

Schweigen ist Gold

Warum altmodische Prognosedaten wichtig und „Real Life Data“ ein Trugschluss sind

Wenn MS-Betroffene Informationen zur Prognose der MS erhalten, wird oft der Eindruck eines unvermeidbaren körperlichen Niedergangs vermittelt. Jede stabile Phase während der Erkrankung wird, egal ob von Patient oder Arzt, für ein Ergebnis der Behandlung gehalten. Dabei können die heute verfügbaren MS-Therapien lediglich den jeweiligen individuellen MS-Spontanverlauf mäßig modifizieren. Den oberflächlichen Informationen, die an Betroffene weitergegeben werden, kann man seriöse Prognosedaten entgegensetzen und die sind gar nicht schwer zu finden.

Mehrere populationsbasierte MS-Register hatten in der Vergangenheit die Verläufe unbehandelter MS-Patienten erfasst und unter verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet. Es ist grundsätzlich möglich, daraus prognostische Informationen zu entnehmen, mit denen man allgemeine Wahrscheinlichkeiten für die verschiedenen möglichen MS-Verläufe und Behinderungsgrade abschätzen kann. „Populationsbasiert“ ist die wesentliche Voraussetzung dafür, dass die Prognosedaten aus einem solchen Register sinnvoll ausgewertet werden können, denn es bedeutet, dass die überwiegende Mehrzahl der Betroffenen eines Versorgungsgebietes beobachtet wurde. Nur dadurch wird ein repräsentativer Überblick über die Krankheitsverläufe gewährleistet. Bei den vorhandenen populations-basierten MS-Registern wird der Nutzen der Prognosedaten allerdings dadurch eingeschränkt, dass hier nur Betroffene erfasst wurden, die unter aktuell nicht mehr gültigen Bedingungen, ohne MRT und nach strengeren klinischen Kriterien, diagnostiziert wurden. Mit den aktuellen Diagnosekriterien nach McDonald wurde der Diagnosezeitpunkt sowohl vorverlegt¹ als auch die Gruppe der Diagnostizierten auf die leicht Betroffenen ausgedehnt. Deshalb verbietet sich ein direkter Vergleich der Verläufe heutiger Patienten unter Immuntherapie mit den Verläufen der „alten“ unbehandelten Patientenkollektive. Allen Einschränkungen zum Trotz lohnt sich für Neurologen und ihre Patienten der Blick auf die alten prognostischen Informationen als Basis für Therapieentscheidungen, immer unter Berücksichtigung der abgeänderten Diagnosemöglichkeiten: Erstens muss der Zeitraum von Diagnosestellung bis

zur Entwicklung stärkerer Beeinträchtigungen infolge früherer Diagnosemöglichkeit heute sowieso schon erheblich länger sein als früher, behandelt oder nicht. Zweitens ist die Wahrscheinlichkeit, überhaupt einen schweren Verlauf zu entwickeln, geringer, weil, anders als vor der MRT-Ära, nunmehr auch die leichten Fälle erkannt werden. Weiterhin lassen sich mit Hilfe dieser Register weitere Fragen beantworten.

1. Gehen alle MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf irgendwann in eine sekundäre Progression über?

„Bei mehr als der Hälfte der Patienten geht der schubförmige Verlauf unbehandelt nach ca. 10 Jahren in ein Stadium mit langsam fortschreitender Verschlechterung über.“² Die Ersteller solcher „Patienteninformationen“ scheinen das Ganze für eine bloße Formsache zu halten und weder die Datenbasis der Angaben noch den hohen Stellenwert für Betroffene zu kennen. Genauere Betrachtung tut not. Eine grafische Auswertung des Patientenkollektivs des MS-Registers von London/ Ontario in Kanada zeigt das kumulative Risiko, im Verlauf mehrerer Jahrzehnte nach MS-Diagnose von schubförmig in eine sekundäre Progression überzugehen.³ Dort sieht man, dass etwa ein Drittel der Betroffenen langfristig im schubförmigen Verlauf blieb. Und weiter gilt: Je länger man ab Diagnose im schubförmigen Verlauf geblieben ist, desto weniger wahrscheinlich wurde der Übergang in die sekundär progrediente Form. So lag das Risiko, wenn man erst mal 15 Jahre schubförmig geblieben war, nur noch bei etwa 33% und nach 25 Jahren bei circa 13%.

2. Nimmt der Grad der Behinderung im Laufe der Erkrankung immer weiter zu oder gibt es auch spontane Verbesserungen?

Dazu gibt es eine interessante Auswertung eines zweiten kanadischen MS-Registers mit Daten zu MS-Patienten des Bezirks British Columbia. 2961 MS-Patienten, die zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 10 Jahre erkrankt waren, wurden in jährlichen Abständen nachverfolgt, so dass man für diese Auswertung auf eine Gesamtzahl von 7653 Untersuchungen im Laufe der nächsten Jahre kam. Bei 53% dieser Untersuchun-

gen hatte sich keine Änderung im Behinderungsgrad ergeben, bei 32,9% war der EDSS-Wert um mindestens 0,5 Punkte angestiegen, bei 14,9% hatte er sich allerdings um mindestens 0,5 Punkte verbessert.⁴ Also kann man sagen, dass spontane Verbesserungen im MS-Verlauf vorkommen.

3. Führen primär progrediente Verläufe grundsätzlich zu einem hohen Maß an Beeinträchtigung?

Hier hilft wieder ein Blick nach London/ Ontario, Kanada. Neben Betroffenen mit einer sekundär progredienten MS wurden auch 219 Patienten mit primär progredientem Verlauf ausgewertet. Im Median erreichten sie nach 6,4 Jahren einen EDSS-Wert von sechs, was einer Gehfähigkeit von maximal 100 Metern mit Gehhilfe entspricht. Ein Neudiagnostizierter mit einer primär progredienten MS und ohne statistische Grundkenntnisse, schließt daraus gewöhnlich, dass er selbst in etwa sechs Jahren diese Einschränkung erreicht haben wird. In Wahrheit besagt der Median nur, dass nach 6,4 Jahren die Hälfte der Betroffenen einen EDSS von mindestens sechs erreicht haben wird, die andere Hälfte aber einen EDSS, der niedriger oder maximal gleich sechs ist, denn der Median trennt einfach die Gesamtgruppe zu dem Zeitpunkt, an dem der gewählte Endpunkt (hier EDSS 6) von 50% der Gruppe erreicht wurde. Viel mehr als der Median interessiert uns, wie die Verteilung aussieht, die in der Veröffentlichung ebenfalls gezeigt wird. Demnach gibt es zwar Betroffene, die sogar schon nach weniger als 6,4 Jahren einen EDSS von sechs erreicht haben, aber auch solche, bei denen es 15, 20 oder 25 Jahre dauert.⁵ Angaben zur Frage nach Verbesserungen im Spontanverlauf findet man leider nicht.

4. Was wird aus einem Klinisch Isolierten Syndrom?

Unter dem sogenannten „Klinisch Isolierten Syndrom“ (CIS) versteht man heutzutage das erstmalige Auftreten von neurologischen Symptomen, ohne dass die MRT-Kriterien der MS-Diagnose erfüllt wären. Weil die heute gültigen Diagnosekriterien völlig andere sind als zu Zeiten, in denen MS-Betroffene in Register aufgenommen wurden, und weil es damals noch überhaupt keine MRT-Untersuchungen gab, kann man im Nachhinein nicht exakt vergleichbare Patienten identifizieren. Man kann sich aber anders behelfen: Das schwedische MS-Register aus Göteborg, das Patienten über ihre gesamte Lebensspanne beobachtet hat, konnte 236 Patienten mit einem CIS in den Jahren zwischen 1950 und 1964 identifizieren. Darunter verstehen die Auswerter MS-Patienten mit erstmaliger neurologischer Symptomatik, bei denen man ansonsten keinen Hinweis auf MS hatte. Es ist anzunehmen, dass ein beträchtlicher Teil dieser Patienten nach heutiger Definition eine MS nach McDonald-Kriterien, also mit Erfüllen der MRT-Diagnosekriterien, gehabt haben muss, aber wir kennen das Ausmaß nicht.

17,8 % dieser Patientenkohorte entwickelten im Laufe ihres gesamten restlichen Lebens keine weitere neurologische Symptomatik, also keine MS. Patienten, deren CIS sich entweder nur als Sensibilitätsstörungen oder nur als Sehnerventzündung manifestiert hatte, entwickelten in 28,2 % der Fälle keine

weitere Symptomatik, lebenslang.⁷ Um diese Zahlen auf heutige CIS-Patienten übertragen zu können, muss man wissen, dass die McDonald-Diagnosekriterien nur deshalb eingeführt worden sind, um CIS-Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in die klinisch definitive MS von solchen mit geringer Wahrscheinlichkeit zu trennen. Heutige CIS-Patienten sind diejenigen mit einer geringen Wahrscheinlichkeit des Übergangs in eine echte MS, denn alle anderen werden heute mit „McDonald“-MS diagnostiziert. Auch wenn wir es nicht exakt abschätzen können, so dürfte doch die Prognose heutiger CIS-Patienten deutlich besser sein als die hier berichteten schwedischen Verlaufsdaten.

Warum werden diese Daten nicht stärker zur Kenntnis genommen? Dazu kann man nur spekulieren. Auffallend ist eine unwissenschaftliche, geradezu euphorische Sprache der MS-Meinungsführer, wenn es um den therapeutischen Nutzen von Immuntherapien bei MS geht. Diese seien „innovativ“, „modern“, „haben sich bewährt“ oder sind „als neues Paradigma anzusehen“. Seit geraumer Zeit geistert in der Fachwelt zunehmend der suggestive Anglizismus „Real Life Data“ herum.⁸ Schaut man sich „Real Life Data“ genauer an, stellt man fest, dass es sich vielfach um Auswertungen von zentrumsbasierten MS-Registern handelt. Typische MS-Register dieser Art sind beispielsweise MSBase⁹, ein laut Homepage vollständig von den fünf pharmazeutischen Herstellern Biogen, Genzyme, Merck Serono, ein von Merck und Novartis finanziertes MS-Register oder auch das von der DMSG betriebene Deutsche MS-Register¹⁰, für das von der DMSG-zertifizierte MS-Zentren Daten liefern. „Zentrumsbasierte“ Register sind nicht repräsentativ, weil hier nur einzelne neurologische Kliniken oder Praxen Daten sammeln und es keine Kontrolle darüber gibt, nach welchen Kriterien sich die Patienten in diesen Zentren vorgestellt hatten. Solche nicht-repräsentativen Register liefern große Mengen an selektierten Daten, in denen Patientengruppen unterrepräsentiert sind, die sich nicht gerne in Zentren vorstellen, also etwa solche mit einem gutem Verlauf ohne Therapie oder mit fortgeschrittenem Behinderungsgrad. Mit Hilfe eines talentierten Statistikers kann man aus diesen Daten ein „erwünschtes“ Ergebnis produzieren, schlicht dadurch, dass man eine Vielzahl an Analysen durchführt, von denen schon nach Gesetzen der Wahrscheinlichkeit und des Zufalls zuverlässig mindestens eine zur vorgefassten Meinung passen wird, und nur die wird dann veröffentlicht.

Indem Neurologen und MS-Gesellschaften diese Daten in Umlauf bringen, verzerren sie die Realität und nehmen MS-Betroffenen die Hoffnung darauf, auch ohne Medikation beschwerdefrei oder doch nicht so bald wie befürchtet beeinträchtigt zu sein. Es MS-Betroffenen zu ermöglichen, anhand vermeintlich altmodischer Prognosedaten selbst zu reflektieren, scheint im Augenblick wichtiger als je zuvor.

Jutta Scheiderbauer