

Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Oxycodon/Naloxon (Targin®) effektiv und sicher bei Schmerzen bei Morbus Parkinson

Schmerzen in Verbindung mit Morbus Parkinson sind ein häufiges Phänomen, Studien geben Prävalenzen bis zu 80 % an. Dennoch erwähnen viele Patienten ihre Schmerzen beim Arztgespräch nicht. Auch werden selbst starke Schmerzen unzureichend diagnostiziert und therapiert [1]. Erstmals konnte die PANDA-Studie zeigen, dass die retardierte Fixkombination aus Oxycodon/Naloxon eine deutliche Schmerzlinderung bringt [2].

Schmerzen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) betreffen häufig den Schulter-Arm-Bereich [3, 4]. Die Schmerzstärke hängt weder von der Dauer der Erkrankung noch deren Schwere ab. Oftmals treten Schmerzen bereits vor der Diagnose auf [5, 6]. Sie beeinträchtigen zudem die Lebensqualität, verschlechtern den Schlaf und fördern depressive Verstimmungen, erklärte Prof. Svenja Happe, Telgte.

Bei den Schmerztypen überwiegen die muskuloskelettalen Schmerzen, hervorgerufen etwa durch Muskelverspannungen oder Krämpfe [1, 7]. Seltener handelt es sich um dystone, radikuläre oder zentrale Schmerzen. Generell stellte Happe fest, dass die Schmerzproblematik bei Morbus Parkinson zu wenig wahrgenommen wird. Auch in den Leitlinien zum Morbus Parkinson seien keine Empfehlungen hinterlegt.

PANDA-Studie untersucht Linderung von Schmerzen bei Morbus Parkinson

Der Stellenwert von Analgetika bei Morbus Parkinson ist bisher kaum untersucht. Umso wichtiger sind prospektive Studien wie die placebokontrollierte doppelblinde PANDA-Studie (Parkinson's Disease Associated Pain) [2], in der es um die Wirkung von retardiertem Oxycodon/Naloxon (Targin®) auf starke chronische Schmerzen beim IPS ging. Ausgewertet wurden die Daten von 202 Patienten in den Krankheitsstadien II–IV nach Hoehn & Yahr, berichtete Prof. Claudia Trenkwalder, Kassel. Primärer Endpunkt war der mittlere 24-Stunden-Schmerzscore in Woche 16 gemäß einer 11-Punkte-Skala (numerische Rating Skala NRS, 0 = kein

bis 10 = stärkster Schmerz). Daneben wurden weitere Skalen eingesetzt wie die King's PD Schmerz-Skala, der Non-Motor Symptom Score (NMSS) und die Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS). Einschlusskriterium war unter anderem ein NRS ≥ 6 Punkte in den sieben Tagen vor Randomisierung. Patienten sollten in den vergangenen sechs Monaten keine reguläre Opioid-Behandlung erhalten haben und seit vier Wochen eine stabile Behandlung des IPS erhalten haben.

Nach einem 14-tägigen Screening erhielten die Patienten 16 Wochen lang zusätzlich zu ihrer Parkinson-Medikation 2 x täglich bis zu 20/10 mg Oxycodon/Naloxon (n=88) oder Placebo (n=106). L-Dopa (max. 3 x tägl.) war als Rescue-Medikament erlaubt. Bereits nach 4 und auch nach 8 und 12 Wochen waren die Schmerzen unter dem Opioidanalgetikum signifikant geringer als unter Placebo (Abb.). Nach 16 Wochen bestand ein deutlicher Trend (p=0,058) zu einer effektiven Schmerzlinderung unter der Fixkombination, berichtete Trenkwalder. 47,4 % versus 34 % der Patienten der Full Analysis Population (FAP) sprachen auf Oxycodon/Naloxon mit einer mindestens 30 %igen Schmerzreduktion gegenüber dem Ausgangswert an (p = 0,021).

Als besonders bedeutsam bezeichnete Trenkwalder, dass sich alle sekundären Endpunkte unter Verum gegenüber dem Beginn signifikant verbessert hatten. Dies betraf insbesondere schwere muskuloskelettale Schmerzen (Veränderung gegenüber Baseline -2,34 versus -1,52, p=0,023) sowie starke nächtliche Schmerzen (-2,82 versus -1,55, p=0,010).

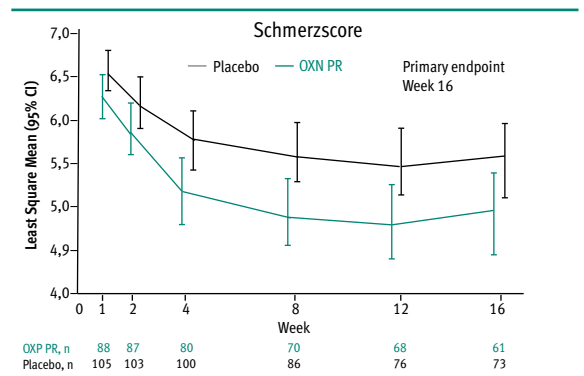


Abb.: Bei der vollständigen Studienpopulation (FAP) ist die Wirkung von Targin® in den Wochen 4, 8 und 12 im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant besser. Mod. nach [9, 10].

Bei Patienten mit Morbus Parkinson, die bereits krankheitsbedingt zu 70 bis 80 % eine Obstipation entwickelt haben, spielt die gute gastrointestinale Verträglichkeit der Fixkombination eine besondere Rolle [8]. Generell lagen die Nebenwirkungen bei Oxycodon/Naloxon und Placebo auf einem ähnlichen Niveau. In der Studie haben sich weder motorische noch nicht-motorische Symptome verschlechtert.

[D. Fernholz]

- Sophie M, Ford B. CNS Drugs 2012; 26: 937-48
- Trenkwalder et al. Lancet Neurol 2015; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00243-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00243-4)
- Beiske AG et al. Pain 2009; 141: 173-7
- Fil A et al. Parkinsonism Relat Disord 2013; 19: 285-94
- Defazio G et al. Arch Neurol 2008; 65(9): 1191-94
- Khoo TK et al. Neurology 2013; 80(3): 276-81
- Broen MPG et al. Mov Disord 2012; 27(4): 480-4
- Jost W. Nervenarzt 2012; 83: 1282-91
- Madeo G et al. J Neurol 2015; 262(9): 2164-70
- Trenkwalder C et al. Mov Disord 2015; 30: S568-S633

Quelle: Pressegespräch der Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG anlässlich des 88. Kongresses der DGN am 25.09.2015 in Düsseldorf

Mit freundlicher Unterstützung der Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG

Safinamid bei Morbus Parkinson

Die erste Innovation seit 10 Jahren

Mit Safinamid ist 2015 erstmals seit 10 Jahren wieder ein neues orales Parkinson-Medikament zugelassen worden. Safinamid besitzt einen neuartigen dualen Wirkmechanismus. Neben seiner dopaminergen Aktivität, der reversiblen und selektiven Hemmung der Monoaminoxidase B, verfügt Safinamid auch über eine nicht-dopaminerge Wirkkomponente: Durch Natriumkanalblockade wird die erhöhte Glutamatfreisetzung reduziert. Diese Modulation der glutamatergen Neurotransmission könnte einen wichtigen Schutzmechanismus vor dopaminerg vermittelten Dyskinesien darstellen.

Dopaminerge...

Eine zeitgemäße Parkinson-Therapie sollte frühzeitig beginnen, individuell auf den Patienten zugeschnitten, effizient und nebenwirkungsarm sein, sagte PD Dr. K. Eggert, Marburg.

Derzeit die wichtigste Säule der Therapie des Morbus Parkinson ist die Beseitigung des striatalen Dopaminmangels mit dopaminergen Ersatzstrategien – Levodopa, Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmern und COMT-Hemmern. Levodopa ist hier die wirksamste und nebenwirkungsärmste Substanz. Wegen des Risikos motorischer Spätkomplikationen unter Levodopa sollten bei jüngeren Patienten jedoch zunächst Nicht-Ergot-Dopaminagonisten eingesetzt werden. Bei älteren und multimorbiden Patienten empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wegen des Risikos von dopaminerg induzierten Psychosen

unter Dopaminagonisten den sofortigen Therapiebeginn mit Levodopa. MAO-B-Hemmer können vor allem bei Patienten mit geringgradig ausgeprägten motorischen Symptomen, zu deren Kontrolle noch keine Therapie mit Levodopa oder einem Dopaminagonisten benötigt wird, eingesetzt werden.

...und nicht-dopaminerge Therapiestrategien

Beim Parkinson-Syndrom sind jedoch auch weitere Neurotransmitter in die Regulation der Basalgangliomotorik involviert, sagte Prof. Dr. W. Poewe, Innsbruck. Untersucht wurden u. a. Adenosin 2a-Antagonisten sowie adrenerge Adreno-Rezeptor-Antagonisten und serotonerge 5HT_{1A}-Agonisten auf ihre Eignung zur Reduzierung dopaminerg vermittelter Dyskinesien. Ein besonderes Potential nicht-dopaminergender Therapie-

strategien liegt nach Poewe in der Beeinflussung der Glutamat-vermittelten Neurotransmission über NMDA-, AMPA- und mGluR5-Rezeptoren.

Die Therapie der Zukunft: multimodal?

Die Therapie der Zukunft wird komplexer sein und den gesamten Regelkreis der beteiligten Neurotransmitter berücksichtigen, sagte Prof. Dr. W. Jost, Wolfach/Freiburg. Safinamid (Xadago®) könnte ein erster Vertreter einer neuen Substanzklasse sein.

Safinamid bietet eine reversible MAO-B-Hemmung mit hoher Spezifität für MAO-B ohne strukturelle Veränderung am MAO-B-Enzym und wirkt damit dopaminerg – dies zeigte sich im klinischen Studienprogramm in einer signifikanten Erhöhung der ON-Zeit und der Motorik (UPDRSIII) über den gesamten Studienzeitraum.

Die zweite Wirkkomponente von Safinamid umfasst die Regulierung der pathologisch erhöhten Glutamatfreisetzung bei M. Parkinson. Der progressive Verlust an dopaminhaltigen Nervenzellen führt zu einem relativen Überschuss an Glutamat, dessen Ausschüttung calcium- und natriumabhängig nach Depolarisation der Nervenzellen erfolgt. Spannungsabhängige Natriumkanäle werden jedoch von Safinamid inhibiert. Durch diese Steuerung der neuronalen Erregbarkeit und der gestörten Glutamatfreisetzung wirkt Safinamid potenziell späten motorischen Komplikationen entgegen, ohne – wie klassische Glutamat-Antagonisten – die QT-Zeit zu verlängern.

Die Balancierung von Dopamin und Glutamat macht Safinamid nach Jost in besonderer Weise geeignet, als Add-on-Therapie die Kontrolle motorischer IPS-Symptome zu optimieren, ohne gleichzeitig motorische Komplikationen negativ zu beeinflussen.

Safinamid ist somit die erste Wahl für Parkinson-Patienten, bei denen die L-Dopa-Therapie nicht mehr ausreicht (> 400 mg/d) bzw. die erste motorische Komplikationen oder leichte Dyskinesien unter L-Dopa zeigen.

| B. Bülow |

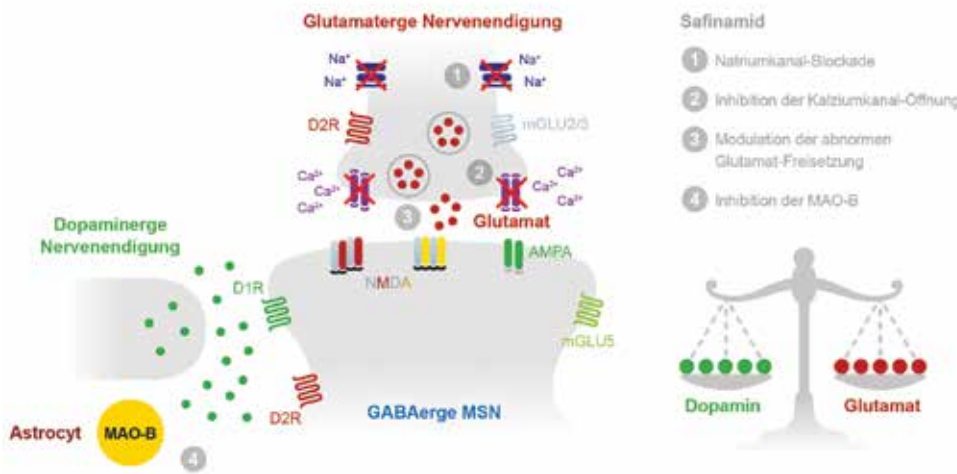


Abb. Dank seines einzigartigen dualen Wirkmechanismus hemmt Safinamid zum einen reversibel das Enzym MAO-B, das für den Abbau von Dopamin verantwortlich ist, und stellt so den dopaminergen Tonus wieder her. Zum anderen reduziert es durch eine Verringerung des Natrium- und Calciumeinstroms die pathologisch erhöhte Glutamatfreisetzung, die mit Kardinalsymptomen der Erkrankung assoziiert ist. [nach Caccia C et al. Neurology 2006; 67(7 Suppl 2): S18-S23, Salvati P et al. J Pharmacol Exp Ther 1999; 288:1151-59]

Quelle: Zambon-Satellitensymposium »Parkinson – die neue Generation« im Rahmen des 88. Kongresses der DGN am 25.09.2015 in Düsseldorf

Fingolimod stabilisiert langfristig den Krankheitsverlauf

Aktive MS erfordert frühzeitige und konsequente Therapieoptimierung

Der bei der Aktualisierung der Leitlinien zur Behandlung der Multiplen Sklerose vollzogene Paradigmenwechsel bietet mehr Spielraum im Umgang mit den vorhandenen Optionen. Davon profitieren besonders Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, weil sie früher auf eine effektive Therapie ein- oder umgestellt werden können. Das erste MS-Medikament, dem der Gemeinsame Bundesausschuss einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Behandlung der hochaktiven schubförmig-remittierenden MS attestiert hat, ist Fingolimod.

Exakte Kriterien zur Einstufung des MS-Verlaufs als mild, moderat, aktiv oder hochaktiv werden in den Leitlinien nicht vorgegeben [1]. Etabliert zur prognostischen Bewertung der klinischen und morphologischen Parameter ist der modifizierte Rio-Score [2]. Doch Schübe und MRT-Läsionen zu zählen, reicht nach Überzeugung von *Dr. Antonios Bayas*, Augsburg, im Praxisalltag nicht aus. Denn der Patient habe möglicherweise andere Präferenzen. Schon in frühen Krankheitsstadien könnten Lebensqualität und Funktionsstatus entscheidend durch Beeinträchtigung seiner kognitiven Defizite und Fatigue oder vegetativen Störungen geprägt sein.

»Windows of Opportunity« nicht verpassen

Um den Langzeitverlauf der MS günstig zu beeinflussen, kommt es auch darauf an, die »Windows of Opportunity« nicht zu verpassen. Die erste Gelegenheit ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung. Erweitert wurde das Konzept des frühestmöglichen Therapiebeginns in den aktualisierten Leitlinien dahingehend, dass die Wahl des Medikaments sich bereits initial an der individuellen Situation des Patienten orientiert – also bei klinisch und symptomatisch hoher Krankheitsaktivität nicht erst auf ein »Basistherapeutikum« eingestellt, sondern bereits first-line eine Option aus der Gruppe der früher der Eskalationstherapie vorbehaltenen Wirkstoffe eingesetzt werden sollte.

Unsicherheit bestehe dagegen bei vielen seiner Kollegen hinsichtlich des Zeitfensters für eine Thera-

pieoptimierung, beschrieb *Dr. Michael Lang*, Ulm, die Versorgungsrealität. Noch immer werde die Ersttherapie bei unzureichender Wirksamkeit zu lange beibehalten, wie die Daten einer Erhebung in den USA exemplarisch zeigten. Bei etwa jedem vierten Patienten war trotz Auftreten von Schüben und neuer kontrastmittelaufnehmender Aktivität im MRT die Therapie mit einem Betainterferon oder Glatirameracetat unverändert fortgeführt worden [3].

Horizontaler Switch ist out

Die Entscheidung, wie die Therapie optimiert wird, sei vital, so Lang: »Der horizontale Switch ist out!« Diese Auffassung vertritt auch *Prof. Dr. Tjalf Ziemssen*, Dresden: »Mit jedem Hin und Her innerhalb der Gruppe der Basistherapeutika verschlechtert sich die Responsewahrscheinlichkeit. Je früher ich effektiv behandle, desto höher ist die Chance, dass der Patient darauf anspricht.«

Eine der ersten Optionen, die in den Leitlinien für den Einsatz bei (hoch)aktiver MS empfohlen wird, ist Fingolimod (Gilenya®). Auch der Gemeinsame Bundesausschuss hat dem Wirkstoff kürzlich einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie dieser Patientenpopulation attestiert und stützt sich dabei auf eine Empfehlung des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) [4]. Grundlage für die positive Bewertung sind die Daten des mit über 10.000 Teilnehmern umfangreichsten Studienprogramms im Bereich der MS sowie die klinischen Erfahrungen über inzwischen weltweit mehr als 240.000 Patientenjahre.

Gute Adhärenz aufgrund hoher Therapiezufriedenheit

Einen Eindruck zur Wirksamkeit vermitteln aktuelle Post-hoc-Analysen der Zweijahresdaten der Zulassungstudien: Die Chance, unter einer Behandlung mit Fingolimod – first-line oder nach Umstellung von einer unzureichend effektiven Initialtherapie – das Stadium NEDA-4 zu erreichen, war vier- bis sechsmal höher als unter Placebo-Gabe [5] und doppelt so hoch wie unter einer Therapie mit Interferon beta-1a (Avonex®) [6]. NEDA-4 (No Evidence of Disease Activity) bedeutet: keine neuen Schübe, keine Behinderungsprogression, keine neuen MRT-Läsionen und kein beschleunigter Verlust des Hirnvolumens.

Gegenwärtig werden in der auf fünf Jahren angelegten Registerstudie PANGAEA, an der sich 374 MS-Zentren in Deutschland mit 4.225 Patienten beteiligen, Daten zur Sicherheit und Effizienz von Fingolimod unter Alltagsbedingungen erhoben. Eine Zwischenbewertung nach drei Jahren bestätigt, dass MS-Patienten von einer frühen Umstellung auf Fingolimod profitieren: Die jährliche Schubrate nahm unabhängig von der Vorbehandlung um 71% ab. Der Anteil schubfreier Patienten habe nach dem ersten Jahr bei 68% gelegen und sei dann über den Beobachtungszeitraum konstant geblieben, berichtete Ziemssen. Der Funktionsstatus sei innerhalb der drei Jahre in mehr als 80% der Fälle stabil geblieben. Die hohe Zufriedenheit mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fingolimod bei mehr als 90% der Patienten und Ärzten schlägt sich auch in der Behandlungspersistenz von 88% nieder [7]. | G. Kiel

1. www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/images/stories/PDF_Dateien/Leitlinie/dgn-kkn-ms_ms-ll_20140813.pdf
2. Sormani MP et al. *Mult Scler* 2013; 19: 605-612
3. Rudick RA, Polman CH. *Lancet Neurol* 2009; 8: 545-559
4. www.g-ba.de/informationen/beschuesse/2349
5. 2015, Poster P3264,
6. Montalban X et al. AAN-Kongress 2015, Poster P4001
7. Ziemssen T et al. AAN-Kongress 2015, Poster P3251

Quelle: *Pressegespräch »Wann umstellen, wie optimieren? Schlüsselfragen in der Therapie der (hoch)aktiven MS« beim 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie am 24. September 2015 in Düsseldorf, Veranstalter: Novartis Pharma GmbH*

Immunmodulation mit Teriflunomid

Langzeitdaten sprechen für langanhaltende Wirksamkeit

Zwei Jahre nach der Einführung des innovativen Immunmodulators Teriflunomid (Aubagio®) in Europa liegen zuverlässige Daten zur Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit bei der milden bis moderaten MS vor, die auf dem diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Düsseldorf vorgestellt wurden.

Schubrate ...

Teriflunomid ist ein Immunmodulator mit entzündungshemmenden Eigenschaften bei mildem/moderatem Krankheitsverlauf der MS [1]. In den Phase-III-Zulassungsstudien TEMSO [2] und TOWER [3] führte die Therapie mit einmal täglich 14 mg Teriflunomid nach einer gepoolten Post-hoc-Auswertung zu einer signifikanten Reduktion der Krankheitsschübe mit Residuen um 53% gegenüber Placebo [4]¹. Dr. Boris-Alexander Kallmann, Bamberg, empfahl zur besseren Vergleichbarkeit von Studienergebnissen die »Number-needed-to-treat« (NNT) heranzuziehen. Sie betrug in einer Post-hoc-Analyse in Bezug auf die Vermeidung eines erneuten Schubereignisses [5] in der TEMSO-Studie 5,9 und in der TOWER-Studie 5,6 gegenüber einer NNT bei Therapie mit Dimethylfumarat (DMF) von 5,3 in der Studie DEFINE [6] und 5,6 in der Studie CONFIRM [7]. »Damit lässt sich aus diesen Daten für Teriflunomid kein Wirkunterschied gegenüber Dimethylfumarat ableiten«, betonte Kallmann.

... und Behinderungsprogression konsistent reduziert

In TEMSO und TOWER konnte jeweils eine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Die NNT lag hierfür in den beiden Teriflunomid-Studien bei 13,8 bzw. 17,4, wäh-

rend bei Therapie mit DMF in der DEFINE-Studie eine signifikante Reduktion gezeigt werden konnte (NNT = 10,8), nicht aber in der CONFIRM-Studie (NNT = 30,2). Die in TEMSO und TOWER konsistente signifikante Reduktion von Schubrate und Behinderungsprogression sprächen für die Validität der Daten, resümierte Kallmann. Nach einer Subgruppenanalyse profitieren zudem auch Patienten mit einer aktiveren MS (mehr als zwei Schübe im Jahr vor Studienbeginn): Die Behinderungsprogression verringerte sich in dieser Subgruppe bei Therapie mit Teriflunomid (14 mg) um 46% im Vergleich zu Placebo [8]¹.

Anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit

Langzeitdaten der TEMSO-Studie zeigen über einen Zeitraum von bis zu neun Jahren eine Schubratenreduktion auf 0,17 Schübe pro Jahr in der ursprünglichen Verumgruppe und 0,18 Schüben pro Jahr bei Patienten, die nach einer zweijährigen Placebophase auf Teriflunomid gewechselt hatten [9], es kam also zu keinem Wirksamkeitsverlust. Dabei waren die Sicherheitsbeobachtungen konsistent mit der Zulassungsstudie. Wenn Nebenwirkungen auftraten, manifestierten sich diese früh, die Häufigkeit nahm nach den ersten sechs Monaten deutlich ab [9]. Eine erhöhte Infektanfälligkeit war nicht zu beobachten. »Die Infektionsrate unter Teriflunomid ist vergleichbar zu Placebo«, betonte Prof. Dr. Andrew Chan, Bochum. In der TERIVA-Studie ließ sich zudem zeigen, dass die Impfantwort auf eine Grippe-schutzimpfung bestehen bleibt [10].

Vorgehen bei Familienplanung

Wie bei den meisten MS-Therapien sollten Frauen unter Teriflunomid

zuverlässig verhüten. Bei Kinderwunsch besteht die Möglichkeit, den Wirkstoff mit Cholestyramin oder Aktivkohle beschleunigt zu eliminieren [1]. Das gilt insbesondere auch dann, wenn eine Patientin doch unter der Therapie schwanger werden sollte. »Es gibt aber keinen Grund zu einem generellen Abbruch der Schwangerschaft zu raten«, bekräftigte PD Dr. Kerstin Hellwig, Bochum. Neugeborene, die aufgrund von Spontanschwangerschaften während des Studienprogramms geboren wurden, zeigten keine strukturellen oder funktionellen Defizite, wenn bei Bekanntwerden der Schwangerschaft unter Teriflunomid der Wirkstoff beschleunigt eliminiert wurde [11]. Allerdings ist die Datenlage nicht ausreichend, um das reproduktive Sicherheitsprofil von Teriflunomid abschließend zu beurteilen.

Individuell zugeschnittene Therapie

Bei der Wahl der Therapie der milden bis moderat verlaufenden MS sollte man laut Kallmann stark auf den individuellen Wunsch der Patienten eingehen. Dabei spielen Präferenzen hinsichtlich des Applikationsmodus, der Anwendungsfrequenz, des jeweiligen Sicherheitsprofils und der Monitoringmaßnahmen ebenso eine Rolle wie der Familienplanung. Häufigste Nebenwirkungen unter Teriflunomid sind eine leichte Erhöhung der Leberwerte, eine meist reversibel vermindernde Haardichte sowie Übelkeit und Diarrhoe [1]. Kallmann plädierte dafür, Teriflunomid breit anzubieten, auch bei etwas aktiveren Patienten. |BB|

1. Fachinformation Aubagio, Stand: Juni 2015
2. O'Connor P et al. NEJM 2011; 365(14):1293-1303
3. Confavreux C et al. Lancet Neurol 2014; 13(3): 247-56
4. Macdonell et al. Mult Scler 2013; 19:(S1), P1095
5. Leist TP et al. AAN 2015, Washington, USA, P3.245, [http://www.abstracts2view.com/aan/view.php?nu=AA15L1_P3.245&terms=\(Letzter Zugriff: 28.09.2015\)](http://www.abstracts2view.com/aan/view.php?nu=AA15L1_P3.245&terms=(Letzter%20Zugriff:28.09.2015))
6. Gold R et al. N Engl J Med 2012;367(12):1098-1107
7. Fox RJ et al. N Engl J Med 2012; 367(12):1087-97
8. Kappos L et al. Mult Scler 2013; 19:(S1), P618
9. Freedman M et al. Mult Scler 2013; 19:(S1), P544
10. Bar-Or A et al. Neurology 2013; 81(6): 552-58
11. Kieseier B et al. Neurol Ther 2014; 3: 133-38

Quelle: Satellitensymposium »AUBAGIO – Die stille Kraft bei MS« beim 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie am 24.09.2015 in Düsseldorf, Veranstalter: Genzyme/Sanofi

¹ Die Schubratenreduktion als primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug 31,5% bzw. 36,3% gegenüber Placebo. Die Reduktion der Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt in den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug 29,8% bzw. 31,5% gegenüber Placebo. Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Post-hoc-Analyse bzw. Subgruppenanalyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung.

Hochfrequente Therapie mit Interferon beta-1a s.c.

Schnelle und starke Wirkung, langfristiger Therapieerfolge

In der verlaufsmodifizierenden Therapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) bildet die Trias aus schneller und effektiver Wirksamkeit und langfristigem Therapieerfolg die Basis einer erfolgreichen Therapiestrategie. Behandlungsziel bleibt die Eindämmung jeglicher gemessener Krankheitsaktivität (no evidence of disease activity; NEDA), die an den Schlüsselparametern Behinderungsprogression, Schubfreiheit und MRT-Aktivität gemessen wird. Mit Interferon beta-1a s.c. (3 x 44 µg) steht MS-Patienten eine wirksame Therapiebasis zur Verfügung, welche auch die NEDA-Parameter erfüllt. Die aktuell publizierten Daten der Langzeitstudie PRISMS-15 [1] bestätigen die schnelle und starke Wirksamkeit. MS-Patienten können bei einem etablierten Sicherheitsprofil langfristig vom positiven Einfluss einer Therapie mit Interferon beta-1a s.c. (3 x 44 µg) auf die entscheidenden Parameter des Krankheitsverlaufs profitieren.

Neu diagnostizierte RRMS-Patienten fordern vor allem eine schnell wirksame und sichere Behandlung. Interferon beta-1a s.c. (3 x 44 µg) zeigt bereits vier Wochen nach Therapiebeginn einen signifikanten Effekt auf die Läsionslast [2]. Zudem zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Interferon beta-1a i.m. (1 x 30 µg) bereits nach einem Monat [3]. Im Vergleich zu Placebo vermindert Interferon beta-1a s.c. (3 x 44 µg) nach zwei Jahren die Anzahl der aktiven T2-Läsionen signifikant um 78 % ($p < 0,0001$) [4].

MS-Patienten, die auf Interferon beta-1a s.c. (3 x 44 µg) umgestellt wurden, profitieren von der schnellen Reduktion der klinischen Aktivität. Nach Umstellung der Therapie von Interferon beta-1a i.m. (1 x 30 µg) auf die hochfrequente subkutane Injektion von Interferon beta-1a s.c. (3 x 44 µg) sank diese um 50 %, so ein Ergebnis der EVIDENCE-Studie (0,64 auf 0,32; $p < 0,001$) [5]. In der Weiterführung der Rebif®-Gruppe (3 x 44 µg) betrug die Schubratenreduktion 26 %.

Die Wirksamkeit ist auch durch die Cochrane-Metaanalyse im Vergleich mit einer Auswahl weiterer Wirkstoffe bestätigt [6], die Interferon beta-1a s.c. (3 x 44 µg) innerhalb der Basistherapie mit dem höchsten Evidenzgrad indiziert. Im Vergleich zu allen anderen untersuchten MS-Basistherapeutika reduzierte der Wirkstoff in seiner Zieldosierung über ei-

nen Zeitraum von 24 Monaten die Schubaktivität am effektivsten.

PRISMS15-Vollpublikation bestätigt zuverlässige Langzeitwirkung und Sicherheitsprofil

Auch in der Langzeittherapie überzeugt das starke Wirkungsprofil. Nach zwei Jahren unter Interferon beta-1a s.c. (3 x 44 µg) sind fast 90 % der Patienten ohne Behinderungsprogression [7]. Nach 15 Jahren waren acht von zehn Patienten stabil, ohne in die sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS) übergegangen zu sein [8]; nach 15 Jahren sind 86 % der Patienten, gemessen am Expanded Disability Status Scale-Score (EDSS), ohne Hilfe gehfähig (EDSS-Score < 6), mehr als zwei Drittel bleiben voll gehfähig (EDSS-Score < 4) [9].

Die kürzlich veröffentlichte Vollpublikation zur PRISMS-15-Studie bestätigt den therapeutischen Nutzen einer hochdosierten und langfristigen Therapie mit Interferon beta-1a (höchste gemessene kumulative Dosis). Im Vergleich zur niedriger dosierten Gruppe (3 x 22 µg) profitierten Patienten mit der Zieldosierung von 3 x 44 µg (höchste kumulative Dosis) von einer signifikant geringeren jährlichen Schubrate (0,5 vs. 0,37), einer niedrigeren EDSS-Progression (50 % vs. 38 %) und einem durchschnittlich besseren EDSS-Score (2,53 vs. 1,15) [1]. Gleichzeitig wurde das bekannte Sicherheitsprofil von Interferon beta-1a s.c. (3 x 44 µg) bestätigt. Der Moni-

toring-Aufwand, verglichen mit immunsuppressiven Medikamenten, bleibt geringer, unerwartete Nebenwirkungen sind nicht bekannt [8–12].

NEDA-Parameter bei vielen Patienten erfüllt

Das Therapieziel NEDA wurde in der Post-hoc-Analyse der EVIDENCE-Studie untersucht. Im Vergleich zu Interferon beta-1a i.m. (1 x 30 µg) erreichten unter Interferon beta-1a s.c. (3 x 44 µg) signifikant mehr Patienten den Status »keine feststellbare Krankheitsaktivität« (Woche 24, 61 % vs. 42 %, $p < 0,001$) [13]. »Die Studie belegt, dass Interferon beta-1a s.c. (3 x 44 µg) die im klinischen Alltag bestimmte NEDA-Parameter bei vielen Patienten erfüllt«, fasste *Dr. med. Antonios Bayas*, Augsburg, zusammen. Patienten zeigten nach 24 Wochen keine bestätigte Behinderungs-Progression, keine Schübe, keine neuen oder vergrößerten T2-Läsionen und keine Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen im MRT-Scan. [BB]

1. Kappos L et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 0: 1-6. doi: 10.1136/nnnp-2014-310024
2. De Stefano N et al. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *MultScler* 2010; 16(7): 888-892.
3. Coyle PK et al. ACTRIMS-ECTRIMS Meeting; 2014; Poster Nr. P102.
4. Li DK et al. *Ann Neurol*. 1999; 46(2): 197-206.
5. Schwid SR et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 785-792.
6. Filippini G et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review). *The Cochrane Library* (2013) Issue 6.
7. Cohen et al. *Lancet* 2012; 380: 1819-28.
8. Kappos L et al. *Neurology* 2006; 67: 944-953.
9. Kappos L et al. 22nd Meeting of the European Neurological Society (ENS) 2012, Poster Nr. P470.
10. PRISMS Study Group. *Lancet*. 1998; 352(9139): 1498-1504.
11. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56(12): 1628-1636.
12. Periodic safety update report for interferon beta-1a/REBIF® Merck Serono S.A. 2009.1-4150.
13. Coyle PK et al. No evident disease activity at 24 weeks in patients with relapsing MS treated with interferon beta-1a s.c. vs. interferon beta-1a i.m. in the EVIDENCE study. Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting 2014; Poster Nr. P102.

Quelle: Pressegespräch »Schnelle Wirksamkeit, langfristige Erfolge: Die richtige Therapiestrategie entscheidet« beim 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie am 24. September 2015 in Düsseldorf, Veranstalter: Merck Serono