

AAN 2015 Washington

MS-Forschung eröffnet Chancen individualisierter Therapie

Die Multiple Sklerose (MS) stellt sich weder vom klinischen Erscheinungsbild noch vom Krankheitsverlauf her als homogene Erkrankung dar. Die Charakterisierung der MS als „Krankheit mit vielen Gesichtern“, wie sie in der Vergangenheit häufig kolportiert wurde, brachte allerdings weniger eine Erkenntnis über die vielfältigen Erscheinungsformen der Erkrankung zutage. Im Gegenteil kam in dieser unzureichenden Beschreibung vielmehr die Unkenntnis über die tatsächlichen Zusammenhänge des Autoimmungeschehens und seiner neurodegenerativen Aktivität zum Ausdruck. Mittlerweile hat sich aber der Horizont gelichtet. Und es kommen immer klarer die entscheidenden Parameter zum Vorschein, die nicht nur die aktuelle Krankheitsaktivität erfassen, sondern auch Auskunft über die individuelle Prognose geben. Wie die neuen Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung sowie der klinischen Forschung in die alltägliche Praxis umgesetzt werden können, darüber gab die 67. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN) in Washington D.C. Ende April 2015 Aufschluss.

Gute Therapieplanung ist der Erkrankung immer einen Schritt voraus

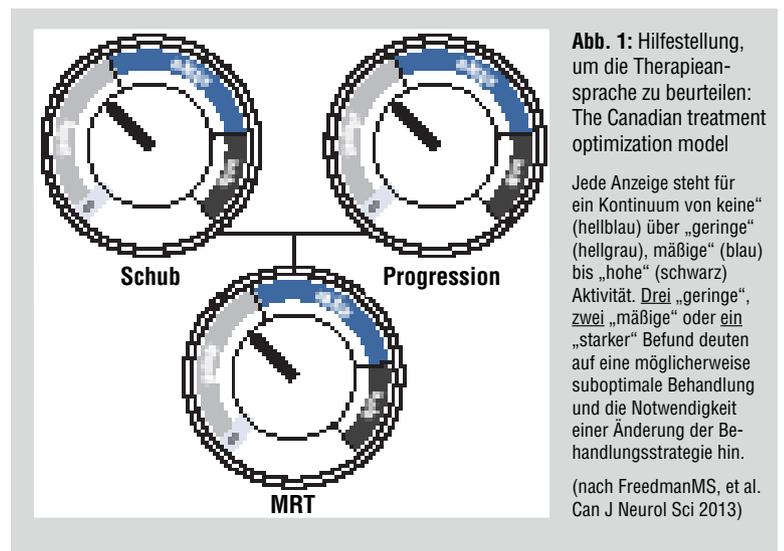
Noch vor Einleitung erster therapeutischer Maßnahmen sollte eine sorgfältige Planung in Angriff genommen werden. Das forderte *Prof. Dr. Mark Freedman*, Ottawa, Ontario (Kanada). Seinen Ausführungen zufolge kommt es entscheidend darauf an, den aktuellen Stand der Krankheitsaktivität des Patienten festzustellen sowie einzuschätzen, in welcher Phase des Krankheitsverlaufes er sich befindet. Freedman machte in diesem Zusammenhang darauf aufmerksam, dass eine fachgerechte Diagnose auch wegweisend sein sollte und stets die vermutliche Dynamik des Krankheitsprozesses im Auge behalten sollte.

Die frühe Therapie bezeichnete er als evidenzbasierter Standard. Sie zielt darauf, das Voranschreiten der Erkrankung so früh und so effektiv wie möglich zu verhindern, ohne dabei aber die (langfristige) Sicherheit außer Acht zu lassen. Einen wesentlichen Anteil an der Effektivität der eingeschlagenen Therapie habe ihre Akzeptanz und damit die Adhärenz, die sich im Praxisalltag ganz anders darstelle als unter dem strengen Reglement in Studien. Zur besseren Orientierung in der Therapieplanung empfahl Freedman, sich bei jedem Patienten folgende wegweisenden Fragen zu stellen:

- In welchem Bereich des therapeutischen Fensters befindet sich der Patient?

- Welche Wünsche hat der Patient und wie lassen sich diese mit den Erfordernissen der frühen Therapie in Einklang bringen?
- Welche Begleitfaktoren liegen vor, die Einfluss auf die Therapieadhärenz ausüben könnten?
- Welche speziellen prognostischen Faktoren müssen berücksichtigt werden?
- Wie hoch ist das Risiko für eine bevorstehende Krankheitsprogression einzuschätzen?

Bei der Entscheidung für eine initial einzuschlagende Therapie ist laut Freedman unbedingt schon vorausschauend zu be-



rücksichtigen, welche Behandlung im Falle eines Versagens problemlos folgen könnte.

Für den weiteren Verlauf forderte der Neurologe ein praktikables Vorgehen, das eine Einschätzung darüber erlaubt, ob der Patient auf die Therapie anspricht oder nicht. Bei suboptimalem Ansprechen liege idealerweise bereits ein alternativer Therapieplan vor. Mit dessen Umsetzung könne man dann ohne Zeitverzögerung beginnen. Bei der Beurteilung des Therapieansprechens gehe es nicht um eine pauschalisierende Einschätzung, ob die Erkrankung aktiv ist oder nicht, betonte Freedman. Es komme vielmehr auf eine möglichst genaue Erfassung der wesentlichen Parameter an: Schubfrequenz, MRT-Aktivität und Behinderungsprogression (Abb. 1).

Biomarker für Diagnose und Verlauf im Visier

Bei der Entscheidung für die Wahl der Behandlung, ebenso wie für die Beurteilung des Therapieansprechens, könnten Biomarker wertvolle Hinweise geben. Das stellte *Prof. Dr. Suhayl Dhib-Jalbut*, New Brunswick, New Jersey (USA), in Aussicht und wies darauf hin, dass in klinischen Studien bislang radiologische, aber auch immunologische Biomarker zum Einsatz kamen.

Grundsätzlich erwarte man sich von Biomarkern Informationen in Hinsicht auf mehrere Aspekte der MS in der klinischen Anwendung sowie als Surrogatparameter in der klinischen Forschung:

- Frühe Diagnose,
- Pathologischer Phänotyp,
- Krankheitsaktivität,
- Klinischer Verlauf,
- Therapieansprechen und
- Therapiekomplikationen.

Idealerweise sollten geeignete Biomarker in ihrer Aussagekraft dem Krankheitsgeschehen vorauslaufen und prognostische Einschätzungen erlauben. Aus zahlreichen Studien ließ sich bereits konsistent eine positive Korrelation aus aktuellen MRT-Befunden und künftiger Schubaktivität ableiten. Dies gilt nach Dhib-Jalbut aber nicht nur für den Krankheitsverlauf, sondern auch für die Wirksamkeit der Therapie. So gehen unter derselben Behandlung einem Therapieansprechen hinsichtlich der Schubfrequenz positive Effekte hinsichtlich der im MRT detektierten Läsionslast voraus. Neuerdings ergaben sich ferner positive Korrelationen zwischen der Normalisierung des Verlustes an Hirnvolumen auf der einen Seite sowie klinischen und MRT-Charakteristika auf der anderen Seite.

In einer aktuellen Übersicht nannte der Experte eine Reihe von immunologischen Biomarkern, die in der Liquordiagnostik

für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes infrage kommen könnten. Aber auch der lang gehegte Wunsch nach Biomarkern im Serum zur Diagnose sowie zur Überprüfung der eingeschlagenen Therapie könnte bald in Erfüllung gehen. Speziell für das Therapieansprechen von Interferon beta böten Zytokine im Serum eine vielversprechende Perspektive. So scheine ein Anstieg des antiinflammatorisch wirksamen Botenstoffes Interleukin-10 (IL-10) auf eine Wirksamkeit der Behandlung hinzuweisen. Und ein erhöhter Spiegel von IL-17, das als proinflammatorisches Zytokin mit dem Krankheitsprozess in Zusammenhang steht, deute hingegen eher ein Versagen der Interferon-Therapie an. Aus solchen Beobachtungen habe sich aber bis heute noch kein Biomarker ergeben, der als Surrogatparameter für den klinischen Verlauf oder sogar für ein Therapieansprechen tatsächlich validiert werden konnte. Im Unterschied zur Neuromyelitis Optica (NMO), für die Aquaporin-4 als aussagekräftiger Biomarker identifiziert werden konnte, werde es für die MS voraussichtlich keinen einzelnen Parameter geben, der isoliert für eine Testung infrage käme. Bessere Chancen für die prognostische Beurteilung des Krankheitsverlaufes sowie des Therapieansprechens räumte Dhib-Jalbut eher einer Kombination aus verschiedenen Biomarkern ein. Und diese könnte in ihrer Zusammensetzung variieren, um die Besonderheiten des individuellen Krankheitsverlaufes gezielt sowie den Responns auf die gewählte Therapie spezifisch zu erfassen.

Biomarker weisen auch den Weg bei pädiatrischer MS

Bei Verdacht auf MS nach einem ersten demyelinisierenden Ereignis bei Kindern könnten Biomarker ebenfalls hilfreich sein, eine frühzeitige Differentialdiagnose zu stellen. Das geht aus einer prospektiven Kohorten-Studie mit 300 Kindern in Kanada hervor, über die *Prof. Dr. Brenda Banwell*, Philadelphia, Pennsylvania (USA), berichtet hat. Demnach gibt es nicht einen einzelnen Biomarker, der das Diagnoseproblem der pädiatrischen MS lösen könnte. Vielmehr scheint auch hier das kombinierte Vorliegen von verschiedenen Parametern mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Differentialdiagnose MS hinzuweisen. Als Marker wurden der Vitamin-D-Status, virale Expositionen, MRT-Befunde sowie MS-Risiko-Allele und die klinisch sichtbare Krankheitsaktivität identifiziert. So ergab sich hinsichtlich der Virus-Hypothese der MS-Genese ein differenziertes Bild. Für Kinder mit dokumentierter Epstein-Barr-Virus-(EBV-)Infektion und positivem anti-EBNA-1-Befund wurde ein fünffach erhöhtes MS-Risiko errechnet. Die Exposition mit dem Cytomegalie-Virus (CMV) ging dagegen mit einem deutlich verringerten MS-Risiko einher. Das MS-Risiko nach

Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV1) war interessanterweise nur dann erhöht, wenn in der genetischen Untersuchung zugleich ein HLA-DRB1501 negativer Status erhoben wurde.

Aus einer kombinierten Risikoberechnung der drei Parameter HLA-DRB1501-Status, EBV-Status und Vitamin-D-Status ging schließlich eine Differenzierung hervor, die in Zukunft bei der Diagnose der pädiatrischen MS zielführend werden könnte. So wurde bei entsprechender Konstellation ein Risiko von 57 Prozent errechnet, nach einem ersten demyelinisierenden Ereignis eine MS zu entwickeln. Bei Kindern mit hohen Vitamin-D-Spiegeln hingegen sowie negativen genetischen und viralen Befunden lag das Risiko bei lediglich fünf Prozent.

Neue Verfahren zur Messung der Behinderungsprogression

Frühe Diagnostik und frühe Therapie zielen gleichermaßen darauf, die drohende Behinderungsprogression zu stoppen. Es besteht allerdings Einigkeit darin, dass die EDSS als gebräuchlichster Maßstab inzwischen nicht mehr ausreicht, den Grad der Behinderung in all seinen individuellen Facetten abzubilden. Zu diesen zählen schließlich nicht nur motorische Beeinträchtigungen. Insbesondere sensorische Störungen gehören zu den frühesten Symptomen einer MS, nehmen mit dem Krankheitsverlauf zu und scheinen somit auch auf fortschreitende neurodegenerative Prozesse hinzuweisen. Vor diesem Hintergrund hat eine Arbeitsgruppe um *Dr. Sonya Bakshi*, Bethesda, Maryland (USA), die Zusammenhänge von Vibrationsempfinden, Thalamusatrophie und EDSS untersucht. Hierzu entwickelte sie eine Methode zur quantifizierbaren Erfassung des Vibrationsempfindens, dessen Ergebnisse auch reproduzierbar sind. Es ergaben sich klare Korrelationen aller drei Parameter. Mit dem Vibrationsempfinden ging auch das Thalamusvolumen zurück, und der EDSS stieg an. Der Vibrationstest erwies sich insbesondere bei niedrigem Behinderungsgrad (EDSS < 3) als überaus sensibel. Nach eingehender Evaluierung könnte er somit in Zukunft zur Beobachtung des Krankheitsverlaufs und sogar zur Beurteilung des Therapieansprechens eingesetzt werden, stellte Bakshi in Aussicht.

Für die quantitative Erfassung der motorischen Beeinträchtigungen bei einem EDSS in höheren Bereichen (> 4–5) hat eine Arbeitsgruppe um *Prof. Dr. Friedemann Paul* von der Berliner Charité ein zukunftssträchtiges Verfahren vorgestellt. Hierzu machte sie sich die Technologie von Videospielekonsolen zunutze, die allein durch Körperbewegungen gesteuert werden. Die Bewegungsabläufe lassen sich schließlich in diesem System auch systematisch aufzeichnen und können dokumentiert werden. Die eigens entwickelte Testbatterie beinhaltet nicht nur

Gang- und Gleichgewichtstests, sondern berücksichtigte auch die oberen Extremitäten in standardisierten Untersuchungen. Die Aufzeichnungen lieferten zuverlässige, quantifizierbare und reproduzierbare Messergebnisse. In einer Langzeituntersuchung soll jetzt geklärt werden, inwieweit dieses Verfahren geeignet ist, auch Änderungen der motorischen Kompetenz quantitativ zu erfassen. Damit ließe sich das Ausmaß der Behinderungsprogression objektiv ermitteln, was zudem die Perspektive einer Beurteilung des Therapieansprechens eröffnen würde.

Nachhaltige Effekte etablierter Therapien auf die Behinderungsprogression

Die therapeutische Zielsetzung, die Behinderungsprogression zum Stillstand zu bringen, kann umso nachhaltiger gelingen, je besser auch ihre prognostischen Faktoren wirksam behandelt werden. Aus diesem Bestreben heraus hat sich das Behandlungskonzept „no evidence of disease activity“ (NEDA) entwickelt. Von einer bestmöglichen Therapie wird somit erwartet, dass sie nicht nur das Fortschreiten der Behinderung stoppt, sondern auch keine radiologisch im MRT sowie klinisch an Schüben sichtbare Krankheitsaktivität mehr zulässt. Dieses anspruchsvolle Ziel konnte bei der Mehrzahl der Patienten, die mit Interferon beta-1a s.c. 3 x 44 µg behandelt wurden, erreicht werden. Das hat jetzt eine Post-hoc-Analyse der EVIDENCE-Studie (Evidence of Interferon Dose-response: European-North American Comparative Efficacy) gezeigt, die *Prof. Dr. Mark Freedman*, Ottawa, Ontario (Kanada), präsentierte. Demnach profitierten 61 Prozent aller Patienten nach

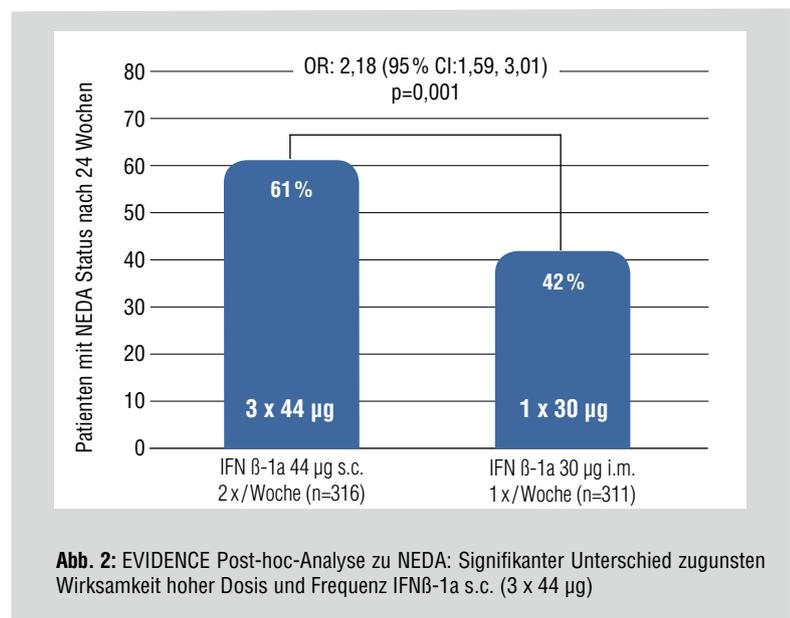


Abb. 2: EVIDENCE Post-hoc-Analyse zu NEDA: Signifikanter Unterschied zugunsten Wirksamkeit hoher Dosis und Frequenz IFNβ-1a s.c. (3 x 44 µg)

24 Wochen von einem NEDA-Status, wenn sie mit hochdosiertem (44 µg) Interferon beta-1a s.c. dreimal wöchentlich behandelt wurden. NEDA wurde dabei für die Post-hoc-Analyse definiert als Freiheit von Schüben und Freiheit von nach zwölf Wochen bestätigter Behinderungsprogression sowie Nicht-Detektierbarkeit von neuen oder vergrößerten T2-Läsionen im MRT. Unter Interferon beta-1a i.m. 30 µg einmal wöchentlich gelang es lediglich bei 42 Prozent der Patienten, diesen Status zu erreichen. Auch nach 48 Wochen Behandlung blieb die signifikante Überlegenheit des hochdosiert und hochfrequent verabreichten Interferons im Hinblick auf den NEDA-Status erhalten (Abb. 2).

Prof. Dr. Antony Reder, Chicago, Illinois (USA), führte diese Überlegenheit unter anderem auch auf den frühen Wirkeintritt von hochdosiert und hochfrequent gegebenem Interferon beta-1a s.c. 3x44 µg zurück. Denn einer weiteren Post-hoc-Analyse der EVIDENCE-Studie zufolge wurden bereits nach acht Wochen signifikant weniger Gadolinium-anreichernde Läsionen im MRT gesehen, wenn die Patienten das hochdosierte Interferon-Präparat dreimal wöchentlich erhalten hatten. Und mit der Abwesenheit von Läsionen steigerte sich auch die Wahrscheinlichkeit, einen krankheitsfreien Status zu erreichen.

Kongress-Highlights in Kürze:

- Grundlagenforschung und klinische Forschung bieten Orientierung bei der individualisierten MS-Therapie.
- Es bestehen keine Zweifel an der Notwendigkeit eines frühen Therapiebeginns.
- Gute Therapieplanung ist der Erkrankung immer einen Schritt voraus. Die Erwägung möglicher Behandlungsalternativen bei suboptimalem Therapieansprechen gehört zu den ersten Planungsschritten.
- Radiologische und immunologische Biomarker geben Auskünfte über den individuellen Status des Patienten und über das Therapieansprechen. Die Zukunft wird in der Kombination von Biomarkern liegen.
- Biomarker weisen auch den Weg bei der Diagnose der pädiatrischen MS.
- Frühe Diagnostik und frühe Therapie zielen gleichermaßen auf den Stillstand der Behinderungsprogression.
- Neue Verfahren zur Messung der Behinderungsprogression verfeinern die groben Resultate des EDSS.
- Etablierte Therapien haben nachhaltige Effekte auf die Behinderungsprogression.

AAN 2015: Nachbereitung auf coliquio.de

Kongress Spezial AAN – „Was gibt es Neues zur MS?“

Als Kongress-Service für Neurologen stehen auf der Ärzteplattform „www.coliquio.de“ ausgewählte Themenschwerpunkte und Präsentationen bereit. Sie haben hier die Möglichkeit, die von Experten gesammelten Beiträge in zusammengefasster Form anzuschauen und mit Ihren Fachkolleginnen und -kollegen zu diskutieren. Speziell zum diesjährigen AAN präsentiert *Professor Dr. med. Ralf Linker*, Erlangen, die neuesten Studien und seine persönlichen Eindrücke vom AAN 2015 in Washington. Bitte beachten Sie die Ankündigung auf „www.coliquio.de“.

Weitere aktuelle Themen auf coliquio.de:

- **Die MS-Therapie – viele Optionen/Therapiestart nach Erstdiagnose** Prof. Dr. Heinz Wiendl, Münster; Prof. Dr. Sven Meuth, Münster; Prof. Dr. Christoph Kleinschnitz, Würzburg
- **Update MS-Versorgung (KKNMS)** Prof. Dr. Heinz Wiendl, Münster
- **Partizipative Entscheidungsfindung/Arzt-Patienten-Kommunikation** Dr. Jörg Dirmaier, Hamburg; Prof. Dr. Wolfgang Gaissmaier, Konstanz

*** 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.



Impressum

Newsletter „Kongress Spezial – Fokus MS“, Ausgabe 2/2015
 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