

## Multiple Sklerose und Mental Wellbeing

# Stress-Ereignisse als Risikofaktor bei Multipler Sklerose

Die Rolle von Stress als Risikofaktor für die Entstehung oder für Schübe der Multiplen Sklerose wird seit längerem diskutiert und zahlreiche Studien geben Hinweise auf einen Zusammenhang. Durch den Einsatz bildgebender Verfahren wird es zunehmend möglich, die Wechselwirkung zwischen Stressereignissen und dem Verlauf der Multiplen Sklerose objektiv nachzuweisen. Dies ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Entwicklung ganzheitlicher Therapieansätze.

Die hier vorgestellte Sekundäranalyse von Burns et al. (1) belegt den Einfluss starker Stress-Ereignisse auf Gadolinium-anreichernde und T<sub>2</sub>-Läsionen, die Rückschlüsse über Krankheitsaktivität und Krankheitsbelastung erlauben. In der zugrunde liegenden Phase-II-Studie von Mohr et al. (2) wurden Patienten mit einer aktiven Multiplen Sklerose über eine Gesamtdauer von 48 Wochen alle 8 Wochen im MRT untersucht. Für die Analyse von Burns et al. (1) wurden zusätzlich alle vier Wochen telefonisch Stress-Ereignisse, wahrgenommener Stress, Angst und depressive Symptome bei den Patienten abgefragt und dokumentiert, wobei sowohl negativer als auch positiver Stress erfasst wurde. Jedes Ereignis wurde zudem von den Studienteilnehmern auf einer 6-Punkte-Skala nach Likert bewertet. Insgesamt wurden für die Publikation die Daten von 113 MS-Patienten ausgewertet, von denen 53 während der Studie an einem Stressmanagementprogramm teilnahmen.

Die Studie zeigte, dass schwere negative Stress-Ereignisse (physische Bedrohung des Patienten oder von Angehörigen, Bedrohung der familiären Struktur) ein erhöhtes Risiko für Gadolinium-anreichernde Läsionen und neue oder vergrößerte T<sub>2</sub>-Läsionen prädizierten (►Abb. 1). Ein Einfluss moderater Ereignisse, des wahrgenommenen Stresses, Angst und depressiver Symptome auf die Neuentstehung oder Vergrößerung von Läsionen zeigte sich jedoch nicht. Positive Stress-Ereignisse während des Studienzeitraumes prädizierten ein geringeres Risiko neuer Gadolinium-anreichernder Läsionen (nur in der Kontrollgruppe ohne Stressmanagementprogramm) und neuer oder vergrößerter T<sub>2</sub>-Läsionen (bei allen Teilnehmern).

Die Autoren empfehlen auf Basis ihrer Ergebnisse, Stressmanagementprogramme, die eine Reduktion der Entwicklung neuer Läsionen zum Ziel haben, mehr darauf auszurichten, wie

Patienten schwere Stressereignisse vermeiden und positive Erlebnisse vermehren könnten, auch wenn letztere mit Stress verknüpft sind.

Grundsätzlich wird die Bedeutung individueller Stressfaktoren – positiv oder negativ – für Patienten mit MS durch diese Analyse bestätigt. Das Ergebnis befindet sich in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen, die ein erhöhtes Risiko für Gadolinium-anreichernde Läsionen bei MS-Patienten in Kriegszeiten dokumentierten (3), und Studien, die eine Beziehung zwischen negativen Stressereignissen und klinischen Exazerbationen der Multiplen Sklerose zeigten (4). Nach wie vor gibt es jedoch widersprüchliche Studienergebnisse, was unter anderem auf unterschiedliche Methodologie und Definitionen zurückgeführt werden kann. Weitere grundlegende Untersuchungen sind nötig, auch um den Einfluss moderierender Faktoren und individueller Bewältigungsmechanismen auf die Entstehung von Läsionen zu beurteilen.

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann kaum mehr angezweifelt werden, dass es eine Wechselwirkung zwischen Stressereignissen und

dem Krankheitsverlauf bei Multipler Sklerose gibt. Daher ist es in jedem Falle sinnvoll, ganzheitliche Behandlungsansätze zu verfolgen, die neben der notwendigen medikamentösen auch nicht-medikamentöse Therapien berücksichtigen und auf eine psychische Stabilisierung – ein Mental Wellbeing – der MS-Patienten abzielen. Diese können sich positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken und den Betroffenen auch langfristig eine möglichst hohe Lebensqualität erhalten.

### Aktuelle Publikation bestätigt Wirksamkeit und Sicherheit von CLIFT® 20 mg über zwei Jahre

Das Ziel der klinischen Phase-III-Studie GATE (Glatiramer Acetate Clinical Trial to Assess Equivalence) war die Untersuchung der Gleichwertigkeit von CLIFT® 20 mg und Glatirameracetat 20 mg bei Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheitsprofil, mit dem primären Endpunkt Anzahl Gadolinium-anreichernder Läsionen im MRT zu den Monaten 7, 8 und 9 (5). Insgesamt waren 794 Patienten mit RRMS eingeschlossen, die in 2 Phasen über eine Gesamtdauer von 24 Monaten behandelt und monitoriert wurden. In der Studie folgte auf eine 9-monatige placebokontrollierte Doppelblind-Phase eine 15-monatige Open-Label-Verlängerung. Bereits die Veröffentlichung zur 9-monatigen Doppelblindphase der GATE-Studie von Cohen et al. (5) belegte die Äquivalenz von CLIFT® 20 mg mit Glatirameracetat 20 mg bei Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheitsprofil über den beobachteten Zeitraum.

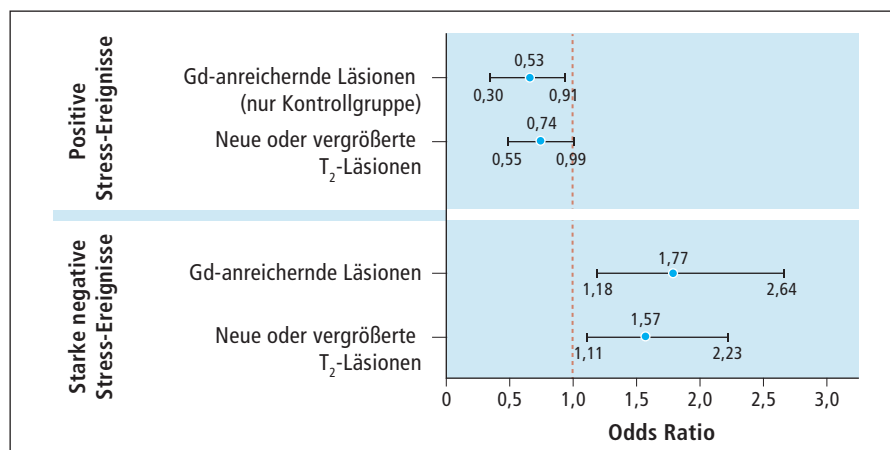
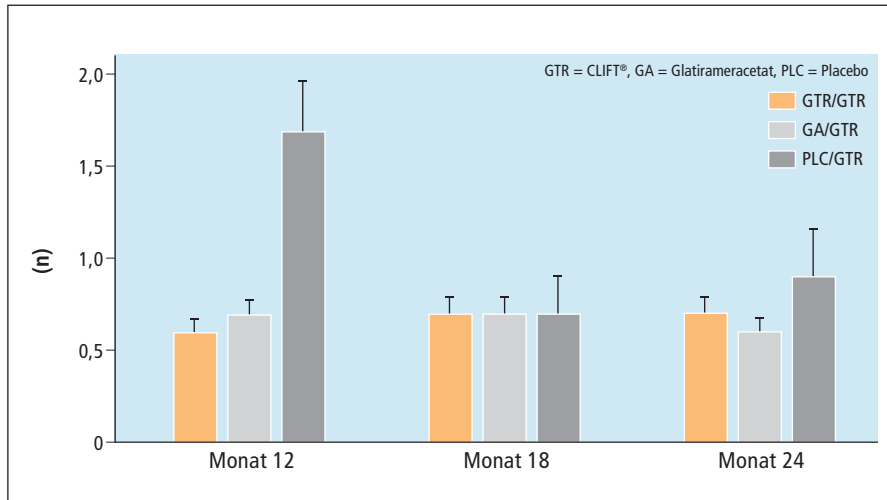


Abb. 1 Odds Ratio für jedes zusätzliche Ereignis (95% KI)



**Abb. 2** Mittlere Anzahl (SEM, Standardfehler) neuer und persistierender gadoliniumanreichernder Läsionen (T1) in der Open-Label-Verlängerung der GATE-Studie; GTR = CLIFT® 20 mg, GA = Glatirameracetat 20 mg, PLC = Placebo.

Wie nun die im Dezember letzten Jahres veröffentlichte Publikation der Daten aus der 15-monatigen Open-Label-Verlängerung dieser Studie (6) zeigt, gilt dies auch für einen Zeitraum von 2 Jahren. Zudem konnte gezeigt werden, dass bei einer Umstellung der Therapie von Glatirameracetat 20 mg auf CLIFT® 20 mg Wirksamkeit und Verträglichkeit dauerhaft erhalten bleiben.

Die Verlängerung, an der insgesamt 728 Patienten teilnahmen, zeigte, dass die Wirksamkeit, gemessen anhand etablierter MRT-Parameter, bei Weiterführung der Behandlung mit CLIFT® 20 mg oder bei Umstellung von Glatirameracetat 20 mg auf CLIFT® 20 mg erhalten blieb, d. h. die mittlere Anzahl Gadolinium-anreichernder Läsionen in den Monaten

12, 18 und 24 war in beiden Gruppen vergleichbar (► Abb. 2). Auch bei den klinischen Parametern annualisierte Schubrate und EDSS zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das Gleiche gilt für Inzidenz, Spektrum und Schweregrad unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Bei Patienten, die von Placebo auf CLIFT® 20 mg umgestellt wurden, erfolgte die Induktion des therapeutischen Effektes, gemessen anhand der etablierten MRT- und klinischen Parameter, wie erwartet. Es trat eine mit den beiden anderen Gruppen vergleichbare Wirkung ein.

Die Studie zeigte darüber hinaus, dass beide Glatirameracetat-Präparate eine vergleichbare Immunogenität besitzen, was als indirekter Nachweis für die Substanzäquivalenz angesehen

werden kann. Die Titer von Antikörpern gegen Glatirameracetat (anti-GA) waren in der Doppelblind-Phase in beiden mit Glatirameracetat behandelten Gruppen gleich. Eine Umstellung vom originären Glatirameracetat 20 mg auf CLIFT® 20 mg in der Verlängerungsphase hatte keinen Einfluss auf die Titer. In allen Gruppen hatten die vorhandenen Antikörper (anti-GA) keinen Einfluss auf die Effektivität von Glatirameracetat.

## Fazit

CLIFT® 20 mg ist auch langfristig therapeutisch gleichwertig mit dem Originalpräparat (20 mg) und ermöglicht eine wirksame Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose. Bei der Umstellung vom Originalpräparat (20 mg) auf CLIFT® 20 mg bleibt der therapeutische Effekt erhalten.

Beate Berns, Köln, Dr. Thomas Spissinger, Düsseldorf

## Literatur

1. Burns MN et al. Psychol Med 2014; 44(2): 349–359.
2. Mohr DC et al. Neurology 2012; 79: 412–419.
3. Yamout B et al. J Neurol Sci 2010; 288: 42–44.
4. Artemiadis AK et al. Neuroepidemiol 2011; 36: 109–120.
5. Cohen J et al. JAMA Neurol 2015; 72(12): 1433–1441.
6. Selmaj K et al. Mult Scler 2017; doi: 10.1177/1352458516688956.

Diese Literaturarbeit entstand mit freundlicher Unterstützung der Mylan dura GmbH, Darmstadt.

## Anzeige

CLIFT® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Wirkst.: Glatirameracetat, Zusammens.: Fertigspritze enth. 1 ml Injektionslg. m. 20 mg Glatirameracetat, entspr. 18 mg Glatiramer. Sonst. Bestandt.: Mannitol (Ph. Eur.), Wasser f. Injektionszwecke. Anw.: Rezidiv. Formen der Multiplen Sklerose (MS). Nicht indiziert b. primär o. sekundär progred. MS. Gegenanz.: Überempfindl. gegen d. Wirkst. o. einen d. sonst. Bestandt.. Nebenw.: Klin. Stud.: Sehr häufig: Infekt., Influenza; Angst, Depression; Kopfschm.; Vasodilatation; Dyspnoe; Übelk.; Rash; Athralgie, Rückenschm.; Asthenie, Brustschm., Reakt. a. d. Injektionsstelle, Schmerz. Häufig: Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Zahnabszess, Candida-Mykose d. Vagina; benignes Haut-Neoplasma, Neoplasma; Lymphadenopathie; Überempfindl.-keitsreakt.; Anorexie, Gewichtszun.; Nervosität; Dysgeusie, erhöht. Muskeltonus, Migräne, Sprachstör., Synkope, Tremor; Diplopie, Funktionsstör. d. Augen; Funktionsstör. d. Ohren; Palpitationen, Tachykardie; Husten, saisonale Rhinitis; anorektale Funktionsstör., Obstipation, Zahnkaries, Dyspepsie, Dysphagie, Darminkontinenz, Erbrechen; abnormer Leberfkt.-dtest; Ekchymose, Hyperhidrose, Pruritus, Stör. d. Haut, Urtikaria; Nackenschm.; Harndrang, Pollakisurie, Harnretention; Schüttelfrost, Gesichtsoedem, Atrophie a. d. Injektionsstelle, lokale Reaktionen, periph. Ödem, Ödem, Pyrexie. Gelegentlich: Abszess, Zellulitis, Furunkel, Herpes zoster, Pyelonephritis; Hautkrebs; Leukozytose, Leukopenie, Splenomegalie, Thrombozytopenie, abnorme Lymphozyten-Morph.; Struma, Hypertyreose; Alkohol-Intoleranz, Gicht, Hyperlipidämie, erhöhtes Blutnatrium, verring. Serumferritin; abnorme Träume, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen, Feindseligkeit, Manie, Persönlichkeitsstörung, Suizidversuch; Karpaltunnelsyndrom, kognitive Störungen, Konvulsion, Dysgraphie, Dyslexie, Dystonie, motorische Störungen, Myoklonus, Neuritis, neuromuskuläre Blockade, Nystagmus, Lähmung, Peroneuslähmung, Stupor, Gesichtsfeldstörungen; Katarakt, Schädigung der Hornhaut, trockenes Auge, Augenblutung, Ptosis, Mydriasis, Optikusatrophie; Extrasystolen, Sinusbradykardie, paroxysmale Tachykardie; Krampfader; Apnoe, Nasenbluten, Hyperventilation, Laryngospasmus, Funktionsstörungen d. Lunge, Gefühl d. Ersticken; Kolitis, Dickdarmpolypen, Enterokolitis, Aufstoßen, ösophageales Geschwür, Parodontitis, rektale Blutung, Vergrößerung d. Speicheldrüse; Cholelithiasis, Hepatomegalie; Angioödem, Kontaktdermatitis, Erythema nodosum, Hautknötchen; Arthritis, Bursitis, Flankenschm., Muskelatrophie, Osteoarthritis; Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnwegserk., Harnanomalie; Abort; Brustschwellung, Erektionsstörung, Beckenvorfall, Priapismus, Funktionsstör. d. Prostata, anormaler Zervix-Abstrich, Stör. d. Testis, Vaginalblutung, Störungen d. Vulva u. d. Vagina; Zyste, Katergefühl, allg. Unterkehlchkeitsreaktionen. Weitere Hinweise in Fachinformation! Warmhinweis: In Originalverp. aufbew., Inhalt v. Licht schützen. Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Stand: 03.2017, Verschreibungspflichtig, Mylan dura GmbH, Postfach 10 06 35, 64206 Darmstadt