

Multiple Sklerose – Vorteile einer initial aggressiven Therapie

Bei MS handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS, Gehirn und Rückenmark), die unbehandelt in zunehmenden Behinderungen resultiert. Moderne antientzündliche Immuntherapien (DMT/„disease-modifying therapy“) reduzieren die Schubfrequenz und das Fortschreiten der Erkrankung. Allerdings ist eine Dauertherapie erforderlich. Derzeit wird diskutiert, ob eine intensive DMT zu Beginn einer DMT überlegen ist, die mild bis moderat startet und erst bei einer Verlaufsverschlechterung eskaliert wird. Ein Vergleich von Registerdaten aus Schweden und Dänemark mit unterschiedlichen Behandlungsstrategien zeigt [1], dass die frühe aggressivere DMT die Zunahme des Behinderungsgrads besser verhindert.

In Deutschland leiden über 250.000 Menschen an Multipler Sklerose (MS); über 10.000 sind jedes Jahr neu betroffen, die meistens erhalten die Erstdiagnose zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Der Erkrankungsverlauf ist meist schubförmig („relapsing-remitting multiple sclerosis“/RRMS). Die Behandlung eines akuten Schubes besteht in der medikamentösen Unterdrückung der Entzündung mit Kortisonpräparaten. Wenn sich Symptome nach einem Schub nicht vollständig zurückbilden, kann es im Verlauf von Jahren zu einer fortschreitenden Behinderung kommen. Mit einer Dauertherapie kann heute meistens durch Modifizierung des Immunsystems die Schubrate gesenkt werden.

Die krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs/„disease-modifying therapies“) setzen zielgerichtet an den Entstehungsmechanismen der MS an. Die DMTs werden in verschiedene Wirkstärken eingeteilt. Gegenüber den milder wirkenden Substanzen haben hocheffektive DMTs komplexere Sicherheitsprofile und müssen engermaschiger überwacht werden. Häufig werden daher Betroffene in frühen Krankheitsstadien mit einer milden DMT-Strategie behandelt, und erst bei Verschlechterung werden stärkere Substanzen eingesetzt (Eskalationstherapie). Inzwischen gibt es jedoch Hinweise, dass der Einsatz hocheffektiver DMTs schon in frühen Krankheitsstadien langfristig zu einem besseren Outcome (weniger Behinderungen) führen könnte.

Eine Kohortenstudie [1] evaluierte nun erstmals das langfristige Outcome von 4.861 RRMS-Erkrankten aus MS-Registern zweier Länder mit sehr unterschiedlichen initialen DMT-Strategien (Schweden und Dänemark). Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zu einer (über 24 Wochen) persistierenden Verschlechterung der Behinderung. Sekundäre Endpunkte waren beispielsweise das Erreichen eines Behinderungsgrades bzw. EDSS-Scores („Expanded Disability Status Scale“) von 3 und 4, die Zeit bis zum ersten Relapse, die jährliche Relapse-Rate und Therapie-Umstellungen.

Es wurden insgesamt 2.700 Erkrankte aus Schweden ausgewertet (69% Frauen, das mittlere Alter betrug 36 Jahre) und 2.161 Betroffene aus Dänemark (68% Frauen, mittleres Alter 37 Jahre). Die Nachbeobachtungszeit nach Beginn der ersten DMT (2013-2016) lag bei durchschnittlich vier Jahren. In Dänemark wurde in über 92% der Fälle initial mit einer milden bis moderat effektiven DMT begonnen und nur bei 7,6% initial mit einer hochwirksamen DMT. In Schweden dagegen begannen initial ca. 65% mit einer mild bis moderat effektiven DMT und 34,5% mit einer hochwirksamen DMT.

Im Ergebnis ging die schwedische Behandlungsstrategie gegenüber der dänischen mit 29% weniger Behinderungs-Zunahme einher (HR 0,71; $p = 0,004$). Mit der schwedischen Behandlungsstrategie

erreichten 24% weniger Betroffene einen EDSS-Score von 3 (HR 0,76; p=0,03) und 25% weniger einen EDSS-Score von 4 (HR 0,75; p=0,01). „Diese Ergebnisse zeigen recht deutlich, dass eine frühzeitig begonnene hocheffektive bzw. ‚stärkere‘ DMT gegenüber den mild bis moderat wirkenden Substanzen die Zunahme des Behinderungsgrades besser verzögern kann“, so Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum. „Die Strategie mit mildem Beginn und späterer Eskalation der Therapie war hier klar unterlegen.“

„Dieses Behandlungsprinzip setzen wir schon lange in der Rheumatologie ein“ ergänzt Prof. Dr. Peter Berlit, Generalsekretär der DGN. „Bei Diagnosestellung beispielsweise einer zerebralen Vaskulitis erfolgt die hochwirksame aggressive Ersttherapie. Wenn eine Remission erreicht ist, wird die Dauertherapie deeskaliert.“

Der Wirkerfolg wurde nicht mit deutlich höheren Nebenwirkungen „eingekauft“. In der dänischen Kohorte brachen 1.504 Patientinnen und Patienten die Therapie ab, 508 (33,8%) davon gaben als Grund unerwünschte Nebenwirkungen an. In der Schwedischen Kohorte waren 34,5% der 1.702 Therapieabbrüche auf Nebenwirkungen zurückzuführen.

Mit den modernen immunmodulierenden Therapien ist langfristig eine effektive entzündungshemmende Therapie bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil möglich. Wir brauchen jetzt große randomisierte Studien, welche die Ergebnisse dieser großen skandinavischen Observationsstudie prospektiv überprüfen und herausfinden, welche Patientinnen und Patienten von einer mild-moderaten und welche von der aggressiven DMT profitieren“, lautet das Fazit des Bochumer MS-Experten.

Literatur

[1] Spelman T, Magyari M, Piehl F et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. JAMA Neurol 2021 Oct 1; 78 (10): 1197-1204 doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2738. PMID: 34398221