

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Therapieeskalation: Wann und wie?

Lutterotti A, Berger T

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2010; 11 (4), 19-23

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Anmeldung:
www.changepaincompact.at



Weitere Termine*:

26.09.2023 Folge 3 (18:00 – 18:45 Uhr)

Interaktionen/Wechselwirkungen – Pharmakologie in der Schmerztherapie
Mag.^a Martina Anditsch

06.–07.10.2023 Interdisziplinäres Symposium

06.10.: 17:00 – 19:15 Uhr / 07.10.: 09:00 – 11:15 Uhr
Hybridveranstaltung in Wien

28.11.2023 Folge 4 (18:00 – 18:45 Uhr)

Symptomlinderung in der Palliativmedizin
Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ DDr.ⁱⁿ Eva Katharina Masel, MSc

* Etwaige Änderungen der Daten vorbehalten.

Service-Provider: room09 Events GmbH

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an das Organisationsteam:
room09 Events GmbH | change-pain-compact@room09.com



Grünenthal Informations-Service:
Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie informiert!



Mit freundlicher Unterstützung von:



Anmeldung:
www.changepaincompact.at



Change.Pain: *compact*

P A I N F O R E X P E R T S

15. und 16.06.2023

Donnerstag und Freitag ab 17:00 Uhr

Virtuelle Fortbildungsveranstaltung

Kostenlose Anmeldung unter
www.changepaincompact.at



Es wurde um Zuerkennung von
6 DFP-Punkt angesucht.

Programm

Anmeldung:
www.changepaincompact.at



Wissenschaftliche Fortbildung:

Neuropathischer Schmerz
Fallbeispiele aus der Praxis

Kompakte Vorträge (ca. 25–30 Minuten) und Fallbeispiele aus der Praxis.

Wissenschaftliche Leitung:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

DFP-Fortbildungsanbieter:

Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Feschnigstraße 11, 9020 Klagenfurt am Wörthersee



Moderation:

Dr. Ronny Tekal

ReferentInnen:

Priv.-Doz. Dr. Markus Hutterer
OA Dr. Wolfgang Jaksch
Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc
Prof. Dr. Michael Patrick Lux, MBA
Prof. Dr. Christian Maihöfner, MHBA
Prim. Univ.-Doz. Dr. Robert Müllegger
Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru
A.o. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Sabine Sator

Donnerstag, 15. Juni 2023

- 17:00–17:10** Eröffnung & Begrüßung
(R. Tekal, R. Likar)
- 17:10–17:40** CRPS - Diagnose und konservative Therapie
(C. Maihöfner)
- 17:40–18:10** CRPS - Invasive Therapie
(S. Sator)
- 18:10–18:40** Epidemiologie und Grundlagen PNP
(W. Jaksch)
- 18:40–19:10** Diagnose PNP
(M. Hutterer)
- 19:10–19:15** Wrap-up Tag 1
(R. Tekal, R. Likar)

Freitag, 16. Juni 2023

- 17:00–17:10** Begrüßung & Wrap-up Tag 1
(R. Tekal, R. Likar)
- 17:10–17:40** Datenlage topische Schmerztherapie bei Mamma-Ca
Patientinnen unter/nach Chemotherapie (QUICIP)
(P. Lux)
- 17:40–18:10** Fallbeispiele bei Mamma-Ca und Neuropathien (CIPN, PSPN)
(E. Petru)
- 18:10–18:40** Update post-herpetische Neuralgie
Bedeutung von Impfung und antiviraler Therapie
(R. Müllegger)
- 18:40–19:10** Update post-herpetische Neuralgie
Schmerztherapie
(R. Likar)
- 19:10–19:15** Wrap-up
(R. Tekal, R. Likar)

Therapieeskalation: Wann und wie?

A. Lutterotti, T. Berger

Kurzfassung: Für Patienten mit Multipler Sklerose, für die mit einer immunmodulierenden Basistherapie keine ausreichende Verminderung der Krankheitsaktivität erreicht werden kann, ist eine Eskalationstherapie vorgesehen. Man geht davon aus, dass bei diesen Patienten eine frühe und effektive Intensivierung der Immuntherapie die entzündliche Krankheitsaktivität hemmen kann und die langfristige Prognose günstig beeinflusst. Es stehen verschiedene monoklonale Antikörper und immunsuppressive Substanzen zur Verfügung, allerdings gibt es nur zum Teil gute

Evidenz aus kontrollierten Studien. In diesem Übersichtsartikel gehen wir auf die Rationale für den Beginn einer Eskalationstherapie ein und diskutieren die unterschiedlichen Substanzen.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Immuntherapie, Eskalationstherapie

Abstract: Escalating Immune Therapies – When and How? Patients with MS, who fail standard immunomodulating therapy, should receive escalating immune therapies. There is evi-

dence that an early and effective escalation therapy is able to inhibit inflammatory disease activity and might improve long-term prognosis. Monoclonal antibodies and immunosuppressive substances are available, however, prospective controlled studies are lacking. We review the rationale for the initiation of escalating therapies and discuss the available substances. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2010; 11 (4): 19–23.**

Key words: multiple sclerosis, immunotherapy, escalating therapy

■ Einleitung

Die immunmodulierende Intervalltherapie der Multiplen Sklerose (MS) hat sich in den vergangenen 15 Jahren als Standard für Patienten mit schubhaftem Krankheitsverlauf etabliert. Für die MS-Pathogenese ist das Immunsystem ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung der chronisch-entzündlichen Demyelinisierung im zentralen Nervensystem (ZNS). Alle derzeit zugelassenen Therapien der MS basieren auf einer immunmodulierenden oder -suppressiven Wirkung mit dem Ziel, immunologisch vermittelte Schäden im ZNS zu verhindern.

Zur Basistherapie der schubhaften MS gehören β -Interferone (Avonex[®], Betaferon[®] und Rebif[®]) und Glatirameracetat (Copaxone[®]). Ist mit einer der genannten Basistherapien keine ausreichende Verminderung/Hemmung der Entzündungsaktivität möglich, so steht seit 2006 der monoklonale Antikörper Natalizumab (Tysabri[®]) als effektive Therapie zur Verfügung. Für Patienten mit sekundär chronisch progredienter oder progredient schubhafter MS ist seit 2003 die immunsuppressive Substanz Mitoxantron zur Therapieeskalation zugelassen. Langjährige Erfahrungen, wenn auch ohne Zulassung in der Indikation MS, gibt es auch mit dem Immunsuppressivum Cyclophosphamid als Eskalationstherapie.

Therapieeskalation bedeutet, dass nach Versagen einer Basistherapie ein Therapiewechsel auf eine potenziell wirksamere Substanz mit einem höheren Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen vorgenommen wird, um das Therapieziel einer vollständigen Remission der Krankheitsaktivität zu erreichen. Die Wahl des richtigen Medikaments und des richtigen Zeitpunkts für den Einsatz einer solchen Substanz ist im klinischen Alltag oftmals eine Herausforderung. Die MS-Therapie-Konsensusgruppe (MSTKG) hat einen Leitfaden erstellt, der in der Entscheidung zur Therapieeskalation helfen soll [1]. Es ist allerdings festzuhalten, dass es kaum klinische Stu-

dien gibt, die die Fragen nach dem „wann“ und „wie“ einer Eskalationstherapie in einem prospektiven oder gar kontrollierten Studiendesign untersucht haben. Dementsprechend ist auch die Definition eines Therapieversagers in der Literatur nicht einheitlich. In diesem Artikel wollen wir einen Überblick über die aktuelle Datenlage zur Therapieeskalation und die dafür zur Verfügung stehenden Substanzen für die Therapie der MS geben.

■ Therapieeskalation: Wann?

Das aktuelle Verständnis der pathogenetischen Prozesse bei MS unterteilt 2 Komponenten, die Inflammation und die Neurodegeneration. Vor allem im frühen Verlauf der Erkrankung steht die entzündliche Entmarkung im ZNS im Vordergrund, wobei schon in dieser Phase eine Degeneration von Axonen angenommen wird. Im späteren MS-Verlauf ist eine progrediente Axonschädigung für die zunehmende Behinderung verantwortlich [2]. Nachdem die Entzündung vor allem in der frühen Phase der Erkrankung im Vordergrund steht, wurde die immunmodulierende Therapie in den vergangenen Jahren wesentlich früher im Krankheitsverlauf begonnen – mit dem Ziel, den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen.

Epidemiologische Studien zeigten, dass die Behinderungsprogression in der frühen Phase von MS individuell sehr variabel ist, im späteren Verlauf jedoch weitgehend linear verläuft [3, 4] (Abb. 1). Das bedeutet, dass die spätere Behinderungsprogression nur in einem frühen Stadium der Erkrankung beeinflusst werden kann und eine effektive Hemmung des autoimmunologischen Prozesses nur in dieser Phase sinnvoll ist.

Es muss daher bei Patienten individuell beurteilt werden, in welcher Phase der Erkrankung sich ein Patient befindet, um Nutzen und Risiken einer Therapieeskalation abzuwägen. Eine Eskalationstherapie soll bei Patienten, die unter einer immunmodulierenden Basistherapie weiterhin Schübe haben und/oder in einem begrenzten Zeitraum (z. B. 6–12 Monate) eine zunehmende Behinderung erfahren, durchgeführt werden. Um den Erfolg einer Eskalationstherapie besser abzuschätzen, können weitere klinische und bildgebende Parameter miteinbezogen werden (Abb. 2). Aus früheren Studien mit intensivierten Immuntherapien konnten Parameter abgeleitet

Eingelangt am 18. August 2010; angenommen am 2. September 2010

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. med. Andreas Lutterotti, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: Andreas.Lutterotti@i-med.ac.at

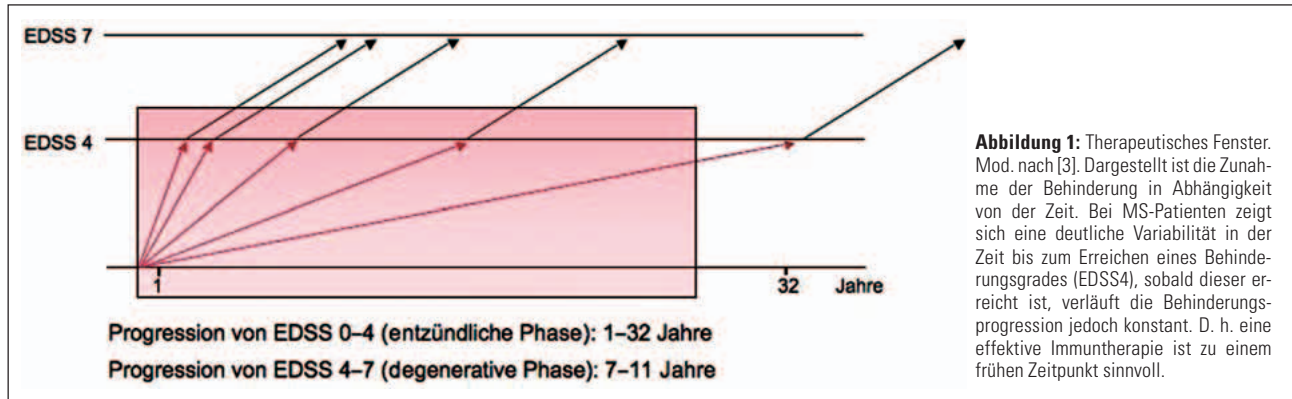


Abbildung 1: Therapeutisches Fenster. Mod. nach [3]. Dargestellt ist die Zunahme der Behinderung in Abhängigkeit von der Zeit. Bei MS-Patienten zeigt sich eine deutliche Variabilität in der Zeit bis zum Erreichen eines Behinderungsgrades (EDSS4), sobald dieser erreicht ist, verläuft die Behinderungsprogression jedoch konstant. D. h. eine effektive Immuntherapie ist zu einem frühen Zeitpunkt sinnvoll.

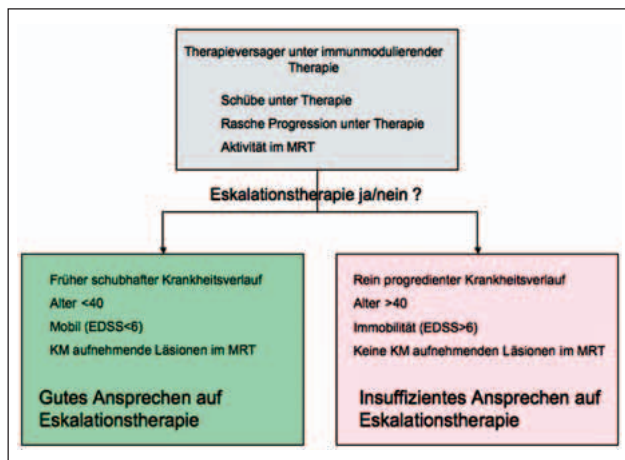


Abbildung 2: Parameter für ein Ansprechen auf eine Eskalationstherapie. Mod. nach [5].

werden, die ein gutes Ansprechen auf eine Eskalationstherapie wahrscheinlich machen. Zu den wichtigsten Charakteristika zählen das Alter (< 40), der Grad der Behinderung, insbesondere die Mobilität, und die Entzündungsaktivität gemessen an Schüben und kontrastmittelaufnehmenden Läsionen im MRT [5].

■ Therapieeskalation: Wie?

An zugelassenen Therapien stehen Natalizumab und Mitoxantron zur Verfügung. Als weitere, jedoch nicht zugelassene Therapien wurden Cyclophosphamid, die monoklonalen Antikörper Alemtuzumab und Rituximab oder die autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation eingesetzt. Bisher gibt es keine Vergleichsstudien zu den Substanzen und placebokontrollierte Studien sind aus ethischen Gründen in dieser Indikation nur schwer möglich. Im Allgemeinen wird aufgrund des Risikos von unerwünschten Nebenwirkungen eine Umstellung der Basistherapie auf die Eskalationstherapie empfohlen und eine Kombination der Basistherapie mit der jeweiligen Eskalationstherapie sollte vermieden werden.

Natalizumab (Tysabri®)

Siehe dazu im Detail [6].

Seit Juni 2006 ist Natalizumab bei schubförmiger MS in 2 Indikationen als Monotherapie zugelassen: (a) für Patienten, die trotz einer immunmodulierenden Therapie weiterhin zu-

mindest einen Krankheitsschub in den vergangenen 12 Monaten hatten, und (b) für therapienaive Patienten, die zumindest 2 schwere Krankheitsschübe in den vergangenen 12 Monaten in Verbindung mit einer Entzündungsaktivität im MRT hatten. Es gilt zu berücksichtigen, dass es zu beiden Indikationen nur wenige prospektiv erworbene Daten gibt, da die Zulassungsstudien für Natalizumab nicht diese Gruppe von Patienten untersucht haben [7, 8]. In *Post-hoc*-Analysen der AFFIRM-Studie konnte aber gezeigt werden, dass Natalizumab bei Patienten mit aktiver MS deutlich wirksam ist und ca. ein Drittel dieser Patienten frei von Krankheitsaktivität bleibt [9, 10]. Man kann daher davon ausgehen, dass Natalizumab bei Patienten mit aktiver MS sehr effektiv ist. Demnach ist Natalizumab die erste Wahl zur Therapieeskalation bei schubförmigen Patienten mit Versagen der herkömmlichen immunmodulierenden Basistherapie.

Mitoxantron

Mitoxantron ist ein Chemotherapeutikum mit ausgeprägter immunsuppressiver Wirkung. Nach guten Erfahrungen in unkontrollierten Studien konnte die Effektivität von Mitoxantron in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie bei 194 Patienten mit schubhaft-progredienter und sekundär-progredienter MS bewiesen werden [11]. Die Patienten erhielten 12 mg/m² Körperoberfläche (KOF) oder 5 mg/m² KOF Mitoxantron bzw. Placebo alle 3 Monate über 2 Jahre. Die höhere Dosis (12 mg/m²) brachte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Schubrate und eine Verzögerung der Krankheitsprogression. Man muss bei dieser Studie beachten, dass die Patienten zwar alle eine rasch fortschreitende Erkrankung hatten, aber Patienten keine Vortherapie haben durften und daher der Effekt von Mitoxantron bei Therapieversagern auf eine immunmodulierende Therapie anhand dieser Studie nicht beurteilt werden kann.

Mitoxantron (Ebexantron® 2 mg/ml Konzentrat) ist in Österreich seit November 2003 in der Indikation MS unter folgenden Bedingungen zugelassen: Für die Behandlung von nicht-rollstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger Multipler Sklerose mit einem „Expanded Disability Status Scale“- (EDSS-) Wert von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagerte Schübe bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium befinden, definiert durch 2 Schübe oder eine EDSS-Ver schlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten. Pa-

tienten erhalten in der Regel daher 12 mg Mitoxantron/m² KOF, verabreicht alle 3 Monate. Das entspricht einer durchschnittlichen Therapiedauer von 2 Jahren.

Bei der Therapie mit Mitoxantron müssen einige Sicherheitsaspekte berücksichtigt werden. Aufgrund der Kardiotoxizität (toxische Kardiomyopathie) darf eine kumulative Gesamtdosis von 96 mg/m² KOF nicht überschritten werden. Eine rezente Zusammenfassung aller Berichte zur Kardiotoxizität von Mitoxantron [12] zeigt, dass die Häufigkeit gegenüber der ursprünglich angenommenen 2 % Kardiotoxizität [13] nunmehr bei etwa 10 % der behandelten Patienten liegt. Mehrheitlich sind diese kardiotoxischen Befunde asymptomatisch und manifestes Herzversagen selten (0,25–0,5 %), dann aber meistens fatal [12, 14]. Die Linksventrikelfunktion muss daher bei jedem Patienten vor Therapiebeginn bzw. vor jeder Mitoxantron-Applikation mittels Echokardiographie untersucht werden [1]. Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfleistung < 50 % sollen kein Mitoxantron erhalten [15].

Eine weitere Komplikation der Therapie mit Mitoxantron sind sekundäre Leukämien. Aktuelle Publikationen [14, 16, 17] estimieren das Risiko einer akuten Leukämie von 1:123 Mitoxantron-behandelten Patienten. Akute Leukämien traten bis zu 5 Jahre nach Beendigung der Mitoxantron-Therapie auf und die kumulativen Mitoxantron-Dosen variierten von 12–140 mg/m² KOF. Aus den genannten Berichten zeigt sich auch, dass die Mitoxantron-assoziierten akuten Leukämien eine höhere Mortalität (23–33 %) gegenüber *de novo* akuten Leukämien haben.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid (CTX) ist eine alkylierende Substanz, die schon seit 35 Jahren bei Patienten mit MS eingesetzt wird, jedoch bislang in der Indikation MS nicht zugelassen ist. CTX hat in verschiedenen offenen Studien bei Patienten, die unter Immuntherapie eine entzündlich-aktive und schnell fortschreitende MS hatten, einen günstigen Effekt gezeigt [18]. Für den Einsatz von CTX bei chronisch progredienten MS-Verlaufsformen ohne Schübe gibt es keine gute Evidenz.

Es existieren keine einheitlichen, sondern nur empirische Therapieprotokolle, wir verabreichen CTX nach folgendem Schema: initialer Induktionszyklus mit CTX je 350 mg/m² KOF an den Tagen 1–3 bzw. 7–9 (an den Tagen 4–6 jeweils 500 mg Methylprednisolon täglich i.v.), in weiterer Folge CTX 600 mg/m² KOF einmalig alle 4–8 Wochen. Begleittherapien zur Vorbeugung von Übelkeit bzw. zum Schutz vor einer hämorrhagischen Zystitis müssen verabreicht werden. Der transiente Leukozytennadir ist 7–10 Tage nach der letzten CTX-Gabe zu erwarten, daher sind Laborkontrollen und ggf. auch die Gabe von „granulozytenkoloniestimulierendem Faktor“ (G-CSF, z. B. Filgrastim) bei deutlicher Leukopenie notwendig. Nebenwirkungen von CTX betreffen eine erhöhte Infektanfälligkeit (bei deutlicher Leukopenie), aber vor allem hormonelle Störungen (Amenorrhö, Infertilität), die natürlich bei jüngeren MS-Patientinnen eine besondere Aufklärung und Nutzen-Risiko-Abwägung der CTX-Therapie gegenüber einer nicht abgeschlossenen Familienplanung urgieren. CTX hat ein dosisabhängiges Tumorrisiko, wobei die hierfür kumulative Gesamtdosis von 80–100 g kaum erreicht wird.

Ein erfolgreiches therapeutisches Ansprechen auf CTX ist nach den bisherigen Studien und eigenen Erfahrungen bei Patienten mit folgenden krankheitsspezifischen Faktoren zu antizipieren: jüngere Erwachsene (18–40 Jahre) mit einer hohen klinischen (hohe Schubfrequenz, schubhaft-progredienter bzw. progredient-schubhafter Krankheitsverlauf) und neuroradiologischen (KM-aufnehmende MRT-T1-Läsionen) inflammatorischen Krankheitsaktivität, bei denen die immunmodulierende Basistherapie versagt hat.

Alemtuzumab

Zu Alemtuzumab und Rituximab im Detail siehe [19].

Alemtuzumab ist vermutlich eine der effektivsten Therapien bei hoch aktiver MS, insbesondere scheint der deutlich immunsuppressive Eingriff in das Immunsystem in der frühen Phase der Erkrankung einen günstigen Effekt auch auf die späte Krankheitsprogression zu haben, wohingegen der Effekt ausbleibt, wenn Alemtuzumab erst in einer späteren, d. h. progredienten Phase gegeben wird [20]. Der Einsatz von Alemtuzumab ist aber aufgrund der schweren Nebenwirkungen und Risiken klar eingeschränkt (und für die Indikation MS auch bislang nicht zugelassen).

Autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation

Die Rationale für die autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation (AHSCT) bei Autoimmunerkrankungen beruht auf dem Konzept, dass eine intensive Immunsuppression zu einer Eliminierung der autoreaktiven Immunzellen führt und dass die folgende Transplantation von autologen hämatopoietischen Stammzellen die Entwicklung eines nunmehr toleranten Immunsystems ermöglicht. Tatsächlich konnte bei MS-Patienten gezeigt werden, dass nach AHSCT über Regeneration im Thymus ein neues und Antigen-naives T-Zell-Repertoire entsteht [21]. Von allen Autoimmunerkrankungen, die mit einer AHSCT behandelt wurden, ist die MS die häufigste Entität mit bisher weltweit > 400 therapierten Patienten. In einer Analyse von 178 Patienten aus der Datenbank der „European Blood and Marrow Transplantation Group“ (EBMT) konnte mit AHSCT bei 63 % der Patienten mit therapierefraktärer progredienter MS eine anhaltende Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, welche auch in der Zeit nach kompletter Immunrestitution persistiert [22, 23]. Die Daten beruhen allerdings auf vielen kleinen Kohortenstudien, die keine einheitlichen Protokolle zur Mobilisierung und Konditionierung verwendet haben. Die Nebenwirkungen der Therapie sind durch die intensive Immunsuppression bedingt, die Mortalität der Therapie liegt im Durchschnitt bei 1 %, welche in erster Linie durch infektiologische Komplikationen bedingt ist und auch von der Erfahrung des Zentrums abhängt. Es gilt auch zu beachten, dass viele dieser Patienten in einer späten Erkrankungsphase und mit einem hohen Behinderungsgrad mit AHSCT behandelt wurden. In einer rezenten Studie wurden Patienten mit kurzer Krankheitsdauer und niedrigem Behinderungsgrad, die ein Therapieversagen unter immunmodulierender Basistherapie hatten, einer AHSCT nach einer nicht-myeloablativen Konditionierung unterzogen [24]. 21 Patienten wurden eingeschlossen, davon hatten 80 % eine Verbesserung der Behinderung und keiner eine Zunahme der Behinderung im Beobachtungs-

zeitraum von 3 Jahren. Auch wenn die Wahl des besten Konditionierungsschemas (myeloablativ versus lymphoablativ) bisher noch nicht geklärt ist, so zeigt die Studie deutlich, dass eine zügige und effektive Eskalation bei Therapieversagern auf eine Basistherapie einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf hat. Die bisher einzige, randomisierte kontrollierte Studie („Autologous Stem Cell Transplantation International MS“ [ASTIMS]), die AHSCT mit (damals) Mitoxantron verglich, wurde aufgrund von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung vor Erreichen der geplanten Patientenzahl abgeschlossen. Die Ergebnisse der Studie sind bisher nicht publiziert, sollten aber in Kürze vorgestellt werden.

Aus bisherigen Erfahrungen mit AHSCT geht hervor, dass sowohl das Alter (< 40) als auch der Behinderungsgrad, insbesondere die Gehfähigkeit, die entscheidenden Faktoren für den Erfolg der Therapie sind [23]. Es wird daher empfohlen, nur Patienten < 40 Jahre mit erhaltener Gehfähigkeit einer AHSCT zu unterziehen. Idealerweise sollten Patienten im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien behandelt werden, um den Effekt bei vergleichbarer Konditionierungstherapie zu beurteilen. Entsprechende Bemühungen, eine multi-zentrische, kontrollierte randomisierte Studie in Europa und den USA zu initiieren, sind derzeit im Gange.

Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren hat sich die Behandlung der MS soweit geändert, dass eine immunmodulierende Therapie früher im Krankheitsverlauf begonnen und die Indikation zu einer Eskalationstherapie, vor allem bei Versagen primärer immunmodulierender Basistherapien, ebenfalls früher gestellt wird. Die Rationale dafür kommt aus dem Verständnis, dass die Entzündung und der dadurch vermittelte neuronale Schaden früh im Verlauf auftreten und eine effektive Therapie zu diesem Zeitpunkt die mittelfristige Prognose verbessern kann. Verschiedene Substanzen stehen in der Eskalationstherapie zur Verfügung. Allerdings ist die Effektivität dieser Substanzen nur zum Teil in kontrollierten Studien geprüft worden und es gibt keine direkten Vergleiche, die mögliche Vorteile einzelner Substanzen erkennen lassen. Es ist deshalb eine der Herausforderungen für die Zukunft, ein einheitliches evidenzbasiertes Eskalationsschema zu entwickeln, um eine möglichst effektive und nebenwirkungsarme Therapie für Patienten mit aktiver MS zu ermöglichen. Die Einführung neuer Therapien mit zum Teil langfristigen Effekten auf das Immunsystem wird auch erfordern, ein Konzept zur richtigen Reihenfolge der unterschiedlichen Therapien zu entwickeln. Ein solches Konzept muss auch eine Deeskalation, d. h. die Umstellung auf eine weniger intensive und nebenwirkungsärmere Therapie berücksichtigen. Ebenso wie eine Eskalationstherapie so früh wie notwendig eingesetzt werden sollte, ist bei ausreichender Kontrolle der Krankheitsaktivität so früh als möglich eine Deeskalation durchzuführen.

Relevanz für die Praxis

Fortlaufende Krankheitsaktivität unter suffizienter Basis-Immunitherapie ist bei Patienten mit Multipler Sklerose eine häufige Herausforderung in der alltäglichen Praxis. In diesem Artikel beschreiben wir die therapeutischen Optionen und legen die Entscheidungskriterien für Beginn und Umstellung der möglichen Therapien dar.

Interessenkonflikt

AL verneint einen Interessenkonflikt.

TB hat in den vergangenen Jahren Honorare für Vortrags- und Beratungstätigkeiten sowie Reise- und Kongressunterstützungen von Allergan, AOP Pharma, Astra, Bayer Schering, Baxter, Biogen Idec, Biotest, CSL Behring, Ebewe, KED Pharmaceuticals, Merck Serono, Novartis, Octapharma, Sanofi Aventis und Teva erhalten. Seine Arbeitsgruppe wurde von den meisten genannten Unternehmen in den vergangenen Jahren mit „unrestricted research grants“ unterstützt und hat an klinischen Prüfungen von Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis, Octapharma, Sanofi Aventis und Teva teilgenommen.

Literatur:

- Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255: 1449–63.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278–85.
- Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 595–605.
- Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133: 1900–13.
- Boster A, Edan G, Frohman E, Javed A, Stuve O, Tselis A, Weiner H, Weinstock-Guttman B, Khan O; Multiple Sclerosis Clinical Research Center, Department of Neurology, Wayne State University School of Medicine. Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. *Lancet Neurol* 2008; 7: 173–83.
- Vass K. Natalizumab: Neuer Standard der Therapieeffektivität? *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2010; 11 (4): 30–6.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–23.
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Giovannoni G, Phillips JT, Lublin FD, Pace A, Kim R, Hyde R. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254–60.
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, Havrdova E, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256: 405–15.
- Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwicinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapp H, Zwingers T; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–25.
- Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 1463–70.
- Ghali RG, Edan G, Laurent M, Mauch E, Eisenman S, Hartung HP, Gonsette RE, Butine MD, Goodkin DE. Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology* 2002; 59: 909–13.
- Ellis R, Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? *Mult Scler* 2009; 15: 505–8.
- Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther* 2006; 28: 461–74.

16. Capobianco M, Malucchi S, Ulisciani S, Fava C, Cambrin GR, Avonto L, Saglio G, Bertolotto AC. Acute myeloid leukemia induced by mitoxantrone treatment for aggressive multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2008; 29: 185–7.
17. Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, Rodegher M, Comi G. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2009; 30 (Suppl 2): S167–S170.
18. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD002819.
19. Aboul-Enein F. Monoklonale Antikörper in der Therapie der Multiplen Sklerose. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2010; 11 (4): 24–9.
20. Coles AJ, Wing MG, Molyneux P, Paolillo A, Davie CM, Hale G, Miller D, Waldmann H, Compston A. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 296–304.
21. Muraro PA, Douek DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ, Cassiani-Ingoni R, Campbell C, Memon S, Nagle JW, Hakim FT, Gress RE, McFarland HF, Burt RK, Martin R. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med* 2005; 201: 805–16.
22. Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 626–36.
23. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Kazis A, Havrdova E, Carreras E, Saiz A, Löwenberg B, te Boekhorst PA, Gualandio F, Openshaw H, Longo G, Pagliai F, Massacesi L, Deconink E, Ouyang J, Nagore FJ, Besalduch J, Lisukov IA, Bonini A, Merelli E, Slavino S, Gratwohl A, Passweg J, Tyndall A, Steck AJ, Andolina M, Capobianco M, Martin JL, Lugesesi A, Meucci G, Sáez RA, Clark RE, Fernandez MN, Fouillard L, Herstenstein B, Koza V, Cocco E, Baurmann H, Mancardi GL; Autoimmune Diseases Working Party of EBMT. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler* 2006; 12: 814–23.
24. Burt RK, Loh Y, Cohen B, Stefoski D, Balabanov R, Katsamakis G, Oyama Y, Russell EJ, Stern J, Muraro P, Rose J, Testori A, Bucha J, Jovanovic B, Milanetti F, Storek J, Voltarelli JC, Burns WH. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 244–53.

Dr. med. Andreas Lutterotti

1993–2001 Studium der Humanmedizin an der Leopold Franzens Universität Innsbruck, 2001 Promotion. 2001–2003 Forschungsmitarbeiter in der neuroimmunologischen Arbeitsgruppe der Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck. 2003–2006 und seit 2008 Assistenzarzt in Ausbildung zum Facharzt für Neurologie an der der Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck. 2006–2008 Forschungsstipendiat am Institut für Neuroimmunologie und klinische Multiple Sklerose Forschung, Hamburg.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)