

Stellungnahme Medizin/Therapie Nr. 2 / 2010

Stellungnahme des Ärztlichen Beirats der DMSG, Bundesverband e.V. zum aktuellen Stellenwert der Basistherapie bei Multipler Sklerose

Aktuelle Beurteilung des Stellenwertes der Basistherapie bei schubförmiger Multipler Sklerose

Die sogenannte Basistherapie, bestehend aus Interferon beta - Präparaten und Glatirameracetat, repräsentiert seit Jahren die Grundlage einer immunmodulatorischen Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose. 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.

In England hatte das sog. *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) schon im Jahr 2001 die Kostenerstattung für Basistherapeutika nicht empfohlen. Begründet wurde diese Entscheidung mit dem Fehlen von Daten zur Langzeitwirksamkeit dieser Immuntherapeutika. Daraufhin wurde ein Studienprojekt initiiert, welches 5.000 bis 7.000 MS-Patienten prospektiv untersuchen und dabei die Wirksamkeit der Basistherapeutika, insbesondere deren Langzeit-wirksamkeit, überprüfen sollte. Daraufhin sollte die Therapie einer kritischen Kosten-Nutzen-Analyse unterzogen werden („*multiple sclerosis risk sharing system*“).

Im *British Medical Journal* wurden nun die Zweijahresdaten dieser Studie vorgestellt. Von ursprünglich 5.583 identifizierten Patienten, die in dieser Patienten-Kohorte eingeschlossen werden sollten, blieben letztlich 2.901 (etwa 55 %) der 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 schon viel früher und völlig unabhängig beobachteten 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 körperlichen

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 Immun-therapeutika zu ziehen. In der Laienpresse jedoch wird aus dieser Studie abgeleitet, dass die Basistherapie unwirksam sei.

Die Limitationen der englischen Studie sind vielfältig. Hauptkritikpunkt ist die Tatsache, dass für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit eine historische Kontrolle einer kanadischen Kohorte gewählt wurde. Die Daten dieser Kohorte sind nicht zeitgerecht und spiegeln nicht das gegenwärtige Bild der MS wider. Seit fast 20 Jahren ist es anerkannter Qualitätsstandard, MS-Therapiestudien mindestens mit einer Kontrollgruppe durchzuführen, die parallel und zeitgleich untersucht und behandelt wurde. Dieser Grundsatz ist hier verletzt worden.

Darüber hinaus entspricht die Erfassung der Krankheitsprogression allein mittels der Behinderungsskala EDSS seit über 10 Jahren nicht mehr den Qualitätsstandards für Therapiestudien.

Zudem ist die Erfassung mit deutlicher Interrater-Variabilität behaftet, und die Behinderung mittels EDSS deshalb nur unter strenger Prüfung der Daten und wiederholter Schulung aller Studienmitarbeiter zuverlässig erhebbar. Ohne strikte Einhaltung solcher Auflagen besteht die Gefahr, fehlerhafte Daten zu erheben, die zu nicht gerechtfertigten Schlussfolgerungen führen.

Des Weiteren war diese Studie nicht dafür angelegt, Verbesserungen der klinischen Behinderung zu erfassen. Diese Annahme wurde im Vorfeld ausgeschlossen, dass es auch mal zu einer Verbesserung durch Therapie kommen kann, so dass entsprechende klinische Daten gar keinen Eingang in die Datenerhebung finden konnten. Und schließlich muss besonders kritisch angemerkt werden, dass diese Studie vorwiegend Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung eingeschlossen hat und fast 50% der Patienten aus der Studie vorzeitig ausschieden. Es wäre wichtig, ja sogar nach heute geltenden Standards zwingend gewesen zu wissen, welchen Krankheitsverlauf die Patienten genommen haben, die nicht eingeschlossen wurden. Hochkarätige Therapiestudien haben sich immer zur Auflage gemacht, eine repräsentative Patientengruppe einzuschließen und diese auch im Falle einer sog. offenen Vergleichsstudie mit den Patienten der Kontrollgruppe möglichst exakt vergleichbar zu machen.

Zusammenfassend erfüllt diese Studie keinen der seit Jahren international anerkannten Qualitätskriterien.

Der primäre Grund zur Durchführung dieser englischen Studie war es, mittels einer neuen Kosten-Nutzen-Bewertung die Basistherapie bei schubförmiger Multipler Sklerose grundsätzlich in Frage zu stellen.

Tatsächlich konnte in den letzten 15 Jahren in verschiedenen Evidenzklasse-I-basierten Studien, so wie sie von den Zulassungsbehörden gefordert werden, mehrfach überzeugend gezeigt werden, dass Basistherapeutika klinisch wirksam sind. Die Frage nach der Langzeitwirksamkeit eines Basistherapeutikums kann beweisend nur durch eine prospektive, Placebo-kontrollierte Studie beantwortet werden. Eine solche Studie über 10 Jahre oder länger durchzuführen ist weder ethisch, logistisch

noch ökonomisch möglich. Aus diesem Grunde müssen zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit von Immuntherapeutika Kohortenanalysen durchgeführt werden. Dazu gibt es eine Vielzahl von Publikationen, die Patienten mit immunmodulatorischer Therapie über viele Jahre hinweg verfolgt und den Nutzen einer solchen Therapie im Vergleich zu sinnvoll gewählten Vergleichspatienten 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 klinisch so bedeutenden Übergangs in die sekundär-chronische Progressionsphase der Erkrankung. Der Nutzen einer möglichst frühen Therapie mit Basistherapeutika von Patienten mit schubförmiger MS ist in den letzten Jahren klar durch wissenschaftlich erstklassig geplante Studien belegt worden und wird international allgemein anerkannt.

Zusammenfassung

Aus Sicht des Ärztlichen Beirats der DMSG, Bundesverband e.V. und in Übereinstimmung mit den Mitgliedern der europaweiten Multiple Sclerosis Treatment Consensus Group (MSTCG) gibt es keine berechtigten Zweifel an der Wirksamkeit der sog. Basistherapie der MS, vor allem wenn sie möglichst früh nach Beginn der Erkrankung einsetzt.

Der ökonomische Druck im Gesundheitssystem nimmt zweifelsfrei zu, er sollte jedoch nicht das ärztliche Handeln diktieren und wirksame Therapeutika betroffenen Patienten vorenthalten. Nur mit wissenschaftlich einwandfreien Studien hoher Qualität lassen sich aussagekräftige Kosten-Nutzen Analysen durchführen. Die Mindestanforderungen an Qualität wurden aber mit der englischen Studie nicht erreicht, so dass auch die daraus gezogenen Schlussfolgerungen nicht berechtigt sind.

Für den Ärztlichen Beirat der DMSG, Bundesverband e.V.:

Prof. Dr. med. Bernd Kieseier,
Ltd. Oberarzt an der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung,
Direktor der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Prof. Dr. med. Ralf Gold,
Direktor der Neurologischen Klinik am St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-
Universität Bochum

Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer,
Direktor der Neurologischen Klinik, Klinikum rechts der Isar, TU München

Prof. Dr. med. Reinhard Hohlfeld,
Direktor des Institutes für Klinische Neuroimmunologie der Ludwig-Maximilians-
Universität, München

Prof. Dr. med. Klaus Toyka,
Direktor der Neurologischen Klinik, Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Prof Dr. Heinz Wiendl,
Direktor der Abteilung für Entzündliche Erkrankungen
des Nervensystems und Neuroonkologie an der Klinik für Neurologie am
Universitätsklinikum Münster

mit den Mitgliedern des Ärztlichen Beirats der DMSG, Bundesverband e.V.

(eine frühere Version wurde als Stellungnahme des Ärztlichen Beirats der DMSG,
Landesverband NRW, veröffentlicht)

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.

Scolding NJ. Long-term beta-interferon in MS: safe, but what effect on disability? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jun 22. [Epub ahead of print]

Hannover, den 15.09.2010

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
Bundesverband e.V.
Küsterstr. 8
30 519 Hannover

Tel.: 0511 / 9 68 34 0

Fax: 0511 / 9 68 34 50

E-mail-Adresse: dmsg@dmsg.de

Internet: www.dmsg.de