

Multiple Sklerose: Aktualisierung der Therapieziele

Das Fortschreiten der Behinderung wird zunehmend stärker gewichtet

Die Therapieziele in der Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) sind in den letzten Jahren anspruchsvoller geworden. Neue Therapieoptionen haben den Weg für eine Anpassung der Behandlungsstrategien an den individuellen Krankheitsverlauf geebnet. In den Zulassungsstudien von neuen MS-Therapeutika gilt zwar noch die Potenz zur Senkung der Schubfrequenz als das zentrale Wirksamkeitskriterium. In der Praxis scheint dieser eindimensionale Erfolgsmaßstab der therapeutischen Bemühungen gleichwohl immer mehr einer umfassenden Betrachtungsweise des Krankheitsverlaufs und der darauf abgestimmten Intervention zu weichen. Dabei finden auch die persönlichen Belange der Patienten zusehends Berücksichtigung. Wie Therapiealgorithmen in der Zukunft aussehen könnten und welche Hürden bei ihrer Etablierung noch zu überwinden sind, war zentrales Thema des 11. Interaktiven MS-Symposiums „MS im Dialog – Therapieziele definieren, validieren, in die Praxis umsetzen“ am 20./21. März 2015 in Hamburg.

Neues Verständnis des MS-Krankheitsverlaufes ...

Dass die bisherigen, eher starren Differenzierungen des Krankheitsverlaufes einer schubförmigen MS wahrscheinlich nicht mehr aufrechtzuerhalten sind, verdeutlichte Prof. Dr. Sven Meuth, Münster, aus pathophysiologischer Sicht. Seinen Ausführungen zufolge stellt sich die späte Phase einer schubförmig verlaufenden MS (RRMS) nicht grundlegend anders dar als die frühe Phase einer sekundär progredienten Verlaufsform der MS (SPMS). So handele es sich in beiden Fällen um einen fortschreitenden Krankheitsprozess mit immunologischer und neurodegenerativer Aktivität. Die Unterscheidung, ob es sich um Schübe mit Neurodegeneration oder um Neurodegeneration mit Schüben handelt, hält er für wenig hilfreich und mittlerweile obsolet.

Für den Verlauf entscheidend sei vielmehr, inwieweit eine entzündliche Komponente das Krankheitsbild prägt. So bezeichnete er auch das als frühes, eigenständiges Erkrankungsstadium eingeführte klinisch isolierte Syndrom (CIS) als im Grunde genommen nicht mehr haltbar. Prognostisch bedeutsam seien vielmehr eine hohe Schubaktivität gleich zu Beginn der Erkrankung und insbesondere eine initial ausgeprägte Läsionslast im MRT auch ohne weitere Schübe als klinisch sichtbare Zeichen der Krankheitsaktivität. Schließlich werde ein CIS aus gutem Grund ebenso behandelt wie eine MS in frühem Stadium. Denn es gelte, einem Fortschreiten der

Behinderung über die kritische Schwelle von einem EDSS > 3 frühzeitig entgegenzuwirken. Verlaufsdaten der MS legten nahe, dass ab diesem Grenzwert die Behinderungsprogression eine neue Qualität annimmt und unabhängig vom bisherigen Verlauf unaufhaltsam weiter voranschreitet. Mit der Behinderung steigen auch Berufsunfähigkeit und Arbeitslosigkeit an, umriss Meuth die sozialen Folgen einer unzureichend behandelten MS (Abb. 1). Eine frühzeitige immunmodulatorische Therapie könne dagegen sogar die gesteigerte Mortalität begrenzen, die norwegischen Daten zufolge bereits nach wenigen Jahren Krankheitsdauer stark erhöht ist.

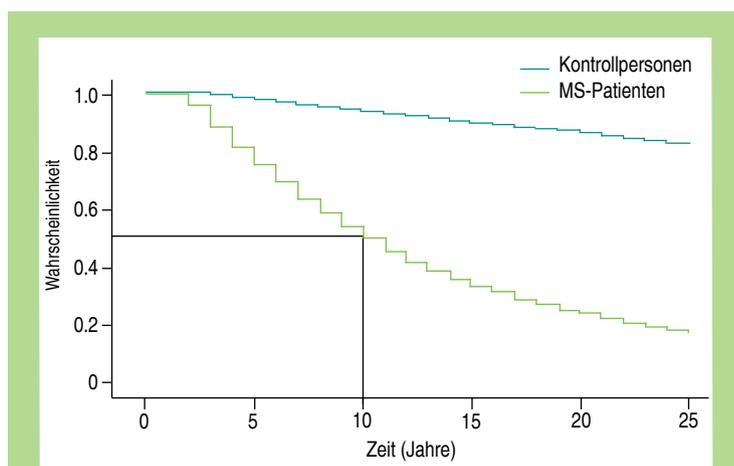


Abb. 1: Arbeitslosigkeit: Wahrscheinlichkeit für den aktiven Verbleib an der Arbeitsstelle nach Beginn der MS (Pfleger CC et al. Mult Scler 2010; 16: 121-6)

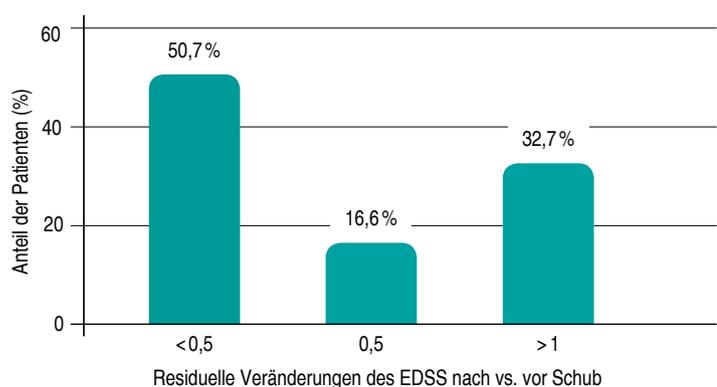


Abb. 2: Persistierende residuale Behinderung nach Schüben: Ausmaß der irreversiblen EDSS-Progression nach einem Schub (Hirst C et al. J Neurol 2008; 255: 280-7)

... führt zur Formulierung neuer Therapieziele

Vor diesem Hintergrund konstatierte Meuth, dass sich die angestrebten Therapieziele parallel mit dem besseren Verständnis der Pathophysiologie der MS und ihren neuen Therapieoptionen gewandelt hätten. Während noch vor 20 Jahren die Therapie rein symptomorientiert war, kam mit der Etablierung der immunmodulatorischen Basistherapien, der Interferon-beta-Präparate und Glatirameracetat, die Perspektive einer Verlangsamung der Krankheitsprogression auf. Im Folgenden setzte man sich allgemein das Ziel, die Krankheitsprogression zu stoppen. Aber auch dieses Bestreben ist mittlerweile aktualisiert worden und einer anspruchsvolleren Zielsetzung gewichen. Inzwischen ist die Diskussion von „Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität“ geprägt, die international als „no evidence for disease activity“ (NEDA) bezeichnet wird. Dass bei klinisch stabilem Befund unter Basistherapie jetzt auch die Reduktion der therapiebedingten Belastungen zur Steigerung der Lebensqualität als Therapieziel anerkannt ist, wertete der Neurologe als klaren Hinweis darauf, dass im Krankheitsmanagement patientenrelevante Aspekte einen zunehmenden Stellenwert erhalten.

Behinderungsprogression im Fokus

Wie Dr. Boris-A. Kallmann, Bamberg, erläuterte, setzt sich NEDA zunächst aus drei Komponenten zusammen. Die beiden klinischen Parameter bestehen demzufolge in Freiheit von Schüben und Freiheit von messbarer Behinderungsprogression. Als dritter Aspekt gilt die Freiheit von im MRT sichtbarer Krankheitsaktivität. Hierunter fallen sowohl neue oder

sich vergrößernde T2-Läsionen als auch Kontrastmittel-anreichernde Läsionen.

Der Freiheit von Behinderungsprogression kommt laut Kallmann auch aus Sicht der Patienten und ihren als vordringlich geäußerten Wünschen eine zentrale Bedeutung zu. So hätten sich die beiden anderen Zielparameter der Therapie, Senkung der Schubfrequenz und Minderung der detektierbaren Krankheitsaktivität im MRT, daran zu messen, inwieweit sie zum entscheidenden Therapieziel, der Freiheit von Behinderungsprogression, beitragen. Hinsichtlich des Krankheitsverlaufs jedenfalls sei die prognostische Bedeutung von Schüben und MRT-Aktivität für die Behinderungsprogression hinreichend gesichert, erinnerte der Neurologe. So sei erwiesen, dass nach einem Schub jeder zweite Patient eine irreversible Progression der Behinderung um mindestens einen halben EDSS-Punkt erleidet (Abb. 2). Und eine prospektive Beobachtungsstudie konnte zeigen, dass der Anteil der Patienten ohne Behinderungsprogression auf unter 50 Prozent drastisch abnimmt, wenn initial im ersten Jahr drei oder mehr Gadolinium-anreichernde Läsionen im MRT detektiert wurden.

Neuropsychologische Aspekte mit zunehmendem Stellenwert im Verlauf

Als weitere Parameter für die Erfassung der Krankheitsaktivität mit prognostischer Bedeutung für die Behinderungsprogression werden laut Kallmann derzeit noch die Hirnatrophie und der neuropsychologische Status diskutiert (Abb. 3). Wie Prof. Dr. Orhan Aktas, Düsseldorf, hierzu ausführte, scheinen Hirnatrophie und Behinderungsprogression über einen langen Verlauf gut miteinander zu korrelieren. Aber auch für alltagsrelevante kognitive Beeinträchtigungen ist seinen Ausführungen zufolge die Hirnatrophie ein valider Prädiktor. In einem Test ergaben sich hier auffällige Korrelationen hinsichtlich der kognitiven Parameter Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und verbale Flüssigkeit. Um die Behinderungsprogression valider zu gestalten, als sie bisher mit dem EDSS erfasst wird, schlug Aktas vor, eine standardisierte Gangprüfung durchzuführen sowie insbesondere auch eine Prüfung der oberen Extremität, die bislang eher vernachlässigt worden ist. Flankierend könne auch der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) zur Erfassung des kognitiven Zustandes und seiner Veränderung im Krankheitsverlauf hilfreich sein.

Den PASAT bewertete PD Dr. Iris-Katharina Penner, Basel, allerdings kritisch. Denn er setze bei seiner Erfassung jenseits der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit speziell auch eine gewisse Gewandtheit im Kopfrechnen voraus. Für die Ermittlung der für die MS relevanten Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung sei der Symbol Digit Modalities Test



Abb. 3: NEDA: no evidence for disease activity – neben Behinderungsprogression, Schub- und MRT-Aktivität ist auch der neuropsychologische Status prognostisch relevant

(SDMT) wesentlich sensitiver. Mit einer Dauer von nur 90 Sekunden nehme er zudem nicht viel Zeit in Anspruch und könne auch von nicht geschultem Personal durchgeführt werden. Ferner sei der SDMT zentraler Bestandteil des Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS), einer international anerkannten Testbatterie zur Abklärung des kognitiven Status bei MS. Mit einem Zeitaufwand von insgesamt 15 Minuten lasse sich somit heute schon die Krankheitsaktivität anhand kognitiver Parameter erfassen, betonte die Expertin. Sie stellte in Aussicht, dass künftig eine Verlaufskontrolle der MS mit Hilfe dieser Methode möglich sein könnte sowie auch eine Beurteilung der Wirksamkeit der eingeschlagenen Therapie.

Neue Therapiealgorithmen in der Diskussion ...

Inwieweit sich die grundsätzlichen Überlegungen zum Krankheitsverlauf und zu entsprechenden Therapiezielen als Orientierung oder gar als Handlungsanweisung für Therapieentscheidungen umsetzen lassen, wird zurzeit intensiv diskutiert. Die neue Klassifizierung des therapeutischen Vorgehens, wie sie die aktuelle deutsche Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und das krankheitsbezogene Kompetenznetz MS (KKNMS) vorsieht, hielt *PD Dr. Karl Baum*, Hennigsdorf, zunächst für wegweisend und konsensfähig. Bei detaillierter und kritischer Überprüfung der Unterscheidung der MS in eine milde/moderate und eine (hoch-)aktive Verlaufsform ergäben sich jedoch einige offene Fragen. So sei zum Beispiel bei der progredienten MS nicht geklärt, wie häufig eine MRT zur Evaluation durchgeführt werden sollte. Zwar würden gemäß dem Verlaufsformen-orientierten Therapiealgorithmus nach Lublin et al. (2014) verschiedene MRT-Parameter wie hypointense Läsionen in T1, Hirnatrophie, MIT und DTI diskutiert, eine Standardisierung der MRT-Untersuchungen fehle jedoch. Die Phänotypisierung selbst werfe mit

ihren Änderungen auch neue, mitunter zentrale Probleme auf, warnte der Experte. So entfallende die noch 1996 definierte Verlaufsform der schubförmig progredienten MS (PRMS). Das Krankheitsbild dieser Patienten würde nun der primär progredienten Verlaufsform zugeordnet. Und damit käme für sie der Einsatz potentiell wirksamer immunmodulierender Therapien nur noch im Off-Label-Bereich in Frage. Insgesamt hielt Baum die neue Phänotypisierung nach Lublin bei der Umsetzung der aktuellen DGN/KKNMS-Leitlinien für hilfreich. Das prinzipielle Problem, wie Krankheitsaktivität in der täglichen Praxis möglichst genau definiert werden könne, bleibe aber auch nach Heranziehen der neuen Phänotypisierung ungelöst. Somit sei auch die zentrale Festlegung der Leitlinie, die Unterscheidung zwischen milder/moderater und (hoch-)aktiver MS, nicht näher definiert, konstatierte der Neurologe.

Die Einführung der Bezeichnung (hoch-)aktive MS hielt *Prof. Dr. Jürgen Koehler*, Berg, für hilfreich bei der Bemühung, den Krankheitsverlauf besser zu erfassen. Für eine Therapieentscheidung gebe diese neue Begrifflichkeit jedoch keinerlei Handhabe. Er erinnerte daran, dass die Patienten aus allen CIS-Studien mit sämtlichen Interferonen sowie mit Glatirameracetat aufgrund der hohen Läsionslast im MRT als hochaktiv eingestuft werden müssten. Eine Differenzierung, welche Medikamente für welche Patienten in Frage kommen, ergebe sich aus der neuen Begrifflichkeit nicht.

... vs. Evidenz etablierter Therapieoptionen

Bei allen Anstrengungen, Kriterien für die Therapieentscheidung zu entwickeln, sollte die Evidenz der Studienlage der verfügbaren Behandlungsoptionen nicht aus dem Blickfeld geraten, forderte *Prof. Dr. Christoph Kleinschnitz*, Würzburg. Er verwies insbesondere auf die Cochrane-Metaanalyse, der zufolge Interferon beta-1a (s.c., 3xw) signifikante Wirksamkeit nicht nur hinsichtlich der Schubratenreduktion, sondern auch in Bezug auf die Minderung der Behinderungsprogression unter Beweis gestellt hatte. Ferner erinnerte er daran, dass es nur sehr wenige, vereinzelte Studien gebe, die einen direkten Vergleich von Präparaten hinsichtlich der schubsenkenden Potenz zulassen. Für eine Rangordnung der verschiedenen Therapieoptionen gebe es deshalb ebenso wenig Evidenz wie für ihre Einordnung in einen sequenziellen Therapiealgorithmus. Wenn es um die Einordnung der Therapieoptionen geht, sollte man in der Praxis auch nicht aus den Augen verlieren, welche Evidenz für die langfristige Therapiesicherheit vorliegt. In dieser Hinsicht böten die Interferon-beta-Präparate wesentliche Vorteile gegenüber den jüngeren medikamentösen Optionen zur Behandlung der MS.

11. Interaktives Symposium „MS im Dialog“: Nachbereitung auf coliquio.de

- 23.–27. März
Effizientes Patientenmanagement/Nutzung neuer Medien Prof. Dr. Christoph Heesen, Hamburg; Dr. Werner-E. Hofmann, Aschaffenburg; Dr. Alaleh Raji, Hamburg
- 30. März–3. April
Wirksamkeitsparameter –Theorie und Praxis/Beurteilung des Therapie- und Krankheitsverlaufs Dr. Boris-A. Kallmann, Bamberg; PD Dr. Iris-K. Penner, Basel; Prof. Dr. Orhan Aktas, Düsseldorf
- 6.–10. April
Update MS und Kinderwunsch PD Dr. Kerstin Hellwig, Bochum
- 13.–17. April
MS-Phänotypisierung – wichtige Grundlage/Therapiealgorithmen im Krankheitsverlauf Prof. Dr. Peter Flachenecker, Bad Wildbad; PD Dr. Karl Baum, Hennigsdorf; Prof. Dr. Jürgen Koehler, Berg
- 20.–24. April
Update translationale Forschung Prof. Dr. Michael Platten, Heidelberg
- 27. April–1. Mai
Die MS-Therapie – viele Optionen/Therapiestart nach Erstdiagnose Prof. Dr. Heinz Wiendl, Münster; Prof. Dr. Sven Meuth, Münster; Prof. Dr. Christoph Kleinschnitz, Würzburg
- 4.–8. Mai
Update MS-Versorgung (KKNMS) Prof. Dr. Heinz Wiendl, Münster
- 11.–15. Mai
Partizipative Entscheidungsfindung/Arzt-Patienten-Kommunikation Dr. Jörg Dirmaier, Hamburg; Prof. Dr. Wolfgang Gaissmaier, Konstanz

Die Präsentationen bleiben auch nach den genannten Expertenwochen auf coliquio.de verfügbar.

Die Referenten im Expertenforum auf coliquio.de

Als Kongress-Service für Neurologen stehen auf der Ärzteplattform „www.coliquio.de“, dem unabhängigen Expertennetzwerk für Ärzte, ausgewählte Themenschwerpunkte und Präsentationen des Symposiums bereit. Sie haben hier die Möglichkeit, die Beiträge in zusammengefasster Form anzuschauen und mit Ihren Fachkolleginnen und -kollegen zu diskutieren.

*** TIPP ***

So kommen Sie nach kurzer Anmeldung direkt zum MS-Infocenter „Kongress Spezial“ bei coliquio. Geben Sie dazu den Code ME20RE02 auf der Internetseite www.coliquio.de/vip_rebif ein oder scannen Sie den QR-Code mit Ihrem Smartphone.



MS-Schwester des Jahres 2014: Viel Lob für Kompetenz und Einfühlungsvermögen

Zehn außergewöhnliche Frauen erhielten stellvertretend für das persönliche Engagement ihrer gesamten Berufsgruppe die Auszeichnung „MS-Schwester des Jahres 2014“. Die Ehrung war der Höhepunkt des 11. Interaktiven MS-Symposiums in Hamburg.

„Wirksamkeit und Adhärenz gehen Hand in Hand: Auch das wirksamste Medikament kann nur bei regelmäßiger Anwendung helfen. MS-Schwestern stehen den Patienten ab Therapiebeginn zur Seite und motivieren, dabei zu bleiben“, betonte die Neurologin und Moderatorin des Abends *Dr. Alaleh Raji*, Neurozentrum Hamburg. Patienten und Neurologen waren aufgerufen, unter dem Motto „Dreamteams: Für eine Therapie, die mehr ist als ein Medikament“ ihre MS-Schwester zu nominieren. Mit den beiden Laudatoren *Stephanie Bessner* und *Edward Larkins* überreichten erstmals zwei MS-Betroffene die besondere Auszeichnung.

Beide Laudatoren betonten die wertvolle Arbeit der MS-Schwestern. „Wir sind sehr dankbar für ihre Hilfe. Sie sind für uns wichtige Ansprechpartner und eine emotionale Stüt-

ze“, so *Edward Larkins*. Der RebiSTAR-Patientenservice von Merck Serono Deutschland stellt den Patienten qualifizierte MS-Schwestern zur Seite. Dabei stehen der Patient und seine Bedürfnisse im Mittelpunkt der Betreuung.

Impressum

Newsletter „Kongress Spezial – Fokus MS“, Ausgabe 1/2015
Berichterstattung: Martin Wiehl, Königstein
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 – Kommunikation Deutschland
stefan.kurze@merckgroup.com