

# Therapie der sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose

GABRIELLA HÄNGGI

Bei Patienten mit einer sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose führt die Langzeittherapie mit  $\beta$ -Interferon-1b zu einer Verzögerung der Progression der Behinderung sowie zu einer Stabilisierung der neuronalen Entmarkungsherde. Zusätzlich zur immunmodulierenden Therapie sollten in regelmässigen Abständen stationäre Rehabilitationsbehandlungen durchgeführt werden.

## Immunmodulierende Therapie

Nach Professor Ludwig Kappos, Neurologische Poliklinik, Universität Basel, belegen die Resultate einer grossen europäischen Multizenterstudie die Wirksamkeit von  $\beta$ -Interferon-1b, das in der Schweiz seit 5 Jahren zur Therapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose eingesetzt wird, nun auch bei der sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose. Im Rahmen dieser Studie wurden 718 Patienten mit ei-

ner klinisch gesicherten chronisch-progredienten Multiplen Sklerose und EDSS-Werten auf der Kurtzke-Skala von 3,0 bis 6,5 jeden zweiten Tag randomisiert mit 8 Millionen I.E.  $\beta$ -Interferon-1b subkutan behandelt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten war die Zeit bis zu einer anhaltenden Zunahme der körperlichen Behinderung bei den mit  $\beta$ -Interferon-1b behandelten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe um 12 Monate verlängert. Darüber hinaus war der Anteil der Patienten mit einer anhaltenden Progression der Behinderung bei den mit  $\beta$ -Interferon-1b behandelten Patienten mit 38,9 Prozent deutlich tiefer als in der Placebogruppe mit 49,7 Prozent.

Der Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie einen Behinderungsgrad von 7 Punkten auf der EDSS-Skala erreichten und somit auf den Rollstuhl angewiesen wurden, lag bei den behandelten Patienten bei 16,7 Prozent (Placebogruppe 24,6 Prozent). Zusätzlich wurden unter  $\beta$ -Interferon-1b die Häufigkeit und der Schweregrad der Schübe sowie die Anzahl der erforderlichen Kortikosteroid-Behandlungen und Hospitalisationen signifikant reduziert.

Im Einklang mit der Verbesserung der klinischen Symptomatik besitzt  $\beta$ -Interferon-1b auch einen günstigen Einfluss auf die Entmarkungsherde im Zentralnervensystem, deren Gesamtvolumen unter  $\beta$ -Interferon-1b innerhalb von zwei Jahren um 4,7 Prozent abnahm (Placebogruppe: Anstieg um 7,8 Prozent). Darüber hinaus ergab die Bestimmung der Entzündungsaktivität, dass sich durch  $\beta$ -Interferon-1b die Anzahl der neu entstandenen oder rezidivierenden Entmarkungsherde wie auch die Vergrößerung der bestehenden Läsionen gegenüber Placebo signifikant verminderte. Häufigste Nebenwirkungen der Therapie mit  $\beta$ -Interferon-1b waren vorübergehende lo-

Am 18. März 2000 fand unter der Leitung von Professor Ludwig Kappos und Professor Hans Peter Hartung im Veranstaltungszentrum Palais Ferstel in Wien ein Drei-Länder-Symposium statt, an welchem neue Aspekte der Behandlung der sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose aufgezeigt wurden.

kale Reaktionen an der Einstichstelle sowie grippeähnliche Symptome.

Die in der Zwischenzeit zur Überprüfung dieser Ergebnisse durchgeführten Analysen ergaben für die Therapie mit  $\beta$ -Interferon-1b auch bei Anwendung wesentlicher Kriterien zur Definition der Progression der Erkrankung ein im Vergleich zu Placebo deutlich verlangsamtes Fortschreiten der körperlichen Behinderung. Ausserdem zeigte sich, dass die erzielte Verzögerung der Progression unabhängig vom anfänglichen Behinderungsgrad ist. Erste Auswertungen von neuropsychologischen Untersuchungen weisen bei den mit  $\beta$ -Interferon-1b behandelten Patienten auf einen geringeren Anstieg der neuropsychologischen Defizite sowie auf eine weniger ausgeprägte Abnahme der Lebensqualität hin. Ausserdem zeigen Subgruppenanalysen, dass Patienten mit einer längeren Krankheitsdauer und einer länger bestehenden progredienten Phase sowie ältere Patienten einen grösseren Nutzen aus der Langzeittherapie mit  $\beta$ -Interferon-1b ziehen. Bei Patienten, die neutralisierende Antikörper gegen  $\beta$ -Interferon-1b entwickelt haben, vermindert sich die Reduktion der Schubrate im Vergleich zu den antikörpernegativen Patienten geringfügig. Die Verzögerung der Progression der Behinderung wird durch neutralisierende Antikörper nicht beeinflusst. Da die Antikörperspiegel im

## Therapie der sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose

Verlauf der Behandlung erheblich schwanken und sogar unter die Nachweisgrenze sinken, empfiehlt Kappos, auf eine routinemässige Untersuchung zu verzichten.

### Magnetresonanztomografie im Wandel der Zeit

Die Magnetresonanztomographie ist ein empfindliches bildgebendes Verfahren sowohl zur Diagnose der Multiplen Sklerose als auch zur Beurteilung des Verlaufs, betonte Professor Ernst Wilhelm Radü, Departement für Medizinische Radiologie, Universität Basel. Zur Erfassung von neuronalen Läsionen ist der Nachweis von hyperintensiven Herden in T2-gewichteten Magnetresonanzbildern die wichtigste Untersuchungsmethode. Da aber die hyperintensiven Regionen in den T2-gewichteten Bildern eine nur schwache Korrelation mit der körperlichen Behinderung zeigen, werden auch andere Anreignungssequenzen herangezogen, die eine spezi-

fischere Charakterisierung der neuronalen Läsionen erlauben. T1-gewichtete Magnetresonanzbilder ermöglichen, das Ausmass der Demyelinisierung und des Axonverlusts zu bestimmen; während das Volumen dieser Herde korreliert mit dem Behinderungsgrad. Darüber hinaus kann man aus den T1-gewichteten Bildern auch die zerebrale Atrophie ermitteln, die ein aussagekräftiger Parameter zur Beurteilung des Verlaufs der Multiplen Sklerose ist.

### Erfahrungen mit β-Interferon-1b

Dr. Carmen Lienert, Neurologische Poliklinik der Universität Basel, berichtete über die Erfahrungen mit β-Interferon-1b bei 74 Patienten mit einer sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose, die während 2 Jahren im Mittel 0,33 Schübe pro Jahr erlitten hatten und einen EDSS-Wert von 5,3 aufwiesen. Im Verlauf der Behandlung nahm die Anzahl der Thera-

pieabbrüche von 2,7 Prozent (nach 6 Monaten) auf 6,6 Prozent (nach 12 Monaten) zu und stieg nach 2 Jahren auf 13,3 Prozent. Die meisten Patienten beklagten einen unzureichenden Behandlungseffekt oder Nebenwirkungen sowie eine Verstärkung der Symptome nach der Injektion oder Reaktionen an der Einstichstelle. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 1,62 Jahren lag die jährliche Schubrate bei 0,37. Bei 75 Prozent der Patienten wurde eine Stabilisierung des Behinderungsgrades verzeichnet, bei 25 Prozent eine Zunahme des mittleren EDSS-Wertes.

Gemäss einer Subgruppenanalyse mit 11 Patienten, die während mindestens 24 Monaten mit β-Interferon-1b behandelt wurden, erfuhren innerhalb von 2 Jahren 73 Prozent keine Veränderung und lediglich 27 Prozent einen Anstieg des mittleren EDSS-Wertes. In den vorangegangenen zwei Jahren kam es nur bei 36 Prozent der Patienten zu einer Stabilisierung und bei 64 Prozent zu einer Verstärkung der körper-

## Therapie der sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose

lichen Behinderung. Im ersten Behandlungsjahr traten bei 49 Prozent der Patienten leichte und bei 11 Prozent mittelschwere Reaktionen an der Einstichstelle auf. Im zweiten Behandlungsjahr waren es 38 beziehungsweise 31 Prozent. Im Gegensatz dazu nahm der Anteil der Patienten mit systemischen Nebenwirkungen, deretwegen nichtsteroidale Antiphlogistika erforderlich waren, kontinuierlich von 72 Prozent nach 3 Monaten auf 23 Prozent nach 24 Monaten ab.

### Systematische Betreuung

An der Neurologischen Klinik des Inselspitals Bern wurde eine Interferon-Beratungsstelle aufgebaut, welche die Patienten zusätzlich zur Betreuung durch Hausarzt und Neurologen unterstützt. Im Rahmen dieser Interferon-Beratung erfolgt zunächst eine gründliche und systematische Aufklärung über realistische Erwartungen bezüglich Therapienutzen und Nebenwirkungen, so Doktor Erika Eicher Vella.

Im Anschluss an diese Vorbereitungsphase beginnt die Behandlung mit  $\beta$ -Interferon-1b einschleichend. Die Patienten werden sorgfältig über die Zubereitung der Injektionslösung und deren Anwendung informiert. Gleichzeitig weist man auf die Möglichkeiten zur Linderung der anfänglichen Nebenwirkungen hin. Später werden bei Bedarf eine individuelle Dosisanpassung vorgenommen und man zeigt Massnahmen zur Erleichterung der körperlichen Beschwerden (Physio- und Ergotherapie bei erhöhter Spastizität, Sensibilitätsstörungen und Problemen der Motorik) auf. Ausserdem werden die Patienten regelmässig über aktuelle Themen zur Multiplen Sklerose und deren Behandlung orientiert, und sie erhalten die Gelegenheit, ihre Erfahrungen mit anderen Betroffenen auszutauschen.

### Stationäre Rehabilitation

Dank der Fortschritte bei der symptomatischen Behandlung liess sich die Lebensqualität der M.S.-Patienten in den vergangenen Jahren erheblich verbessern, wie Professor Jürg Kesselring, Valens, betonte. So können

heute Blasenstörungen und psychische Symptome besser gelindert und Beweglichkeit und Kraft länger erhalten werden. Der Immobilität und ihren Folgen wie Dekubitus, Muskelverkürzungen, Thrombosen oder Osteoporose kann man so besser entgegenwirken. Bewährt haben sich stationäre Aufenthalte in spezialisierten Kliniken mit auf den Patienten abgestimmtem Rehabilitationsprogramm, so Claude Vaney, Bernische Höhenklinik Bellevue, Montana. Klinische Studien belegen, dass sich durch die Rehabilitationsaufenthalte bei den meisten Patienten der funktionelle Zustand verbessert. Diese günstigen Auswirkungen halten ungefähr 6 bis 9 Monate an.

### Störungen von Blasenfunktion und Sexualität

Gemäss Professor Helmut Madersbacher, Universitätsklinik für Urologie, Innsbruck, leiden 96 Prozent der Patienten mit M.S. bei einer Erkrankungsdauer von über 10 Jahren an Blasenfunktionsstörungen, zur Hälfte an irritativen Symptomen wie erhöhter Miktionsfrequenz und imperativem Harndrang. Bei einem Drittel der Patienten stehen obstruktive Manifestationen wie ein abgeschwächter oder unterbrochener Harnstrahl, bei einem Viertel steht ein unfreiwilliger Harndrang im Sinne einer Dranginkontinenz im Vordergrund. Da diese Blasenfunktionsstörungen zu chronischen Infektionen der unteren und oberen Harnwege sowie der Nieren führen können, sollte eine gezielte Therapie zur Wiederherstellung der Kontinenz und zur Erhaltung der Nierenfunktion eingeleitet werden.

Die Behandlung der Detrusorhyperreflexie umfasst:

- Umstellung der Trinkgewohnheiten
- Blasenkonditionierung
- medikamentöse Deafferenzierung der Detrusoraktivität mit Anticholinergika oder Spasmolytika
- elektrische Neuromodulation des Miktionsreflexes
- Umgehung des Problems durch Anwendung von Inkontinenzhilfsmitteln.

Zur Verbesserung der Harnentleerung durch Senkung des Blasenauflasswider-

standes gibt man Alpharezeptorenblocker, zur Tonisierung des Detrusors Cholinergika. Empfohlen wird ein intermittierender Selbstkatheterismus (ein Dauerkatheter sollte möglichst vermieden werden).

Ungefähr die Hälfte der Patienten mit Multipler Sklerose klagt über Störungen der Sexualfunktion. Bei den Frauen dominieren Sensibilitätsverluste im Genitalbereich, bei den Männern Erektionsstörungen. Die erektile Dysfunktion kann mittlerweile vielfach medikamentös behandelt werden. So belegen die Resultate einer plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 217 Männern mit Erektionsstörungen, dass Sildenafil bei 98 Prozent der Betroffenen die Erektionsfähigkeit verbessert und die Erektionsdauer verlängert.

### Zukünftige Therapieansätze

Neben der immunmodulatorischen Therapie der mit  $\beta$ -Interferonen und der antigenspezifischen Behandlung mit Glatirameracetat werden zahlreiche weitere Therapieansätze in experimentellen Untersuchungen oder im Rahmen von klinischen Studien geprüft. Dies berichtete Professor Hans-Peter Hartung, Universitätsklinik für Neurologie in Graz. So untersucht man gegenwärtig verschiedene Antigene, welche die Funktion der an der Autoimmunreaktion beteiligten T-Lymphozyten verändern und so das Zytokinmuster normalisieren. Darüber hinaus wird geprüft, ob sich mit monoklonalen Antikörpern eine Aktivierung oder die Migration von autoreaktiven T-Lymphozyten und anderen Entzündungsmediatoren verhindern lässt. Weitere Therapiestrategien zielen darauf ab, die axonale Schädigung zu verhindern. Zusätzlich wird versucht, mit Wachstumsfaktoren oder durch die Transplantation von peripotenten Stammzellen eine Re-Myelinisierung von bereits seit Jahren zerstörten Nervenarealen zu erreichen. ●

*Dr. Gabriella Hänggi, Thalwil*

Die Autorin wurde von der Firma Schering finanziell unterstützt. Auf die Berichterstattung hat Schering keinen Einfluss genommen.