

Anwendungsprobleme und Risiken

Bei der Gabe von Tysabri kann es zu akuten Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Schwere systemische Reaktionen gab es in den Zulassungsstudien bei etwa 0,8% der Behandelten, die Mehrzahl nach der 2. Infusion. Etwa 6% der Tysabri-Behandelten bilden dauerhaft neutralisierende Antikörper gegen das Medikament bereits innerhalb von 12 Wochen aus. Drei Fälle von PML waren bei 2 Patienten bei kombinierter Anwendung von Tysabri plus Avonex, einer bei der Crohn-Studie nach vorheriger Chemotherapie aufgetreten.

Durch die reduzierte Eindringrate von weißen Blutkörperchen, insbesondere T-Lymphozyten, reduziert sich der Organschutz gegen Viren und die körpereigene Tumorabwehr. Die PML-Fälle werden auf eine Virus-Infektion zurückgeführt, die wie andere sog. opportunistische Infektionen nur bei Immunschwäche zu Erkrankungen führen.

Die Anzahl der Tumordiagnosen in der Tysabri-Gruppe (627 Patienten) betrug 5 bei mittlerer Anwendungsdauer von 17,9 Monaten, in der Placebo-Gruppe 1 (312 Patienten). Damit ist kein signifikanter Unterschied belegt, eine abschließende Unbedenklichkeit durch zu kurze Anwendungsdauer jedoch nicht gewährleistet. Inzwischen sind einige Fälle von Leberschädigungen unter Tysabri registriert worden. Der ursächliche Zusammenhang bedarf noch der Klärung

Anwendungssicherheit

Zur Risikobewertung bzw.-minimierung sind zwei große Programme initiiert worden (TOUCH™ und TYGRIS). Innerhalb von 5 Jahren soll damit Klarheit geschaffen werden. Da die Einstellung von Patienten auf Tysabri® oder die Umstellung der bisherigen Basistherapie auf Tysabri® mit gewissen Risiken verknüpft ist, hat eine Expertengruppe Richtlinien formuliert (J Neuroimmunology 187 (2007) 156-158), die auch auf Erfahrungswerten aus der Rheumatologie sowie Transplantationsmedizin beruhen. Die Zeitspanne zwischen einer Interferon-Therapie und dem Beginn von Tysabri sollte maximal 6 Wochen betragen, für Azathioprin mindestens 3, für Mitoxantron mindestens 6 Monate. Die Patienten sollten vor Beginn von Tysabri in den letzten 6 Monaten keine systemischen Pilzerkrankungen,

keine aktuellen aktiven Harnwegs- oder Lungeninfekte und während der letzten 3 Monate weder Herpes (Simplex oder Zoster) noch andere opportunistische Infektionen aufgewiesen haben. Vor allem muss an eine Lungentuberkulose gedacht und diese ggf. diagnostisch ausgeschlossen werden. Zum Ausschluss eines Immundefektes werden > 1500 / μ l Neutrophile Leukozyten bzw. Lymphozytenzahlen > 1000 / μ l als Untergrenze gefordert.

Persönliches Resümee

Im Rahmen der publizierten Fallbeobachtungsstudie konnte ich anhand der Ergebnisse von 414 MS-Patienten, die meine diätetisch-therapeutischen Empfehlungen über einen Zeitraum von durchschnittlich 5,6 Jahren praktizierten, zeigen, dass bei einem dominanten Anteil chronischer Krankheitsverläufe (68,6%) selbst dieser schwierigste MS-Typ bei 81,9% keine Progredienz zeigte und sogar 36,3% dauerhafte Verbesserungen des neurologischen Schweregrades entwickelten! Alle Begleitprobleme und Nebenwirkungen der „evidenzbasierten“ MS-Medikamente zu erläutern würde den Rahmen des Med-Impuls sprengen. Erreiche ich beim Patienten keinen definitiv stabilen Befund, muß die Behandlung ergänzt werden. Die Wahl des jeweiligen Medikamentes bedarf einer ausdrücklich individuellen Beratung. Generell darf ich wiederum darauf hinweisen, dass persönliche Kontrolltermine in meiner Sprechstunde immer zu einer verbesserten Betreuungsqualität und optimalen Behandlungsergebnissen verhelfen.

Herausgeber:

Seviton Naturprodukte GmbH,
Bahnhofstr. 33, 67591 Hohen-Sülzen
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 XI/2007

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 11

Liebe Leserin, lieber Leser;

seit nunmehr 15 Jahren befasse ich mich praktisch ausschließlich mit der Multiplen Sklerose und betreue und behandle zahlreiche MS-Patienten.

Während noch Anfang der 90'er Jahre keine medikamentöse Therapie bekannt war, der man offiziell tatsächlich einen positiven Einfluß auf den Verlauf der Multiplen Sklerose bescheinigen konnte, sind in den letzten 12 Jahren eine Reihe von Medikamenten zugelassen worden. Zweifelsohne ist das ein Fortschritt. Hat sich damit aber ein grundsätzlicher Wandel in der Lebensperspektive der betroffenen Patienten vollzogen?

Die Antwort fällt mir schwerer als es die Papierform annehmen ließe.

Deshalb möchte ich in diesem Med-Impuls den Stand der evidenzbasierten Medizin bei der Behandlung der Multiplen Sklerose prägnant darlegen und es jedem Leser selbst überlassen, seine Antwort auf die obige Frage zu finden.

Ich wünsche Ihnen wiederum viel Spaß bei der Lektüre, ein gesegnetes Weihnachtsfest 2007 und ein glückliches 2008!

Ihr Dr. med. Olaf Hebener

Aktuelle Aspekte der Multiplen Sklerose

Die modernen Einsichten im Verständnis der Erkrankung werden besonders nachhaltig durch die bildgebende Diagnostik der Kernspintomographie geprägt. Damit ist es möglich, unabhängig vom „spürbaren“ klinisch-symptomatischen Zustand der Patienten die verdeckte („subklinische“) Krankheitsentwicklung zu erfassen. Durch die Messung

der Zahl und Größe neuer Läsionen (T₂-Herde), der sog. „Schwarzen Löcher“ (T₁-Herde), Kontrastmittelspeichernder Herde (Aktivität), der Schichtdicken von grauer und weißer Hirnsubstanz sowie äußerliche Formveränderungen des Gehirns oder Rückenmarks infolge bindegewebiger Vernarbung („Atrophiezeichen“) haben sich folgende Leitsätze etabliert:

- die Multiple Sklerose schläft nie
- das Wesen der Erkrankung wird durch eine mehr oder weniger fortschreitende Krankheitslast beschrieben
- bereits in einer frühen Phase der MS entwickelt sich der Gewebsuntergang (= Neurodegeneration), der über die spätere Schwere des Krankheitsbildes entscheidet

Entsprechend scheint es nur die eine logische Konsequenz zu geben, so früh wie möglich mit der immunmodulatorischen Basistherapie zu beginnen. Das hat dazu geführt, daß unter Berücksichtigung kernspintomographischer Kriterien, bereits nach einem ersten Krankheitsschub (einmüliges demyelinisierendes Ereignis oder klinisch isoliertes Syndrom) mit einer medikamentösen Basistherapie begonnen wird.

ABER:

Im Dezember 2006 haben Prof. Hans Lassmann, einer der weltweit führenden Neuropathologen auf dem Gebiet der MS, und seine Mitarbeiter die Ergebnisse einer Untersuchung zur möglichen Neubildung von Myelinscheiden bei Multipler Sklerose veröffentlicht. **Das Fazit lautete:** Eine Remyelinisierung findet man bei allen Verlaufsformen der MS in jedem Lebensalter.

Im natürlichen Verlauf einer MS gibt es weit mehr positive Überraschungen, als es uns die oben zitierten Leitsätze vortäuschen.

Anhand einer MS-Häufigkeitsstudie im Olmsted County, USA, aus dem Jahre 1991 wurden die 162 erfaßten Patienten 10 Jahre später nochmals hinsichtlich der Zuwachsrate des neurologischen Behinderungsgrades bewertet. Für die 94 Patienten, die 1991 einen günstigeren schubförmigen Verlauf der MS aufwiesen, wurde eine durchschnittliche Verschlechterungsrate von 0,2 Schweregrade pro 2 Jahre ermittelt. Zwei Drittel der Patienten, die 1991 einen Schweregrad von < 3 EDSS hatten, d.h. keine Gehbehinderung aufwiesen, waren 10 Jahre später noch immer im Schweregrad < 3 EDSS einzugruppiert!

Aktueller Stand der evidenzbasierten MS-Therapie

Ausgehend von den immunologischen Krankheitsmechanismen haben sich immunmodulatorische oder immunsuppressive medikamentöse Therapien etabliert bzw. sind als evident in die Therapieleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aufgenommen worden.

Fakten der Studienergebnisse:

- seit Anfang der 90´er Jahre hat sich als Standardtherapie die intravenöse hoch dosierte Stoßtherapie mit Glukokortikoiden durchgesetzt. Eine Empfehlung bezüglich Applikationsform (oral, intravenös), Beginn und Dauer der Behandlung oder Wahl des Wirkstoffs erlaubt die derzeitige Datenlage nicht. Die vorliegende Evidenz spricht für eine Gleichwertigkeit von oraler und intravenöser Therapie. Deutsche Therapieleitlinien empfehlen trotz dieser wissenschaftlichen Beweislage die frühzeitige hoch dosierte intravenöse Stoßtherapie.
- die Interferone Avonex, Betaferon und Rebif haben in den 2-Jahresergebnissen der Zulassungsstudien etwa identische Ergebnisse zur Verzögerung der Progressionsrate bei schubförmigen Verläufen nachgewiesen
- die Wirksamkeit der Interferone bei MS gilt nur für das erste Anwendungsjahr als wissenschaftlich gesichert
- die relativ besten Ergebnisse wurden für Rebif 44 µg publiziert. Dabei wird die errechnete NNT (Number needed to treat) mit 10 beziffert, d.h. mindestens 10 MS-Patienten praktizieren die Behandlung zwei Jahre, damit bei einem Patienten ein stabiler klinischer Status erreicht wird. Im

Informationsmaterial des Hamburger MS-Netzwerkes werden die Studienergebnisse der Interferontherapie grafisch veranschaulicht. Demnach zeigen 68 von 100 Interferon-behandelten Patienten keinen „interferonbedingten Schaden und keinen Nutzen“, 18 Patienten interferonbedingte Nebenwirkungen und keinen Nutzen, 10 Patienten Nebenwirkungen und Nutzen und nur 4 Patienten einen Nutzen der Therapie und keine Nebenwirkungen

- beim sekundär chronischen Verlauf konnten die Interferone lediglich einen graduellen Effekt zur Progressionsminderung erzielen. Dabei zeigte Betaferon eine durchschnittliche Verzögerung der Rollstuhlpflichtigkeit um 9 - 12 Monate
- Copaxone hat eine Verringerung der Schubhäufigkeit gezeigt. Gemäß einer 2004 publizierten Metaanalyse konnte kein signifikant positiver Einfluss auf die symptomatische Krankheitsentwicklung verifiziert werden. Die NNT wird mit über 30 beziffert
- Azathioprin, oder richtiger Imurek, wurde erst 2000 für die MS-Therapie offiziell zugelassen. Evidente Studien nach heute gefordertem Maßstab liegen nicht vor
- Chemotherapeutika müssen sorgsam abgewogen werden. Unabhängig von Therapierisiken und indikationsbezogener Wirksamkeit ist die Anwendung durch maximale Lebensdosen zeitlich limitiert

Trotz aller therapeutischen Neuerungen und Fortschritte ist die evidenzbasierte Behandlungssituation der chronisch-progredienten MS-Verläufe desolat. Für den primär chronisch-progredienten Verlauf existiert keinerlei allgemein anerkannte Basistherapie.

ON-LABEL-THERAPIE DER MS

Akute Schübe: Cortison - Stoßtherapie

Stufenplantherapeutika:

	einmaliges demyelinisierendes Ereignis	schubförmiger Verlauf	sekundär progredient	primär progredient
Avonex	+	+		
Betaferon	+	+	+	
Rebif	+	+	(+)	
Copaxone		+		
Imurek		+		
Ralenova		(+)	(+)	
Tysabri		+		

Natalizumab (Tysabri®, früher Antegren®)

Das Blutgefäßsystem des Gehirns weist eine besonders kompakte Bauweise auf. Dadurch ist der Übertritt von Blutbestandteilen ins Gehirn massiv erschwert (sog. Blut-Hirn-Schranke). Das gilt ebenso für unterschiedliche weiße Blutkörperchen, die bei der geweblichen Schädigung einer Multiplen Sklerose ausschlaggebend sind. Auf der Oberfläche zirkulierender weißer Blutkörperchen, insbesondere im aktivierten Zustand, finden sich hohe Konzentrationen von Adhäsionsmolekülen (=Klebstoffmoleküle). Diese können eine Bindung mit der Blutgefäßinnenseite (sog. Endothelzellen) eingehen und so den Übertritt der Leukozyten ins ZNS Gewebe ermöglichen.

„Ohne Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke kein MS-Herd!“ (O. Hebener, 1996)

Wirkprinzip

Natalizumab ist ein sog. humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das Klebstoffmolekül alpha-4-Integrin. Der ursprünglich in bestimmten Tumorzellen von Mäusen hergestellte Antikörper wird anschließend molekulargenetisch in ein menschliches Antikörpergerüst übertragen. Dadurch können unerwünschte Immunreaktionen weitgehend vermieden werden.

Wird alpha-4-Integrin blockiert, können aktivierte weiße Blutkörperchen im Idealfall nicht mehr ins Zentralnervensystem eindringen bzw. wird deren Wanderung zu den myelinisierten Nervenfasern behindert.

Gemäß den modernen Hypothesen zu den Krankheitsmechanismen der Multiplen Sklerose erklärt sich damit die gewünschte Wirkung.

Zulassung/Anwendung von Tysabri®

Tysabri ist ausschließlich als Monotherapie, bei schubförmiger MS hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon-beta-Präparat oder rasch fortschreitender, schubförmig remittierender Multipler Sklerose zugelassen.

Erstmalig wurde eine Zulassung im November 2004 von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) erteilt. Nachdem 3 Fälle einer schweren Hirnentzündung (PML = progressive multifokale Leukoencephalopathie) aufgetreten waren,

wurde Tysabri am 28.02.2005 wieder vom Markt genommen. Unter strengen Auflagen erfolgte die nochmalige Zulassung im Juli 2006.

In den Studien zur Zulassung waren annähernd 4300 Patienten mit MS, rheumatoider Arthritis oder der chronischen Darmentzündung Morbus Crohn geprüft worden. Etwa 7500 Patienten erhielten Tysabri in der ersten Verkaufsphase (23.11.2004 - 28.02.2005).

Entsprechend wenden ca. 50% der inzwischen weltweit registrierten Tysabri-MS-Patienten das Medikament <15 Monate an. Tysabri wird als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vertrieben. Die Darreichung erfolgt in 4-wöchigen Intervallen als Kurzzeitinfusion.

Studienergebnisse

Primärer Endpunkt war die Zahl an MS-Schüben im 1. Studienjahr. Primärer Endpunkt nach 2 Jahren war die Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Verschlechterung des neurologischen Schweregrades. Zusätzlich wurden sog. sekundäre Parameter erfasst (Schubrate im 2-jährigen Therapiezeitraum, Gesamtvolumen der T₂-Läsionen, Anzahl neuer T₁-Läsionen, Behinderungsprogression, Lebensqualität). Von den anfänglich 627 Patienten der Tysabri-Gruppe beendeten 575 den Studienzeitraum. Der Altersmittelwert dieser Gruppe lag bei 35,6 Jahren, 72% waren Frauen und 84% hatten seit Beginn ihrer Erkrankung ≥ 2 Schübe erlitten und wiesen ≥ 2 Kernspinläsionen auf. Konkret wurden folgende signifikante Ergebnisse publiziert:

- 68 % reduzierte jährliche Schubrate, d.h. statt 0,73 nur 0,23 Schübe/Jahr
- 54 % reduziertes Risiko einer anhaltenden Behinderungsprogression, d.h. die kumulative Wahrscheinlichkeit betrug bei Placebo-Patienten nach 120 Wochen 29%, bei Natalizumab-Behandelten 17 %.
- die Rate der Patienten, die im gesamten Studienzeitraum von 2 Jahren keine Anzeichen einer MS-Aktivität zeigten (keine Schübe, keine anhaltende Verschlechterung, keine neuen /vergrößerten Herde) lag bei 29% in der Tysabri-Gruppe gegenüber 6% in der Placebo-Gruppe.
- nach 2-jähriger Therapie waren in der Tysabri-Gruppe im Mittel 1,9 neue oder vergrößerte T₂-Herde nachweisbar, verglichen mit 11 neuen Herden unter Placebo