

Frühlingsalat mit Hühnerbruststreifen

für 2 Pers.

510 mg LS / pro Pers. 255 mg

i i i

100g frische Champignons waschen, Stiele entfernen und in feine Scheiben schneiden, 250 g Salate nach Belieben z. B. Frisée, Radiccio, Ruccola, Eisberg oder einfach Kopfsalat; 1 Kästchen Kresse, 1 Bd. Ra-dieschen, 2-3 Frühlingszwiebeln, 1 rote oder gelbe Paprika waschen und alles gut abtropfen; Blattsalate grob zerpflücken, Ra-dieschen in feine Scheiben, Paprika achteln und ebenso in ganz feine Streifen schneiden, Frühlingszwiebeln äußere Hülle entfernen und in feine Ringe schneiden, alles auf 2 tiefen Tellern schön anrichten und ein Dressing aus 150 g 0,1% Joghurt, 1 TL Zitrone, Salz, Pfeffer und 1 TL Tomatenketchup sowie etwas Worcestersoße herstellen und über den Salat geben. 300 g Hühnerbrust in 15 g Palmin knusprig anbraten, ca. 5-7 Min. garen, würzen, dann in Steifen schneiden und warm auf dem Salat verteilen und mit der Kresse bestreuen.

i i i

Erdbeercarpaccio

für 2 Pers

250g Erdbeeren waschen, vorsichtig ab-trocknen, in möglichst feine Scheiben schneiden und auf Desserttellern in Blütenform anrichten; mit grobem frisch gemahlener schwarzem Pfeffer bestreuen, einige Spritzer frischen Zitronen- oder Limettensaft darübergerben und mit Puderzucker bestäuben. Sie können als Variante auch in die Mitte des Tellers eine Kugel Zitronen-sorbet (gibt's fertig in der Eistruhe des Supermarktes) geben und, falls Sie zur Hand haben, mit einigen Blättchen Zitronenmelisse garnieren.

Herausgeber: Verlag für Medizin und Gesundheit, Carl-Zuckmayer-Str. 9, 69126 Heidelberg in Zusammenarbeit mit der Seviton Privatklinik, Bahnhofstr. 39, 67591 Hohen-Sülzen, Tel.: 06243/6083 oder 6084, Fax: 06243/6034, e-mail: info@ms-therapiezentrum.de, Internet: <http://www.ms-therapiezentrum.de>.
Redaktion: Dr. med. Olaf Hebener, Ingrid Hamm.
ISSN 1437-2495, Ausgabe IV/2000
Die in Med-Impuls veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne vorherige schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Fotokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder gespeichert werden.

Liebe Leserin, lieber Leser!

Gerade in der jüngsten Vergangenheit erhielten wir viele Anfragen unserer MS-Patienten bezüglich der "neuen" MS-Therapie mit Mitoxantron, zur tatsächlichen Wertigkeit der Interferontherapien und zu den zeitnahen Therapieentwicklungen der Multiplen Sklerose.

Deshalb greifen wir dieses Thema auf. Da sich aber auch der Wissenszuwachs zu den hochungesättigten Omega-3-Fettsäuren und ihrer therapeutischen Anwendbarkeit rasant weiterentwickelt, sollten Sie einige interessante und nützliche Informationen zu diesem Thema erhalten. Sie verdeutlichen auch, warum die beeindruckenden Ergebnisse unserer publizierten Fallbeobachtungsstudie überhaupt zu Stande kommen konnten. Insbesondere die Stabilisierung und Verbesserung der neurologischen Schweregrade bei chronischen MS-Verläufen belegt eindeutig die Wirksamkeit der diätetischen Antientzündungstherapie. Leider werden damit jedoch nicht die sozialrechtlichen Belange, insbesondere die Kostenregulierung durch die GKV, gelöst. Die geschichtliche Erfahrung lehrt, dass sich Wahrheit und Vernunft niemals ewig unterdrücken lassen.

Ich wünsche Ihnen und uns den dazu erforderlichen langen Atem sowie ein frohes Osterfest 2003.

Ihr Dr. Olaf Hebener

Mitoxantron (Ralenova®) für MS-Therapie zugelassen

Geradezu sensationell erschien die therapeutische Wirkung der Chemotherapie mit dem Krebsmedikament Mitoxantron, zumindest wenn man der Darstellung im öffentlich-rechtlichen Fernsehen sowie den Printmedien uneingeschränkt Glauben schenkte. Das Interesse und die Hoffnung der MS-

Patienten sind entsprechend nachvollziehbar. Deshalb bedarf es der Information.

Mitoxantron (damals als Novantron®) wurde Ende der 80er Jahre in 4 kleinen Pilotstudien in Belgien, Würzburg, Wien und Ulm an jeweils 10-30 MS-Patienten getestet. Es gab diskret positive Ergebnisse. Krapf u.a. konnten 1995 zeigen, dass die messbare Kern-spinaktivität bei aggressiven MS-Verläufen durch Mitoxantron verringert wurde.

Entscheidend für die bessere Bewertbarkeit waren dann die italienische Studie von 1997 und insbesondere die Ergebnisse der Anwendung von Mitoxantron bei sekundär chron.- progredientem Verlauf durch die Arbeitsgruppe von Hartung 1998. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde Mitoxantron auch in die erstmalig 1999 publizierten Empfehlungen der MS-Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) aufgenommen. Sie sollte als Eskalationstherapie nach sorgfältiger Abwägung der Indikation in erster Linie bei Patienten mit hochfrequenten schubförmigen Verlauf und schlechter Remissions-tendenz bzw. Therapieversagen eines BetaInterferon präparates sowie bei sekundär-progredientem Verlauf mit rascher Progression (m 1 EDSS Punkt pro Jahr) durchgeführt werden."

Grundsätzlich hat sich daran nichts geändert. Nach den offiziellen Vorgaben der jetzt erteilten Zulassung sei Mitoxantron bei Patienten mit progressivschubförmigen oder sekundär progredienter MS angezeigt, die noch nicht an den Rollstuhl gebunden sind und bei denen die Immunmodulatoren Interferon beta oder Glatirameracetat versagt haben. Entscheidend für die Zulassung war sicherlich die Studie von Hartung u.a., die in ihrer Endfassung am 21.12.2002 in THE LANCET, Vol. 360, 9350, 2018-25, publiziert wurde. Gerade in dieser Studie wird aber ausdrücklich ausgeführt, dass MS-Patienten eingeschlossen wurden, die genau "keine vorher gehende Therapie mit Mitoxantron, Interferonen, Glatirameracetat, zytotoxischen Medikamenten oder einer Ganzkörper bestrahlung des Lymphgewebes" erhalten hatten. Das ist auch keinesfalls verwunderlich, da die

Patienten für die Studie zwischen Juni 1993 und Juli 1997 rekrutiert wurden. Damals waren die meisten der heute gebräuchlichen Immunmodulatoren noch gar nicht zugelassen. Auf jeden Fall wurde der Wirksamkeitsbeleg unter definitiv anderen Ausgangsbedingungen erbracht als die jetzt offizielle Indikation für Mitoxantron bei MS sein soll. Trotzdem soll das Ergebnis der Studie kurz dargelegt werden: Die Patienten mit der höheren Mitoxantron-Dosis (12 mg pro m² Körperoberfläche pro Infusion alle 3 Monate über insgesamt 24 Monate) zeigte gegenüber Placebo eine signifikante Verminderung des Krankheitsfortschreitens, eine signifikante Reduktion der Schubrate und einen signifikanten Rückgang neuer und Gd-aufnehmender Läsionen. Vergleicht man die Veränderung des neurologischen Schweregrades (EDSS) vor und während der Studie ergibt sich folgendes Bild:

Änderungen des EDSS (Plus = schlechter Minus=besser)	Placebo	12 mg / m ² Körper- oberfläche
innerhalb von 18 Monaten vor Studienbeginn	+ 1,58	+ 1,50
nach 2 Jahren Studie	+ 0,23	- 0,13

Rechnet man die Verschlechterungsrate vor Studienbeginn auf zwei Jahre hoch, dann ergibt sich das erstaunliche Ergebnis, dass auch Placebopatienten während der Studie nur noch knapp 11% der Progressionsrate gegenüber vor Studienbeginn zeigten. Bei den Behandelten kam es allerdings zu einer Verbesserung um 6,5%. Der tatsächliche Unterschied zwischen Placebo und Behandelten wäre demnach 0,36 EDSS Punkte. Bei dem durchschnittlichen EDSS bei Studienbeginn von ca. 4,5 bis 4,7 müsste aber mehr als 1 EDSS eingetreten sein, um von einer signifikanten Änderung des neurologischen Befundes auszugehen. Betrachtet man nun die Angaben zu der Patientenzahl mit einer tatsächlichen Verschlechterung > 1 EDSS, so waren das in der Placebogruppe 16 von 64 (25%) und in der 12 mg / m²-Gruppe 5 von 60 Patienten (8%). Das ergibt ein vermindertes Risiko weiterer neurologischer Verschlechterung von 17% durch die Mitoxantron-Therapie. Leider handelt es sich bei dem Medikament um ein stark wirksames Chemotherapeutikum. Zwar ist die durchschnittliche Verträglichkeit deutlich besser als beispielsweise bei Cyclophosphamid (Endoxan®). Trotzdem sind Risiken der Anwendung durchaus nicht nur auf das Überschreiten der maximalen Lebensdosis beschränkt. Ein Blick in die Gebrauchsinformation dürfte zur Aufklärung bereits gute Dienste leisten. Problematisch ist auch, dass nach Beendigung der

Therapie (erwartungsgemäß wird nach 2 Jahren die maximale Lebensdosis von ca. 140 mg pro m² Körperoberfläche erreicht) noch keine weiterführenden offiziellen Therapiestandards angeboten werden.

Interferone bei schubförmiger MS: eine systematische Übersicht

Unter diesem Titel veröffentlichten anerkannte MS-Spezialisten, u.a. G.Filippini, G.C. Ebers und G.P.A. Rice am 15.02.2003 eine Metaanalyse der bisherigen Interferonstudien in THE LANCET, Vol. 361, 9357, 545-52. Die strengen Auswahlkriterien berücksichtigten nur sog. doppelblind geprüfte, placebo-kontrollierte und randomisierte Studien bei schubförmigen MS-Patienten. Primäre Zielparameter waren die Schubzahl sowie die Krankheitsprogression nach ein oder zwei Jahren. Als sekundäre Zielparameter dienten die Häufigkeit von Cortison-Stößen und Krankenhausaufenthalten, aufgetretene Nebenwirkungen, nachteilige Effekte und zerebrale Kernspindbefunde. Von 24 Studien, die für die Metaanalyse tauglich erschienen, hielten nur 7 den strengen Einschlusskriterien stand (Veröffentlichungen jeweils 1993 bis 1999), in denen insgesamt 1674 Patienten randomisiert waren. Für die Auswertung konnten jedoch letztlich nur 1215 Patienten herangezogen werden: 614 hatten höherdosiert Interferone erhalten, 601 waren Kontrollpatienten. In den Ergebnissen waren folgende Aussagen zu treffen:

- 9 Patienten müssen mit Interferon behandelt werden, damit mind. 1 Patient vor einem oder mehr Schüben bewahrt bleibt
- der Unterschied des EDSS war nach zwei Jahren in der behandelten Gruppe signifikant (nur 2 Studien auswertbar)
- notwendige Cortison-Stöße waren weniger häufig als in der Kontrollgruppe (nur eine Studie auswertbar)
- Krankenhausaufenthalte wurden über 2 Jahre nicht verringert (nur 2 Studien auswertbar)
- bei den Nebenwirkungen zeigten eine eindeutige Häufung: Fieber, Muskelschmerzen, Müdigkeit, Kopfschmerz, Hautreaktionen, Haarausfall, hämatologisch-toxische Effekte (Blut, Leber)
- der Kernspin zeigte in der Interferon-Gruppe einen Vorteil; im ersten Therapiejahr gab es weniger aktive Läsionen.

In der Zusammenfassung schlussfolgern die Autoren auf Grund ihrer Metaanalyse einen moderaten Therapieeffekt der Interferone im ersten Behandlungsjahr. Darüber hinaus ist der klinische Effekt der Interferontherapie unklar.

Persönliches Fazit:

Das Ergebnis ist ein Desaster und bestätigt unsere schlimmsten Befürchtungen. Trotzdem zeigen persönliche Erfahrungen bei schubförmigen MS-Patienten, dass bei nebenwirkungsfreier Verträglichkeit der Interferone auch positive Effekte möglich sind. Bei gravierenden Nebenwirkungen über eine Dauer von mehr als drei Monaten ("offizielle" Orientierung sind sechs Monate) bzw. bei chron. progr. Verläufen stehen wir Interferon-Therapien äußerst kritisch gegenüber.

Was bringt die nähere Zukunft?

Die konkreteste Therapieentwicklung ist sicherlich der Wirkstoff Natalizumab (Antegren®). Dabei handelt es sich um einen Antikörper gegen das sogenannte Klebstoffmolekül (= Adhäsionsmolekül), alpha-4-beta-1-Integrin. Dieses Eiweiß ermöglicht das Anhaften von Immunzellen (Lymphozyten u. Monozyten) an der Innenwand der Hirnblutgefäße (Blut-Hirn-Schranke) und erleichtert damit deren Eindringen ins Gehirn. Am 2. Jan. 2003 wurde von David H. Miller u.a. die Studie: A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. In: The NEW ENGLAND JOURNAL of Medicine 2003; 348: 15-23 veröffentlicht.

Insgesamt 213 Patienten wurden 6 Monate ohne Medikamente (71 Patienten) mit einer Dosierung von 3 mg / kg Körpergewicht alle 28 Tage (68 Patienten) bzw. 6 mg / kg (74 Patienten) untersucht. Primärer Zielpunkt war die Zahl neuer Kontrastmittel speichernder Herde, berücksichtigt wurden Schubzahl und subjektives Wohlbefinden. Die durchschnittliche Zahl neuer aktiver Herde wurde sowohl bei niedrig dosierter Gabe (3 mg/kg Körpergewicht) als auch bei 6 mg/kg KG deutlich vermindert (0,7 bzw. 1,1 neue aktive Herde gegenüber 9,6 pro Patient in der Placebogruppe). 27 Patienten der Placebogruppe hatten Schübe gegenüber 13 (3 mg/kg) bzw. 14 (6 mg/kg). Das Wohlbefinden zeigte in der Placebogruppe eine diskrete Verschlechterung während in beiden behandelten Gruppen eine leichte Besserung verzeichnet wurde. Wichtig ist der Hinweis, dass in allen drei Gruppen jeweils etwa ein Drittel der Probanden im sekundär chronischem Verlauf waren.

Fazit:

Ein kluges Therapieprinzip, das über die Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke eine deutliche Verminderung der Krankheitsaktivität bewirkt. Sicherlich sind längerfristige Beobachtungsintervalle notwendig. Entsprechende Studien haben begonnen und sollen bis 2005 zur Zulassung des Präparates führen. Falls auch die Verträglichkeit bei längerfristiger Anwendung ähnlich positiv zu bewerten sein sollte wie bisher, wäre das ein echter Schritt vorwärts.

Omega-3-Nachrichten

- In einer Arbeit von Jahn B. Gross u.a. (Hepatology, Vol. 30,4; SUPP / 1; 122) wurden 20 Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht, die für 12 Wochen 400 IE / Tag Vitamin E und anschließend 12 Wochen 2 x 2000 mg Omega-3-Fettsäuren erhielten. Zuvor hatte bei diesen Patienten die übliche Interferontherapie zu keinerlei meßbarem Erfolg geführt. Sowohl mit Vitamin E als auch den Omega-3-Fettsäuren wurde ein Rückgang pathologischer Blutwerte (ALT) auf etwa 60% der Ausgangswerte erzielt.

- durch die Anwendung von Omega-3-Fettsäuren konnte in einer Studie das Risiko wiederholter Frühgeburten von 33% auf 21% gesenkt werden (ÄP, Nr. 78, 27.09.2002)

- nach Herzinfarkten können Omega-3-Fettsäuren maßgeblich das Risiko eines erneuten Infarktes und vor allem die Häufigkeit eines plötzlichen Herztodes (im Volksmund auch Herzschlag) reduzieren. In der bisher größten Untersuchung dieser Art, der italienischen GISSI-Studie, konnten an über 11000 Herzinfarktpatienten neben dem Rückgang sog. Reinfarkte vor allem eine deutliche Verringerung des durch Rhythmusstörungen ausgelösten plötzlichen Herztodesrisikos um 45% nachgewiesen werden (J Clin Basic Cardiol 2002; 5: 209-214).