenzen (27.–31. Mai)
- PD Dr. med. Kerstin Hellwig, Schwangerschaft und MS Teil 2 (27.–31. Mai)

*** TIPP ***

Mit Ihrem VIP-Zugang kommen Sie direkt zum MS-Infocenter »Kongress Spezial« bei coliquio. Geben Sie dazu den VIP-Code ME20RE02 auf der Internetseite www.coliquio.de/vip_rebif ein oder scannen Sie den QR-Code mit Ihrem Smartphone.



Ankündigung

AAN Neuro-Symposien vom 17. bis 24. April 2013

Jetzt noch anmelden für die Symposien in Berlin, Frankfurt am Main, Augsburg und Hamburg unter:
www.neurosymposium.de

- 17.4.2013: Charité Berlin
- 17.4.2013: Universitätsklinik Frankfurt
- 20.4.2013: Klinikum Augsburg
- 24.4.2013: Asklepios-Klinik Hamburg-Altona

Impressum

Newsletter »Kongress Spezial – Fokus MS«, Ausgabe 2/2013
Berichterstattung: Martin Wiehl, Königsstein
Redaktion und Produktion: Hippocampus Verlag, Bad Honnef
Herausgegeben von Merck Serono GmbH
Alsfelder Str. 17
64289 Darmstadt
Merck Serono ist eine Sparte von Merck
Kontakt: Dr. Stefan Kurze
stefan.kurze@merckgroup.com