

03. April 2019

---

## Alzheimer und MS: Sensitives Monitoring entscheidend für Therapie

Eine stetige Neurodegeneration und damit eine fortschreitende Krankheitsprogression finden sowohl bei der Alzheimer-Krankheit (AD) als auch Multipler Sklerose (MS) statt. Durch neue Biomarker-gestützte Monitoring-Optionen aus der Bildgebung ist es möglich, Krankheitsaktivität früher zu erkennen und Progressionsverläufe dezidierter darzustellen. Bei einer Krankheitsaktivität ohne sichtbare oder spürbare Symptome bietet sich dadurch die Chance frühzeitig therapeutisch einzugreifen. Dies ist entscheidend für die spätere Prognose wie sich am Beispiel des MS-Medikamentes Ocrelizumab (OCREVUS<sup>®</sup>) bei schubförmiger MS (RMSa) zeigt (1,2).

Früher mit dem Anti-CD20-Antikörper behandelte Patienten erzielten einen Vorteil hinsichtlich der Verlangsamung der Behinderungsprogression, deren Vorsprung bei einem um 2 Jahre verzögerten Therapiestart anhielt. Die Rolle der Progressionsmessung für die Behandlung von AD und MS diskutierten Experten der Neurologie im Roche-Symposium anlässlich des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN).

### MS als Kontinuum

„Bei MS sind Demyelinisierung und Neurodegeneration mit entzündlichen Prozessen assoziiert, die in der Folge mit einer Zunahme der Behinderungsprogression einhergehen“, erläuterte Prof. Dr. Sebastian Rauer, Freiburg. Diese Pathomechanismen finden in allen Erkrankungsphasen der MS statt und durchlaufen analog zur bisherigen Einteilung der MS eine zeitliche Entwicklung. Dies weist auf einen kontinuierlich fortschreitenden Prozess hin. Die klassischen Verlaufskategorien CISb, RRMS und SPMS/PPMS könnten folglich aufeinanderfolgende Phasen derselben Grunderkrankung darstellen.

### Krankheitsaktivität bei MS frühzeitig erkennen

Um die aus einer unterschwelligen Krankheitsaktivität resultierende Neurodegeneration zu verlangsamen, ist es notwendig, akute bzw. chronische Aktivität möglichst frühzeitig feststellen zu können. Vor allem Patienten mit primär progredienter MS (PPMS) profitieren von sensitiveren Bildgebungsverfahren, die auch subklinisch ablaufende entzündliche Prozesse detektieren und charakterisieren. Um dem behandelnden Arzt im Praxisalltag Diagnose und Verlaufsüberwachung zu erleichtern, sollte ein regelmäßiger Einsatz von standardisierten Messverfahren zu Feinmotorik (9-Hole Peg Test, 9HPT), Koordination (Timed 25-Foot Walk, T25FW) und Kognition (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) etabliert werden. Prof. Dr. Sebastian Rauer betonte: „Bei PPMS und RMS gilt: Je sensitiver die Messparameter, desto früher lassen sich Krankheitsaktivität und Progression erkennen und desto früher können therapeutische Maßnahmen initiiert werden.“

### Frühzeitige therapeutische Intervention

Eine frühzeitige therapeutische Intervention beeinflusst den Verlauf der MS und das Fortschreiten der Behinderung positiv – wie derzeit Daten einer britischen Kohortenstudie unterstreichen (3). Diese konnte nachweisen, dass RMS-Patienten, die aufgrund einer aktiven MS früh intensiv therapiert wurden, im Vergleich zu Patienten unter Basistherapie mit Option auf spätere Eskalation, eine verlangsamte Progression zeigten – trotz einer augenscheinlich schlechteren Ausgangslage. Dies legt nahe, dass die MS – im Sinne eines „MS-Kontinuums“ – unabhängig von einer klinisch sichtbaren Aktivität fortschreitet. Wie die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse der OPERA-Studien (4) bei RMS verdeutlichen, trägt eine schubunabhängige Progression (PIRAd) entscheidend zur Behinderungsprogression (CDP) bei und beeinflusst somit auch die langfristige Prognose. Aktuelle Daten zu OCREVUS unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen Therapie: In der Interimsanalyse der offenen Phase-

IIIb-Studie CHORDS (5) sprachen auf OCREVUS umgestellte RMS-Patienten unabhängig von der Vortherapie schnell auf den Anti-CD20-Antikörper an. Dass sich Krankheitsaktivität und Behinderungsprogression bei einem weiterhin positivem Nutzen-Risiko-Profil (6) langfristig reduzieren lassen, belegen 5-Jahres-Daten (1,2) der OPERA-Studien (7). Durchgängig über 5 Jahre mit OCREVUS behandelte RMS-Patienten erzielten gegenüber Patienten, die erst nach 2 Behandlungsjahren mit Interferon beta 1-a s.c. auf den Anti-CD20-Antikörper wechselten, sogar einen Vorsprung (1,2). Im Vergleich mit der „Switch“-Gruppe zeigten sie eine verminderte Schubrate und ein langsames Fortschreiten der Behinderung.

„Für den Patienten zählt der Faktor Zeit: Denn eine einmal manifestierte Behinderungsprogression bleibt bestehen, auch wenn eine hochwirksame Therapie trotz verzögerten Beginns eine vergleichbare Effizienz zeigt“, verdeutlicht Rauer. „Es ist wichtig, bei Krankheitsaktivität bisherige Therapiestrategien zu hinterfragen und die uns zur Verfügung stehenden hochwirksamen Therapieoptionen, wie OCREVUS, frühzeitig einzusetzen. Nur so haben wir die Chance rechtzeitig zu reagieren, eine bestehende Krankheitsaktivität frühzeitig zu unterdrücken und damit einer irreversiblen Verschlechterung der Mobilität und der täglichen Lebensqualität des Patienten entgegenzuwirken – sowohl bei RMS als auch PPMS“, schloss Rauer.

### **Angriffsziele der Alzheimer-Therapie**

„Wie MS geht auch die Alzheimer-Krankheit mit pathologischen Veränderungen einher, die kontinuierlich fortschreiten. Analog zu MS gilt es, die Diagnose der Alzheimer-Krankheit möglichst früh zu stellen, um im nächsten Schritt den Krankheitsverlauf rechtzeitig günstig zu beeinflussen und Symptome hinauszuzögern oder abzumildern“, erklärte Prof. Dr. Oliver Peters, Berlin. Als wichtigste Zielstrukturen neuer Therapeutika werden die Proteine Beta-Amyloid und Tau angesehen. Hierzu laufen aktuell zwei Phase III-Studien zu dem gegen Beta-Amyloid gerichteten Antikörper Gantenerumab, eine Phase II-Studie mit einem anti-Tau-Antikörper sowie Studien zur familiären Alzheimer-Krankheit. Roche investiert weiterhin in die Erforschung der Alzheimer-Krankheit mit dem Ziel, neue Ansätze für die Diagnose und Therapie in die Praxis umzusetzen und beides miteinander zu verzahnen.

Quelle: Roche

#### **Literatur:**

- (1) Hauser SL et al., ECTRIMS 2018; P590.
- (2) Arnold DL et al., ECTRIMS 2018; P588.
- (3) Harding K et al., JAMA Neurol 2019; doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4905.
- (4) Kappos L et al., ECTRIMS 2018; P547.
- (5) Leist TP et al., ECTRIMS 2018; P635.
- (6) Hauser SL et al., ECTRIMS 2018; P1229.
- (7) Hauser SL et al., N Engl J Med 2017; 376: 221-234.