



Stellungnahme des Medizinischen Beirats

Der Medizinische Beirat der DMSG, Landesverband NRW e.V., zum aktuellen Stellenwert der Basistherapie

Aktuelle Beurteilung des Stellenwertes der Basistherapie bei schubförmiger Multipler Sklerose
Die sog. Basistherapie, bestehend aus Interferon beta und Glatirameracetat, repräsentiert seit Jahren die Grundlage einer immunprophylaktischen Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose. In verschiedenen Evidenzklasse-I-Studien konnte unabhängig voneinander gezeigt werden, dass jedes der in diese Gruppe fallenden Präparate einen signifikanten Effekt auf die Schubrate zeigt, signifikante Ergebnisse für verschiedene Parameter der Krankheitsaktivität und –last in der Magnetresonanztomographie generiert und, je nach Studie, signifikante Ergebnisse auf die Behinderungsprogression der Erkrankung erzielt. Basierend auf diesen Studienergebnissen, die allen Anforderungen moderner klinischer Forschung entsprechen – Placebo-kontrolliert, doppel-blind, multizentrisch – wurden die einzelnen Präparate von den Zulassungsbehörden jeweils positiv bewertet und zur Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose zugelassen.

Eine unlängst publizierte Studie zur Bewertung der Basistherapeutika in England suggeriert, dass diese Präparate keinen klinischen Nutzen erzielen und nur unnötig Kosten generieren. Daher möchte der Ärztliche Beirat die folgende Stellungnahme abgeben.

Die im British Medical Journal publizierte Arbeit stellt eine Zwischenanalyse einer Kohortenuntersuchung dar, bei der die klinische Wirksamkeit dieser Medikamente mit Daten einer historischen Kontrolle verglichen wurden. Hintergrund ist, dass in England das sog. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) die Kostenerstattung für Basistherapeutika nicht empfehlen wollte. Dieses zögerliche Handeln wurde begründet mit den fehlenden Daten zur Langzeitwirksamkeit dieser Immuntherapeutika. Daraufhin wurde in England ein Projekt gestartet, bei dem 5000-7000 MSPatienten prospektiv untersucht werden und dabei die Wirksamkeit der Basistherapeutika, insbesondere deren Langzeitwirksamkeit überprüft und einer kritischen Kosten-Nutzen-Analyse unterzogen werden sollten. In der o.g. Publikation wurden nun die Zweijahresdaten dieser klinischen Kohorte vorgestellt. Von ursprünglich 5583 identifizierten Patienten, die in dieser Kohorte eingeschlossen werden sollten, blieben letztlich 2901 Patienten übrig, die eine schubförmige MS hatten und bei denen ausreichend klinische Daten erhoben wurden, um eine entsprechende Analyse durchführen zu können. Um die Wirksamkeit zu beurteilen, hat man den natürlichen Verlauf der Erkrankung basierend auf Daten einer Kohorte aus Kanada hochgerechnet und als Kontrollgruppe zu Grunde gelegt. Im Vergleich zu dieser errechneten Kontrollgruppe zeigten die Patienten unter Basistherapie sogar eine Verschlechterung der Erkrankung im Sinne einer Zunahme der Behinderung. Die Autoren dieser Arbeit sind sich der Einschränkungen ihrer Studie äußerst bewusst und schließen aus ihren Beobachtungen, dass es zu früh sei, sichere Schlussfolgerungen über die Kosten-Nutzen-Bewertung dieser Immuntherapeutika zu ziehen. In der allgemeinen Presse jedoch wird aus dieser Studie abgeleitet, dass die Basistherapie unwirksam sei.

Der Ärztliche Beirat möchte daher nochmals betonen, dass in verschiedenen Evidenzklasse-I-basierten Studien, so wie sie von den Zulassungsbehörden gefordert werden, überzeugend gezeigt werden konnte, dass Basistherapeutika klinisch wirksam sind. Die Frage nach der Langzeitwirksamkeit eines Basistherapeutikums kann nur durch eine prospektive, Placebo-kontrollierte Studie beantwortet werden. Eine solche Studie über 10 Jahre oder länger durchzuführen ist einerseits ethisch nicht möglich, andererseits auch logistisch und ökonomisch ein unmögliches Unterfangen. Aus diesem Grunde müssen wir uns zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit von Immuntherapeutika auf Kohortenanalysen verlassen. Und auch dazu gibt es eine Vielzahl von Publikationen, die Patienten mit immunmodulatorischer Therapie über viele Jahre hinweg verfolgt und



den Nutzen einer solchen Therapie entsprechend dokumentiert haben. Klinischer Nutzen bedeutet dabei nicht nur Reduktion der Schubrate sondern auch Reduktion der Behinderungsprogression und, wie unlängst für MS-Patienten in Italien gezeigt, eine Verzögerung des Übergangs in die sekundär chronische Progression der Erkrankung.

Die Limitationen der englischen Studie sind vielfältig. Hauptkritikpunkt ist die Tatsache, dass als Referenz zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit eine historische Kontrolle einer kanadischen Kohorte gewählt wurde. Die Daten dieser Kohorte sind alt und spiegeln sicherlich nicht die Veränderungen der Erkrankung so, wie wir sie gegenwärtig sehen, wider. Darüber hinaus ist die Befassung der Krankheitsprogression mittels EDSS-Erhebung schwierig (Problem der Inter-Rater Variabilität) und funktioniert zuverlässig nur unter strenger Prüfung der Daten und wiederholter Schulung aller Studienmitarbeiter. Ohne diese strengen Auflagen können leicht fehlerhafte Daten entstehen. Darüber hinaus war die Studie nicht angelegt, Verbesserungen der klinischen Behinderung zu erfassen. Diese Annahme wurde im Vorfeld ausgeschlossen, so dass solche klinischen Daten keinen Eingang in die Datenerhebung fanden. Und schließlich muss angemerkt werden, dass das aufgelegte Programm vorwiegend Patienten mit vorangeschrittener Erkrankung eingeschlossen hat; es wäre interessant zu wissen, welchen Krankheitsverlauf die Patienten genommen haben, die nicht eingeschlossen wurden.

Der primäre Grund zur Durchführung dieser englischen Studie war die Kosten-Nutzen-Bewertung einer Basistherapie bei schubförmiger Multipler Sklerose. Glücklicherweise wird diese Diskussion in Deutschland gegenwärtig nicht geführt. Die wissenschaftliche Evidenz dafür, dass Patienten von einer Basistherapie profitieren, ist zweifelsfrei gegeben. Unser Verständnis, dass wir Patienten mit schubförmiger MS möglichst früh mit Basistherapeutika therapieren, ist in den letzten Jahren zunehmend gewachsen und international allgemein anerkannt. Der ökonomische Druck im Gesundheitssystem nimmt zweifelsfrei zu, er sollte jedoch nicht das ärztliche Handeln diktieren und wirksame Therapeutika betroffenen Patienten vorenthalten.

Der Ärztliche Beirat der DMSG, Landesverband NRW:

Prof. Dr. Hans-Peter Hartung, Prof. Dr. R. Gold, Dr. H.F. Petereit, Dr. med. Florian Bethke, Dr. Dipl. Psych. Pasquale Calabrese, Dr. med. O. Hirsch, Prof. Dr. V. Hömberg, Dr. U. Meier, Prof. Dr. Seidel

Literatur

Boggild M, Palace J, Barton P, Ben-Shlomo Y, Bregenzer T, Dobson C, Gray R. Multiple sclerosis risk sharing scheme: two year results of clinical cohort study with historical comparator. *BMJ*. 2009 Dec 2;339:b4677. doi: 10.1136/bmj.b4677.

Compston A. Commentary: Scheme has benefited patients. *BMJ*. 2010 Jun 3;340:c2707. doi: 10.1136/bmj.c2707.

Kieseier BC, Wiendl H, Leussink VI, Stüve O. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008 Dec;255 Suppl 6:15-21.

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol*. 2008 Oct;255(10):1449-63.