

Indikation für immunmodulierende Medikamente zur Behandlung der Multiplen Sklerose

Stellungnahme des Ärztlichen Beirates der Schweizerischen MS-Gesellschaft

Ludwig Kappos, Karsten Beer, Serafin Beer, Myriam Schluop, Claude Vaney
für den Ärztlichen Beirat¹ der Schweizerischen MS-Gesellschaft

Einleitung

1995 wurde Interferon β 1b als erstes partiell wirksames Präparat zur vorbeugenden Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose in der Schweiz verordnungsfähig. Die Rahmenbedingungen für die Verordnung dieser damals neuen, aber auch kostenintensiven Therapie wurden in einer Stellungnahme des Ärztlichen Beirates der Schweizerischen MS-Gesellschaft und der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft [1] sowie in einer Vereinbarung mit dem Schweizerischen Verband für Gemeinschaftsaufgaben der Krankenversicherer (SVK) abgesteckt. Die Kostenübernahme durch alle dem SVK angeschlossenen Krankenversicherer der Schweiz erfolgte seither auf der Basis eines von der/vom betreuenden Neurologin/Neurologen einzureichenden Formulars mit Angaben über Diagnose, bisherigen Verlauf und Krankheitsaktivität. Die Indikation zur Fortsetzung der Therapie wird jährlich, ebenfalls anhand eines Antrags der/des behandelnden Neurologin/Neurologen, entschieden. Mit Hilfe dieses Antragsverfahrens ist einerseits eine einheitliche Handhabung der Kostengutsprache gewährleistet, und anderer-

seits konnte dank der gewissenhaften Mitarbeit aller Beteiligten eine nahezu vollständige Dokumentation über wesentliche Krankheitscharakteristika der mit immunmodulierenden Medikamenten behandelten MS-Betroffenen aufgebaut werden. Erste Ergebnisse wurden bereits anlässlich wissenschaftlicher Tagungen vorgestellt, eine ausführlichere Publikation ist in Vorbereitung.

Seit der ersten Stellungnahme des Ärztlichen Beirates der SMSG und der SNG sind in der Schweiz zwei weitere Interferon- β -Präparate sowie Copaxone zugelassen und in dieses Verfahren über den SVK mit einbezogen worden. Gestützt auf neuere Studien, wurde die Indikation für einzelne Präparate auf sekundär-progrediente Krankheitsverläufe, zum Teil auch auf Patientinnen/Patienten mit noch nicht gesicherter, aber doch sehr wahrscheinlicher Multipler Sklerose erweitert. Mit den sogenannten McDonald-Kriterien [2] wurden von einer internationalen Kommission neue Kriterien für die Diagnose der Multiplen Sklerose formuliert, die in systematischer Weise auch die Informationen aus paraklinischen Untersuchungen, insbesondere der Magnetresonanztomographie, in den Diagnoseprozess einbeziehen.

Ziel dieser Stellungnahme ist es, die Auswirkungen dieser neuen Erkenntnisse, insbesondere auf die Indikationsstellung der einzelnen Medikamente, zusammenzufassen.

Diagnosekriterien

Ein auf Initiative der Nationalen MS-Gesellschaft der USA und der Internationalen Föderation der MS-Gesellschaften (MSIF) zusammengetretenes Komitee unter der Leitung von Ian McDonald hat

¹ Die Mitglieder des Ärztlichen Beirates der Schweizerischen MS-Gesellschaft: Prof. Claudio Bassetti, Universitätsspital Zürich; Dr. Fiammetta-Bornatico-Valsangiaco, Ospedale Civico, Lugano; Dr. Karsten Beer, Kantonsspital St. Gallen, *Ausschussmitglied*; Dr. Serafin Beer, Rehabilitationszentrum Valens, *Ausschussmitglied*; Prof. Ulrich Buettner, Kantonsspital Aarau; PD Dr. Michel Chofflon, Hôpital Universitaire de Genève; Dr. Walter Fierz, Institut f. Klinische Mikrobiologie und Immunologie, St. Gallen; Dr. Margrit Götschi-Fuchs, Reha-Klinik Walenstadtberg, Knoblisbühl; Dr. Andreas Horst, Kantonsspital Winterthur; Prof. Ludwig Kappos, Kantonsspital Basel, *Präsident*; PD Dr. David Leppert, Kantonsspital Basel; Prof. Hans-Peter Ludin, St. Gallen; Prof. Heinrich Mattle, Inselspital Bern; Dr. Myriam Schluop, CHUV Lausanne, *Vizepräsidentin*; Dr. Max Wiederkehr, Luzern; Dr. Claude Vaney, Berner Klinik Montana, *Ausschussmitglied*

Die Artikel in der Rubrik «Die Seite der Fachgesellschaften» geben nicht unbedingt die Ansicht der Redaktion wieder. Die Inhalte unterstehen der redaktionellen Verantwortung der unterzeichnenden Fachgesellschaft bzw. Arbeitsgruppe.

die bisherigen diagnostischen Kriterien, wie sie früher von Schuhmacher et al. und C. M. Poser et al. formuliert waren, überprüft und den neuen Erkenntnissen angepasst. *Hauptsäulen der Diagnose bleiben* der Nachweis von mindestens zwei voneinander *örtlich* und hinsichtlich ihrer Entstehung *zeitlich* getrennten Herden innerhalb des ZNS sowie der sorgfältige Ausschluss anderer Differentialdiagnosen durch eine/einen in dieser Hinsicht qualifizierte/n Ärztin/Arzt (in der Regel Neurologin/Neurologe). *Neu* und *strenger* definiert werden die Bedingungen, unter welchen paraklinische Untersuchungen, insbesondere die Kernspintomographie, als Evidenz zur Bestätigung der Multiplizität bez. Ort und Zeit anerkannt werden können. Damit ist es auch möglich, ohne einen zweiten klinischen Schub (bei schubförmiger MS) bzw. ohne die klinische Beobachtung einer kontinuierlichen Progression über ein Jahr (primär-progredienter Verlauf) eine sichere Diagnose MS zu stellen. Dies ist insofern von Bedeutung, als zum einen klinische und experimentelle Daten für eine bessere Wirksamkeit der verfügbaren immunmodulierenden Therapien bei möglichst frühem Behandlungsbeginn sprechen; andererseits haben MR-Befunde gerade zu Beginn der MS noch am ehesten eine prognostische Bedeutung für den weiteren Verlauf.

Verfügbare Therapien



Tabelle 1  gibt die verfügbaren immunmodulierenden Präparate und die zugelassenen Dosierungen zur vorbeugenden Therapie der Multiplen Sklerose wieder. Angestrebtes Ziel einer solchen Behandlung ist einerseits die Verminderung der Schubfrequenz und andererseits ein Aufhalten der Krankheitsprogression im Sinne von stetig oder jeweils nach Schüben akkumulierenden neurologischen Defiziten und daraus resultierender Behinderung.

Tabelle 2  gibt eine Übersicht über die Indikation der einzelnen Präparate bei schubförmig und sekundär-progredient verlaufender MS. Für die Behandlung der primär-progredienten Multiplen Sklerose, d.h. von MS-Betroffenen, die

ohne eigentliche Schübe von Anfang an eine mehr oder weniger stetige Progression ihrer Symptomatik erleben, ist in Ermangelung von Wirksamkeitsdaten bisher keine dieser Therapien zugelassen. Möglicherweise wird sich das in nächster Zeit ändern, da kürzlich eine bisher nur mündlich präsentierte kleinere Studie eine partielle Wirkung von Interferon β 1b auch bei dieser Indikation zu belegen scheint. Eine grosse Studie zu Copaxone bei primär-progredienter MS ist allerdings wegen fehlender Erfolgsaussichten im November 2002 abgebrochen worden.

Dank der seit Frühjahr 1995 bestehenden guten Zusammenarbeit mit dem Schweizerischen Verband für Gemeinschaftsaufgaben der Krankenversicherer (SVK) sind in der Schweiz wissenschaftlich fundierte Therapien für MS unter weitestgehender Kostenübernahme im Rahmen der Krankenversicherung schneller als in den anderen europäischen Ländern verfügbar gewesen. Diese für alle MS-Betroffenen günstige Situation erfordert eine vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen uns ÄrztInnen und den VertreterInnen der Krankenkassen. Unsere Gegenleistung besteht in einer regelmässig (initial und jährlich) erfolgenden Dokumentation des Krankheitsbildes durch die betreuenden NeurologInnen. Durch Aushandeln von Gruppenverträgen seitens des SVK mit den Herstellern dieser Medikamente können für die Krankenversicherer gewisse Kosteneinsparungen realisiert werden. Als Nebeneffekt dieser Regelung besteht in der Schweiz eine seit Einführung dieser Behandlungen 1995 nahezu vollständige Dokumentation der diese Therapie nutzenden PatientInnen, die nicht nur von gesundheitsökonomischem, sondern von wissenschaftlichem Interesse ist. Wir denken, dass damit ein Modell für den verantwortungsvollen Umgang mit innovativen, aber auch überdurchschnittlich teuren Therapien entstanden ist. Die geltenden Regelungen lassen dem Arzt einen möglichst weiten Spielraum in seinen Entscheidungen *für, aber auch gegen* eine immunmodulierende Therapie, die innerhalb dieses Rahmens verantwortungsvoll unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten indiziert werden sollte.

Tabelle 1

Verfügbare Präparate und zugelassene Dosierungen für die immunmodulierende Behandlung der Multiplen Sklerose.

Präparat	Dosierung	Applikation	Frequenz
IFN beta-1b (Betaferon®)	0,25 mg (8 MIU)	s.c.	jeden 2. Tag
IFN beta-1a (Rebif®)	44* oder 22 μ g (6 MIU)	s.c.	3 \times /Woche
IFN beta-1a (Avonex®)	30 μ g (6 MIU)	i.m.	1 \times /Woche
Glatirameracetat (Copaxone®)	20 mg	s.c.	täglich

* empfohlene Standarddosierung; bei erstem für MS hochverdächtigen Ereignis 1 \times 22 μ g/Woche (siehe unten)

Empfehlung zur Beurteilung von Kostengutsprachegesuchen für MS-Medikamente

Die Beurteilung erfolgt nach:

- I Verlaufsform der MS
- II Ausmass der Behinderung und
- III Zusatzkriterien der MS

I Verlauf der Multiplen Sklerose (MS)

a) schubförmig*

Avonex®	Zustimmung	nach einem ersten auf MS hochgradig verdächtigen Schub [3, 4] bei gesicherter schubförmiger MS (McDonald-Kriterien) [5, 6]
Betaferon®	Zustimmung	bei gesicherter schubförmig verlaufender MS (McDonald-Kriterien) [7]
Copaxone®	Zustimmung	bei gesicherter schubförmig verlaufender MS (McDonald-Kriterien) [8, 9]
Rebif®	Zustimmung	nach einem ersten auf MS hochgradig verdächtigen Schub** [10] bei gesicherter schubförmig verlaufender MS (McDonald-Kriterien) [11–13]

* Bei Verlängerungsgesuchen bzw. bei PatientInnen, die *während der Behandlung* von der schubförmigen in die SP MS-Verlaufsform kommen oder sich im EDSS über die Limite verschlechtern (s. unten), kann das bisherige Präparat weiterhin genehmigt werden, wenn die/der AntragstellerIn durch die definierten Zusatzkriterien (III) einen gesamthaft positiven Effekt der Medikation bestätigt.

** Bei dieser Indikation ist nur die Dosierung von 22 µg s.c. 1×/Woche erstattungsfähig.

b) sekundär-progredient (SP)*

Avonex®	Ablehnung	1 Studie mit positivem Effekt auf Schübe, MRT-Parameter und MSFC, aber nicht auf EDSS bei 60-µg-Dosierung [14]
Betaferon®	Zustimmung	1 positive Studie, 1 negative, Metaanalyse positiv, insbesondere bei überlagerten Schüben und/oder rascher EDSS-Verschlechterung [15–18]
Copaxone®	Ablehnung	1 negative Studie publiziert [19]
Rebif®	Zustimmung nur, wenn überlagerte Schübe das Geschehen prägen	1 negative Studie, in der Subgruppen-Analyse positiver Effekt auf EDSS bei Vorhandensein überlagerter Schübe, in Gesamtgruppe positiver Effekt auf Schübe und MRT-Parameter [20]

c) primär-progredient: Ablehnung aller 4 Medikamente (noch keine Studien publiziert)

II Ausmass der bestehenden Behinderung zum Zeitpunkt der Antragstellung

(erfasst anhand des EDSS [Expanded Disability Status Scale] [21] im schubfreien Intervall oder mindestens 4 Wochen nach Beginn des letzten Schubes)

a) 0,0–5,5 (PatientIn noch ohne Hilfe mindestens 100 m gehfähig)

Zustimmung auf Basis des üblichen Kostengutsprachegesuch-Formulars für *alle 4 Präparate*

b) 6,0–6,5 (PatientIn noch mit ein- oder beidseitiger Hilfe 20 m gehfähig)

Zustimmung auf Basis des üblichen Kostengutsprachegesuch-Formulars für *Interferon beta-1b* und *Interferon beta-1a (Rebif)*; für übrige Präparate Angaben entsprechend III erforderlich

c) 7,0 (PatientIn rollstuhlabhängig, Transfers jedoch ohne Hilfe möglich)

Für alle Präparate: Zustimmung nur in seltenen Einzelfällen nach Prüfung durch die Kommission des Ärztlichen Beirates der SMSG entsprechend III

d) ≥7,5 (PatientIn rollstuhlabhängig oder bettlägerig, Transfers nur mit Hilfe möglich)

Für alle Präparate: In der Regel Ablehnung (siehe auch III)

III Zusatzkriterien²

Sind die unter I und II aufgeführten Kriterien nicht erfüllt oder in Zweifelsfällen werden in der Gesamtbeurteilung ergänzend noch die folgenden Kriterien berücksichtigt. Diese Beurteilung erfolgt zunächst durch den vertrauensärztlichen Dienst des SVK, in Zweifelsfällen oder bei Rekurs der AntragstellerInnen durch eine Kommission des Ärztlichen Beirates der SMSG, welche dem vertrauensärztlichen Dienst beratend zur Seite steht.

a) Nebenwirkungsprofil der Behandlung. Bei Antrag auf Präparatewechsel, ev. Unverträglichkeit der bisherigen Behandlung.

b) Selbständigkeit der/des Patientin/Patienten im Alltag, ev. fortbestehende berufliche Aktivität.

c) Einschätzung der Progression während der Behandlung und spezieller im Vergleich zur Zeit vor Therapiebeginn durch betreuende/n Neurologin/Neurologen, sowohl quantitativ (Progressionstempo: verlangsamt, gleichbleibend, beschleunigt) als auch qualitativ (welche Funktionen sind betroffen).

d) Motivation der/des Patientin/Patienten zur Weiterbehandlung.

e) Stellungnahme der/des betreuenden Neurologin/Neurologen, inwiefern aus ihrer/seiner Sicht die Behandlungsbilanz gesamthaft positiv ist.

² Diese Angaben können als kurzer formloser Brief an den vertrauensärztlichen Dienst erfolgen, sinnvollerweise ergänzt durch aktuelle und für die Beurteilung bedeutsame zusätzliche Unterlagen wie Arztbriefe.

Literatur

- 1 Kappos L, Steck AJ (im Auftrag des Vorstands der Schweiz. Neurologischen Gesellschaft, der Konferenz der Chefarzte der Schweiz. Neurologischen Kliniken und des Ärztlichen Beirats der Schweiz. MS-Gesellschaft). Einsatz von rekombinantem Beta-Interferon bei Multipler Sklerose. Schweiz Ärztezeitung 1995;76:187–9
- 2 McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7.
- 3 Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel PhR, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. The effect of intramuscular interferon beta-1a treatment initiated at the time of a first acute clinical demyelinating event on the rate of development of clinically definite multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:898–904.
- 4 Beck RW, Chandler DL, Cole SR, Simon JH, Jacobs LD, Kinkel RP, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol* 2002; 51:481–90.
- 5 Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:285–94.
- 6 Simon JH, Jacobs LD, Campion MK, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43:79–87.
- 7 The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45:1277–85.
- 8 Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Multiple Sclerosis* 2000;6:255–66.
- 9 Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, and The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1268–76.
- 10 Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez J, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;57:1576–82.
- 11 The PRISMS Study. Randomized double-blind placebo-controlled study of Interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498–504.
- 12 Li DKB, Paty DW, the UBC MS/MRI Analysis Research Group and the PRISMS Study Group. Magnetic Resonance Imaging Results of the PRISMS Trial: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Interferon beta-1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46: 197–206.
- 13 The PRISMS Study Group, and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628–36.
- 14 Cohen J.A., Cutter G, Fischer J, Goodman A, Heidenreich F, Kooijmans MF, et al. Benefit of Interferon beta-1a on MSFC progression and quality of life in secondary progressive MS. *Neurology* 2002;59:679–87.
- 15 The European Study Group on IFN beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491–7.
- 16 Kappos L, Polman CH, Pozzilli C, Thompson A.J., Beckmann K, Dahlke F, et al. Final analysis of the European multicenter trial on IFN beta-1b in secondary progressive MS. *Neurology* 2001;57:1969–75.
- 17 Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, MacManus DG, Moseley IF, Wagner K and the European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Effect of interferon beta-1b on MRI outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: Results of a European multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1999;46:850–9.
- 18 Goodkin D, and the North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: clinical and MRI results of a 3-year randomized controlled trial (abstract). *Neurology* 2000;54:2352.
- 19 Bornstein M, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Drexler E, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:533–9.
- 20 Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS – Clinical results. *Neurology* 2001; 56:1496–504.
- 21 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Ludwig Kappos
 Neurologisch-Neuro-
 chirurgische Poliklinik
 Kantonsspital
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel
lkappos@uhbs.ch