IMMUNTHERAPIEN DER MULTIPLEN SKLEROSE 2008

Aktualisierung mit neuen Tablettentherapien, Alemtuzumab und PML-Update im Anhang (März 2013)

von

C. Heesen, S. Köpke, J. Kasper,
T. Richter, M. Beier, I. Mühlhauser

ÜBERSICHT: MS-THERAPIEN NACH VERLAUFSFORM UND AKTIVITÄT

Diese Übersicht gibt das Behandlungskonzept der MS-Ambulanz des Instituts für Neuroimmunologie und klinische MS-Forschung am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wieder. Andere Zentren haben andere Konzepte. Diese Darstellung dient der schnellen Übersicht zur Unterstützung beim Lesen der Broschüre.

Erstmanifestation

Wenige Herde und Geringe Beeinträchtigung	Mehr als 6 Herde und/oder Starke Beeinträchtigung
Keine Therapie Linolensäure?	Avonex® Betaferon® Rebif® Copaxone®

Schubförmige MS

Wenige Schübe und Geringe Beeinträchtigung Geringe Kernspinaktivität	Viele Schübe und/oder Bleibende Beeinträchtigung Hohe Kernspinaktivität
Keine Therapie Linolensäure?	Avonex® Betaferon® Rebif® Copaxone® Tysabri Evtl. Azathioprin Evtl. Mitoxantron

Sekundär chronische MS

Geringe Zunahme der Beeinträchtigung und Geringe Kernspinaktivität	Deutliche Zunahme der Beeinträchtigung und/oder Hohe Kernspinaktivität
Keine Therapie	Betaferon® Rebif® Avonex® Mitoxantron Azathioprin Cyclophosphamid?

Primär chronische MS

Geringe Zunahme der Beeinträchtigung und Geringe Kernspinaktivität	Deutliche Zunahme der Beeinträchtigung und/oder Eindeutig hohe Kernspinaktivität
Keine Therapie	Keine zugelassenen Medikamente Mitoxantron? Azathioprin? Methotrexat?

Zugelassene Therapien sind pink dargestellt

Hohe Kernspinaktivität: Zunahme der Anzahl an Entzündungsherden oder Nachweis von Kontrastmittelanreicherungen.

Geringe Kernspinaktivität: Keine Zunahme der Anzahl an Entzündungsherden, kein oder nur geringer Nachweis von Kontrastmittelanreicherungen

?: Wirksamkeit der Therapie sehr fraglich

VORWORT

Diese Broschüre soll allgemein verständlich die wissenschaftlichen Belege für die Wirkungen und Nebenwirkungen verschiedener MS-Therapien darstellen. Damit soll sie nur eine Hilfe zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine Immuntherapie sein. Für einen individuellen Patienten lässt sich die mögliche Wirksamkeit nur sehr schwer abschätzen. Dies hat seinen Grund vor allem darin, dass die MS eine sehr unterschiedlich verlaufende Krankheit ist und auch in Therapiestudien die verschiedenen Formen nicht sicher unterschieden werden können. Somit begründen sich die meist bescheidenen Wirkungen aller Therapien in den Studien wahrscheinlich darin, dass die Medikamente nur bei einem Teil der Betroffenen wirken, den so genannten Respondern. Bislang ist es nicht sicher möglich diese vor Therapiebeginn zu erkennen. Neben den Belegen aus Studien spielen aber sowohl eigene Wertvorstellungen als auch die Erfahrungen der behandelnden Ärzte eine große Rolle für eine Therapieentscheidung. Therapieerfahrungen anderer Patienten kommen hinzu. Diese werden hier nicht dargestellt. Hierzu können Sie die Verbände der Selbsthilfe oder die zahlreichen Internetadressen kontaktieren (siehe „weitere Informationen“ im Anhang). Sinnvoll ist die Kombination mit einer Schulung "Immuntherapie", die am inims entwickelt worden ist (siehe Anhang).

Hamburg, Dezember 2008

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung 4
- Welche Bereiche sollte ich lesen? 5
- Welche Therapien werden in der Broschüre dargestellt, welche nicht? 5
- Wie werden die Daten dargestellt? 5
- Zu den Begrifflichkeiten 10

2. Wie verläuft die MS ohne Medikamente? 11

3. Welche Verlaufsform habe ich und wie hoch ist die Aktivität meiner MS? 12

4. Grundlegendes Studienwissen 16
- Was ist „Evidenz-Basierte Medizin (EBM)“? 16
- Was ist ein „RCT“? 16
- Studien 16
- Was ist eine Übersichtsarbeit („Metaanalyse“)? 17
- Was sind Einschlusskriterien? 17
- Was ist ein „Endpunkt“? 17
- Analyse von Teilgruppen 17
- Klinische Relevanz 17
- Schwerwiegende Ereignisse 17

5. Allgemeine Schwächen von MS-Studien 18
- Schwäche 1: Bedeutung der Schubrate 18
- Schwäche 2: Messung der Beeinträchtigung 18
- Schwäche 3: Wirkungen auf das Kernspinbild 19
- Schwäche 4: Dauer der Studien 20
- Schwäche 5: Studienqualität 20

6. Medikamente gegen Multiple Sklerose 21
- Welche Medikamente gibt es? 21
- Zugelassene Medikamente 21
- Nicht-zugelassene Medikamente 21
- Beschreibung der Medikamente 22
- Wann und bei wem kommen die Medikamente zum Einsatz? 24
- Wirkungen der Medikamente 26
- Therapie des akuten Schubs 28
- Wie groß sind die Therapie-Effekte der Medikamente bei den verschiedenen Verlaufsformen der MS? 29

7. Therapie der Erstmanifestation 32
- Interferone bei Erstmanifestation 32
- Copaxone® bei Erstmanifestation 37
- Immunglobuline bei Erstmanifestation 38

8. Therapie der schubförmigen MS (SRMS) 39
Copaxone® bei SRMS. 49
Tysabri® bei SRMS 55
Azathioprin bei SRMS 60
Immunglobuline bei SRMS. 64
Linolensäure bei SRMS 68
Kortison bei SRMS. 68
Mitoxantron bei SRMS 69
Cyclophosphamid bei SRMS. 69
Kombinationstherapien. 70
9. Therapie der sekundär chronisch- progredienten MS (SPMS) 71
Interferone bei SPMS. 71
Mitoxantron bei SPMS. 76
Azathioprin bei SPMS 81
Kombinationstherapien. 84
Cyclophosphamid bei SPMS 84
Methotrexat (MTX) bei SPMS 86
Kortison bei SPMS 87
Immunglobuline bei SPMS. 88
Cladribin bei SPMS 88
Cyclosporin bei SPMS 89
10. Therapie der primärchronisch-progredienten MS (PPMS) 90
Interferone bei PPMS 90
Copaxone® bei PPMS 90
Mitoxantron bei PPMS 90
Azathioprin bei PPMS 90
Cyclophosphamid bei PPMS. 90
Kortison bei PPMS. 91
11. Andere Therapien ohne Wirksamkeitsnachweis bei MS 92
12. Therapien in Zulassungsstudien 94
13. Therapien in Entwicklung. 95
14. Alternative oder komplementäre Therapien. 98
15. Hilfen zur Entscheidungsfindung. 100
16. Glossar. 102
17. Schlagwortverzeichnis 108
18. Literatur 110
19. Weitere Informationen 116
20. Qualifikation und Interessenskonflikt der Autoren 118
Abkürzungen. 121
Übersicht über den Effekt verschiedener Immuntherapien. 122

In diesem Kapitel finden Sie eine Anleitung, wie diese Broschüre gelesen werden kann. Sie kann

1. als Entscheidungshilfe zur Immuntherapie bei Multipler Sklerose (MS) benutzt werden,

2. als Nachschlagewerk für konkrete Fragen zur Therapie dienen.

1. EINLEITUNG

Diese Broschüre präsentiert den wissenschaftlichen Kenntnisstand über die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der MS, die den Verlauf der Krankheit beeinflussen sollen, die so genannten Immuntherapien. Sie soll bei der Beantwortung der Frage helfen: **Medikation ja oder nein und wenn ja, welches Medikament.** Sie richtet sich an alle MS-Betroffene.
Die Broschüre ist inhaltlich nach Verlaufsformen der MS geordnet. Über die Farbmarkierung am Seitenrand haben Sie die Möglichkeit, gezielt die Abschnitte zu lesen, die für Ihren eigenen Verlauf der MS von Bedeutung sind.

Die Broschüre ist in **20 Kapitel** unterteilt. Jeweils am Anfang eines Kapitels, teilweise auch im Text grün umrandet, findet sich eine Zusammenfassung des Inhalts. Darüber hinaus findet sich bisweilen ein klein gedruckter Abschnitt, der zusätzliche Informationen enthält, jeweils mit der Lupe gekennzeichnet und für die genauen Nachleser gedacht. In **Kapitel 3** wird eine Hilfe gegeben, die eigene Verlaufsform und Krankheitsaktivität einzuordnen. In **Kapitel 4 und 5** werden grundsätzliche Dinge zum Verständnis von MS-Therapiestudien erklärt, als Basis für die kritische Bewertung der Therapien. **Kapitel 6** gibt einen Überblick über die Medikamente, wann sie eingesetzt werden und wie sie wirken. In **Kapitel 7 bis 10** folgt die Darstellung zur Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Medikamente.

In Kapitel **11 bis 13** werden Therapien ohne Wirksamkeitsnachweis sowie Therapien in Zulassungsstudien und Therapien in Entwicklung vorgestellt. Anschließend wird in **Kapitel 14** über die Daten zu so genannten Alternativ- oder Komplementärtherapien berichtet. **Kapitel 15** bietet Ihnen weitere anregende Überlegungen als mögliche Hilfen bei der Entscheidungsfindung.

Auf den letzten Seiten der Broschüre finden Sie vier allgemein nützliche Werkzeuge. Die sind ein ausführliches Glossar, das alle wichtigen Begriffe erklärt, auf die im Text verwiesen wurde sowie ein Schlagwortverzeichnis (Index) und ein Literaturverzeichnis mit allen Quellen, die im Text als Zahlen in Klammern angegeben sind (z.B.[1]) und ein Verzeichnis der Abkürzungen.

Auf der vorderen Innenseite ist ein Entscheidungsbaum zur Immuntherapie, hinten eine Übersicht über die Wirkungen der Immuntherapien als Überblick eingefügt.

Hinten im Umschlag liegt ein Faltblatt, das wir „Entscheidungshilfe“ genannt haben. Hier können Sie nach der Lektüre der Broschüre selbst abwägen, welche Aspekte Ihnen persönlich wichtiger sind als andere, wenn Sie sich entscheiden wollen. Das bearbeitete Blatt können Sie dann mit zu Ihrem Arzttermin nehmen, um dort Ihre Bewertung einzubringen.

Die Kapitel 7 – 9 gliedern sich in jeweils sechs Abschnitte:

- Beschreibung der Wirkungen
- Beschreibung der Nebenwirkungen
- Wie viele Patienten müssen mit einem Medikament behandelt werden, damit einer einen Nutzen haben wird?
- Methodische Schwächen der Studien
- Vergleich mit anderen Medikamenten
- Häufige gestellte Fragen

Welche Abschnitte sollte ich lesen?

Die MS zeichnet sich durch eine ausgesprochene Vielfältigkeit aus. Dies gilt sowohl für die auftretenden Symptome, als auch für den Verlauf der Erkrankung. Die Broschüre ist so gestaltet, dass alle relevanten Informationen zu den verschiedenen Verläufen durch eine Farbleiste an der Seite klar gekennzeichnet sind. Durch diese Farbkodierung ist für jeden Leser sofort erkennbar, welche Teile der Broschüre individuell für ihn wichtig sind.

Verlaufsformen der MS

Man unterscheidet in der Regel vier Verlaufsformen (siehe Kap. 3, Seite 2):

- **die „Erstmanifestation" der MS**
- **den „schubförmig-remittierenden Verlauf"**
- **den „sekundär chronisch-progredienten Verlauf"**
- **den „primär chronisch-progredienten Verlauf"**

Sie können selbstverständlich auch alle Teile der Broschüre lesen!

Welche Therapien werden in der Broschüre dargestellt, welche nicht?

Es werden alle in Deutschland zugelassenen MS-Immuntherapien beschrieben. Therapien zur Linderung von Beschwerden bei MS werden nicht dargestellt. Der zweite Bezugspunkt sind die Therapieempfehlungen der MS-Experten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, der so genannten MS-Therapie-Konsensusgruppe (MSTKG, *Glossar*). Dieses Experten-Gremium bringt seit 1999 Empfehlungen zur Therapie heraus, die auch nicht zugelassene Medikamente beinhalten. Manche davon werden häufig eingesetzt (z.B. Kortison), manche selten (z.B. Cyclophosphamid). Auch zu diesen Therapien finden Sie in der Broschüre nähere Informationen. Mit Cyclosporin A, Cladribin und Linolensäure werden noch drei weitere Substanzen erwähnt, bei denen gegenwärtig nicht endgültig von einer Wirkungslosigkeit ausgegangen werden kann. Schließlich werden alle anderen Therapieformen genannt, die möglicherweise einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung haben, wenn zumindest eine wissenschaftliche Publikation zugänglich ist.

☺ Mit dem lächelnden Smiley werden die Wirkungen herausgehoben, ☹ mit dem traurigen Smiley die Nebenwirkungen und 😐 mit dem ernsten Smiley die Schwächen der wissenschaftlichen Studien.

Wie werden die Daten dargestellt?

Alle Therapien sind mit einem Zeichen für die wissenschaftliche Wertigkeit der Darstellung versehen. Diese Bewertung enthält immer auch eine subjektive Komponente. Sie leitet sich zum einen aus der Sicherheit der Wirksamkeit oder Unwirksamkeit ab (dem so genannten Evidenzgrad, *Glossar*). Darüber hinaus werden aber auch das Ausmaß oder die Bedeutung dieser Wirksamkeit erfasst. Denn es ist gut möglich, dass ein hoher Evidenzgrad für eine Therapie mit sehr geringer Wirksamkeit vorliegt. Deshalb ist es wichtig, die Qualität der Studie und die Bedeutung (Relevanz) der Wirkung zu erfassen.

Unser Bewertungssystem benutzt neben den Empfehlungen der MSTKG[2-3] die Therapieempfehlungen des englischen „National Institute for Clinical Excellence"[4], den Bericht des Therapiekomitees der amerikanischen neurologischen Gesellschaft in Zusammenarbeit mit dem „MS Council" für Therapieleitlinien der Selbsthilfeorganisationen[5] sowie den Überblick der kanadischen MS Arbeitsgruppe.[6]

- ● eindeutige, relevante Wirksamkeit auf Basis mehrerer kontrollierter Studien (bei MS kein Beispiel vorhanden)
- ◔ Wirksamkeit auf Basis kontrollierter Studien, aber mit unsicherer Relevanz (z.B. Interferontherapie der SRMS)
- ◐ kontrollierte Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen oder vielen Nebenwirkungen (z.B. Interferontherapie der SPMS)
- ◕ wenige Daten, schlecht durchgeführte Studien oder Studien ohne Wirksamkeitsnachweis (z.B. Cyclophosphamid-Behandlung der MS)
- ○ Expertenmeinung, kaum Studien: z.B. Eskalationstherapiekonzept der MS *(Glossar)*, nicht wirksame Medikamente

Darstellung von Nutzen und Schaden der Therapien in Bildern

Für die aussagekräftigsten Studien haben wir eine grafische Darstellung über Figuren gewählt. Dabei werden Wirkungen als Nutzen und Nebenwirkungen als Schaden von Medikament und Scheinmedikament nebeneinander gestellt. Der Therapieeffekt wird dann in absoluten Zahlen (als so genannte absolute Risikoreduktion, siehe *Glossar*) dargestellt. Für die Studien mit unsicherer Datenlage werden die Ergebnisse nur im Text erwähnt.

Für MS-Therapiestudien wurden bislang sehr viele verschiedene so genannte Endpunkte (siehe Seite 2) untersucht. Zur besseren Übersichtlichkeit werden in dieser Broschüre vor allem die Folgenden dargestellt:

1. Patienten ohne Schübe während der Studie,

2. Patienten ohne Zunahme der Beeinträchtigung während der Studie

Zu den Schwächen dieser Darstellungsweisen siehe Seite 18.

Den Farben der Figuren sind immer bestimmte Eigenschaften zugeordnet:

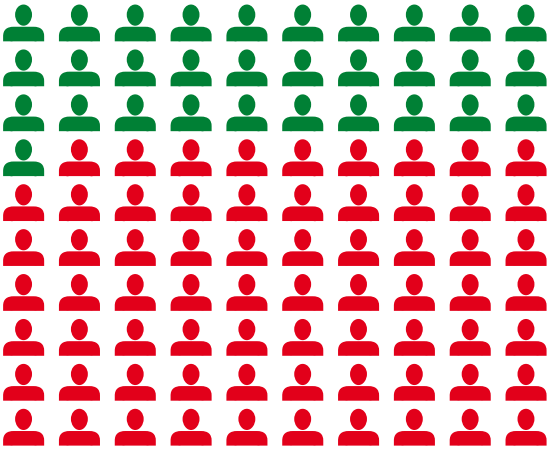
- Dunkelblau dargestellt ist der Nutzen der Therapien (Wirkungen)
- Gelb ist der therapiebedingte Schaden (Nebenwirkungen)
- Grün steht für Schubfreiheit
- Oliv für keine Zunahme der Beeinträchtigung
- Rot steht für Auftreten von Schüben
- Orange für eine Zunahme der Beeinträchtigung
- Lila steht für Nebenwirkungen allgemein
- Hellblau steht für das Fehlen von Nebenwirkungen

Im Folgenden soll die Darstellungsweise von Nutzen und Schaden in der Broschüre erläutert werden. Als Beispiel werden die Wirkungen und Nebenwirkungen der Interferone auf das Verhindern von Schüben bei schubförmiger MS dargestellt. Da auch mehrere Schübe auftreten können, heißt es im Folgenden in der Gegenüberstellung „Patienten ohne Schübe“ oder „Patienten mit einem oder mehreren Schüben“. Als Berechnungsgrundlage für die dargestellten Zahlenverhältnisse werden die Studienergebnisse einer Behandlung mit Interferonen im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Scheinmedikament (Placebo) zugrunde gelegt.[7] Die Ergebnisse werden für jeweils 100 Patienten bei einer Behandlung über 2 Jahre dargestellt.

Ergebnisse mit Plazebo-Behandlung

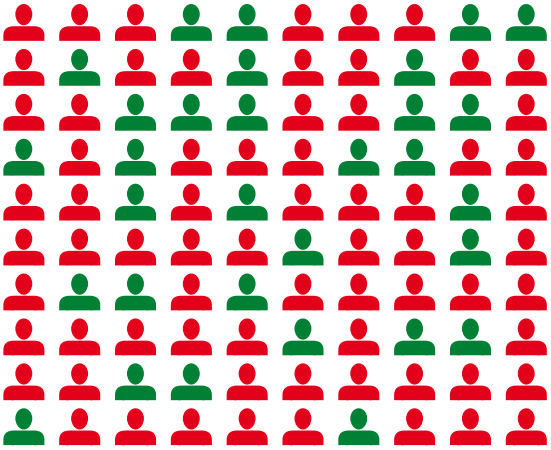
Patienten ohne Schübe

Patienten mit einem oder mehreren Schüben



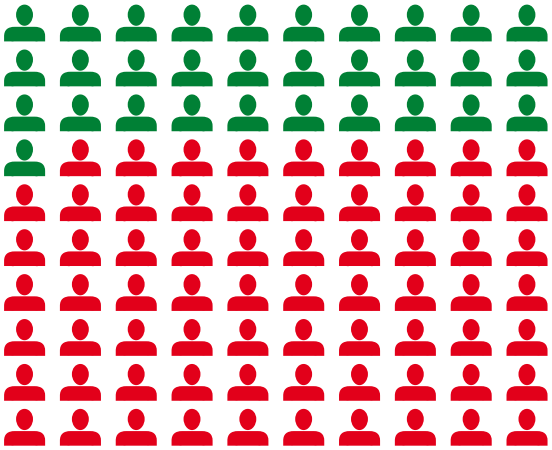
In 2 Jahren haben **31** von 100 Patienten keinen Schub; **69** haben einen oder mehrere Schübe:

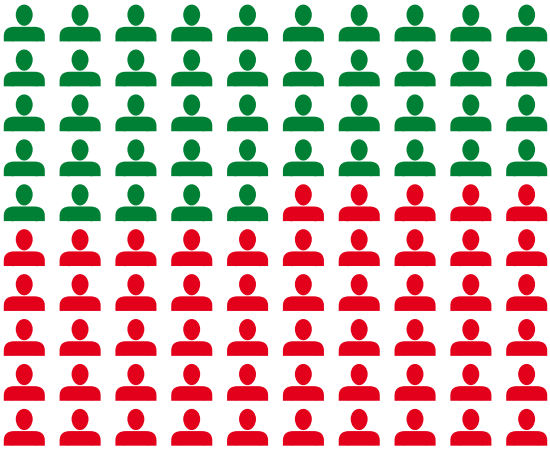
Wer einen Schub haben wird und wer nicht, kann aber nicht vorhergesagt werden, deshalb müsste man die Ergebnisse der Plazebo-Behandlung am besten wie folgt darstellen:



Ergebnisse mit Interferon-Behandlung

In 2 Jahren haben 45 von 100 Patienten keinen Schub; 55 Patienten haben trotz Interferonbehandlung einen oder mehrere Schübe. Der Nutzen der Interferonbehandlung kann erst im Vergleich mit der Plazebo-Behandlung beurteilt werden:

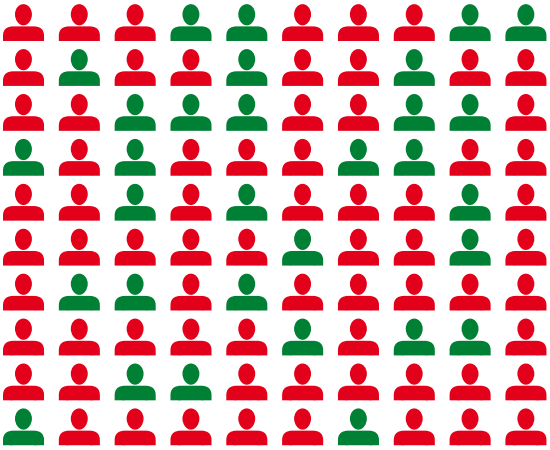


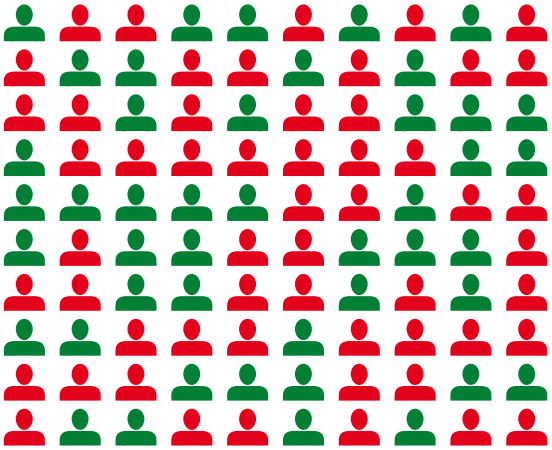


Plazebo: 31 von 100 haben keinen Schub

Interferon: 45 von 100 haben keinen Schub

Wenn man wieder die Patienten verstreut darstellt, ergibt sich folgende Gegenüberstellung:

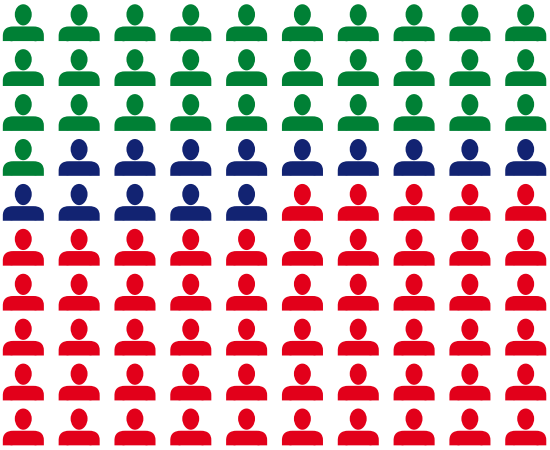




Plazebo: 31 von 100 haben keinen Schub

Interferon: 45 von 100 haben keinen Schub

Diese Darstellung der grünen und roten Männchen in durchmischter Anordnung möchte zum Ausdruck bringen, dass nicht vorhergesagt werden kann, welche Personen in der Interferon-Gruppe sowie der Plazebo-Gruppe einen Schub in den nächsten 2 Jahren haben werden bzw. welche Personen keinen Schub haben werden.



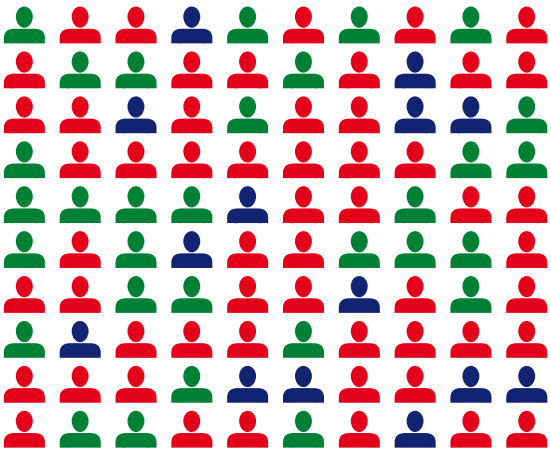
Wie viele Patienten haben nun einen Nutzen von der Interferon-Behandlung?

Auch unter Plazebo-Behandlung haben 31 Patienten keinen Schub. Diese Patienten hätten eine Interferonbehandlung daher umsonst durchgeführt und keinen Nutzen gehabt. Diese Zahl muss man von der Patientenzahl abziehen, die unter Interferon keinen Schub hatten, also 45 - 31 = **14**. Das heißt, es bleiben 14 Patienten, die durch die Interferon-Behandlung einen Nutzen haben. Wer diesen Nutzen hat, kann nicht vorhergesagt werden.

14 von 100 Patienten profitieren von der Interferon-Behandlung.

86 von 100 Patienten + haben keinen Nutzen von der Behandlung. Hierzu gehören sowohl die 55 Patienten, die trotz Interferon Schübe bekommen als auch diejenigen 31 Patienten, die auch ohne Interferon keinen Schub bekommen hätten.

Auch dies könnte man verstreut so darstellen:



14 von 100 Patienten profitieren von der Interferon Behandlung.

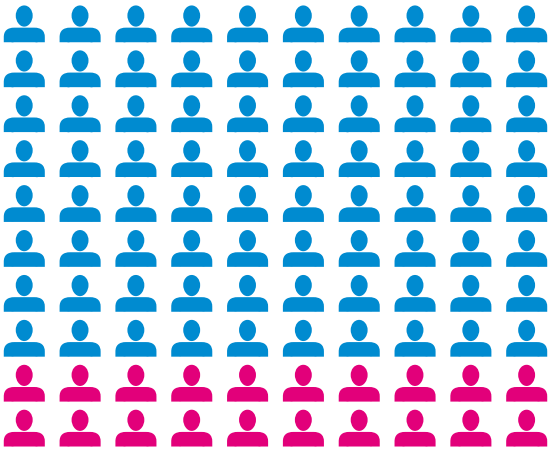
86 von 100 Patienten + haben keinen Nutzen von der Behandlung.

Wie viele Patienten haben einen Schaden von der Interferon-Behandlung?

Beispielhaft sind die grippeähnlichen Nebenwirkungen dargestellt, wobei nicht unterschieden wird, wie oft, wie lange und wie schwer diese waren. Auch mit Plazebo-Behandlung können Beschwerden auftreten, die nicht unterschiedlich von den Nebenwirkungen der Interferone sind. Wieso kommt es unter einem Scheinmedikament zu Nebenwirkungen im Sinne von Therapie-bedingten Beschwerden? Zur Erklärung gibt es mehrere Möglichkeiten: durch vermehrte Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten, durch die MS selbst und schließlich können grippeähnliche Beschwerden ja auch ohne Immuntherapie gelegentlich auftreten.

Ergebnisse mit Plazebo-Behandlung

In 2 Jahren haben 20 von 100 Patienten unter Plazebo grippeähnliche Nebenwirkungen. Wer diese Nebenwirkungen hat und wer nicht, kann nicht vorhergesagt werden. Zur Übersichtlichkeit kann man die Ergebnisse der Plazebo-Behandlung am besten wie folgt darstellen:

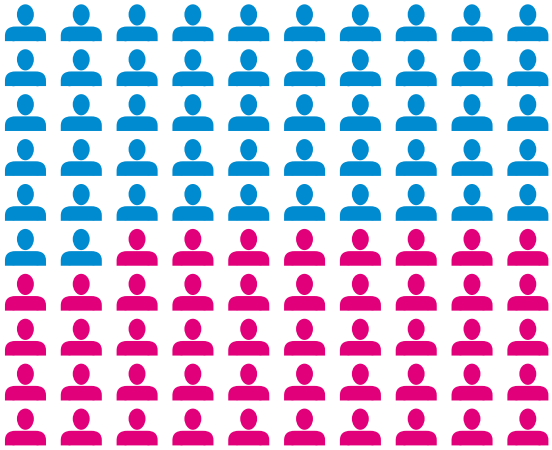


: Grippeähnliche Nebenwirkungen

: Keine grippeähnliche Nebenwirkungen

Ergebnisse mit Interferon-Behandlung

In 2 Jahren haben 48 von 100 Patienten Grippebeschwerden. Wer diese Nebenwirkungen hat und wer nicht, kann nicht vorhergesagt werden. Zur Übersichtlichkeit kann man die Ergebnisse der Interferonbehandlung am besten wie folgt darstellen:



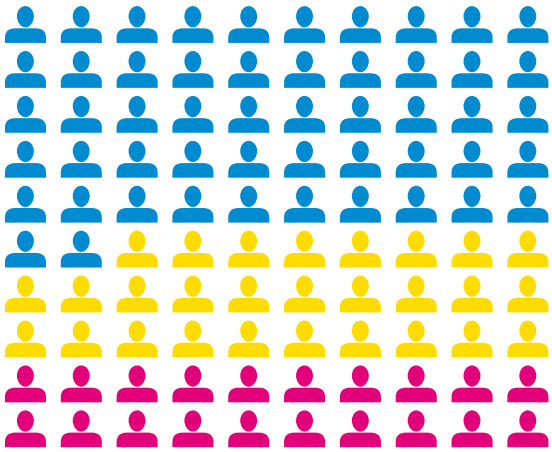
: Grippeähnliche Nebenwirkungen

: Keine grippeähnliche Nebenwirkungen

Wie viele Patienten haben nun aufgrund der Interferon-Behandlung einen Schaden in Form von grippeähnlichen Nebenwirkungen durch die Therapie?

Auch unter Plazebo haben 20 Patienten grippeähnliche Symptome. Diese Patienten haben auch ohne Interferon-Behandlung diese Beschwerden. Diese Zahl muss man von der Patientenzahl abziehen, die unter Interferon grippeähnliche Beschwerden hatten, also 48 - 20 = **28**. Das heißt, es bleiben 28 Patienten, die durch die Interferonbehandlung bedingt grippeähnliche Beschwerden erleiden.

Dieses kann man so verdeutlichen:



28 von 100 Patienten haben einen Schaden von der Interferon Behandlung.

72 von 100 Patienten + haben keinen Schaden von der Behandlung. Hierzu gehören sowohl die 52 Patienten , die trotz Interferon keine Nebenwirkungen entwickeln als auch die 20 Patienten , die auch unter Plazebo grippeähnliche Nebenwirkungen haben.

Wer diese Nebenwirkungen bekommt, kann nicht vorhergesagt werden.

Wer hat den Nutzen und wer hat den Schaden?

Die nächste Abbildung zeigt Nutzen und Schaden einer Interferon-Behandlung im Vergleich gegenübergestellt.

In 2 Jahren haben 14 von 100 Patienten , die mit einem Interferon behandelt wurden, aufgrund dieser Therapie keinen Schub, aber 28 von 100 haben interferonbedingt grippeähnliche Nebenwirkungen . Damit haben 28 - 14 = **14** Patienten nur Nebenwirkungen ohne einen Nutzen.

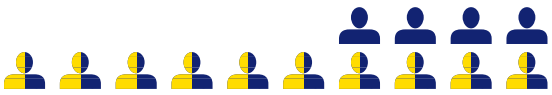
14 von 100 Patienten haben einen Nutzen von der Interferon-Behandlung.

28 von 100 Patienten haben einen Schaden von der Interferon Behandlung.

Wer den Nutzen hat und wer den Schaden, kann nicht vorhergesagt werden. Nicht alle Patienten mit einem Nutzen der Therapie haben auch einen Schaden. Das heißt aber auch, dass entsprechend mehr Patienten nur einen Schaden und keinen Nutzen von der Therapie haben. Insofern ist es denkbar, dass alle Patienten mit einem Nutzen auch einen Schaden haben:

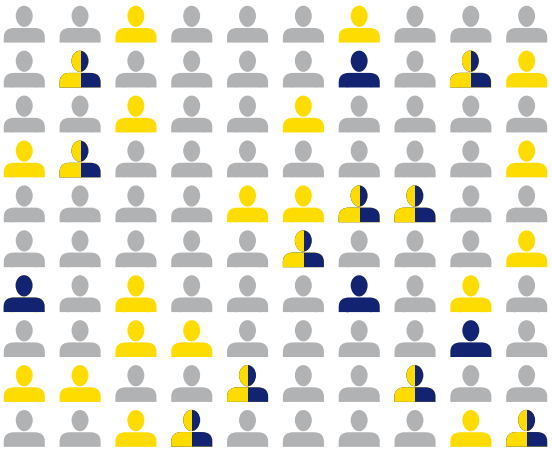
14 von 100 Patienten haben einen Nutzen und einen Schaden von der Interferon-Behandlung

Genauso ist es möglich, dass kein Patient mit einem Nutzen einen Schaden hat. Das würde aber bedeuten, dass 28 von 100 Patienten nur interferonbedingte Nebenwirkungen ohne Nutzen haben. In Wirklichkeit wird es vermutlich eine Teilgruppe von Patienten geben, die einen Nutzen hat ohne Nebenwirkungen, z.B:



14 von 100 Patienten haben einen Nutzen und 10 von diesen haben auch einen Schaden von der Interferon Behandlung.

Wenn man alle diese Aspekte versucht, in einem Schaubild darzustellen und dazu noch der nicht vorhersagbaren Verteilung der Personen mit Nutzen, Schaden und Nebenwirkungen Rechnung tragen möchte, ergibt sich eine unübersichtliche Darstellung:



: kein interferonbedingter Schaden, kein Nutzen . . . . . = 68

: interferonbedingte Nebenwirkungen und kein Nutzen der Therapie . . . . . = 18

: interferonbedingte Nebenwirkungen und Nutzen der Therapie . . . . . = 10

: Nutzen der Therapie und keine Nebenwirkungen. . . . . = 4

Therapie-Effekt = 14

Aus dieser Abbildung wird deutlich, wie kompliziert die gleichzeitige, ausgewogene Darstellung aller positiven wie auch negativen Aspekte einer Therapie ist.

In den nachfolgenden Kapiteln der Broschüre werden Nutzen und Schaden nicht mit der gleichen Ausführlichkeit dargestellt wie in dieser Einführung. Die Kapitel würden sonst zu umfangreich und auch zu unübersichtlich. Meistens werden nur Plazebo- und Therapiewirkungen gegenübergestellt und dann in einer Abbildung zusammengefasst. Die Nebenwirkungen werden gesondert aufgeführt.

Wie viele von 100 Patienten müssen mit einem Medikament behandelt werden, damit einer einen Nutzen haben wird?

Diese Zahl errechnet man aus der Anzahl von Patienten, die von 100 Behandelten einen Nutzen haben. Damit wird deutlich gemacht, wie viel Patienten „umsonst“ behandelt werden. Diese Zahl ist am Ende der Kapitel zur Wirksamkeit der einzelnen Medikamente immer angegeben.

Vertrauensbereich (VB)

Der Vertrauensbereich (oder auch Confidenzintervall, CI) gibt an, wie sicher der Ergebniswert einer Studie dem wirklichen Wert entspricht. Je kleiner die Studie, desto eher kann ein Ergebnis zufällig sein und desto größer ist der Vertrauensbereich. Wenn also z.B. 25 von 100 Patienten von einem Medikament einen Nutzen haben und der Vertrauensbereich von 0 bis 50 geht, dann heißt das: Möglicherweise haben in Wirklichkeit keiner oder auch 50 von 100 einen Nutzen. Je kleiner der Vertrauensbereich, desto vertrauenswürdiger das Ergebnis. Das heißt für das Beispiel: Wenn der Vertrauensbereich bei 22 bis 28 liegt, dann ist das Ergebnis "25" der Studie wahrscheinlich dicht am wirklichen Wert. Die Vertrauensbereiche werden maßgeblich durch die Größe der Studie bestimmt.

Darstellung des Nutzens der Therapien in der Übersicht

(vgl. Umschlaginnenseite hinten).

Mit einem einfachen dunkelblauen Balkendiagramm wird die absolute Risikoreduktion, d.h. die Anzahl von 100 Patienten, die einen Nutzen hat, dargestellt. In Hellblau stellt ein eingeschobenes Fünfeck den Vertrauensbereich dar. Trifft dieser die Nulllinie ist das Ergebnis statistisch unsicher. Überquert der Bereich die Nulllinie nach unten, ist auch ein Schaden möglich.

Zu den Begrifflichkeiten

Die Wahl der männlichen Form in den Formulierungen Patient und Behandelter erfolgt nur der Einfachheit halber.

In der Broschüre wird zur Beschreibung MS-Erkrankter vor allem der Begriff „Patient“ benutzt. Dabei sind sich die Autoren der Unzulänglichkeit des Begriffs bewusst. Der Begriff „Patient“ meint wörtlich „passiv leidend“ oder „geduldig“ und entspricht nicht unserem Bild von den Lesern dieser Broschüre. Er enthält auch eine Rollendefinition, weil ein Patient jemand ist, der sich einem Arzt oder einem anderen Gesundheitsversorger vorstellt. Insofern wäre der Begriff „Betroffener“ oft angemessener, weil hier keine Rollendefinition enthalten ist, sondern nur gesagt wird: dies ist ein Mensch mit MS. Von MS betroffene Menschen, über die in Studien berichtet wird, sind in erster Linie Teilnehmer und nicht unbedingt Patienten. Dennoch entschieden sich die Autoren, zumeist von „Patienten“ zu sprechen, um die anspruchvolle Lektüre nicht zusätzlich zu verkomplizieren.

Der Begriff der Beeinträchtigung wird benutzt, weil in den Studien zumeist funktionelle Beeinträchtigungen über kurze Zeiträume gemessen wurden. Unter Behinderung verstehen wir demgegenüber die Summe aller bleibenden Beeinträchtigungen mit ihren Folgen für ein selbständiges Leben.

Die MS ist eine chronische, lebenslange Erkrankung. Nach den bisherigen Studien ist die Lebenserwartung im Durchschnitt um 5-10 Jahre reduziert. Im Durchschnitt liegt nach 30 Jahren Erkrankung die Gehstrecke bei 5 m. Diese Daten führen aber zu einer Überschätzung der Beeinträchtigung durch MS, da hier vor allem Daten von Patienten, die sich in großen Studienzentren vorstellen und meist schwerere Verläufe haben, zugrunde liegen. Deshalb geht man generell davon aus, dass die Lebenserwartung bei MS wahrscheinlich NICHT reduziert ist.

2. WIE VERLÄUFT DIE MS OHNE MEDIKAMENTE?

Die MS ist eine chronische, lebenslange Erkrankung. Untersuchungen aus MS-Zentren zeigen, dass die Lebenserwartung um 5–10 Jahre reduziert ist.[8] Diese Reduktion wird bei 3/4 der Patienten durch Folgeerkrankungen wie zum Beispiel schwere Infektionen bedingt. Der Krankheitsprozess der MS führt nur selten zum Tod. Die Überlebenszeit liegt damit insgesamt bei 35–42 Jahren. Nach 15 Jahren sind 50% der Patienten noch gehfähig. In Abb. 1 ist der Zeitverlauf bis zu bestimmten Stufen der Beeinträchtigung nach einer der neusten Studien bei 1.844 Patienten aus Frankreich [9] zusammengefasst. Die roten Punkte in der Abb. deuten an, dass nach durchschnittlich 8 Jahren die Patienten einen Beeinträchtigungswert auf der so genannten Expanded-Disability-Status-Scale (EDSS, siehe Seite 18) von 3,0 („leichte Beeinträchtigungen“) erreicht hatten, nach 20 Jahren 6,0 (Gehhilfe für 100m) und nach 30 Jahren 7,0 (5m Gehstrecke mit Hilfe).

Aber - die MS ist besser als ihr Ruf!

Daten zum Verlauf der MS beruhen immer auf Untersuchungen der Patienten, die sich in den Zentren vorstellen. Viele Patienten mit sehr geringen Beschwerden stellen sich aber nie in Zentren vor. Insofern muss man davon ausgehen, dass die MS besser ist als ihr Ruf [10]. Dennoch können die Angaben zur Entwicklung von Beeinträchtigungen als Orientierung angesehen werden.

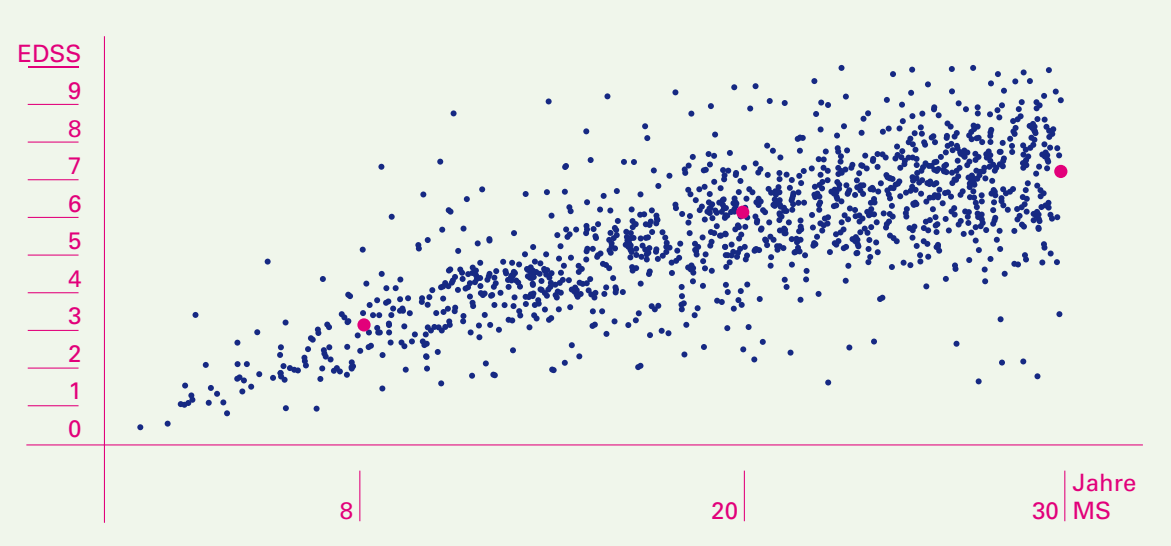


Abb. 1: MS-Verlauf und Beeinträchtigung

Dargestellt ist die Entwicklung der Beeinträchtigung über 30 Jahre.[9] Die gemittelte Beeinträchtigung zu den 3 Zeitpunkten nach der Studie liegt bei den 3 roten Punkten. Die blauen Punkte stehen für Patienten, die teilweise auch ganz andere Beeinträchtigungen entwickelten.

In diesem Kapitel können Sie die Verlaufsform und die Aktivität Ihrer MS bestimmen. Damit können Sie sehr schnell klären, ob für Patienten in Ihrer aktuellen Situation eine Therapiestudie durchgeführt wurde und ob daraus auch ein Behandlungskonzept abgleitet werden kann. Verwenden Sie hierzu das Diagramm auf der vorderen Umschlaginnenseite.
Wenn Sie an keiner Stelle eindeutig in das Diagramm „passen", sollten Sie versuchen, sich dort einzuordnen, wo es am ehesten passt. Mit einer solchen Unklarheit wird dann selbstverständlich auch die Entscheidung für oder gegen eine Therapie schwieriger.

3. WELCHE VERLAUFSFORM HABE ICH UND WIE HOCH IST DIE AKTIVITÄT MEINER MS?

Um eine Therapieentscheidung fällen zu können, ist es wichtig, die jeweilige **Verlaufsform** und **Krankheitsaktivität** zu kennen.[11]

Es ist jedoch keineswegs immer möglich, die Verlaufsform genau zu bestimmen. Auch wissenschaftlich ist nicht gesichert, dass es sich bei den unterschiedlichen Verlaufsformen um verschiedene Erkrankungsprozesse handelt. Insofern ist diese Unterteilung nur als Hilfsmittel zu verstehen. Wenn Sie unsicher sind, treffen evtl. mehrere Kapitel für Sie zu. Auch die Krankheitsaktivität der MS ist schwer zu bestimmen.

Gerade in neueren Studien wurden vor allem Patienten mit sehr aktiven Verläufen behandelt. Nur für solche Patienten gelten demzufolge die Wirksamkeitsdaten der Studien, auch wenn natürlich zum Teil Rückschlüsse auf andere Verlaufsformen möglich sind.

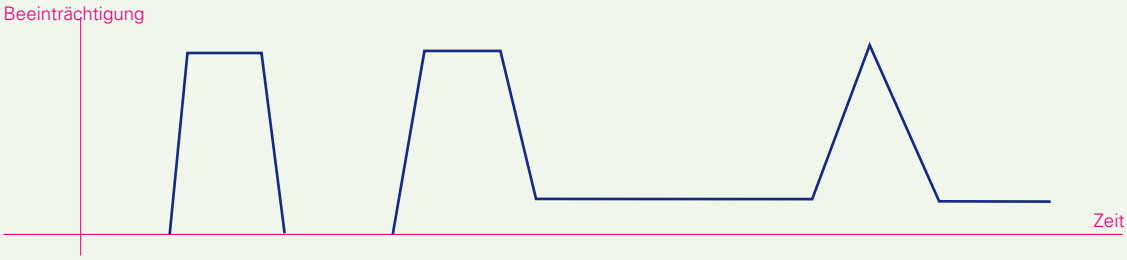
Verlaufsform

Generell lassen sich vier verschiedene Verlaufsformen unterscheiden:

Die „Erstmanifestation" der MS

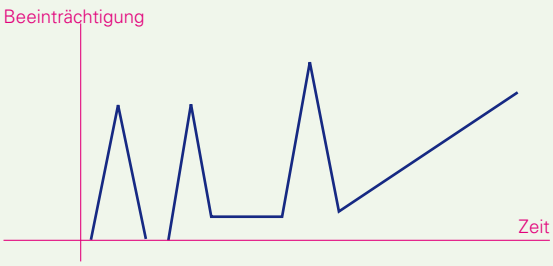
Bislang ist erst ein Schub mit Beschwerden aufgetreten, die sich im Verlauf zumindest besserten oder völlig zurückbildeten.

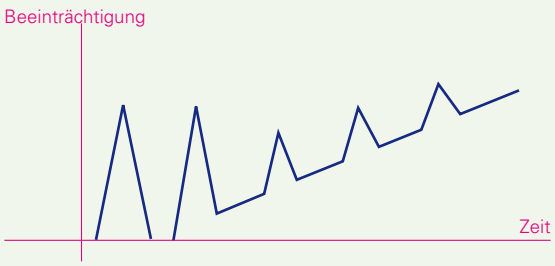
Der „schubförmig-remittierende (SR) Verlauf“



Es treten Beeinträchtigungen auf, die sich über Tage/Wochen entwickeln. Remittierend heißt dabei, dass sich die Beschwerden vollkommen zurückbilden oder zumindest deutlich schwächer werden. 80 von 100 MS-Patienten haben zu Beginn einen SR Verlauf. Im Folgenden wird zur Vereinfachung von schubförmiger MS oder von SRMS gesprochen.

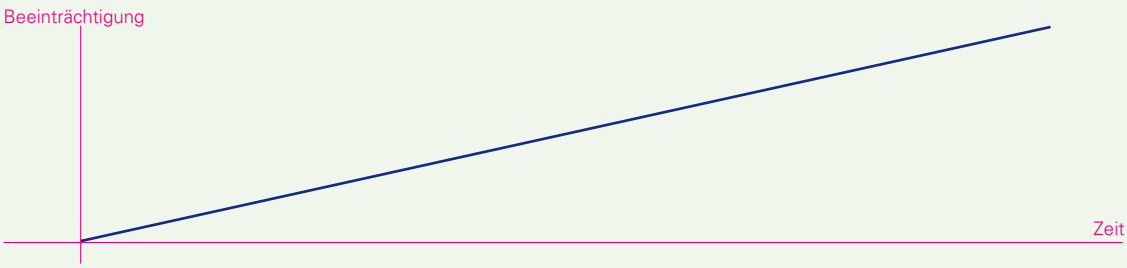
Der „sekundär chronisch-progrediente (SP) Verlauf“





Nach einiger Zeit der schubförmigen MS entwickelt sich häufig eine eher schleichende Zunahme der Beeinträchtigung, evtl. begleitet von zusätzlichen (so genannten aufgelagerten) Schüben. Bei ca. der Hälfte der Patienten mit zunächst schubförmiger MS ist der Verlauf nach 10 Jahren sekundär chronisch progredient. Auch im sekundär chronisch-progredienten Verlauf können noch so genannte „aufgelagerte Schübe“ auftreten (siehe Abb. rechts). Im Folgenden wird zur Vereinfachung bei beiden Formen von SPMS gesprochen.

Der „primär chronisch-progrediente (PP) Verlauf“



Bei diesem Verlauf entwickelt sich von Anfang an eine schleichende Zunahme der Beeinträchtigung, oft beginnend mit einer kaum merklichen Erschwernis beim Gehen. 10 bis 15 von 100 Patienten haben einen primär chronisch-progredienten Verlauf. Im Folgenden wird zur Vereinfachung von PPMS gesprochen.

Mein MS-Verlauf ähnelt am meisten dem _____ **Verlauf.**

Krankheitsaktivität

Um die Krankheitsaktivität abschätzen zu können, gibt es gegenwärtig zwei Möglichkeiten:

Die **Analyse des Auftretens von Beschwerden innerhalb eines bestimmten Zeitraums**, d.h. innerhalb der letzten 1-2 Jahre, ist eine Variante. Hierbei spielen die Anzahl der Schübe bzw. die Zunahme der Beeinträchtigung eine wichtige Rolle.

Für Patienten mit schubförmigem Verlauf:
Wie viele Schübe sind in den letzten 2 Jahren aufgetreten? _____ Schübe

Wie schwer waren diese Schübe?
(Kriterien dafür sind z.B.: Arbeitsunfähigkeit, Krankenhausaufenthalt, persönliche Beurteilung)

☐ Schwer ☐ Mäßig ☐ Leicht ☐ Sehr unterschiedlich

Ist die Beeinträchtigung im letzten Jahr deutlich stärker geworden?
(Gehstrecke reduziert? Alltagsaktivitäten sind nicht mehr möglich?)

☐ Ja, deutlich zugenommen (also deutlich mehr Beschwerden)

☐ Ja, etwas zugenommen (also mehr Beschwerden)

☐ Nein, gleich geblieben

☐ Etwas abgenommen (also weniger Beschwerden)

☐ Deutlich abgenommen (also deutlich weniger Beschwerden)

Eine zweite Methode zur Einschätzung der Krankheitsaktivität ist die **Aktivitätsbeurteilung mit dem Kernspinbild.** Das Kernspinbild *(Glossar)* zeigt in der Regel eine deutlich höhere Krankheitsaktivität als sie von Patienten oder dem Arzt wahrgenommen wird. Stellt man sich die Multiple Sklerose als Eisberg vor, so zeigt das Kernspin sozusagen, was unter Wasser passiert (siehe Abb. 2).

Abb. 2: MS als Eisberg

Deshalb wird dieser Befund bei Therapiestudien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität hinzugezogen. Eine deutliche Zunahme der Anzahl von „weißen Flecken“ (so genannte Entzündungsherde oder kurz "Herde" genannt, *Glossar*) innerhalb der letzten ein bis zwei Jahre und gehäuft nachweisbare Kontrastmittelspeicherungen *(Glossar)* gelten dabei als Ausdruck einer entzündlichen Aktivität.

Eine Zunahme der Zahl an Herden ist aber bislang nur in der Anfangsphase der MS ein Hinweis auf einen baldigen weiteren Schub. Aus der Zunahme lässt sich keinesfalls eine sichere Zunahme der Beeinträchtigung schlussfolgern.

Zeigte das letzte Kernspinbild im Vergleich zu einer Aufnahme vor 1-2 Jahren bei Ihnen eine deutliche Zunahme der Entzündungsherde?

☐ Ja ☐ Nein ☐ Weiß nicht

Wissen Sie, wie viele Entzündungsherde neu aufgetreten sind? Ja, _____ Herde

Zeigte das letzte Kernspin Kontrastmittelanreicherungen?

☐ Ja ☐ _____ Anreicherungen ☐ Nein

Für Patienten mit einer MS-Erstmanifestation:

Da die Anzahl von Entzündungsherden im allerersten Kernspin eventuell eine Bedeutung für den Verlauf hat, spielt diese Zahl für die Entscheidung bezüglich einer Immuntherapie eine Rolle.

Wie viele Entzündungsherde fanden sich in Ihrem ersten Kernspin? _____ Herde

Wenn Sie ihre MS-Verlaufsform und Krankheitsaktivität jetzt eingeordnet haben, können Sie bereits auf der vorderen Umschlaginnenseite abschätzen, welche Therapien für Sie in Frage kommen. Dabei ist allerdings die Frage, wieviele neue Herde oder Kontrastmittelanreicherungen als hohe Aktivität eingeschätzt werden können nicht eindeutig zu klären. Mehr als 10 Herde bei Krankheitsbeginn sowie eine Zunahme um mehr als 3-4 im Verlauf eines Jahres mit mehr als einer Kontrastmittelanreicherung werden generell als "aktiv" bezeichnet.

Allgemein gilt, dass alle Ergebnisse von Studien nur Schätzwerte liefern. Ob diese Effekte in Wirklichkeit so eintreten, kann nicht sicher gesagt werden. Auch bei einem so genannten signifikanten Ergebnis kann der Therapieeffekt in Wahrheit sowohl größer als auch kleiner sein. Insbesondere bei kleinen Studien ist die Gefahr groß, dass die Ergebnisse nur zufällig sind.

4. GRUNDLEGENDES STUDIENWISSEN

Was ist „Evidenz-Basierte Medizin (EBM)“?

Die Methode der Evidenz-basierten Medizin ermöglicht eine objektive und nachvollziehbare Bewertung medizinischer Studien. Bei dem Begriff Evidenz handelt es sich um das eingedeutschte lateinische Wort, das ursprünglich „Deutlichkeit“, „Klarheit“ meint. Im Englischen meint „evidence“ = Beweis. Zur Überprüfung von Therapien und zur Beurteilung von Therapieempfehlungen benötigt man Studien, welche diese Evidenz, also Beweise für die Wirksamkeit und Sicherheit, erbringen.

Was bedeutet „statistisch signifikant“?

Die statistische Auswertung der Studienergebnisse hat ergeben, dass diese mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf Zufall beruhen.

Als eine Vereinbarung wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit, der so genannte P-Wert, von maximal 5% als akzeptabel angenommen (p=0,05). Das Risiko, dass ein bestimmtes Ergebnis doch nur zufällig ist, liegt demnach bei 5%. Je mehr Patienten eingeschlossen werden, desto größer ist die Studie. Größere Studien finden tatsächlich bestehende Unterschiede zwischen zwei Gruppen leichter heraus. Bei größeren Studien ist auch die Möglichkeit größer, kleine Therapiewirkungen nachzuweisen und so ein „signifikantes“ Ergebnis festzustellen. Mit der Größe der Studie sinkt auch das Risiko, einen vorhandenen Unterschied zu übersehen. Diese Wahrscheinlichkeit wird als „Power“ bezeichnet.

Je kleiner eine Studie, desto größer ist das Risiko, nur zufällig ein signifikantes Ergebnis zu erhalten oder aber einen tatsächlich vorhandenen Effekt zu übersehen.

Was ist ein „RCT“?

Diese Abkürzung steht für „randomized controlled trial“, also **„randomisiert kontrollierte Studie“. Kontrolliert** bedeutet hier, dass zusätzlich zu der Gruppe, die das Studienmedikament erhält, eine vergleichbare „Kontrollgruppe“ ein anderes Medikament – oft ein Scheinmedikament, also **„Plazebo“** – bekommt. Eine **randomisierte** Studie ist eine Untersuchung, bei der die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip einer behandelten Gruppe (Experimentalgruppe) oder einer nicht behandelten Gruppe (Kontrollgruppe oder Plazebogruppe) zugeordnet werden. Dadurch werden zwei vergleichbare Gruppen gebildet, die sich nur durch die Behandlung (z.B. Medikament) unterscheiden. Randomisiert-kontrollierte Studien sind für den Nachweis der Wirksamkeit einer Behandlung unerlässlich.

Wichtig ist darüber hinaus, dass diese Studie möglichst **doppelblind** durchgeführt wird. Das heißt, dass sowohl Ärzte als auch Patienten nicht wissen, wer das wirksame Medikament erhält und wer das Plazebo. Oft werden derartige Studien auch als **prospektiv** bezeichnet. Das heißt, man plant erst die Studie und behandelt dann Patienten und erhebt Daten. Im Gegensatz dazu untersucht eine retrospektive Studie Patienten, die schon behandelt wurden.

Studien

Bei Medikamentenstudien unterscheidet man vier Phasen:

In der **Phase-1 Studie** werden vor allem Daten zur Verträglichkeit, also zu Nebenwirkungen bei Gesunden, aber auch schon bei einigen Betroffenen gesammelt.

In einer **Phase-2 Studie** oder **Pilotstudie** werden bei Patienten Daten zur Verträglichkeit und erste Informationen zur Wirksamkeit gesammelt. Hierbei ist bereits immer eine Kontrollgruppe eingeschlossen.

In der **Phase-3 Studie** werden RCTs durchgeführt. Oft sind dies die Studien, die als Basis

für eine Zulassung dienen.

In **Phase-4 Studien** werden im Rahmen der alltäglichen Anwendung des Medikaments vor allem Medikamentennebenwirkungen dokumentiert. Diese Studien werden oft auch Anwendungsbeobachtungen genannt.

Was ist eine Übersichtsarbeit („Metaanalyse“)?

Eine Metaanalyse fasst die Ergebnisse mehrerer Studien mit mathematisch-statistischen Methoden zusammen. Hierbei sollte es sich idealerweise um vergleichbare Studien handeln.

Was sind Einschlusskriterien?

Einschlusskriterien bezeichnen die Kennzeichen, die ein Patient besitzen muss, um an einer bestimmten Studie teilnehmen zu können, z.B. einen bestimmten Beeinträchtigungsgrad. Aussagen zur Wirksamkeit eines Medikaments können nur auf die jeweils einbezogenen Patienten gemacht werden. Insofern ist es von großer Bedeutung, in der Planung einer Studie die Eigenschaften der Teilnehmer festzulegen, die aufgenommen werden sollen. Dabei ist die Frage leitend: Für welche Gruppe von Patienten soll die Gruppe der Studienteilnehmer repräsentativ sein? Nur für solche Patienten hat dann ein Studienergebnis auch eine Gültigkeit.

Was ist ein „Endpunkt“?

Der Endpunkt bezeichnet das Studienziel bzw. das Kriterium, auf welches die Therapie untersucht werden soll, z.B. das Fortschreiten einer Beeinträchtigung aufzuhalten.

Oft definieren Studien mehrere Endpunkte. Man spricht dann beim Hauptendpunkt vom „primären Endpunkt“, bei allen weiteren von „sekundären Endpunkten“. Für einen Wirksamkeitsnachweis wird immer ein Effekt auf den primären Endpunkt erwartet. Oft werden bei Studien ohne überzeugendes Ergebnis im primären Endpunkt die Ergebnisse der sekundären Endpunkte betont, die einen Effekt zeigten. Dies darf nur mit Vorbehalt positiv bewertet werden. Beachtet werden muss, dass mit der zunehmenden Anzahl an Berechnungen das Risiko steigt, zufällig ein signifikantes Ergebnis zu finden.

Analyse von Teilgruppen

Nach Studienabschluss finden oft so genannte **„Subgruppenanalysen“** statt. Das heißt, es werden Patientengruppen herausgefiltert, bei denen sich doch ein Effekt einer bestimmten Therapie zeigen lässt. Auch das ist problematisch, da das Risiko steigt, nur zufällig signifikante Ergebnisse zu finden.

Was ist eine „Intention-to-treat-Analyse“?

Ein Studienergebnis kann durch die Auswahl der untersuchten Patienten erheblich verfälscht werden, vor allem durch Patienten, die vorzeitig eine Studie abgebrochen haben.
Zur Auswertung wird heutzutage deshalb eine so genannte „Intention-to-treat“ (ITT) Analyse gefordert. Studienteilnehmer, die eine Behandlung abbrechen, werden später mit in die Bewertung einbezogen, als ob sie die Therapie bis zum Schluss durchgehalten hätten. Mit diesem Vorgehen, dass man auch als konservativ bezeichnen könnte, will man sicherstellen, dass Therapieeffekte nicht überschätzt werden.

Klinische Relevanz

Ein signifikantes Studienergebnis heißt nicht, dass es deshalb auch bedeutsam oder „klinisch relevant“ für den Patienten sein muss.
Zum Beispiel kann der Nutzen einer Therapie sehr klein sein oder nur auf einen nicht bedeutsamen Endpunkt bezogen sein.

Schwerwiegende Ereignisse

Als schwerwiegende Ereignisse werden alle besonderen Vorkommnisse verstanden, die den Teilnehmern während der Zeit der Studie widerfahren. Oft ist zu Beginn einer Studie nicht klar, ob ein direkter Zusammenhang dieses Ereignisses mit der Einnahme des Studienmedikaments besteht. Ein Raubüberfall mit Verletzung zum Beispiel wäre ein solches Ereignis, hat aber meist nichts mit dem Studienmedikament zu tun; ein Herzinfarkt könnte allerdings schon mit einem Medikament zusammenhängen. Deshalb versucht man von vornherein alle Ereignisse zu erfassen, um dann später mögliche Zusammenhänge zu klären.

Der langjährige Verlauf der MS, bei dem je nach Patient ganz unterschiedliche Beschwerden im Vordergrund stehen, macht es schwer, die Wirkungen von Therapien überzeugend nachzuweisen. Es gibt bis heute kein einfaches, solides Beurteilungsinstrument, mit dem man die Beeinträchtigungen der MS über lange Zeit genau erfassen kann.

5. ALLGEMEINE SCHWÄCHEN VON MS-STUDIEN

Schwäche 1: Bedeutung der Schubrate

Endpunkt *(Glossar)* vieler Studien ist eine Senkung der Schubrate, also der Anzahl von Schüben pro Jahr. Es ist jedoch umstritten, ob die Anzahl der Schübe wirklich eine Bedeutung für den weiteren Verlauf der MS hat.[12]

In dieser Broschüre wird vor allem die Anzahl von Patienten dargestellt, die gar keinen Schub mehr erleiden. Dadurch wird der Effekt auf das Verhindern von Schüben ein bisschen unterschätzt, denn die Patienten, die nur weniger Schübe haben, werden nicht als erfolgreich behandelt verzeichnet.

Schwäche 2: Messung der Beeinträchtigung

MS-Patienten haben oft sehr unterschiedliche Beeinträchtigungen. Die Beeinträchtigung der Patienten wird mit einer neurologischen Skala gemessen, der „Expanded-Disability-Status-Scale“ (EDSS) nach Kurtzke,[13] auf Deutsch „Erweiterte Beeinträchtigungsskala“. Die Einordnung in dieser Skala erfolgt durch eine neurologische Untersuchung. Dabei stellt diese die Beeinträchtigung des Gehens sehr in den Vordergrund.

Es war vom Konzept vieler Studien her darüber hinaus kaum möglich, einen Effekt auf die Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS nachzuweisen. Dazu wäre eine längere Studiendauer oder eine Patientengruppe mit höherer Krankheitsaktivität notwendig gewesen.

Die EDSS-Skala

Die EDSS (siehe Abb. 3) geht von 0 = „keine Beschwerden“ in Schritten von 0,5 bis hin zu 10 = „Tod durch MS“. Natürlich kann man die vielen sehr unterschiedlichen Arten von MS-typischen Beeinträchtigungen nicht wirklich mit einer einzigen Skala darstellen. Anders ausgedrückt: Es ist sehr schwierig, einen Betroffenen mit seinen ganz persönlichen Beeinträchtigungen einzuordnen oder mit anderen Betroffenen bezüglich des Schweregrades zu vergleichen. Um es doch zu versuchen, misst die Skala auf unterschiedlichen Abschnitten unterschiedliche Beeinträchtigungen. Von „0“ bis „3,5“ wird der Wert im Rahmen einer neurologischen Untersuchung bestimmt. Von „4“ bis „7“ beruht der Wert auf der maximalen Gehstrecke. Bei den Werten über „7“ entscheidet das Ausmaß der Pflegebedürftigkeit. Damit sind die Abstände zwischen den Zahlenwerten je nach Bereich der Skala sehr unterschiedlich. So ist z.B. der Sprung von 6,0 bis 6,5 viel größer als von 1 auf 1,5.

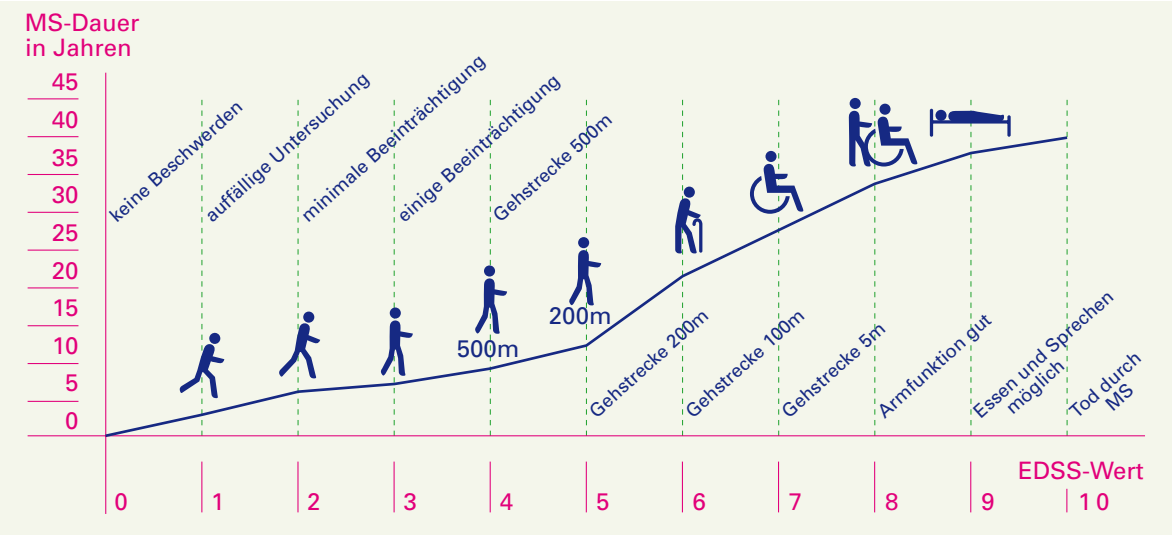


Abb. 3: Die EDSS-Skala

Ein Problem der Skala ist, dass z.B. zwei Betroffene mit dem Wert „5“ auf der EDSS-Skala sehr unterschiedlich stark beeinträchtigt sein können, weil „5“ nur etwas über das Gangbild aussagt. Zwischen verschiedenen Untersuchern, die den gleichen Patienten untersuchen, treten zudem regelmäßig Unterschiede von 0,5-1 Skalenpunkten auf. Aus der Patientenperspektive ist dabei evtl. gar kein Unterschied zu bemerken.
Bei den MS-Studien wird generell eine Verschlechterung um einen Punkt der Skala als Progression, also als Zunahme der Beeinträchtigung angesehen. Eine solche Progression sollte durch eine zweite Untersuchung nach 3-6 Monaten bestätigt werden, um nicht aus Versehen schubbedingte Verschlechterungen zu erfassen. Häufig ist aber selbst das nur begrenzt aussagekräftig, denn es kann sein, dass sich auch 6 Monate nach Schubbeginn Beschwerden noch bessern. Der Patient hat in einem solchen Fall also keine Progression seiner Erkrankung, sondern lediglich einen lang andauernden Schub.

Schwäche 3: Wirkungen auf das Kernspinbild

Vor allem aufgrund der deutlichen Effekte der Interferontherapie auf Veränderungen im Kernspin werden die Interferone als Therapien anerkannt und von den Krankenkassen getragen. Aus Veränderungen im Kernspinbild lässt sich jedoch nur sehr begrenzt auf das Ausmaß einer aktuellen oder möglicherweise noch kommenden Beeinträchtigung schließen.

Am größten ist die Aussagekraft von Veränderungen für den weiteren Verlauf bei Bildern, die zu Beginn der Erkrankung gemacht wurden.[16] Hier besteht ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Entzündungsherde im so genannten T2-gewichteten Kernspinbild *(Glossar)* und der Entwicklung weiterer Schübe sowie einer zunehmenden Beeinträchtigung. Untersuchungen mit anderen Medikamenten haben jedoch auch signalisiert, dass trotz stabilem Kernspinbefund die Beeinträchtigung zunehmen kann.[17] Kürzlich wurde darüber hinaus gezeigt, dass die Wirkungen einer Interferontherapie auf die Beeinträchtigung nur zum Teil parallel zu den Effekten im Kernspin zu beweisen sind.[18] Das heißt, es gibt Patienten, denen es trotz schlechterem Kernspinbefund besser geht und umgekehrt.

Neue Kernspintechniken werden evtl. helfen, mehr Klarheit zu bringen.

Abb. 4: **Scheinbare und wirkliche Zunahme der Beeinträchtigung**

Die Kurve zeigt den Verlauf der MS-Beeinträchtigungen über 6 Untersuchungszeitpunkte. Blau ist dabei die aktuelle Beeinträchtigung. Hier lassen sich 3 Schübe abgrenzen. Grün hinterlegt ist die bleibende Beeinträchtigung. Wenn man nicht weiß, wie der weitere zeitliche Verlauf ist, kann man eine Zunahme der Beeinträchtigung im Schub fälschlicherweise als bleibende Beeinträchtigung bewerten. Deshalb ist es wichtig, in Studien nur Zunahmen der Beeinträchtigung, die sich bei einer zweiten Untersuchung bestätigen lassen, als sichere Progression zu bewerten.

Seit 1999 ist der **Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)** als objektive, möglicherweise bessere Methode zur Messung der Beeinträchtigung bei MS eingesetzt worden.[14] Er misst drei verschiedene Dimensionen der Beeinträchtigung:

- Das Gehen: mit der Gehzeit in Sekunden für acht Meter (Time-To-Walk-8-Meters, T8)
- Die Feinmotorik der Hände: mit dem Nine-Hole-Peg-Test (9HPT), bei dem auf Zeit neun Stifte in ein Holzbrett gesteckt werden müssen.
- Geistige Funktionen: mit dem Paced-Auditory-Serial-Addition-Test (PASAT), bei dem vorgesprochene Zahlen addiert werden müssen.

Das Problem des MSFC ist, dass die Bedeutung von Veränderungen der Zahlenwerte, also die klinische Relevanz (*Glossar*), für den Patienten nicht klar ist. Eine neuere Untersuchung[15] hat gezeigt, dass eine Änderung um ca. 20% von den meisten Patienten - zumindest aufs Gehvermögen und die Handfunktion bezogen - wahrgenommen wird. Bei den geistigen Funktionen konnte dies nicht so gezeigt werden.

Schwäche 4: Dauer der Studien

Die MS-Therapiestudien wurden über ein bis maximal drei Jahre durchgeführt. Dies ist für eine Krankheit, die 30 Jahre oder länger andauert, eine relativ kurze Zeit. Ob die Beeinträchtigung unter einer Langzeittherapie zunimmt oder geringer wird, ist unklar.

Bei einer fehlgeschlagenen Studie zum Sulfasalazin (siehe Seite 92)[19] bestand beispielsweise nach zwei Jahren eine Wirksamkeit, welche nach drei Jahren aber nicht mehr nachzuweisen war. Hier zeigt sich ein Schlüsselproblem bei der Beurteilung fast aller MS-Therapiestudien. Ein Wirkungsnachweis nach 2 Jahren Therapiestudie kann z.B. 15 Jahre später im Krankheitsverlauf verschwinden.

Das heißt: Die Evidenz für einzelne Therapien entspricht ungefähr einer Nasenlänge Vorsprung eines Fünftausendmeterläufers nach der ersten Runde.

Schwäche 5: Studienqualität

Wenn Teilnehmer aus einer laufenden Studie aus irgendwelchen Gründen die Studie abbrechen, fehlen Daten und die Ergebnisse können verzerrt sein. Beispielsweise wäre es denkbar, dass man die Daten von Patienten, die aufgrund einer deutlichen Verschlechterung ihrer Beschwerden vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, in der Gesamtauswertung unberücksichtigt lässt. Dies führt dazu, dass die positive Wirkung eines Medikaments überbetont wird. Je höher die Zahl der Aussteiger, desto geringer also die Aussagekraft der Studie. Dies wurde zum Beispiel in einer systematischen Übersicht oder Metaanalyse *(Glossar)* durchgespielt.[7] Wenn man allen Patienten, die nicht über die volle Zeit untersucht werden konnten, eine Zunahme der Beeinträchtigung unterstellt, wären z.B. die positiven Effekte der Interferontherapie auf die Beeinträchtigungen nicht mehr nachweisbar.

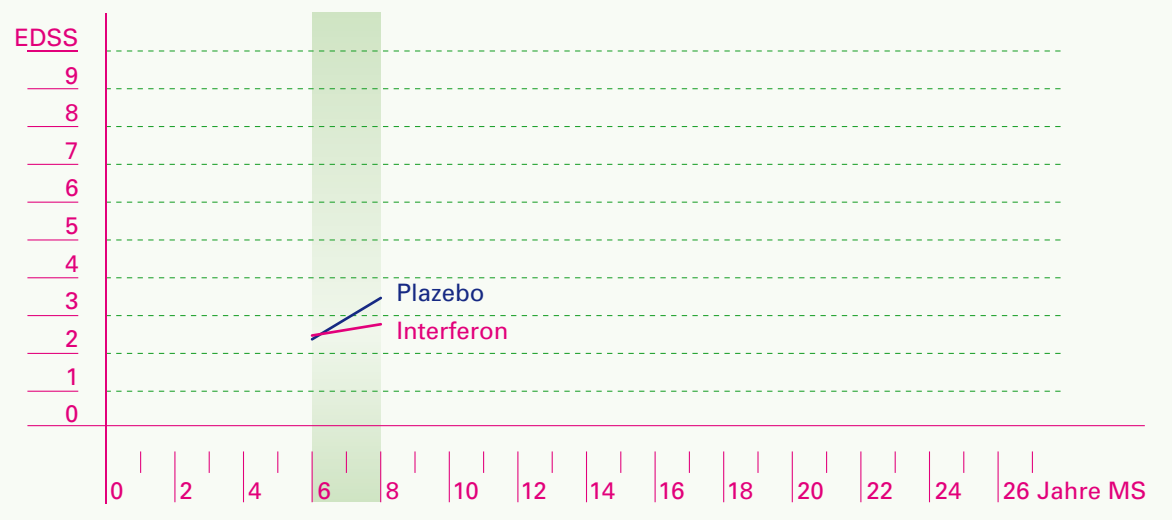


Abb. 5: Dauer der MS-Studie im Verhältnis zur Gesamtdauer der Krankheit. Deutlich wird, dass die Studien nur eine sehr begrenzte Zeit des MS-Krankheitsverlaufs abdecken.

Beispielhaft sind die Ergebnisse einer Interferonstudie[20] (in Abb. 5 dargestellt). Bei Eintritt in die Studie hatten die Patienten durchschnittlich schon einen Krankheitsverlauf von 6 Jahren. Nach 2 Jahren Studienlaufzeit zeigt sich im EDSS ein kleiner Vorteil zugunsten des Medikaments.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass aufgrund der typischen, leicht erkennbaren Nebenwirkungen des Interferons die Verblindung *(Glossar)* nicht sicher gegeben ist. Dies kann zur Verfälschung der Ergebnisse führen. Durch den Glauben, das richtige Medikament oder ein Scheinmedikament zu bekommen, kann schon ein Effekt auftreten („Der Glaube allein kann Berge versetzen!“).

Welche Medikamente gibt es?

Interferone (Avonex®, Betaferon®, Rebif®), Copaxone®, Tysabri®, Azathioprin (Imurek®) und Mitoxantron (Ralenova®) sind die in Deutschland zur MS-Therapie zugelassenen Medikamente. Des Weiteren werden in dieser Broschüre nicht-zugelassene Medikamente beschrieben, die sich in Zulassungsstudien befinden oder in einem noch früheren Stadium der Entwicklung sind.

6. MEDIKAMENTE GEGEN MULTIPLE SKLEROSE

In dieser Broschüre sollen die Medikamente zur MS-Therapie vorgestellt werden. Wir werden alle Medikamente beschreiben, für deren Einsatz es gewisse wissenschaftliche Belege gibt. Weiterhin werden Medikamente diskutiert, die regelmäßig eingesetzt oder empfohlen werden, für die jedoch kein wissenschaftlicher Nachweis vorliegt.

Die Kosten für ein „zugelassenes“ Medikament werden von den Krankenkassen übernommen, wenn es bei Patienten eingesetzt wird, bei denen es geeignet ist. Damit haben Patienten auch ein Recht auf diese Behandlung. Wenn ein Medikament keine offizielle Zulassung in Deutschland besitzt, kann es aber trotzdem wirksam sein. Es ist zum Beispiel möglich, dass es keine ausreichenden Studien gibt.

Zugelassene Medikamente

Es gibt fünf Medikamentengruppen, die zur Behandlung der MS zugelassen sind. Möglicherweise kennen Sie weitere Medikamente zur MS-Therapie. Diese dienen wahrscheinlich nicht der Behandlung der MS an sich, sondern der Behandlung von Beschwerden, die mit der Krankheit einhergehen (z.B. Schmerzmittel).

Die zugelassenen Medikamente sind:

Interferone
Copaxone®
Tysabri®
Azathioprin
Mitoxantron

Nicht-zugelassene Medikamente

Im Rahmen von so genannten Heilversuchen *(Glossar)* können auch nicht-zugelassene Medikamente verordnet werden. Sie werden im Einzelfall vom Arzt ausgewählt. Allerdings wird neuerdings die Kostenübernahme von den Krankenkassen oft in Frage gestellt. So ist z.B. auch das Kortison nicht extra zur Behandlung von Schüben der MS zugelassen und müsste streng genommen auch nicht von den Krankenkassen bezahlt werden.

Nicht zugelassen sind:

Fingolimod
Leflunomid
Laquinimod
Cladribin
Fumarat
Rituximab
Daclizumab
Kortison
Immunglobuline
Methotrexat
Cyclophosphamid
Cyclosporin A
Linolensäure

Beschreibung der Medikamente

Interferone sind körpereigene Substanzen zur Grippeabwehr. Sie werden gentechnisch hergestellt. Copaxone® ist ein Eiweiß, das dem Myelin der Nerven ähnelt und durch eine Art Impfung wirkt. Azathioprin, Cylosporin A, Methotrexat und Mitoxantron stören den Stoffwechsel der Erbsubstanz (DNS) und hemmen so die Aktivität von Entzündungszellen. Fingolimod, Laquinimod, Terflunomid und Fumarat sind Medikamente, die auf sehr unterschiedliche Weise das Immunsystem dämpfen.
Cyclophosphamid und Cladribin hemmen den Stoffwechsel von Immunzellen. Immunglobuline sind Antikörper aus Blutkonserven. Natalizumab (Tysabri®), Rituximab, Daclizumab und Alemtuzumab sind so genannte monoklonale Antikörper, die gentechnisch hergestellt gegen bestimmte Oberflächenstrukturen von Immunzellen gerichtet sind. Sie wirken antientzündlich. Kortison ist ein körpereigenes Hormon, das in hoher Dosierung Entzündungsreaktionen hemmt.
Im Folgenden werden die genannten Medikamente genauer beschrieben. Außerdem finden Sie Informationen darüber, bei welchem Verlauf der MS welches Medikament eingesetzt wird.

Was sind Interferone?

Interferone sind körpereigene Virusabwehrsubstanzen. Mittlerweile können sie auch gentechnologisch hergestellt werden. Man unterscheidet drei verschiedene Klassen: Alpha-, Beta- und Gamma-Interferone. Alle drei Substanzen wurden auf ihre Wirksamkeit geprüft:

Alpha-Interferone: Zwei Vorstudien *(Glossar)* zeigten eine leichte Verminderung der Schubrate, bewirken aber einen häufigeren Übergang in die chronische MS.
Gamma-Interferone: Eine Vorstudie wies auf eine Zunahme der Krankheitsaktivität hin, so dass die Studie abgebrochen werden musste. Daraus wurde geschlossen, dass Gamma-Interferone eine MS eher verschlechtern.
Beta-Interferone (oder auch ß-Interferone): Diese wurden erstmals 1979 bei MS eingesetzt und haben eine erwiesene Wirksamkeit. Man unterscheidet zwei verschiedene Typen:

- Die 1A Beta-Interferone (oder auch Interferon-ß1A) entsprechen in ihrer Struktur vollständig der körpereigenen Substanz.
- Die 1B Beta-Interferone (oder auch Interferon-ß1B) unterscheiden sich geringfügig von der körpereigenen Substanz.

Inzwischen sind drei Beta-Interferone zugelassen, zwei 1A-Betainterferone und ein 1B-Betainterferon:
Betaferon® von Bayer-Vital Schering
Avonex® von Biogen-Idec
Rebif® von Serono.

Avonex® und Rebif® ähneln am meisten dem menschlichen Interferon-Beta, Betaferon® hat eine chemisch etwas andere Struktur. Die Interferone unterscheiden sich darüber hinaus in der Dosierung und darin, ob sie in den Muskel *(intramuskulär = i.m.)* oder unter die Haut *(subkutan = s.c.)* gespritzt werden (Siehe auch Tab. 3, Seite 53).

Was ist Copaxone®?

Copaxone® – oder auch Glatiramerazetat – ähnelt in seiner Zusammensetzung dem Myelin (*Glossar*), der Isolierschicht der Nervenfasern.

Copaxone® wurde als Gemisch aus vier Eiweißstoffen, so genannten Aminosäuren *(Glossar)*, erstmals in den 60er Jahren hergestellt. Dabei setzt sich der Anfangsteil des Namens „Glatiramerazetat" aus den Anfangsbuchstaben der vier Aminosäuren zusammen: Glutamin, Lysin, Alanin und Tyrosin.

Bei den Untersuchungen mit Copaxone® stellte sich heraus, dass es vor MS schützt. In den Folgejahren war die industrielle Herstellung großer Mengen Copaxone® für Studien ein Hauptproblem. Zwar kann man das Mengenverhältnis der Eiweißbaustoffe bei der Herstellung festlegen, aber der Prozess der Verknüpfung zu langen Ketten (so genannte Polymere) lässt sich nur begrenzt steuern. Deshalb muss auch jede neu produzierte Portion des Medikaments (auch Charge genannt) im Tierversuch erneut auf seine Wirksamkeit überprüft werden.

Was ist Tysabri® (Natalizumab)?

Tysabri® ist ein biotechnologisch hergestellter Antikörper. Dieser bindet sich an ein so genanntes Integrin auf weißen Blutkörperchen. Damit wird der Durchtritt dieser Entzündungszellen aus den Blutgefäßen ins Gewebe verhindert.

Was ist Azathioprin?

Azathioprin ist eine entzündungshemmende Substanz. Es ist in Tablettenform unter den Namen Imurek®, Zytrim®, Azamedac®, Azathioprin ratiopharm® und Azafalk® zugelassen. Die Substanz wird vor allem bei rheumatischen

Erkrankungen eingesetzt. Azathioprin wurde auch in der Krebstherapie und seit den 70er Jahren in der MS-Therapie in Deutschland eingesetzt.

Was ist Mitoxantron?

Mitoxantron ist ein Chemotherapeutikum, das seit 1984 in Deutschland zur Krebstherapie eingesetzt wird. Es ist unter dem Namen Ralenova® zur MS-Therapie zugelassen.

Was ist Kortison?

Kortison ist ein körpereigenes Hormon mit zahlreichen Wirkungen. Bei der MS steht wahrscheinlich die entzündungshemmende Wirkung im Vordergrund. Daher wird Kortison hauptsächlich im akuten Schub eingesetzt.

Was sind Immunglobuline?

Immunglobuline (IG) sind Antikörper (*Glossar*). Im menschlichen Körper gibt es vier Gruppen (A, G, M und E). Beim Gesunden besteht ihre Hauptaufgabe in der Abwehr von Viren und Bakterien. Immunglobuline können nur aus Blutspenden gewonnen werden.

Durch Filtern von Blut kann man diese Antikörper sammeln. Aus diesem Filtrat kann man ein flüssiges Medikament mit einer hohen Antikörperkonzentration herstellen. Dazu müssen die Antikörper gereinigt und die Untergruppen herausgefiltert werden. Die therapeutisch eingesetzten IG stammen überwiegend aus der Klasse G. Die IG werden über die Vene (intravenös = i. v.) verabreicht. Darum wird die Therapie auch als IVIG abgekürzt.

Was sind Rituximab und Daclizumab?

Wie auch das Natalizumab sind die meisten Substanzen, die auf …-ab enden Antikörper *(AB = engl. antibodies)*. Rituximab ist gegen so genannte B-Lymphozyten *(Glossar)* gerichtet und soll vor allem die krankhafte Antikörperbildung bei Unterformen der MS beeinflussen. Daclizumab richtet sich gegen ein wichtiges Aktivierungsmolekül auf T-Lymphozyten *(Glossar)*, den so genannten Interleukin-2 Rezeptor

Was ist Fingolimod?

Fingolimod ist die chemische Abwandlung einer Substanz aus Pilzen, die in der chinesischen Medizin verwandt wurde. Es blockiert ein Oberflächenmolekül, einen Rezeptor auf verschieden Geweben. Dadurch kommt es vor allem zu einer Auswanderungshemmung von weißen Blutzellen aus Lymphknoten und damit einer Hemmung des Immunsystems.

Was ist Teriflunomid?

Teriflunomid hemmt das Immunsystem durch die Blockade der Bildung bestimmer Eiweiße und hemmt dadurch alle Zellen im Körper, die sich schnell teilen

Was ist Laquinimod?

Laquinimod ist eine Weiterentwicklung von Linomide, das in früheren MS-Therapiestudien zwar Wirkungen gezeigt hatte, aber auch Nebenwirkungen an Herz und Lunge, so dass es nicht weiter entwickelt wurde. Es wirkt auf das Immunsystem ohne dass die Effekte bislang klar verstanden sind.

Was ist Fumarat?

Fumarat ist eine antientzündliche Substanz, die den Stoffwechsel von Immunzellen beeinflusst und seit längerem bei Schuppenflechte als Tablette eingesetzt wird.

Was ist Cyclophosphamid?

Cyclophosphamid (z.B. Endoxan®) gehört zu der Gruppe der so genannten Alkylantien. Sie verändern die Erbsubstanz der Zellen (so genannte DNA). Die Zellen können sich dann nicht mehr teilen. Cyclophosphamid bewirkt somit auch eine Hemmung des Immunsystems.

Was ist Methotrexat (MTX)?

Methotrexat ist eine entzündungshemmende Substanz. Es blockiert die Bildung von Eiweißen und von Bestandteilen der DNA.

Was ist Cladribin?

Cladribin ist eine Substanz, die in die Erbsubstanz der Zellen eingebaut wird und hier eine Hemmung des Immunsystems bewirkt.

Was ist Cyclosporin A?

Cyclosporin (Sandimmun®) ist eine entzündungshemmende Substanz, die von Pilzen produziert wird.

Was ist Linolensäure?

Linolensäure ist eine Fettsäure, aus der im Körper entzündungshemmende Substanzen aufgebaut werden. Sie wirkt hauptsächlich entzündungshemmend. Keinen therapeutischen Effekt hat hingegen die so genannte Linolsäure.

Wann und bei wem kommen die Medikamente zum Einsatz?

(Siehe Tab. 1, Umschlaginnenseite)

Interferone sind zur Behandlung ab der Erstmanifestation (Glossar) zugelassen. Interferone und Copaxone® sind bei schubförmiger MS mit hoher Schubaktivität und nur mäßiger Beeinträchtigung zugelassen.
Eine Sonderzulassung besteht für Betaferon® bei sekundär-chronischer MS und für Avonex, Betaferon und Rebif bei Erstmanifestation.
Tysabri® ist bei sehr aktiver schubförmiger MS und bei anhaltender Schubaktivität unter Interferon- oder Copaxone®-Therapie zugelassen.
Azathioprin ist dann zur MS-Therapie zugelassen, wenn Interferone oder Copaxone® nicht eingesetzt werden können.
Mitoxantron hat eine Zulassung für schubförmige MS sowie bei sekundär chronischer MS jeweils unter der Voraussetzung einer deutlichen Beeinträchtigungszunahme.
Die nicht-zugelassenen Medikamente werden vor allem bei Patienten eingesetzt, bei denen die zugelassenen nicht wirken oder aus bestimmten Gründen nicht anwendbar sind.

Medikamente werden nur zugelassen, wenn die Wirksamkeit durch Studien nachgewiesen wurde (siehe auch Kap. 4). Nicht alle bisher untersuchten Medikamente haben sich bei allen MS-Verlaufsformen als wirksam erwiesen. Anderseits wurden nicht alle Medikamente bei allen Verlaufsformen untersucht. Auf Seite 2 wurde gezeigt, welche Medikamente bei welcher Verlaufsform zugelassen sind.

Im Folgenden wird der Anwendungsbereich der Medikamente näher beschrieben (siehe auch Umschlaginnenseite).

Bei wem kommt eine Behandlung mit Interferonen infrage?

Die Interferone sind zur Behandlung der Erstmanifestation der MS sowie der schubförmigen MS mit vielen Schüben (mindestens zwei Schübe in zwei Jahren) zugelassen. Patienten müssen zwischen 18 und 50 Jahre alt sein und gehen können. Sollten Sie diese Kriterien erfüllen, haben Sie ein Recht auf diese Therapie. Betaferon ist zusätzlich zur Therapie der sekundär-chronischen MS zugelassen, wenn noch Schübe auftreten. Alle Interferonbehandlungen, die nicht diesen Zulassungskriterien entsprechen, sind Heilversuche *(Glossar)*.

Bei wem kommt eine Behandlung mit Copaxone® infrage?

Copaxone® ist zur Behandlung der schubförmigen MS mit vielen Schüben (mindestens zwei Schübe in zwei Jahren) zugelassen. Patienten müssen gehfähig und zwischen 18 und 50 Jahre alt sein. Jeder Patient, der diese Kriterien erfüllt, hat ein Recht auf die Therapie. Alle anderen Copaxone®-Behandlungen, die nicht diesen Kriterien entsprechen, sind Heilversuche *(Glossar)*.

Bei wem kommt eine Behandlung mit Azathioprin infrage?

Azathioprin wurde im Jahr 2000 nachträglich zur Therapie der MS zugelassen. Es darf laut Zulassungstext eingesetzt werden, „wenn eine immunprophylaktische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde“. Klarere Empfehlungen für den Einsatz gibt es nicht. Eingesetzt werden soll es vor allem, wenn die zugelassenen Medikamente Beta-Interferone und Copaxone® nicht gegeben werden können. Andere Gründe sind die Ablehnung von Spritzen („Spritzenangst“) oder ein nicht zufriedenstellender Effekt der Interferone.

Bei wem kommt eine Behandlung mit Tysabri® in Frage?

Tysabri® wurde 2006 zugelassen. Da das Risiko seltener schwerer Nebenwirkungen nicht absehbar war, hat man seine Anwendung auf sehr aktive Krankheitsverläufe beschränkt. Zum einen kann das Medikament Patienten gegeben werden, die unter Interferonen oder Copaxone® weiter Schübe haben. Zum anderen können auch Patienten ohne Interferonvorbehandlung bei mehr als 2 Schüben im letzten Jahr oder zunehmender Beeinträchtigung Tysabri® erhalten. In allen Fällen sollte zusätzlich eine Zunahme der Herde *(Glossar)* im Kernspin oder der Nachweis von Kontrastmittelanreicherungen bestehen.

Bei wem kommt eine Behandlung mit Mitoxantron infrage?

Zugelassen ist Mitoxantron (kurz: Mitox genannt) für sekundär chronische MS oder schubförmig-progrediente MS, sofern der Patient gehfähig ist (EDSS < 6,0).

Allerdings erfolgte die Zulassung mit der Auflage, bald eine weitere kontrollierte Studie zur Bestätigung der ersten Studienergebnisse durchzuführen. Empfohlen wird Mitox im Rahmen der so genannten „Eskalationstherapie" *(Glossar)*, wenn ein anderes Medikament nicht erfolgreich war. Diese von der MSTKG *(Glossar)* und der Zulassungsbehörde ausgegebene Richtlinie ist bislang durch keine Studie gesichert. Neue Studien liegen nicht vor.

Bei wem kommt eine Behandlung mit Kortison infrage?

Abgesehen von der Therapie des akuten Schubs (s.o.) gibt es den Ansatz einer regelmäßigen Stoßtherapie mit Kortison bei schubförmiger, aber auch chronischer MS.

Bei wem kommt eine Behandlung mit Immunglobulinen infrage?

Immunglobuline sind nicht zur MS-Therapie zugelassen. In Ausnahmefällen erfolgt die Kostenübernahme durch die Krankenkassen, wenn:

- andere Medikamente keinen Effekt haben oder
- Gründe gegen die Selbstinjektion vorliegen (Spritzenangst) oder
- Immunmodulatoren ausgeprägte Nebenwirkungen gezeigt hatten oder
- ein Schwangerschaftswunsch besteht.

Ein Rechtsanspruch auf die Behandlung besteht in diesen Fällen jedoch nicht.

Bei wem kommt eine Behandlung mit Cyclophosphamid infrage?

Cyclophosphamid ist nicht ausdrücklich zur Therapie der MS zugelassen. Die MSTKG sieht eine Cyclophosphamidtherapie als Möglichkeit bei „besonders schweren und rasch progredient verlaufenden Erkrankungsfällen, wenn die zugelassenen Therapeutika keine Wirksamkeit gezeigt haben".

Bei wem kommt eine Behandlung mit Methotrexat infrage?

Methotrexat ist nicht zur Therapie der MS zugelassen. Die MSTKG[3] empfiehlt den Einsatz nur bei Versagen anderer Therapien. Ein Behandlungsversuch wird dann zur Stabilisierung der Koordinationsfunktion als sinnvoll erachtet.

Bei wem kommt eine Behandlung mit Linolensäure infrage?

In Deutschland sind die Fettsäure Linolensäure und verwandte Fettsäuren zwar im offenen Handel erhältlich, nicht jedoch als verschreibungsfähiges Arzneimittel. Es liegt keine Therapieempfehlung in Deutschland vor. Englische MS-Experten hingegen schlagen die tägliche Einnahme von 17-23 g Linolensäure für alle MS-Patienten vor.[4] Linolensäure und die anderen entzündungshemmenden Fettsäuren können als Fischölkapseln oder Nachtkerzenölkapseln eingenommen oder durch Walnussöl, Sojaöl und Leinöl aufgenommen werden.

Bei wem kommt eine Behandlung mit Cladribin infrage?

Cladribin ist nicht zur Therapie der MS zugelassen. Die Wirksamkeit kann auf Basis der bisher vorgestellten Studien jedoch nicht ausgeschlossen werden, die Anwendung von Cladribin wird von der MSTKG gegenwärtig nicht empfohlen. Weitere Studien finden zur Zeit statt.

Bei wem kommt eine Behandlung mit Cyclosporin infrage?

Cyclosporin ist nicht zur Therapie der MS zugelassen. Grundsätzlich spricht die MSTKG sich nicht für seinen Einsatz aus. Aufgrund der vorliegenden Studien kann eine Wirksamkeit nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Nebenwirkungen überwiegen jedoch wahrscheinlich den möglichen therapeutischen Nutzen.

Bei wem kommt eine Therapie mit Rituximab in Frage?

Rituximab ist nicht zur MS-Therapie zugelassen. Bei schweren Verläufen mit Hinweisen auf einen Antikörper-vermittelten Krankheitsprozess oder einer MS-Sonderform der Neuromyelitis optica, kann eine Rituximabtherapie möglicherweise sinnvoll sein.

Krankheitszustand	Mögliche Therapie
Akuter Schub	Kortison, Plasmapherese
Erstmanifestation	Interferone
Schubförmige MS	Interferone, Copaxone®, Azathioprin, Mitoxantron, Tysabri® Immunglobuline, Linolensäure
Sekundär chronische MS	Betaferon, Mitoxantron, Azathioprin, Cyclophosphamid
Primär chronische MS	Methotrexat, Cyclophosphamid

Tab. 1: Übersicht über die Therapiemöglichkeiten je nach Verlaufsform. Pink = zugelassene Therapie

Wirkungen der Medikamente

Die typischen Symptome der MS entstehen infolge unterschiedlicher Veränderungen an den Nerven. Zum Teil sind diese Veränderungen auf Entzündungsreaktionen zurückzuführen. Einige Medikamente bewirken eine Feinregulation im Abwehrsystem, eine so genannte **Immunmodulation** (Interferone, Copaxone®), andere bewirken eine generelle Hemmung des Abwehrsystems , eine so genannte **Immunsuppression** (Mitoxantron).

Grundsätzliche Einschränkungen der Wirksamkeit von Medikamenten bei MS

Bei der MS wird vermutlich durch eine Entzündungsreaktion Nervengewebe zerstört. In den letzten fünf Jahren ist aber zunehmend deutlich geworden, dass die MS nicht nur eine entzündliche, sondern auch eine „degenerative“ Erkrankung ist. Nervengewebe wird also teilweise auch ohne Entzündungsreaktion zerstört. Entzündung und Degeneration finden beide schon zu Beginn der MS statt. Beim chronischen Verlauf der Erkrankung überwiegen oft die degenerativen Veränderungen. Darüber hinaus liegt bei äußerlich gleicher Form des Krankheitsverlaufs je nach Patient eine unterschiedlich stark ausgeprägte Entzündungsaktivität vor.

Alle zugelassenen Medikamente beeinflussen vor allem das Abwehrsystem und/oder wirken entzündungshemmend. Daher ist es sehr wahrscheinlich, dass sie bei einigen Formen der MS weniger bewirken als bei anderen. Vor allem aufgrund der im Verlauf zunehmenden Degeneration ist der Effekt dieser Medikamente in fortgeschrittenen Erkrankungsphasen geringer. Für die Richtigkeit dieser Vorstellung sprechen die Studien mit Interferonen bei SPMS (siehe Seite 3). Hier zeigten sich insgesamt geringere Effekte als bei SRMS.

Wie wirken Interferone?

Die Vorstellungen zur Wirkung von Interferonen basieren auf Vermutungen. Interferone sollen die Aktivierung bestimmter Entzündungszellen *(Glossar)* sowie deren Anhaften an die Blutgefäße und den Durchtritt ins Gehirn verhindern. Auch im Gehirn soll die Bildung von verschiedenen Entzündungssubstanzen verhindert, die Produktion entzündungshemmender Faktoren hingegen verstärkt werden.

Wie wirkt Copaxone®?

Zur Wirksamkeit bestehen nur Modellvorstellungen. Bei MS bilden sich Entzündungszellen, die sich gegen körpereigenes Gewebe richten. Dieses Gewebe ist die Isolationsschicht der Nerven, das so genannte „Myelin“. Die Entzündungszellen reagieren nun nicht mit dem Myelin, sondern mit dem Copaxone®, da sie es mit Myelin „verwechseln“. Es kommt zu einer Veränderung der Entzündungszellen.

Die veränderten Entzündungszellen sollen im Gehirn entzündungshemmende Substanzen ausschütten, wenn sie mit echtem Myelin in Kontakt treten.

Wie wirkt Tysabri®?

Tysabri® ist ein Antikörper gegen ein so genanntes Integrin, ein Oberflächenmolekül auf den Leukozyten *(Glossar)*. Durch Blockierung dieses Moleküls können die Zellen nicht mehr ins Gewebe einwandern und damit dort keine Entzündungsreaktion unterhalten.

Wie wirkt Azathioprin?

Azathioprin wird vom Körper in die DNA *(Glossar)*, also die Erbsubstanz der Zellen, eingebaut. Hier hemmt es die Teilung der Zellen. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht geklärt. Der Effekt tritt erst nach einer Einnahme über drei bis sechs Monate auf, wenn die Substanz

richtig im Stoffwechsel „eingebaut“ ist. Der Abbauprozess von Azathioprin im Körper kann zwischen Patienten sehr verschieden sein. Deshalb muss bei jedem Patienten genau auf die Dosierung und auf Blutwerte geachtet werden.

Wie wirkt Mitoxantron?

Mitoxantron verhindert die Vermehrung von Zellen. Das Medikament wirkt vor allem auf sich häufig teilende Zellen, wie zum Beispiel Krebszellen und Abwehrzellen. Bei den Abwehrzellen scheinen insbesondere Antikörper produzierende Blutzellen gehemmt zu werden. Der genaue Wirkmechanismus ist bislang ungeklärt.

Wie wirkt Kortison?

Der genaue Wirkmechanismus des Kortisons bei der MS-Therapie ist unklar. Die Wirkungen werden über die Wände der Zellen (Membranen) vermittelt sowie durch Bestandteile der Zellen selbst.

Unter anderem fördert Kortison die Bildung entzündungshemmender Stoffe. Es hemmt Botenstoffe und Blutzellen und verhindert das Eindringen von Zellen und Blutbestandteilen in das Gehirn (Blockade der so genannten Blut-Hirn-Schranke).

Wie wirken Immunglobuline?

Die Wirkungen von Immunglobulinen in der Therapie verschiedener entzündlicher Erkrankungen sind noch nicht verstanden. Verschiedene Erklärungsansätze werden diskutiert:

- Zum einen könnten Eiweißkörper auf der Oberfläche von Blutzellen blockiert werden und eine Anlagerung von anderen Zellen oder Substanzen verhindern.
- Oder die Anlagerung führt direkt zu einer Veränderung der Zellreaktionen.
- Ferner könnten Botensubstanzen des Immunsystems im Blut neutralisiert werden.

Wie wirkt Cyclophosphamid?

Cyclophosphamid hemmt das Immunsystem massiv. Es wird bei Organtransplantationen und bei schweren Autoimmunerkrankungen eingesetzt.

Wie wirkt Methotrexat?

Methotrexat hemmt die Bildung entzündlicher Substanzen und die Teilung von Entzündungszellen.

Wie wirkt Cyclosporin?

Cyclosporin verzögert die Bildung entzündlicher Substanzen durch die Hemmung von Eiweißen, die den Zellstoffwechsel regulieren.

Wie wirkt Cladribin?

Cladribin hemmt vor allem eine Untergruppe der weißen Blutzellen, die so genannten Lymphozyten. Cladribin ist zur Behandlung von Leukämien zugelassen.

Wie wirkt Linolensäure?

Der Linolensäure wird eine hemmende Wirkung auf das Immunsystem zugeschrieben. Dabei wird die Aktivität von Entzündungszellen verändert. Ferner wirkt Linolensäure störend bei der Bildung von entzündungsfördernden Substanzen (Prostaglandine).

Wie wirkt Rituximab?

Rituximab richtet sich gegen ein Oberflächenmolekül auf B-Lymphozyten *(Glossar)*. Seine Wirkungen sind wahrscheinlich aber weitgreifender.

Wie wirkt Daclizumab?

Daclizumab richtet sich gegen einen Rezeptor auf T-Lymphozyten *(Glossar)*. Möglicherweise wirkt es aber über eine Vermehrung bestimmter regulierender Zellen, den Natural-Killer (NK)-Zellen.

Wie wirkt Fingolimod?

Fingolimod lagert sich an einen Rezeptor in verschiedenen Geweben an. Unter anderem führt dies zu einem Festhalten von Lymphozyten in Lymphknoten.

Wie wirkt Laquinimod?

Laquinimod beeinflusst die Aktivität entzündlicher Zellen, so dass mehr entzündungsdämpfende Botensubstanzen gebildet werden.

Wie wirkt Teriflunomid?

Teriflunomid hemmt B- und T-Lymphozyten.

Wie wirkt Cladribin?

Cladribin hemmt insbesondere eine bestimmte Gruppe von T-Lymphozyten durch Schädigung von Reparaturmechanismen der Zelle.

Häufige Fragen zur Immuntherapie

Was passiert, wenn man kein MS-Medikament nimmt?

Wenn keine Behandlung mit einem bestimmten Medikament erfolgt, folgt die Erkrankung dem natürlichen Verlauf. Dabei ist dieser Verlauf mit oder ohne medikamentöse Therapie individuell sehr verschieden und schwer vorherzusagen.

Was passiert, wenn man das Medikament absetzt?

Bislang gibt es keine systematischen Untersuchungen, in denen Patienten nach Absetzen von MS-Medikamenten beobachtet wurden. Da die Wirkung meist verzögert nachlässt, ist eine plötzliche Aktivitätszunahme der MS unwahrscheinlich.

Wie lange kann man, und wie lange muss man ein Medikament nehmen?

Da bislang alle MS-Medikamente weder die Erkrankung heilen noch zum Stillstand bringen können, stellen sie eine Dauertherapie dar. Bei offensichtlicher Verschlechterung der Erkrankung oder bei deutlichen Nebenwirkungen muss überlegt werden, ob das Medikament gewechselt werden sollte.

Therapie des akuten Schubs

Bei einem akuten MS-Schub wird für gewöhnlich **Kortison** verabreicht. Jeder vierte Patient hat einen Nutzen von der Therapie.
Bei schweren Fällen wird die Möglichkeit eines **Plasma-Austauschs** (**Plasmapherese**) in Betracht gezogen.

Kortison

Bei der Kortisontherapie gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen: Das Medikament kann als Infusion oder Tablette gegeben werden, die Dosierung und Dauer der Anwendung differieren. Bei einem akuten Schub wird heute jedoch allgemein eine hochdosierte, kurzfristige Gabe von Kortison empfohlen.[2,4] Eindeutige Beweise für eine Überlegenheit dieser Therapie gegenüber niedrigeren Dosierungen liegen nicht vor.[21] Belegt ist für Kortison eine Verkürzung der Schubdauer. Eine Minderung der Schubschwere ist wahrscheinlich. Lediglich bei Sehnervenentzündungen gibt es Hinweise für einen längerfristigen Therapieeffekt. Sechs Monate nach der Therapie hatten behandelte Patienten geringfügig bessere Sehleistungen (Farbsehen und Kontraste) als Unbehandelte. Die allgemeine Sehschärfe war nicht anders als bei nicht behandelten Patienten. Gemäß den Studien profitiert insgesamt jeder vierte Patient von der Kortisontherapie. Statistisch gesehen ist bei einem von 100 mit Kortison behandelten Patienten mit dem Auftreten von schweren Nebenwirkungen zu rechnen (Thrombose, Depressionen oder Wahnvorstellungen).

Wie viele Patienten müssen behandelt werden, damit einer einen Nutzen hat?

Werden **vier** Patienten mit Kortison behandelt kommt es bei **einem** Patienten zu einer schnelleren Rückbildung der Symptome. Das heißt: Drei von vier Patienten haben keinen Nutzen von einer Kortisontherapie, da sich ihre Beschwerden nicht schneller zurückbilden als ohne Therapie.

Wirksamkeit von Kortison bei MS-Schüben: 3 von 4 haben keinen Nutzen

Plasmapherese bei MS

Die Plasmapherese ist ein Verfahren, bei dem alle nicht-zellulären Bestandteile des Bluts herausgefiltert werden und die Flüssigkeit durch eine Eiweißlösung ersetzt wird. Somit werden entzündungsvermittelnde Substanzen aus dem Blut entfernt.

Bei wem kommt eine Plasmapherese infrage?

Die Plasmapherese ist nicht zur Therapie der MS zugelassen. Ein Nutzen für chronische Formen der MS konnte bislang nicht gezeigt werden. Die MSTKG[22] empfiehlt den Einsatz nur bei schweren Schüben der MS, bei denen durch Kortison keine Besserung erzielt werden konnte. Wenn zuvor keine höhere Beeinträchtigung bestand und die neue Beeinträchtigungszunahme noch nicht lange besteht, könnte die Plasmapherese von Nutzen sein.

Hilft Plasmapherese bei schweren Schüben der MS?

Für die Wirksamkeit der Plasmapherese bei schweren Schüben der MS gibt es bislang nur einen wissenschaftlichen Beleg aus einer kleinen Studie mit 22 Patienten.[23] Die beteiligten Patienten waren schwer und akut erkrankt und Kortison wirkte nicht.

Es wurden nach einer Randomisierung Plasmapheresen oder Scheinplasmapheresen durchgeführt. In der Studie zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der Plasmapherese.

Hilft Plasmapherese bei chronischer MS?

In zwei größeren Studien[24,25] konnte kein Nutzen einer Plasmapherese-Behandlung gezeigt werden. Allerdings liegen auch nur Daten zur Therapie über bis zu 20 Wochen vor.

Wie groß sind die Therapie-Effekte der Medikamente bei den verschiedenen Verlaufsformen der MS?

Bei der **Erstmanifestation** der MS reduziert die Gabe von Interferon die Zahl der Patienten, die innerhalb von zwei Jahren einen zweiten Schub und damit eine sichere MS entwickeln (bei 16 von 100 Behandelten).
Bei **schubförmiger MS** mit vielen Schüben (mindestens zwei Schübe in zwei Jahren) bewirken Interferone und Copaxone® einerseits eine Senkung der Schubanzahl und bremsen andererseits das Fortschreiten der Beeinträchtigung. Je nach Studie haben 11 bis 16 von 100 Patienten einen Nutzen von einer Interferontherapie bezogen auf das Auftreten von Schüben. 6 bis 12 von 100 Patienten haben einen Nutzen hinsichtlich einer Verlangsamung der Beeinträchtigungszunahme. Copaxone® zeigte einen ähnlichen Effekt auf die Schubrate und Zunahme der Beeinträchtigung (10 von 100 und 7 von 100 profitieren). Unter Tysabri® haben 26 von 100 Patienten therapiebedingt keine Schübe in 2 Jahren. Bezogen auf die Zunahme der Beeinträchtigung profitieren 12 Patienten. Auch Azathioprin und Immunglobuline (IVIG) reduzieren die Schubrate. Die Daten sind jedoch nicht eindeutig zu beurteilen.
Bei der **sekundär-chronischen MS** scheinen Interferone eine Wirkung zu haben, wenn noch zusätzliche (aufgelagerte) Schübe vorliegen. Mitoxantron verhindert bei 14 von 100 Patienten mit SPMS die Zunahme der Beeinträchtigung. Auch Azathioprin und Linolensäure scheinen hier einen Effekt zu haben, der aber aus den vorliegenden Daten nicht sicher beurteilt werden kann. Bei der **primär chronischen MS** gibt es zur Zeit keine überzeugenden Therapiekonzepte.

In den folgenden Kapiteln werden, geordnet nach den Verlaufsformen, die Wirkungen der verschiedenen Therapien beschrieben. Oft gibt es bei den Medikamenten keine Daten, die sich auf eine bestimmte Verlaufsform beziehen. Die Medikamente werden dennoch aufgeführt, wenn es Empfehlungen für den Einsatz gibt oder wenn dieses Medikament bekanntermaßen häufig verordnet wird. Die Beschreibung der Wirkungen ist jeweils unterteilt in:
– Anzahl der Patienten mit Schüben innerhalb von zwei Jahren
– Zunahme der Beeinträchtigung in der EDSS
– Schubrate und Schubschwere
– im Kernspin dargestellte Wirkungen
Fehlende Daten zu einem dieser Punkte werden nicht gesondert erwähnt. Der Beschreibung der Wirkungen folgt die Darstellung der Nebenwirkungen. Weitere Informationen zum praktischen Umgang mit den Medikamenten ergänzen die Ausführungen.

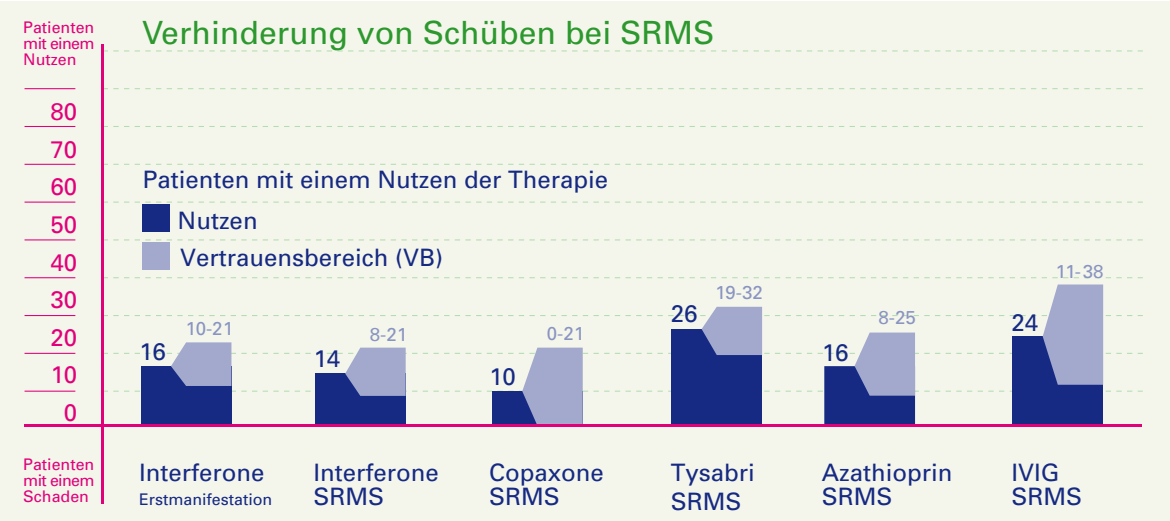


Abb. 6: Effekte der Therapien auf das Verhindern von Schüben bei Erstmanifestation und SRMS (Anzahl der Patienten von 100, die einen Nutzen von der Therapie haben). Dazu wird der so genannte Vertrauensbereich angegeben, d.h. der Bereich in dem der wirkliche Wert erwartungsgemäß liegt. Je größer dieser Bereich, desto unsicherer die angegebene Zahl.

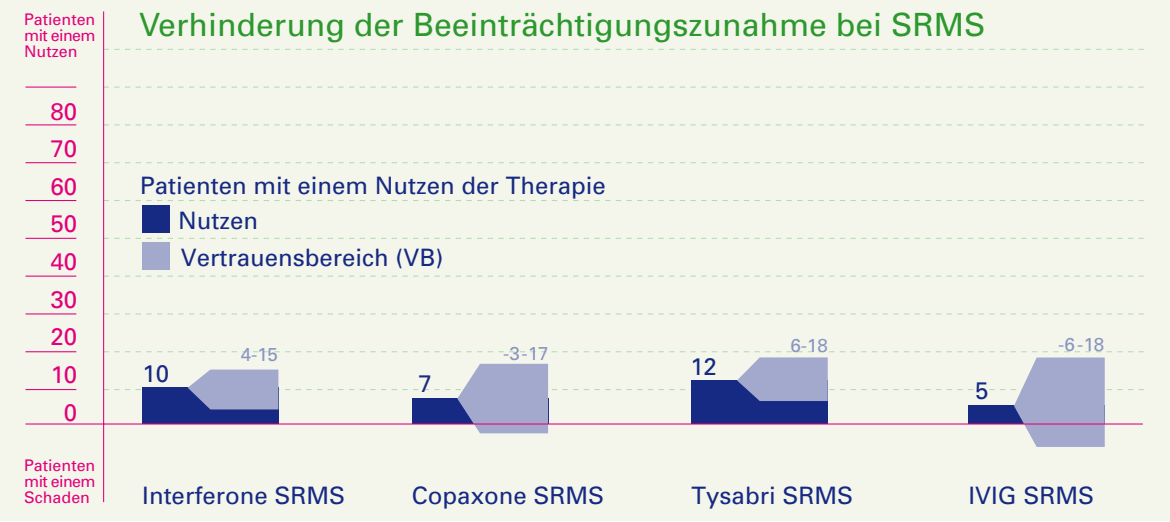


Abb. 7: Effekte der Therapien auf die Beeinträchtigungszunahme bei SRMS (Anzahl der Patienten von 100, die einen Nutzen von der Therapie haben)

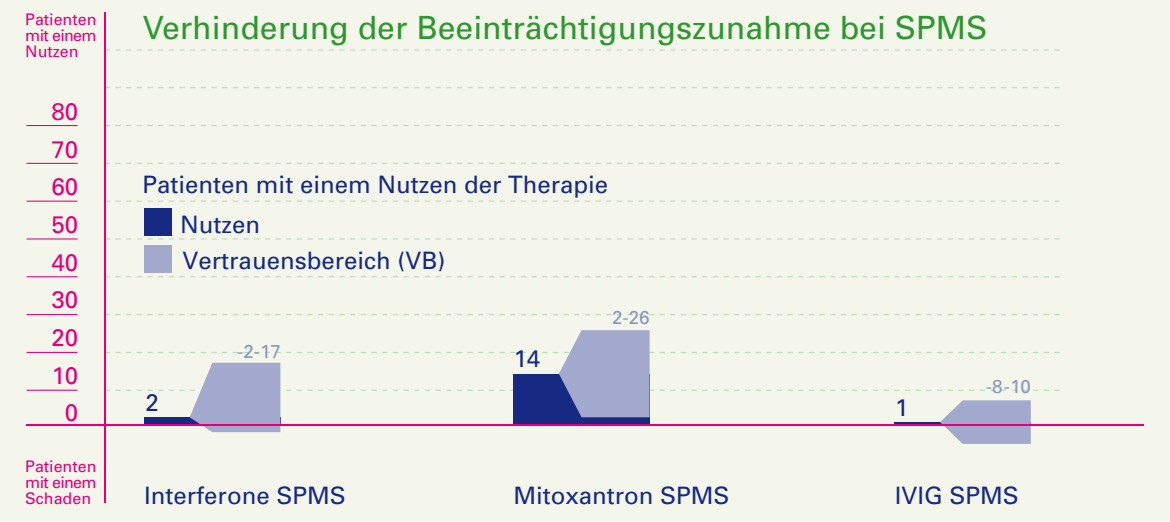


Abb. 8: Effekte der Therapien auf die Beeinträchtigungszunahme bei SPMS (Anzahl der Patienten von 100, die einen Nutzen von der Therapie haben)

Wie gross sind die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien?

Ein solcher Vergleich ist schwierig, weil Krankheiten und Therapien, Wirkungen und Nebenwirkungen nur sehr begrenzt vergleichbar sind. Wenn durch eine Therapie bei einer Krankheit X bei 100 Behandelten 2 Todesfälle verhindert werden, ist das sicher anders zu bewerten, als wenn von 100 behandelten MS-Patienten 2 schubfrei bleiben. Auch müssen die Art und die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit betrachtet werden.
Wenn eine MS-Therapie die Erkrankung bei 50 von 100 Patienten zum Stillstand bringt, dafür aber 10 von 100 aufgrund der Therapie sterben, ist das eine wichtige Information zur Entscheidungsfindung. Anders betrachtet müssten zwar nur 2 Patienten behandelt werden, damit bei einem die Erkrankung zum Stillstand kommt, aber 1 von 5 würde auf grund der Therapie versterben.
Auch die Zeit gilt es zu bedenken, da Studien nur eine begrenzte Laufzeit haben und Aussagen über Wirkungen und Nebenwirkungen nur für diesen Zeitraum gemacht werden können. Es ist sicher wichtig zu betrachten, ob in dem letzten Beispiel die Krankheit für 3 Monate oder 5 Jahre zum Stillstand kommt.
Im Folgenden sind einige Beispiele aufgeführt, die einen Anhalt dafür geben, wie groß Therapieeffekte bei verschiedenen Erkrankungen sind.

Morbus Crohn

Der Morbus Crohn ist eine entzündliche Darmerkrankung, die ähnlich wie die MS in Schüben verläuft. Um einen Eindruck zu bekommen, ob die Effekte der MS-Therapien eher gering oder groß sind, kann beispielsweise der Effekt von Azathioprin auf das Verhindern von Schüben bei Morbus Crohn Patienten ohne aktuelle Krankheitsaktivität herangezogen werden. Hier haben 14 (VB 8-53) von 100 Patienten einen Nutzen von der Therapie über 1 Jahr, d.h., es müssen 7 Patienten behandelt werden, damit bei einem Patienten Schübe verhindert werden.[26]

Schlaganfall

Ein Blutverdünnungsmittel (Marcumar) kann Schlaganfälle bei bestimmten Herzrhythmusstörungen verhindern. Hier haben 2 (VB 1-2) von 100 Patienten einen Nutzen über 2 Jahre Therapie, das heißt, es müssen 50 Patienten behandelt werden, damit ein Patient keinen Schlaganfall erleidet. Andererseits gibt es Nebenwirkungen: ungefähr 1 von 100 Patienten erleidet eine Hirnblutung aufgrund der Therapie.[27]

Herzinfarkt

Eine große Studie zur Gabe von Blutfettsenkern (Statinen) zeigte, dass durch die Therapie bei weniger als 1 von 100 (0,6 auf 100, VB 0-1) behandelten Patienten über einen Zeitraum von 3 Jahren ein Tod durch Herzinfarkt verhindert wurde, d.h. es mussten 183 Patienten behandelt werden, damit ein Patient einen Nutzen hat.[28]

Magengeschwür

Bei 2 (VB 0-4) von 100 Patienten führt eine Antibiotikatherapie zur Heilung von Magengeschwüren innerhalb von 4-6 Wochen, d.h. es müssen 50 Patienten behandelt werden, damit bei einem das Geschwür heilt.[29]

Zur Therapie der Erstmanifestation sind alle Interferone zugelassen. Aber auch für Copaxone® ist das Hinauszögern eines zweiten Schubs nachgewiesen. Ob die Frühtherapie grundsätzlich den Verlauf der MS verändert, ist offen.

7. THERAPIE DER ERST-MANIFESTATION

Interferone bei Erstmanifestation

Zur Frage, ob eine ganz frühe Interferontherapie bereits nach dem ersten Schub die Entwicklung einer MS verzögern kann, wurden drei Studien durchgeführt: CHAMPS = **C**ontrolled **H**igh-risk subjects **A**vonex **M**ultiple **S**clerosis **P**revention **S**tudy[30]; ETOMS = **E**ffect of early interferon **T**reatment **O**n conversion to definite **M**ultiple **S**clerosis: a randomised study;[31] BENEFIT=**B**etaferon in **n**ewly **e**merging multiple sclerosis **f**or **i**nitial **t**reatment.[32] Insgesamt wurden 1159 Patienten mit Rebif®, Avonex® oder Betaferon® behandelt. Endpunkt *(Glossar)* war dabei das Hinausschieben eines zweiten Schubs.

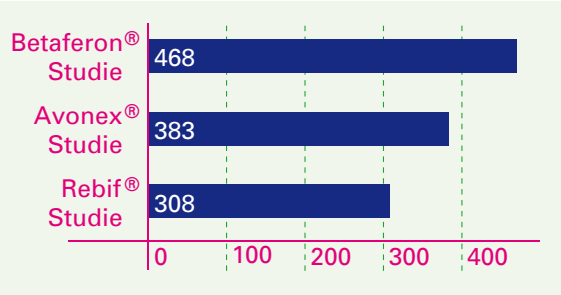


Abb. 9 Patientenzahlen der Studie zur Erstmanifestation

Alte und neue Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose

Nach den Richtlinien zur Diagnosestellung bei MS war bislang die Erkrankung erst mit einem zweiten Schub gesichert (so genannte Poser-Kriterien[33]). Prinzipiell stellt sich beim Auftreten einer Sehnervenentzündungen oder Rückenmarksentzündung vor allem im jüngeren Lebensalter die Frage, ob hier eine beginnende MS vorliegen könnte. Da aber auch andere Erkrankungen so beginnen können, wurde in den Poser-Kriterien festgelegt, dass ein zweiter Schub mit andersartigen Beeinträchtigungen aufgetreten sein muss, um eine sichere Diagnose zu stellen. Wenn nur einmalig Symptome aufgetreten waren, konnte bislang auch bei typischen Kernspin- und Nervenwasserveränderungen nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Seit 2001 gibt es neue Diagnosekriterien (McDonald-Kriterien[34]). Dabei muss neben typischen Beschwerden ein charakteristisches Muster der Befunde im ersten Kernspin erfüllt sein. Zusätzlich muss ein zweites Kernspinbild nach 4-12 Wochen neue Entzündungsherde zeigen. Damit kann die MS-Diagnose gestellt werden, wenn nur einmalig Beschwerden aufgetreten sind. Ein zweiter Schub muss nicht mehr abgewartet werden.

Die Studien hatten zum Ziel, die Entwicklung einer gesicherten MS nach den Poser-Kriterien *(Glossar)* aufzuhalten. In allen drei Studien wurden Patienten mit erstmaligen MS-typischen Beschwerden behandelt, die auch entzündliche Veränderungen im Kernspinbild hatten. Beide Studien unterschieden sich allerdings in den Einschlusskriterien *(Glossar)*.

Die Patienten der Rebif®-Studie und der Betaferon®-Studie hatten mehr Entzündungsherde im Kernspinbild.

Die Patienten der Avonex®- Studie erhielten zu Beginn eine Kortisontherapie und wurden früher behandelt. Die Studien sind also nur begrenzt vergleichbar. Fasst man die Studien zusammen (siehe auch [35]), so ergeben sich folgende Wirkungen.

Wirkungen

Zur Therapie der Erstmanifestation sind Betaferon® und Avonex® zugelassen. Ob die Frühtherapie grundsätzlich den Verlauf der MS verändert, ist offen.

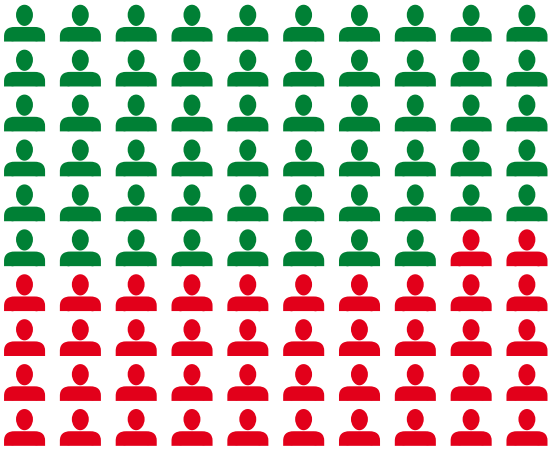
Anzahl der Patienten mit einem zweiten Schub innerhalb von zwei Jahren

Die Beantwortung der Frage, ob ein zweiter Schub verhindert werden kann, hat bei der Erstmanifestation eine besondere Bedeutung, weil nach der „alten Definition“ (s.o.) mit dem Auftreten des zweiten Schubs die Diagnose der MS als gesichert galt. In den folgenden Grafiken wird die Anzahl der Patienten ohne zweiten Schub innerhalb von zwei Jahren dargestellt. Die Ergebnisse sind auf 100 Patienten bezogen. Die Behandlungsgruppe wird der Plazebogruppe vergleichend gegenübergestellt. In einer dritten Grafik werden dann die Ergebnisse beider Gruppen zusammengefasst, um die tatsächliche Wirkung durch die Therapie zu zeigen.

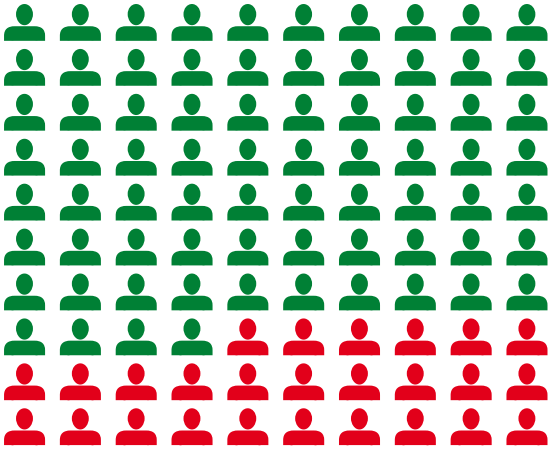
Der Effekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit einem zweiten Schub in der Interferongruppe von denen in der Plazebogruppe abzieht. In diesem Falle (siehe unten) sind es also 42-26 = **16** von 100 Patienten, die von der Therapie profitieren.

Entwicklung einer sicheren MS = zweiter Schub über zwei Jahre der Therapie

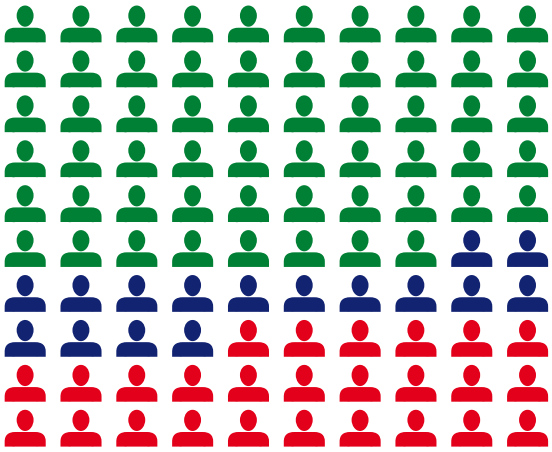
Patienten ohne zweiten Schub
Patienten mit zweitem Schub



Plazebo: 42 von 100 Patienten entwickelten einen zweiten Schub in zwei Jahren.



Interferone: 26 von 100 Patienten entwickelten einen zweiten Schub in zwei Jahren.



16 von 100 Patienten ( ) profitieren von der Therapie, 84 von 100 Patienten (+) haben keinen Nutzen von der Therapie

irksamkeit auf die Zunahme der Beeinträchtigung in zwei Jahren

Nur in der ETOMS-Studie wurde die Beeinträchtigung mittels EDSS *(Glossar)* berichtet. Der durchschnittliche EDSS-Wert aller Teilnehmer änderte sich über zwei Jahre nicht. Allerdings hatte ein größerer Prozentsatz (20%) der Nicht-Behandelten eine bestätigte Verschlechterung im EDSS im Vergleich zu den behandelten Patienten (15%). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Schubrate und Schubschwere

Zum Effekt auf die Schubrate und Schubschwere finden sich in den Veröffentlichungen der Studien keine Informationen.

Im Kernspin feststellbare Wirkung

Die Anzahl von „Kontrastmittel-speichernden Herden" *(Glossar)* im Kernspinbild war bei Interferonbehandelten Patienten geringer als in der Plazebogruppe. Dies galt auch für die Anzahl neuer Herde. Schließlich zeigte sich, dass Herdgröße bei den Patienten, die Interferon erhielten, deutlich weniger zunahm, als bei Patienten in der Plazebogruppe.

Wirkung von Interferonen auf ein Hinauszögern des zweiten Schubs

Bei der Erstmanifestation wurde zusätzlich die Zeitspanne bis zu einem zweiten Schub erfasst. Durch die Interferontherapie ließ sich die Zeit bis zu einem zweiten Schub in der Rebif®-Studie um neun Monate und in der Avonex®-Studie um 13 Monate hinauszögern. Für die Betaferon-Studie liegen diese Zahlen nicht vor. Fasst man diese Ergebnisse zusammen, lässt sich der zweite Schub mit Interferon um durchschnittlich elf Monate im Vergleich zu Plazebo hinauszögern.

Nebenwirkungen

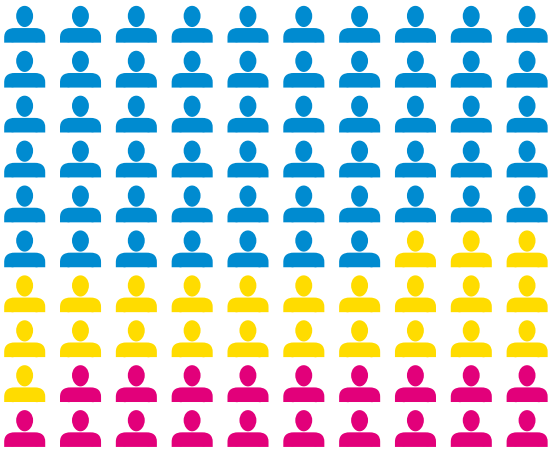
48 von 100 Patienten unter einer Rebif®-oder Betaferon®- Therapie haben therapiebedingte Einstichreaktionen. 24 von 100 Patienten haben therapiebedingte grippeähnliche Nebenwirkungen. In der Avonex®-Studie gab es eine erhöhte Rate von Depressionen bei den Interferon-behandelten Patienten.
In den Studien wird lediglich berichtet, ob Nebenwirkungen auftraten, jedoch selten, wie diese sich über die Dauer der Studie verhielten. Die Schwere der Nebenwirkungen wurde in den meisten Studien nicht angegeben, obwohl es internationale Standards gibt *(Glossar)*. Die Nebenwirkungen ähnelten denjenigen, die bei der Interferontherapie der schubförmigen MS zu verzeichnen waren (siehe Kap. 8).

Reaktionen an der Einstichstelle

Bei der Therapie mit Rebif® und Betaferon® fanden sich oft Hautreaktionen an der Einstichstelle. Aber auch bei den mit Plazebo behandelten Patienten traten Hautreizungen an der Einstichstelle auf, so dass dies nicht ausschließlich als Nebenwirkung der Interferongabe gewertet werden kann. In der Rebif®- und Betaferon® Studie hatten 52 von 100 Rebif®-Behandelten und 10 von 100 Plazebo-Behandelten solche Nebenwirkungen. 42% der Reaktionen sind somit durch das Interferon verursacht.

Grippeähnliche Symptome

Bei den mit einem der Interferone behandelten Teilnehmern traten häufiger grippeähnliche Symptome auf als bei den mit Plazebo behandelten. Zur Veranschaulichung erfolgt die Darstellung der Ergebnisse wiederum bezogen auf 100 Patienten.



Dabei haben:
keine grippeähnlichen Nebenwirkungen
grippeähnliche Nebenwirkungen, Interferon-bedingt
grippeähnliche Nebenwirkungen, nicht Interferon-bedingt

24 von 100 Patienten ( ) haben therapiebedingte grippeähnliche Nebenwirkungen.
76 von 100 Patienten (+) haben keine therapiebedingten Nebenwirkungen

Depressionen

Auffallend war in der Avonex®-Studie das häufigere Auftreten von Depressionen in der Behandlungsgruppe: 20 von 100 mit Interferon behandelten gegenüber 13 von 100 mit Plazebo behandelten erlitten eine Depression.

Daraus folgt: 7 von 100 Patienten hatten therapiebedingt eine depressive Verstimmung. Allerdings fanden sich unter Rebif und Betaferon keine gehäuften Depressionen, so dass die Bedeutung des Ergebnisses unter Avonex nicht klar ist.

Schwere Nebenwirkungen

In der Rebif®-Studie wurden in der Behandlungsgruppe 6 und in der Kontrollgruppe 5 „schwerwiegende Ereignisse“ dokumentiert. In der Avonex®-Studie wird bei einem Patienten unter Avonex®-Therapie und bei 7 Patienten unter Plazebo ein solches Ereignis benannt.

Dabei wird in beiden Studienberichten nicht genauer erklärt, ob ein Zusammenhang zu den Medikamenten bestand. In der Betaferon-Studie hatten 20 Patienten unter Betaferon und 11 Patienten unter Plazebo ein schwerwiegendes Ereignis. Hier wird ein Leberwertanstieg als häufigste Ursache genannt.

Andere Nebenwirkungen

Über andere Nebenwirkungen wird in den Veröffentlichungen nicht berichtet.

Schwächen der Interferonstudien zur Erstmanifestation

Der Haupt-Endpunkt der beiden vorliegenden Studien war die Zeit bis zum Auftreten eines zweiten Schubs. Bei der Behandlung von Patienten mit einer Erstmanifestation der MS liegt das Hauptaugenmerk jedoch vielmehr auf der Frage, ob der Krankheitsverlauf durch eine solche Therapie **grundsätzlich** verändert werden kann und damit das Fortschreiten der krankheitsbedingten Beeinträchtigungen verlangsamt werden kann. Hierüber kann aber anhand der vorliegenden Studienergebnisse allenfalls spekuliert werden.

In der CHAMPIONS-Studie (Controlled High risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention study in ongoing neurological Surveillance)[36] wurden 53% der Patienten der CHAMPS-Studie 3 Jahre weiterverfolgt, wobei die Plazebogruppe dann auch Avonex erhielt. Nach 5 Jahren wurde verglichen, wieviele der Patienten mit früher Avonextherapie gegenüber verzögerter Gabe nach 2 Jahren eine sichere MS entwickeln und ob es einen Unterschied in der Beeinträchtigung gibt. Hier fanden sich bei den früh Behandelten 13% weniger sichere MS-Diagnosen nach 5 Jahren. In der Beeinträchtigung zeigten 11% einen EDSS > 3 gegenüber 14% der verzögert behandelten Patienten. Eine ähnliche Analyse wurde für 83% der BENEFIT-Studienpatienten nach 3 Jahren unternommen. Hier wurde der Effekt einer sofortigen Therapie gegenüber einem um 1 Jahr verzögerten Beginn nach 5 Jahren analysiert. 14 von 100 Patienten unter der Frühtherapie hatten einen Nutzen bezogen auf das Verhindern eines zweiten Schubes. 4 von 100 hatten therapiebedingt keine Beeinträchtigungszunahme im EDSS.[37]

Wie viele Patienten müssen mit einem der Interferone behandelt werden, damit ein Behandelter einen Nutzen davon hat?

Für die Erstmanifestation der MS gilt, dass sechs Patienten behandelt werden müssen, damit ein Patient einen Nutzen von der Therapie hat, also innerhalb von zwei Jahren keinen zweiten Schub erleidet. Anders gesagt: 5 von 6 Patienten werden behandelt, ohne einen Nutzen durch die Therapie zu haben.

Bedeutung des ersten Kernspinbildes für die Beurteilung des MS-Verlaufs

Der Befund im ersten Kernspin ist bislang der einzige Untersuchungsbefund, der möglicherweise auf den weiteren Verlauf einer MS hinweist.[16] Danach ist bei einer Anzahl von ca. 10 Entzündungsherden eher mit weiteren Schüben und der Entwicklung einer bleibenden Beeinträchtigung zu rechnen. Letztendlich sind die Daten hierzu aber nicht eindeutig.

Der Befund des Kernspins zum Zeitpunkt der Erstmanifestation hat möglicherweise prognostische Bedeutung. Hierzu liegt aber nur eine Verlaufsstudie mit Daten von 107 Patienten über 20 Jahre vor.[16]

- fast die Hälfte der Patienten (45%) mit mehr als 10 Herden im ersten Kernspin kann nach 20 Jahren weniger als 100m weit gehen
- 1/3 der Patienten mit 3 oder weniger Herden im ersten Kernspin hat eine deutliche bleibende Beeinträchtigung (EDSS > 3 nach 20 Jahren)
- 80% der Patienten mit typischen Beschwerden aber ohne Kernspinherde haben auch nach 20 Jahren keine sichere MS
- 40% hatten auch nach 20 Jahren einen gutartigen Verlauf (EDSS < 3)
- die Zunahme des Volumens aller Herde in den ersten 5 Jahren hatte die größte Vorhersagekraft für die Entwicklung eines sekundär-chronischen Verlaufs.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass von den ursprünglich eingeschlossenen 109 Patienten nur 77 über 20 Jahre weiterverfolgt werden konnten, was aus den anderen wurde, wird nicht aufgeschlüsselt.

Damit wird deutlich, dass die Anzahl von Herden im Kernspin eine Bedeutung für die Entwicklung eines zweiten Schubs und damit einer sicheren MS haben könnte. Die Studien zur Erstmanifestation haben die Erkenntnisse über die Aussagekraft von Kernspinveränderungen für die weitere Krankheitsaktivität relativiert. Hier zeigte sich nämlich, dass die Anzahl von Entzündungsherden keinen klaren Hinweis auf die weitere Krankheitsaktivität gibt. In der Avonex®- und Rebif®-Studie ergab sich dazu:

– Die Wahrscheinlichkeit, einen zweiten Schub zu erleiden, war in der CHAMPS- und der ETOMS-Studie unabhängig von der Anzahl der Entzündungsherde.

– In der CHAMPS-Studie war der Nachweis von Kontrastmittelanreicherungen, die auch nach Kortisontherapie blieben, mit einem erhöhten Risiko verbunden, einen zweiten Schub zu erleiden.[38]

– In der ETOMS-Studie hatten 47% der Patienten mit initial mehr als neun Herden innerhalb von zwei Jahren einen zweiten Schub gegenüber 24% der Patienten mit weniger als neun Herden. Allerdings gab es insgesamt nur 17 von 309 Patienten, die weniger als neun Herde hatten, was die Bedeutung dieses Unterschieds unsicher macht.[39] Für die BENEFIT-Studie liegen diese Analysedaten nicht vor.

Welches Interferon hilft besser bei der Frühtherapie?

Es gibt keinen direkten Vergleich der Frühtherapeutika Avonex® , Rebif® und Betaferon®.

Vergleicht man die Studien zur Therapie ab der Erstmanifestation, scheint der Therapieeffekt unter Avonex® und Betaferon® größer zu sein. Nach 2 Jahren Therapie hatten unter diesen Medikamenten 6-7 mehr Patienten zusätzlich keinen zweiten Schub (17 von 100 unter Avonex® und 18 von 100 unter Betaferon

gegenüber 11 von 100 unter Rebif®). Der Unterschied ist möglicherweise auf die unterschiedlichen Studienmethoden und Teilnehmer der Studien zurückzuführen. So zeigten die Patienten in der ETOMS-, aber auch der BENEFIT-Studie bei Studienbeginn eine deutlich höhere Krankheitsaktivität. Da andererseits Rebif® in einer niedrigen Dosierung gegeben wurde, kam möglicherweise nicht seine volle Wirksamkeit zum Tragen. Rebif® ist zur dreimal wöchentlichen Gabe bei schubförmiger MS zugelassen. In der ETOMS-Studie wurde Rebif 22µg nur einmal wöchentlich verabreicht.

Die Studie hat gezeigt, dass auch eine so geringe Dosis in der Anfangsphase der MS einen zweiten Schub aufhalten kann. Bei einer Therapieentscheidung sollten auch die geringeren grippeähnlichen Nebenwirkungen unter Rebif® berücksichtigt werden.

Häufige Fragen zur Frühtherapie

Wer sollte früh behandelt werden?

Der Verlauf der MS ist individuell unterschiedlich. Von den behandelten Patienten hätte ein Drittel auch ohne Therapie über 2 Jahre keinen weiteren Schub entwickelt. Es gibt einige Studien, die aufgrund der ersten Symptome Hinweise auf den weiteren Verlauf, so genannte „Prognosemarker", suchen. Diese Studien widersprechen sich teilweise. Die möglichen Prognosemarker werden im Folgenden kurz beschrieben.

– In der ETOMS-Studie waren Beschwerden in mehreren neurologischen Funktionen (z.B. Doppelbilder und Missempfindungen) zu Beginn der MS ein Hinweis auf einen baldigen zweiten Schub.

– In der CHAMPS-Studie war ein jüngeres Lebensalter ein Hinweis auf einen ungünstigeren Verlauf. Dieser Befund steht im Widerspruch zu älteren Untersuchungen.

Insgesamt zeigen alle Studien zur Bedeutung bestimmter Patientenmerkmale bei Erstmanifestation für den Verlauf sicher nur eine Bedeutung des Lebensalters und der Verlaufsform. Große Untersuchungen haben keine klare Bedeutung von Art und Schwere der Erstbeschwerden zeigen können.[40]

Im deutschsprachigen Raum besteht Einigkeit, vorerst nur Patienten frühzeitig zu behandeln, die mehr als sechs Entzündungsherde oder andere prognostisch ungünstige Faktoren zeigen.[2] Als solche werden gewertet:

– gleichzeitiges Auftreten unterschiedlicher Beschwerden

– schwere Beeinträchtigungen beim ersten Schub

– eine langsame Rückbildung der Beschwerden.

Dabei lässt sich die Zahl von sechs Herden nicht direkt aus den Studiendaten ableiten. Vielmehr wird für diesen Zahlenwert die diagnostische Studie von Barkhof et al.[41] herangezogen. Hier zeigte sich allerdings eine Zahl von neun oder mehr Herden als bester prognostischer Hinweis, einen zweiten Schub und damit eine sichere MS zu entwickeln. Zur Entwicklung von Beeinträchtigungen bei dieser Anzahl von Entzündungsherden gibt es keine Daten. In der englischen Langzeitstudie[15] waren 10 oder mehr Läsionen mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Was passiert, wenn man kein Interferon nimmt?

Der natürliche Verlauf der Erkrankung, das heißt der Verlauf ohne Therapie, ist individuell sehr unterschiedlich und lässt sich schwer vorhersagen. Die Wahrscheinlichkeit, eine MS zu entwickeln, lässt sich am ehesten mittels des Musters im Kernspin bestimmen (s.o.). Auch der Nervenwasserbefund ist hier von Bedeutung. Dennoch gibt es Patienten, die auch mit auffälligem Kernspin oder Nervenwasser nach Jahren keine weiteren Beschwerden entwickeln.

Was passiert, wenn man Interferone absetzt?

Derzeit liegen keine systematischen Untersuchungen zu dieser Frage vor.

Wie lange kann man und wie lange muss man Interferone nehmen?

Da Interferone weder die Erkrankung heilen noch zum Stillstand bringen, stellen sie eine Dauertherapie dar. Bei offensichtlicher Verschlechterung der Erkrankung oder deutlichen Nebenwirkungen muss das Absetzen des Interferons und ein Medikationswechsel überlegt werden.

Wie ist die Lebensqualität unter Interferonen?

Auf jeden Fall besteht eine Einschränkung durch die ein- bis dreimal wöchentliche Spritzengabe und die häufigen Nebenwirkungen. Diese lassen oft nach sechs Wochen nach, können aber auch anhalten. Bis zu 10 % der Behandelten haben auch noch nach dem ersten Jahr grippeähnliche Nebenwirkungen.[42,43] Nach einigen Jahren Therapie entstehen bei einigen Patienten Verhärtungen im Unterhautfettgewebe. Der Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen ist unterschiedlich.

Welche Bedeutung haben die so genannten neutralisierenden Antikörper?

Interferone rufen im Körper eine Abwehrreaktion in Form von Antikörpern hervor, da sie nicht identisch mit den körpereigenen Wirkstoffen sind. Diese Antikörper können möglicherweise die Wirkung des Interferons abschwächen oder neutralisieren. Die Bedeutung der neutralisierenden Antikörper ist nicht klar. Weitere Informationen hierzu finden Sie im Kapitel zur schubförmigen MS (SRMS).

Wann dürfen Interferone nicht verabreicht werden?

Siehe Seite 46

Was kann zur Verhinderung und Behandlung von Nebenwirkungen unternommen werden?

Siehe Seite 46

Wie wirken Interferone in Kombination mit anderen Medikamenten?

Siehe Seite 47

Wie erfolgt die Durchführung der Therapie?

Siehe Seite 47

Copaxone® bei Erstmanifestation

Eine Studie (Early glatirameracetate treatment in delaying conversion to clinically definite MS in subjects **PRE**senting with a **C**linically **I**solated **S**yndrom**E**, PRECISE) hat den Nutzen der Copaxone®-Therapie bei Erstmanifestationen der MS untersucht. Diese Studie wurde aber bisher nur auf Kongressen vorgestellt. Hier wurden 481 Patienten mit einem MS verdächtigen Ereignis 3 Jahre behandelt mit dem Ziel, einen zweiten Schub hinauszuzögern.

18 von 100 Patienten hatten therapiebedingt keinen 2. Schub innerhalb von 3 Jahren Therapie, 82 von 100 Patienten hatten keinen Nutzen von der Therapie (Vertrauensbereich 10-26).

Auch auf das Kernspin zeigten sich Effekte. Es wurden weniger Kontrastmittel-Anreicherungen und eine geringere Anzahl neuer Herde nachgewiesen.

Immunglobuline bei Erstmanifestation

In einer israelischen Studie[44] wurden 91 Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom *(Glossar)* 1 Jahr lang untersucht. Die behandelte Gruppe erhielt zu Beginn 2g/kg Körpergewicht Immunglobulin und dann 400mg/kg Körpergewicht alle 6 Wochen. Die Kontrollgruppe erhielt Plazebo. Hier hatten 24 von 100 Patienten therapiebedingt keinen zweiten Schub. Allerdings zeigt der Vertrauensbereich (4 bis 42), daß diese Schätzung unsicher ist.

Es gibt vier zugelassene Medikamente zur Behandlung der schubförmigen MS, zum einen die Interferone (Avonex®, Betaferon®, Rebif®), zum anderen Copaxone®. Bei Behandlung mit Interferonen haben 14 von 100 Patienten therapiebedingt keinen Schub in zwei Jahren und 10 von 100 Patienten therapiebedingt keine Zunahme der Beeinträchtigung. Unter Copaxone® sind diese Zahlen 10 von 100 für die Schubfreiheit und 7 von 100 für die Verhinderung einer Beeinträchtigungszunahme. Bei Behandlung mit Tysabri haben 26 von 100 therapiebedingt keinen neuen Schub und 12 keine Zunahme der Beeinträchtigung. In besonderen Fällen kann darüber hinaus Azathioprin oder auch Mitoxantron verabreicht werden.

8. THERAPIE DER SCHUBFÖRMIGEN MS (SRMS)

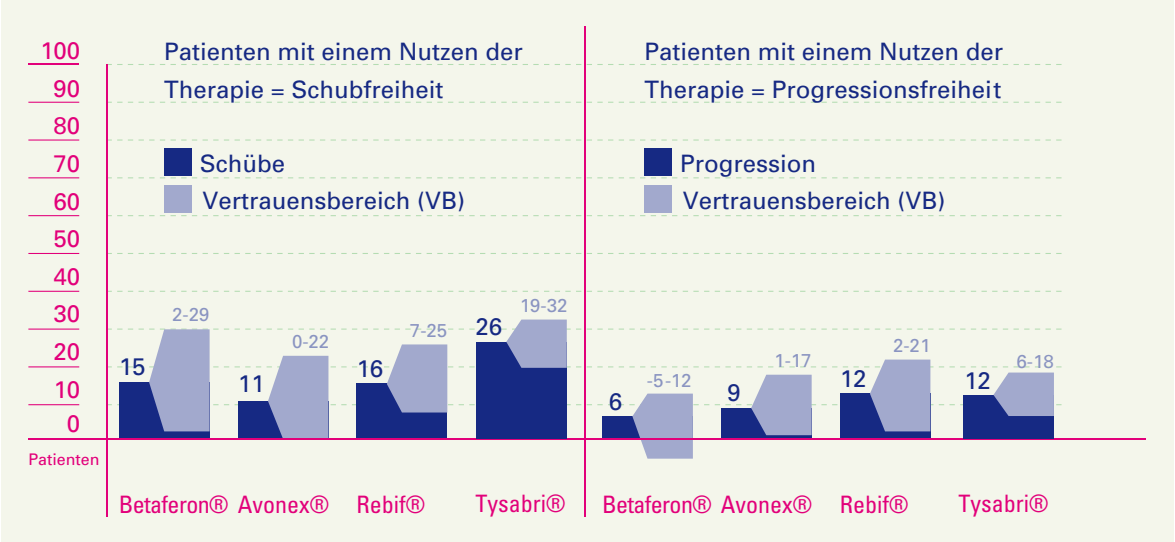


Abb. 10: Vergleich der Wirksamkeit der Interferone bei SRMS in Bezug auf Schubfreiheit (links) und Progressionsfreiheit (rechts). Dargestellt ist wieviele von von 100 Patienten einen Nutzen von der Therapie haben.

Interferone bei SRMS

Mittlerweile sind Interferone die am besten untersuchten Substanzen zur Behandlung der schubförmigen MS. Im Jahr 2001 wurde eine große Analyse aller Interferonstudien (Metaanalyse) zur MS nach den Kriterien der Cochrane-Collaboration *(Glossar)* durchgeführt.[7]

Von 208 Studien wurden nach strengen Kriterien sieben ausgewählt, die auswertbare Daten lieferten.[20, 45,46, 47, 48, 49, 50] Untersucht wurden nur Studien, die Interferone (also auch Interferon-Alpha siehe Seite 22) mit Plazebo randomisiert und doppelblind *(Glossar)* verglichen hatten. Die sieben Studien untersuchten zusammen 1.215 Patienten, die im Durchschnitt zwei Jahre lang behandelt wurden. Die Daten zu den hier vorgestellten Therapieeffekten und Nebenwirkungen beruhen im Wesentlichen aber nur auf drei großen Interferonstudien mit 920 Patienten,[20, 46, 48] da es nur bei diesen auswertbare Daten für die vorher festgelegten Endpunkte *(Glossar)* der Metaanalyse gab. Nur die Avonex®-Studie[20] untersuchte an erster Stelle die Zunahme der Beeinträchtigung. Die anderen 2 Studien hatten eine Senkung der Schubrate als Hauptendpunkt definiert. Angesichts dieser Unterschiede sind die Studienergebnisse auch nur mit Einschränkung zusammen zu analysieren.

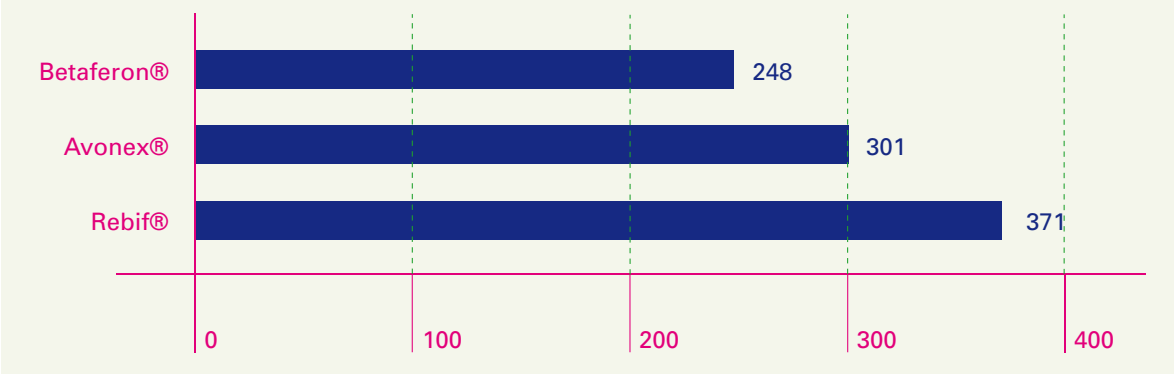


Abb. 11: Patientenzahlen der Interferon-Studien zur SRMS

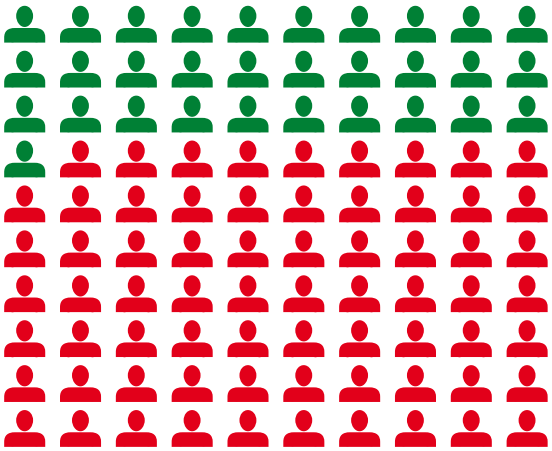
Wirkungen

Interferone haben einen mäßigen Effekt auf die Anzahl von Schüben und einen geringen Effekt auf die Zunahme der Beeinträchtigung in bis zu drei Jahren dauernden Therapiestudien. So haben 14 von 100 Patienten therapiebedingt keinen Schub in zwei Jahren und 9 von 100 Patienten therapiebedingt keine Zunahme der Beeinträchtigung in zwei Jahren.

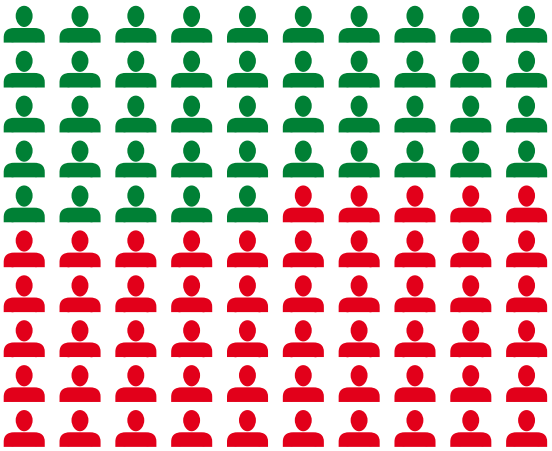
Anzahl der Patienten mit Schüben innerhalb von zwei Jahren

In den folgenden Grafiken wird die Anzahl schubfreier Patienten dargestellt. Zur Veranschaulichung sind die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen abgebildet (ausführliche Erklärung zur Darstellung siehe Seite 6 ff).

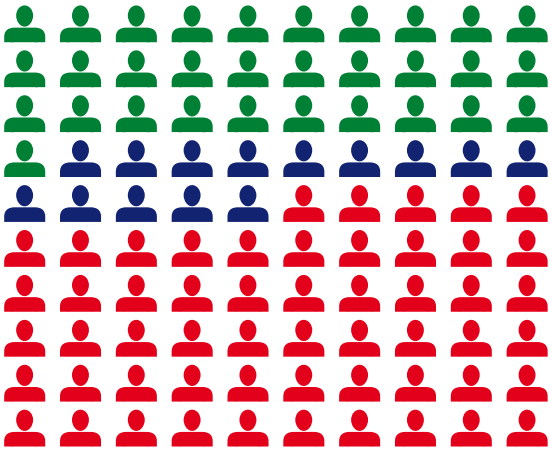
Patienten ohne Schub in 2 Jahren
Patienten mit Schub in 2 Jahren



Plazebo: 31 von 100 Patienten hatten keinen Schub in zwei Jahren.



Interferontherapie: 45 von 100 Patienten hatten keinen Schub in zwei Jahren.



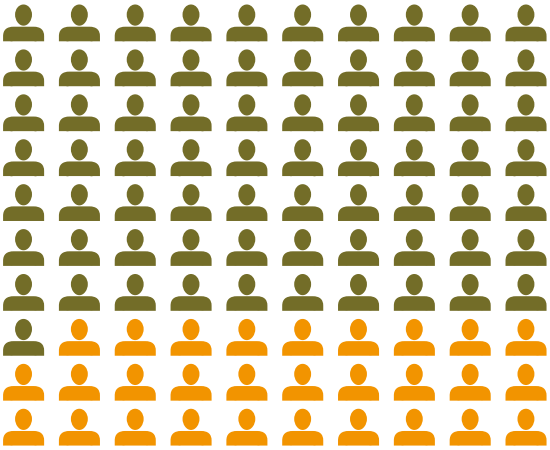
14 von 100 Patienten ( ) profitieren von der Therapie,
86 von 100 Patienten (+) haben keinen Nutzen von der Therapie

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl schubfreier Patienten in der Plazebogruppe von denen in der Interferongruppe abzieht. In diesem Falle sind es also 45 - 31 = **14** von 100 Patienten, die von der Therapie profitieren.

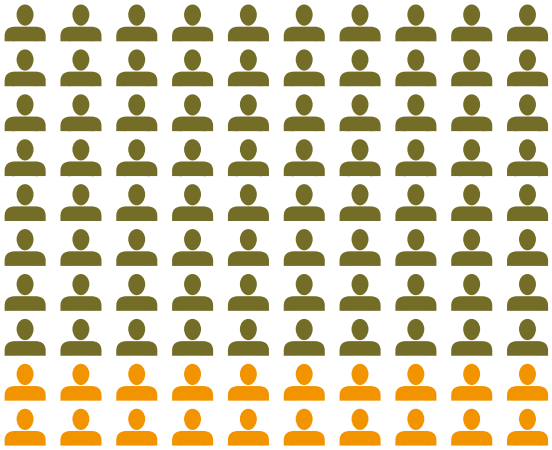
Wirksamkeit auf die Zunahme der Beeinträchtigung in zwei Jahren

Im Folgenden wird die Entwicklung der Beeinträchtigung bezogen auf 100 Patienten über 2 Jahre Studiendauer dargestellt.

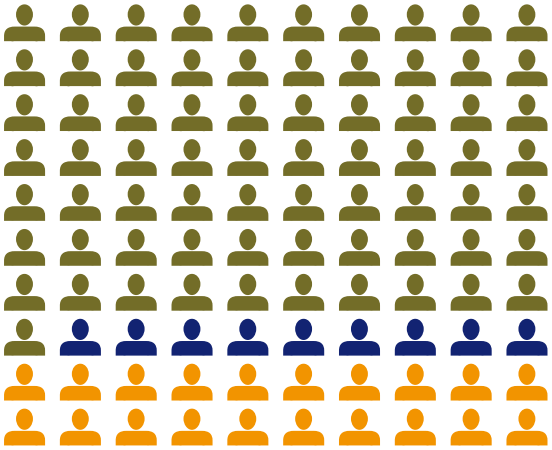
Patienten mit stabiler oder reduzierter Beeinträchtigung
Patienten, bei denen die Beeinträchtigung zunimmt



Plazebo: Bei 29 von 100 Patienten nimmt die Beeinträchtigung in zwei Jahren zu.



Interferone: Bei 20 von 100 Patienten nimmt die Beeinträchtigung in zwei Jahren zu.



9 von 100 Patienten ( ) profitieren von der Therapie,
91 von 100 Patienten (+) haben keinen Nutzen von der Therapie

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl von Patienten mit einer Beeinträchtigungszunahme in der Interferongruppe von denen in der Plazebogruppe abzieht. Hier profitieren 29 - 20 = **9** von 100 Patienten von der Therapie.

Wirkung auf die Schubrate und Schubschwere

Bei einigen Patienten konnte nicht generell das Auftreten von Schüben verhindert werden, jedoch traten weniger Schübe auf. Deshalb wurde auch die jährliche Schubrate, das heißt die Anzahl der Schübe pro Jahr analysiert. Bei Gabe von Betaferon® lag die Schubrate bei 0,84 pro Jahr im Vergleich zu 1,27 pro Jahr mit Plazebo. Dies bedeutet, dass hochgerechnet auf drei Jahre im Mittel unter Betaferon® knapp drei Schübe auftreten und unter Plazebo knapp vier. Die Schubrate in der Rebif®-Studie lag bei 0,85 bzw. 0,91 pro Jahr, je nach Dosierung. Mit Plazebo betrug die Schubrate 1,28 pro Jahr. Dies entspricht in etwa den Werten der Betaferon®-Studie. In der Avonex®-Studie lag die Schubrate bei 0,67 pro Jahr unter Avonex® und bei 0,82 pro Jahr für Plazebo. Die geringe Schubrate in der Plazebogruppe ist ein Zeichen dafür, dass in der Avonex®-Studie Patienten mit einer geringeren Schubaktivität behandelt wurden.

Im Kernspin feststellbare Wirkung

Ergebnisse aus Kernspinstudien lassen sich schwer zusammenfassen, da diese sehr von den unterschiedlichen Geräten und Auswertungstechniken abhängen. Zwei vergleichbare Studien lassen sich jedoch gemeinsam auswerten.[46, 48] Hier zeigte sich eine gegenüber Plazebo verminderte Zunahme der Herdzahl. In einer anderen Studie konnte dieser Effekt nach zwei Jahren nicht nachgewiesen werden.[20] In zwei Studien[20, 49] wurde über Kontrastmittelspeicherungen *(Glossar)* berichtet. Diese traten im ersten Jahr unter Therapie seltener auf als bei Patienten mit Plazebo. Im zweiten Jahr der Studien war kein Effekt mehr nachweisbar.

Nebenwirkungen

Bei den subkutan verabreichten Interferonen (Rebif® und Betaferon®) kommt es sehr häufig zu Hautreaktionen an der Einstichstelle, selten zu offenen Wunden (bis zu 7 von 100). Alle Interferone verursachen bei 20 von 100 behandelten Patienten zumindest in der Anfangsphase der Therapie, therapiebedingt grippeähnliche Nebenwirkungen.

In den Studien wird lediglich berichtet, ob Nebenwirkungen auftraten, jedoch kaum, wie diese sich über die Zeit der Studie entwickelten. Die Schwere der Nebenwirkungen wurde in den meisten Studien nicht kommentiert, obwohl es hier internationale Standards gibt *(Glossar)*.

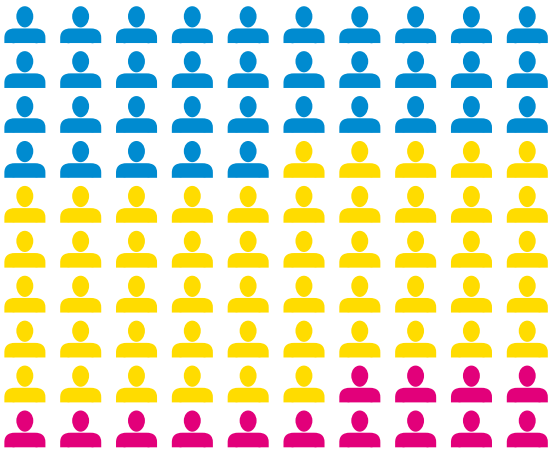
Reaktionen an der Einstichstelle

Bei der Therapie mit Interferon können Einstichreaktionen auftreten, die aus Rötungen bestehen, die wochenlang anhalten können. Selten kommt es zu schmerzhaften Schwellungen. In manchen Fällen geht das Auftreten von Einstichreaktionen nach und nach zurück. In der Rebif®-Studie traten noch nach fünf Jahren je nach Dosierung bei 48% bzw. 58% der Patienten Hautreaktionen auf.

Von offenen Wunden oder auch Nekrosen (Absterben von Gewebe) werden in den Studien bei 1-3% der Patienten (Betaferon® bei zwei Jahren Therapie) bzw. 4-7% der Patienten (Rebif® bei vier Jahren Therapie) berichtet. Diese heilen wieder ab, bilden dann aber Narben. Die Häufigkeit erscheint aber deutlich geringer, wenn die Nekrosen auf die Zahl der Injektionen bezogen dargestellt werden. So würden im Beispiel Rebif® 100 Patienten in vier Jahren 624 Spritzen bekommen (drei pro Woche = 156 pro Jahr und Patient, über vier Jahre = 624). Wenn bei 4 Patienten eine Nekrose auftritt, sind das vier von 624 Spritzen mit einer Nekrose, also eine bei 156 Injektionen. Dies bedeutet aber andererseits, dass durchschnittlich vier von 100 Behandelten innerhalb von zwei Jahren einmal diese Nebenwirkungen erleiden.

Durch die Verwendung einer Injektionshilfe kann das Auftreten von Hautreaktionen möglicherweise reduziert werden. Bei langandauernder Interferontherapie können Vernarbungen oder Verhärtungen im Unterhautfettgewebe entstehen. Bei Behandlung mit Avonex® sind Einstichreaktionen dieser Art nicht beschrieben. Aussagekräftige Langzeitstudien zu Nebenwirkungen liegen derzeit nicht vor. Hautreaktionen durch die Spritzengabe können auch bei Plazebobehandlung entstehen. Diese Einstichreaktionen sind keine direkte Nebenwirkung des Interferons, sondern eher auf die subkutane Injektion selbst *(Glossar)* zurückzuführen. Dennoch müssen zwei von drei Behandelten mit solchen Nebenwirkungen rechnen. Zur Veranschaulichung sind die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen abgebildet.

keine Einstichreaktionen
Einstichreaktionen, Interferon-bedingt
Einstichreaktionen, nicht-Interferon-bedingt



65 (+) von 100 Patienten haben mindestens eine Einstichreaktion in zwei Jahren. Davon sind 51 ( ) direkt auf das Interferon zurückzuführen

Grippeähnliche Beschwerden

Fast die Hälfte der Patienten (48%), die mit Interferon behandelt wurden, hatte Grippesymptome. Aber auch 20% der Plazebo-Patienten zeigten solche Symptome. Darum haben zusammengefasst 48 - 20 = **28** von 100 Patienten tatsächlich therapiebedingt grippeähnliche Beschwerden. Die Beschwerden setzen meist 3-8 Stunden nach Medikamentengabe ein und halten bis zu 24 Stunden an. Dabei können auftreten: Fieber, Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Müdigkeit.

Die Beschwerden können im Verlauf der Therapie abklingen, dann aber auch irgendwann wieder erneut auftreten. Bei der Betaferon®-Studie hatten nach einem Jahr noch 8%, bei Rebif® je nach Dosierung 5% bzw. 21% diese Nebenwirkungen. Die Entwicklung von Nebenwirkungen im zeitlichen Verlauf wurden bislang von keiner Studie berichtet. Eine Langzeitstudie[43] zeigte, dass nach 4 Jahren 5-7 % der behandelten Patienten noch grippeähnliche Symptome hatten, bei weiteren 15-20% traten diese sogar erst im fünften Jahr der Behandlung neu auf (siehe Abb. 12).

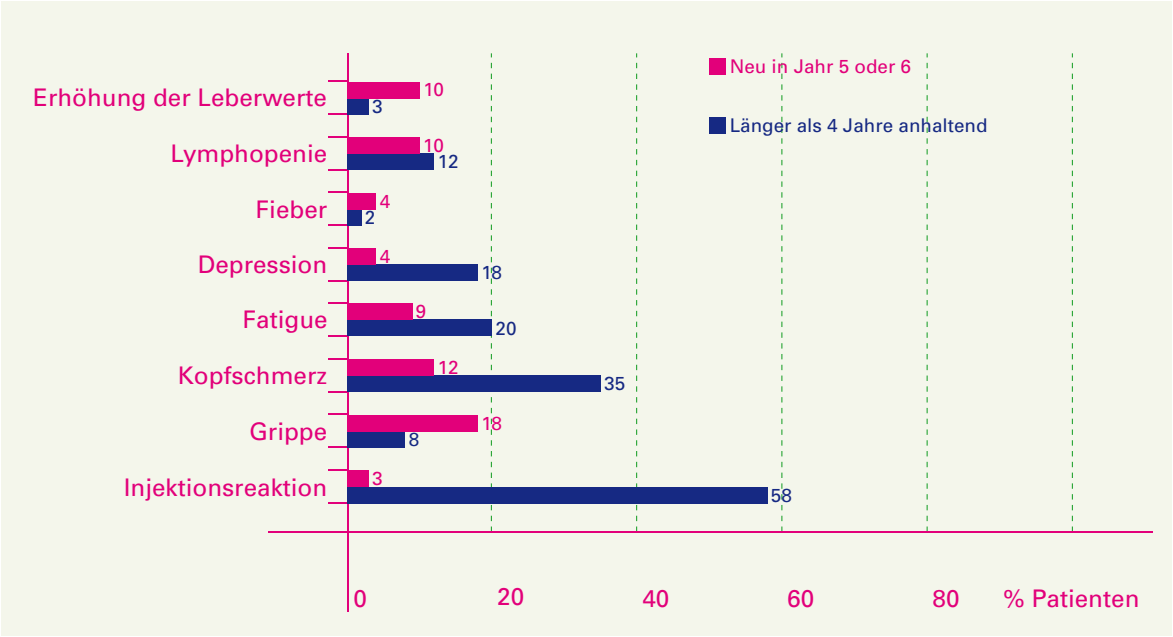


Abb. 12: Entwicklung von Nebenwirkungen innerhalb von 6 Jahren Therapie in der Rebif®-Studie (Daten für die 44µg Dosierung bei 153 Patienten)

Verminderung der weißen Blutzellen (Leukozyten)

Diese Nebenwirkung trat in der Interferontherapie bei 6 von 100 Patienten, unter der Behandlung mit Plazebo bei knapp einem von 100 Patienten auf. Das heißt: Bei 5 von 100 Patienten erfolgt durch die Interferontherapie eine Reduktion der Anzahl an weißen Blutzellen (genannt: Leukopenie).

In Einzelfällen können diese weißen Blutzellen unter 3.000/µ fallen (Normalbereich: 3.800-10.500/µ). Nur selten können Verminderungen der Blutplättchen *(Glossar)* auftreten. Bislang sind aber noch keine Fälle bekannt, bei denen diese Veränderungen zu ernsthaften Komplikationen geführt haben.

Bei 3 von 1.000 Patienten wurde aufgrund anhaltender Blutzellverminderung das Medikament abgesetzt, um eine mögliche Gefährdung durch schwerwiegende Infektionen zu vermeiden.

Erhöhung der Leberwerte

Eine Erhöhung der Leberwerte *(Glossar)* trat in den Studien der Metaanalyse unter Interferon bei bis zu 9 von 100 Patienten, unter Plazebo bei bis zu 3 von 100 auf. Das heißt:

Bei bis zu 6 von 100 Patienten führt das Interferon zu einer therapiebedingten Erhöhung der Leberwerte. Ob in diesem Fall die Therapie fortgesetzt, die Dosis reduziert oder eine Therapie-Pause gemacht werden sollte, ist unklar. In einer Übersicht[51] wurden zu diesem Thema Daten von 2819 Patienten unter Interferon-ß1A ausgewertet.

Innerhalb von 2 Jahren entwickelten 67%

der Patienten im Blut nachweisbare Leberwerterhöhungen, ohne jedoch dahingehende Beschwerden zu haben. Die Laborwerte normalisierten sich wieder, zum Teil nach vorübergehender Dosisreduktion. Nur bei 4 von 1.000 Patienten wurde die Therapie aufgrund der Leberwerterhöhungen abgebrochen.

In einer weiteren Übersicht über 835 Patienten[52] fanden sich bei 16 Patienten so hohe Werte, dass die Therapie abgebrochen werden musste. Dies Risiko war im ersten Jahr der Therapie am höchsten. Das Risiko ist erhöht, wenn zusätzlich viel Alkohol getrunken wird, Patienten fettleibig sind oder andere Medikamente genommen werden, die die Leberfunktion beanspruchen.

Empfehlungen von Experten gehen dahin, bei Erhöhungen um mehr als das 20-fache des Normalwerts die Therapie vorübergehend auszusetzen. Bislang wurde nur in Einzelfällen von Leberschädigungen unter Beta-Interferon berichtet.[51]

Schwere Nebenwirkungen in Einzelfällen

In der Fachliteratur sind Einzelfälle beschrieben, bei denen ein Zusammenhang folgender Symptome mit der Interferongabe für wahrscheinlich gehalten wird: Blutarmut, Überaktivität der Schilddrüse, Nierenfunktionsausfall, Verstopfung von kleinen Blutgefäßen, allergischer Schock und epileptische Anfälle. Weiter finden sich vereinzelt Entzündungen im Fettgewebe der Haut und andere Hautveränderungen sowie Leberentzündungen und Muskelschädigungen.

Wie viele Patienten müssen behandelt werden, damit ein Behandelter einen Nutzen hat?

Für die schubförmige MS gilt, dass 7 Patienten zwei Jahre mit Interferon behandelt werden müssen, damit ein Patient schubfrei bleibt.

Um bei einem Patienten eine Zunahme der Beeinträchtigung 2 Jahre lang aufzuhalten, müssen 10 Patienten über 2 Jahre behandelt werden, 9 davon also umsonst. Anders gesagt: 9 von 10 Patienten werden behandelt, ohne einen Nutzen durch die Therapie zu haben.

Andere Nebenwirkungen

Bei vorher bestehender Spastik kann diese, zumindest in den ersten 24 Stunden nach der Injektion, durch die Therapie verstärkt werden. Andere Beschwerden sind in den Interferongruppen nicht häufiger als in den Plazebogruppen aufgetreten.

Schwächen der Interferonstudien bei SRMS

Die Schwächen von MS-Studien wurden in Kapitel 5, siehe Seite 18 ff schon erläutert. Hinzu kommen speziell bei Therapiestudien für SRMS die folgenden Schwächen:

– Die langfristige Entwicklung der Nebenwirkungen und der Akzeptanz der Spritzengabe ist nur wenig untersucht.
– Hauptendpunkt der meisten Studien war die Schubrate, die nur eine geringe Bedeutung für die weitere Krankheitsentwicklung hat.

Welches Interferon hat die größte Wirksamkeit bei SRMS?

Bislang liegen vier direkte Vergleichsstudien vor, die aber methodische Mängel hatten und zumeist nur 2 Substanzen miteinander verglichen. Dennoch sprechen diese Daten für eine geringfügig höhere Wirksamkeit von Betaferon® und Rebif® gegenüber Avonex®.

Es gibt 3 zugelassene Beta-Interferone: Betaferon®, Avonex® und Rebif®. Die Substanzen sind einander sehr ähnlich, nur die Dosierung und die Art der Anwendung ist unterschiedlich. Rebif® ist in zwei unterschiedlichen Dosierungen zugelassen (22 Mikrogramm = µg und 44 µg). Medikamente, die in verschiedenen Studien untersucht wurden, sind nur sehr begrenzt miteinander zu vergleichen. Wünschenswert sind hier Studien, die Medikamente direkt miteinander vergleichen.

Zur Interferontherapie sind bisher nur einige wenige direkte Vergleichsuntersuchungen durchgeführt worden. Im Jahr 2002 wurden die ersten dieser Studien vorgestellt.[53,54] Diese Vergleichsstudien geben Hinweise darauf,

dass sowohl Betaferon® als auch Rebif® einen geringfügig größeren Effekt auf Schubrate, Aufhalten der Beeinträchtigung und Kernspinveränderungen haben als Avonex®. Beide Studien hatten aber einige schwerwiegende methodische Mängel, so dass diese Ergebnisse nur unter Vorbehalt zu betrachten sind.

Eine große, randomisierte Studie[55] mit 301 Patienten verglich Rebif 22µg und Betaferon über 2 Jahre. Hier fand sich kein Unterschied in der Schubaktivität und Beeinträchtigungszunahme. Zusammenfassend gibt es Hinweise auf einen größeren Effekt der höher dosierten Interferone. Ob dieser Nutzen allerdings die häufigeren Nebenwirkungen[20, 42] und die höheren Kosten rechtfertigt, bleibt offen. (Zur Übersicht siehe auch Tab. 3, Seite 53).

Häufige Fragen zur Interferontherapie bei SRMS

Hält der Therapieeffekt mit der Dauer der Therapie an, wird er größer oder geringer?

Da keine Studie mehr als 3 Jahre Patienten mit Plazebo behandelt hat, ist hier eine Aussage sehr schwierig. Einige Studien berichten Verlaufsuntersuchungen, nachdem alle Patienten einer Studie nach einer Plazebophase mit Medikament behandelt wurde. Hier wird dann eine frühe Behandlung einer verzögerten Therapie gegenübergestellt. Dabei liegen oft nicht mehr Ergebnisse von allen Patienten der Studie vor.

In der Langzeitstudie [32] mit Rebif 44µg zeigte sich ein geringfügiger Unterschied zwischen einer frühen Therapie mit 8 Jahren Behandlung und einer 2 Jahre später begonnenen Therapie. Von 100 Patienten erreichten 4 weniger einen EDSS von 4,0. Nach wie vor ist die Frage offen, ob nach 10-20 Jahren noch ein Therapieeffekt nachzuweisen ist.

Welche Bedeutung haben die so genannten neutralisierenden Antikörper?

Interferone rufen im Körper die Bildung von Antikörpern hervor, da sie nicht genau dem körpereigenen Interferon entsprechen. Antikörper können mit verschiedenen Methoden gemessen werden. In Europa bestehen Bemühungen diese zu vereinheitlichen.

Diese Antikörper können möglicherweise die Wirkung des Interferons abschwächen oder ganz verhindern. Die Antikörper entstehen meistens innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapiebeginn.[56, 57] Je nach Art des Interferons, Untersuchungstechnik und Studie ist das Auftreten von Antikörpern unterschiedlich häufig, (siehe Tab. 2).

Wichtig ist, dass sowohl die Höhe der Antikörperwerte als auch das länger bestehende Vorliegen hoher Werte eine maßgebliche Rolle für den neutralisierenden Effekt zu spielen scheinen: hohe Werte (hochtitrige), die bleiben (persistieren) stellen den Nutzen der Therapie in Frage. Andererseits finden sich erste Daten, dass niedrigtitrige Antikörper möglicherweise den Nutzen der Therapie erhöhen durch eine Art konservierende Bindung am Interferon.

Es scheint, dass bei Avonex® die Antikörperbildung am geringsten ist. Ob diese Antikörper den Effekt der Interferontherapie mindern, kann zur Zeit nicht mit Sicherheit gesagt werden. In allen großen Therapiestudien mit Rebif und Betaferon hatten Patienten mit Antikörpern 50% mehr Schübe als Patienten ohne.[58]

Unter Avonex treten insgesamt weniger Antikörper auf. Dafür zeigten unter Avonex Kernspinbilder von antikörperpositiven Patienten mehr Aktivität als bei antikörpernegativen Patienten. Antikörper können sich ohne weiteres Zutun wieder zurückbilden. Nach den europäischen Expertenempfehlungen [58, 59, 60] wird heute davon ausgegangen, dass anhaltend hohe Antikörperkonzentrationen den Therapieeffekt vermindern. Mittlerweile wird zunehmend eine grundsätzliche Testung nach 4-6 Monaten oder erst nach 12 und 24 Monaten empfohlen.[59]

Demnach sollten bei erhöhtem Werten über 100 neutralisierende Einheiten (NU) diese nach 3-6 Monaten kontrolliert werden. Bei anhaltend hohen Werten gehen die Empfehlungen dahin, das Medikament abzusetzen, wenn der Nutzen aus dem Verlauf nicht eindeutig abzusehen ist. Ob eine Kombination mit immunsystemdämpfenden Medikamenten die Antikörperbildung mindern kann, ist Gegenstand von laufenden Untersuchungen. Eine Antikörperbestimmung sollte nur an einem zertifizierten Zentrum erfolgen.

Patienten mit Antikörperbildung	
Avonex®	2-22%
Betaferon®	28-40%
Rebif®	16-24%
Copaxone®	100% (s.u.)

Tabelle 2: Antikörperbildung aus den kontrollierten Studien[61]

Bei Copaxone® haben die Antikörper offenbar eine geringere Bedeutung als bei den Interferonen. In der Copaxone®-Studie wurden 126 Patienten auf Antikörper untersucht. Antikörper gegen Copaxone® waren bei allen nachweisbar, hatten aber unter sechs Jahren Therapie keinen Effekt auf die Wirksamkeit. Kürzlich wurde allerdings gezeigt, dass eine hohe Konzentration von Antikörpern die Wirkung von Copaxone® auf Abwehrzellen blockieren kann.[62] Solche großen Mengen von Antikörpern fanden sich in dieser Studie bei 14 von 42 untersuchten Patienten. Nur größere Untersuchungen mit längerem Verlauf können klären, ob diese Antikörper ein Problem in der Behandlung sein können.

Wann dürfen Interferone nicht verabreicht werden?

Interferone sollen nach Angaben der Hersteller nicht eingenommen werden bei nachgewiesener allergischer Reaktion gegen einen Bestandteil der Medikamente, bei schwerer Depression und in der Schwangerschaft oder Stillzeit. Vorsicht ist angezeigt bei bestehender Epilepsie, da es durch die grippeähnlichen Symptome möglicherweise zu Fieber kommen kann, das dann einen Krampfanfall auslösen könnte. Ferner stellen die Grippebeschwerden eine Herz-Kreislaufbelastung dar, die bei herzkranken Patienten höchste Aufmerksamkeit erfordert. Bei Kindern und Jugendlichen sind Interferone nicht zugelassen, da keine systematischen Untersuchungen mit diesen Altersgruppen durchgeführt wurden.

Andere Autoimmunerkrankungen, z.B. ein Lupus eyrthematodes oder eine Leberentzündung können durch Interferone negativ beeinflusst werden. Deshalb dürfen Interferone bei diesen zusätzlichen Erkrankungen nicht eingesetzt werden.

Machen Interferone depressiv?

Bei 35-55% der MS-Patienten treten irgendwann depressive Verstimmungen auf.[63] In der ersten großen Interferonstudie[46] kam es in der mit Interferon behandelten Gruppe zu zwei Selbstmordversuchen bei 249 Patienten. Damals wurde vermutet, dass Beta-Interferon die Entwicklung von Depressionen fördert. In der o.g. Metaanalyse der sieben MS-Studien war jedoch kein depressionsfördernder Effekt nachzuweisen. Zwei kleinere Untersuchungen[63, 64] zeigten eher eine Besserung von depressiven Symptomen. Eine individuelle Vorgeschichte mit Depressionen ist allerdings mit dem Risiko verbunden, erneut eine Depression unter Beta-Interferon zu entwickeln.[63, 64]

Zusammenfassend lässt sich sagen: Wenn früher schon eine Depression aufgetreten ist, muss besonders auf ein Wiederauftreten geachtet werden. Eine sichere Kontraindikation *(Glossar)* für eine Interferontherapie bei Patienten mit Depression besteht jedoch nicht.

Wahrscheinlich gibt es eine Gruppe von Patienten, die aufgrund bestimmter genetischer Faktoren auf Interferone mit Depressionen reagieren.

Was kann zur Verhinderung und Behandlung von Nebenwirkungen der Interferontherapie unternommen werden?

Einige Patienten haben den Eindruck, dass sich die Krankheit unter Einnahme des Interferons verschlechtert, denn bedingt durch die Nebenwirkungen können Müdigkeit und Spastik verstärkt werden. Um grippeähnliche Nebenwirkungen zu vermindern, kann vier Stunden vor und evtl. erneut vier Stunden nach Medikamentengabe ein entzündungshemmendes Schmerzmittel (z.B. Paracetamol oder Ibuprofen) eingenommen werden.

Eine kontrollierte Studie[65] verglich den Nutzen von Aspirin, Ibuprofen und einer 4-wöchigen niedrigdosierten Kortisontherapie. Auch wenn insgesamt grippeähnliche Nebenwirkungen bei allen gleich häufig und gleich schwer auftraten, so zeigte die Gruppe mit Ibuprofentherapie am Tag der Injektion weniger Beschwerden. Sinnvollerweise wird das Interferon abends vor der Schlafenszeit injiziert, um die Nebenwirkungen weitgehend unbemerkt „auszuschlafen“.

Um die Nebenwirkungen von Beginn an gering zu halten, sollte einschleichend behandelt werden, das heißt, die Therapie sollte mit der halben oder evtl. sogar einem Viertel der Injektionsdosis begonnen werden. Einstichreaktionen sind am Gesäß eher selten und lassen sich ferner durch vorheriges und anschließendes Kühlen lindern. Nach Einführung der Fertigspritze von Avonex® traten vermehrt

Schmerzen beim Spritzen auf, zum Teil auch vermehrt grippeähnliche Nebenwirkungen. Dies wird auf das neue Lösungsmittel zurückgeführt. Deshalb wurde Avonex® auch wieder als Präparat zum Anmischen von der Firma zur Verfügung gestellt.

Vor Beginn der Therapie sollten das Blutbild *(Glossar)* und die Leberfunktion überprüft werden. Kontrollen von Blutbild und Leberwerten sind nach 4-6 Wochen und nach 3 Monaten angebracht sowie alle 3-12 Monate im Verlauf. Bei 20-fach erhöhten Leberwerten sollte die Therapie vorübergehend ausgesetzt und nach Normalisierung der Werte wieder mit 1/4 der Dosis begonnen werden.[11] Diese Empfehlungen basieren auf Expertenmeinungen. Systematische Untersuchungen liegen derzeit nicht vor.

Wie wirken Interferone in Kombination mit anderen Medikamenten?

Bislang wurden keine Studien über Wechselwirkungen der Interferone mit anderen Medikamenten durchgeführt. Interferone können die Funktion bestimmter Leberenzyme hemmen. Deshalb müssen bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die über den Leberstoffwechsel abgebaut werden, regelmäßige Blutkontrollen durchgeführt werden, um einen eventuell erhöhten Wirkstoffgehalt rechtzeitig zu erkennen.

Solche Medikamente sind Mittel gegen Krampfanfälle, Mittel gegen Depressionen und Medikamente gegen Herzrhythmusstörungen. Auch der Abbau von Hormonpräparaten kann leicht verzögert sein, was möglicherweise zu vermehrten Nebenwirkungen dieser Substanzen führt. Wegen der öfter auftretenden Verminderung von Blutplättchen soll auch die gleichzeitige hochdosierte Gabe von Substanzen zur Hemmung der Blutgerinnung wie Heparin oder Marcumar vermieden werden, da es sonst zu Blutungen kommen könnte.

Wie erfolgt die Durchführung der Therapie?

Prinzipiell kann sich jeder Patient nach entsprechender Anleitung durch eine Krankenschwester die Spritzen selbständig verabreichen. Bei Problemen mit der Handhabung der Spritzen können Injektionshilfen eingesetzt werden. Die Anleitung zum Spritzen, zum Umgang mit dem Medikament und möglichen Nebenwirkungen wird in MS-Schwerpunktpraxen sehr ausführlich von entsprechend fortgebildetem Pflegepersonal angeboten. In der Apotheke erhalten die Patienten bei Einlösung des Rezepts alle zusätzlich notwendigen Materialien.

Welche Laborwerte müssen kontrolliert werden?

Generell werden Blutwertekontrollen (Blutbild und Leberwerte) 1, 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn empfohlen. Es gibt jedoch keinen Anhalt dafür, dass dadurch eine seltene Nebenwirkung vermieden werden kann.

Was passiert, wenn man unter einer Interferontherapie schwanger wird?

Unter einer Interferontherapie wird eine konsequente Verhütung empfohlen, da Tierversuche gezeigt haben, dass es zu mehr Fehlgeburten kommen kann. Eine Übersicht[66] berichtet von 41 Schwangerschaften unter 3361 behandelten Patienten. Bei 9 Abtreibungen wurden von 31 Patientinnen 21 gesunde Kinder und ein Frühchen geboren. Ein Kind hatte eine geburtsbedingte Lähmung. Darüber hinaus traten 8 Aborte in der frühen Schwangerschaft (< 20. Woche) auf sowie ein Kindstod (>20. Woche). Diese Quote ist nicht höher als in der Normalbevölkerung. Eine andere Studie berichtet von 16 Frauen, die insgesamt 23 Schwangerschaften unter Interferontherapie entwickelten. Diese meldeten sich in einem MS-Zentrum auf eine Einladung hin.[67] Hier war die Rate von Frühaborten und Fehlgeburten gegenüber einer Kontrollgruppe um ein Drittel erhöht. Eine klare Schlussfolgerung ist aufgrund der kleinen Fallzahl nicht möglich.

Was passiert, wenn man kein Interferon nimmt?

Wenn keine Behandlung mit einem Interferon erfolgt, sollten andere Therapiealternativen überlegt werden. Ohne Behandlung folgt die Erkrankung dem natürlichen Verlauf. Dabei ist dieser Verlauf ohne Therapie wie auch unter Interferon individuell sehr verschieden und schwer vorherzusagen.

Was passiert, wenn man das Interferon absetzt?

Bislang gibt es noch keine systematischen Untersuchungen, in denen Patienten nach Absetzen von Interferonen beobachtet wurden. Da die Wirkung verzögert nachlässt, ist eine plötzliche Aktivitätszunahme der MS unwahrscheinlich.

Wie lange kann man und wie lange muss man Interferone nehmen?

Da bislang alle MS-Medikamente weder die Erkrankung heilen noch zum Stillstand bringen können, stellen sie eine Dauertherapie dar. Bei offensichtlicher Verschlechterung der Erkrankung wie bei deutlichen Nebenwirkungen muss überlegt werden, ob das Medikament abgesetzt oder gewechselt werden soll.

Copaxone® bei SRMS

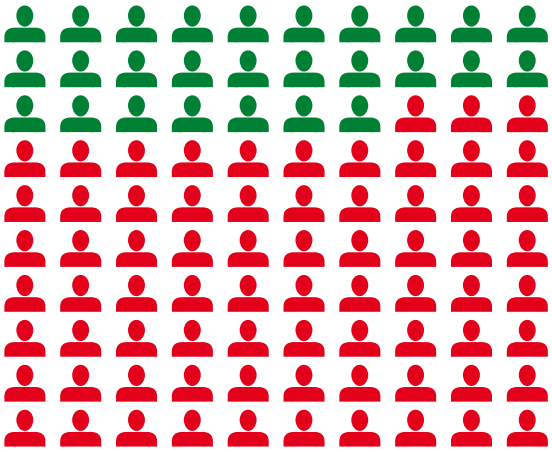
Eine erste Vorstudie mit 50 Patienten zur Therapie mit Copaxone® wurde 1987 veröffentlicht.[68] Es folgte 1995 eine große Studie mit 250 Patienten.[69] Schließlich wurde im Jahr 2000 eine Studie durchgeführt, die ihr Hauptaugenmerk auf mögliche in der Kernspintomografie nachweisbare Wirkungen von Copaxone® richtete.[70] Da diese Studie nur über 9 Monate lief, werden die Daten in der folgenden Übersicht nicht berücksichtigt. Die unten aufgeführten Ergebnisse beruhen somit auf Daten von insgesamt 300 behandelten Patienten.[68, 69] Diese wurden kürzlich auch in einem Cochrane Review *(Glossar)* analysiert.[71] Hauptendpunkt der Studien war die jährliche Schubrate.

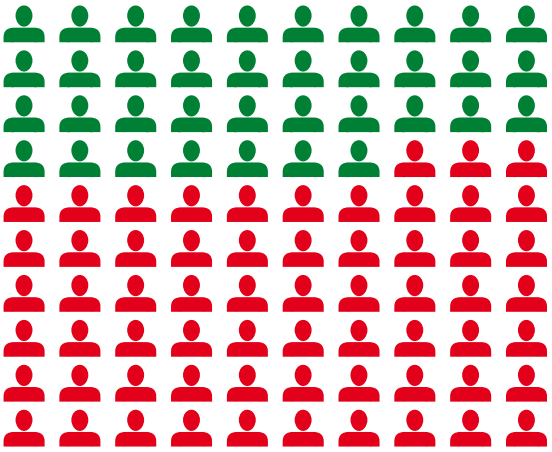
Wirkungen

Copaxone® führt zu einer signifikanten, mäßigen Reduktion der Schubrate, so dass 10 von 100 Patienten therapiebedingt innerhalb von 2 Jahren keinen Schub haben.
Darüber hinaus haben 7 von 100 Patienten therapiebedingt eine geringere Zunahme der Beeinträchtigung. Dieser Effekt war in den Studien jedoch statistisch nicht signifikant.

In den folgenden Grafiken wird die Anzahl schubfreier Patienten und die Anzahl der Patienten dargestellt, bei denen die Beeinträchtigung **nicht** zunimmt. Bei dieser Betrachtung liefern die Studienergebnisse keinen statistisch sicheren Wirksamkeitsnachweis. Zur Veranschaulichung sind die Ergebnisse bezogen auf 100 Patienten abgebildet. Dabei wird der Verlauf der Patientengruppe mit Therapie (Therapiegruppe) neben dem Verlauf der Patientengruppe ohne Therapie (Plazebogruppe) gezeigt. Um den effektiven Gewinn durch die Therapie zu zeigen, werden in einer dritten Grafik die Ergebnisse beider Gruppen zusammengeführt. Diese werden dargestellt als die Differenz zwischen der Anzahl schubfreier Patienten in der Copaxone®-Gruppe und der Anzahl schubfreier Patienten in der Plazebogruppe.

Patienten mit Schüben in 2 Jahren Therapie

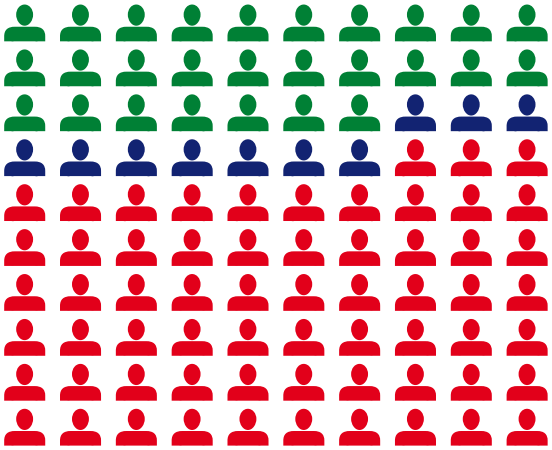




Patienten ohne Schübe
Patienten mit einem oder mehreren Schüben

Plazebo: 27 von 100 Patienten hatten keinen Schub in zwei Jahren.

Copaxone®: 37 von 100 Patienten hatten keinen Schub in zwei Jahren.

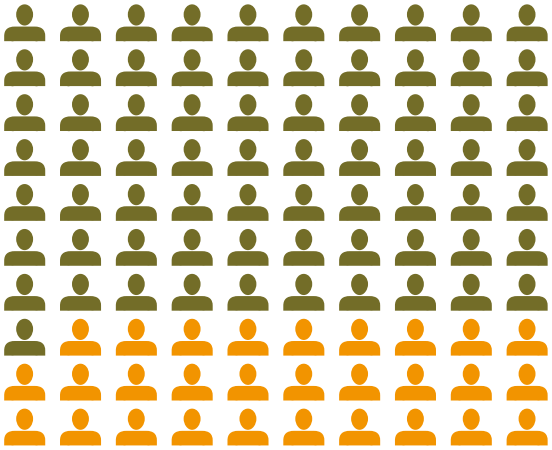


10 von 100 Patienten ( ) profitieren von der Therapie,
90 von 100 Patienten (+) haben keinen Nutzen von der Therapie

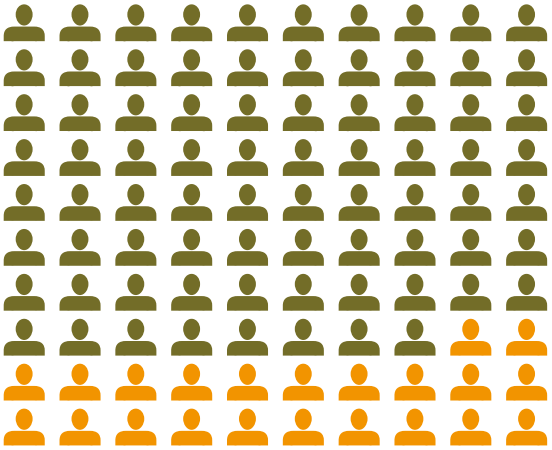
Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl schubfreier Patienten in der Plazebogruppe von der in der Copaxone®-Gruppe abzieht. In diesem Falle sind es also 37 - 27 = **10** von 100 Patienten, die von der Therapie profitieren.

Wirkung auf die Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren Therapie

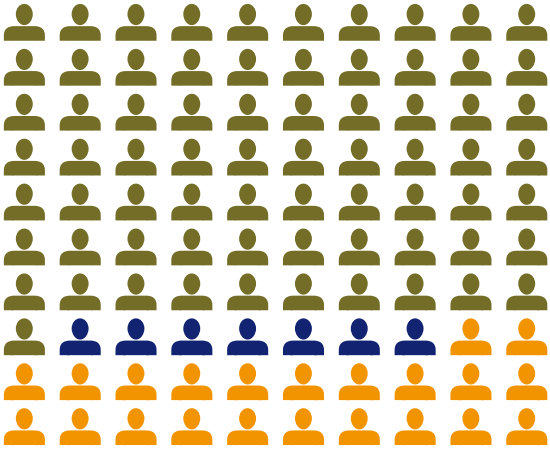
Patienten mit stabiler oder verringerter Beeinträchtigung
Patienten, bei denen die Beeinträchtigung zunimmt



Plazebo: Bei 29 von 100 Patienten nimmt die Beeinträchtigung in zwei Jahren zu.



Copaxone®: Bei 22 von 100 Patienten nimmt die Beeinträchtigung in zwei Jahren zu.



7 von 100 Patienten ( ) profitieren von der Therapie,
93 von 100 Patienten (+) haben keinen Nutzen von der Therapie

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl von Patienten mit Beeinträchtigungszunahme in der Copaxone®-Gruppe von der in der Plazebogruppe abzieht. Hier profitieren 29 - 22 = 7 von 100 Patienten von der Therapie.

Wirkung auf die Schubrate und auf Verbesserungen im EDSS
Die Anzahl der Schübe über die gesamte Studienzeit bei allen Patienten war in der Therapiegruppe im Vergleich zur Plazebogruppe signifikant geringer (177 gegenüber 272). Das gilt auch für die jährliche Schubrate (1,19 Schübe pro Jahr gegenüber 1,68 mit Plazebo).[69] Dieser Therapieeffekt war bei Patienten mit geringer Beeinträchtigung am größten. In der Therapiegruppe waren signifikant mehr Patienten, deren Beeinträchtigung sich innerhalb von 2 Jahren um einen EDSS-Punkt verbesserte (22% gegenüber 12% in der Plazebogruppe). In der Therapiegruppe fanden sich mehr Verbesserungen der Beeinträchtigung als in der Plazebogruppe (25% Verbesserungen gegenüber 15%).
Bei Patienten mit geringer Beeinträchtigung (EDSS 0-2) wurde die Schubrate am deutlichsten gesenkt (von 1,44 auf 0,96), bei Patienten mit größerer Beeinträchtigung (EDSS > 4) am geringsten (2,25 auf 1,76). Deshalb wurde Copaxone® insbesondere auch von den konkurrierenden Pharmafirmen als „Einstiegsmedikament" bezeichnet. Der Unterschied im mittleren EDSS nach 2 Jahren Therapie lag in beiden Studien mit 0,26 EDSS-Punkten im unteren Bereich der Skala. Dabei veränderte sich auch die Plazebogruppe kaum. Eine Therapie in einer MS-Studie kann nur ihre Wirksamkeit beweisen, wenn die Kontrollgruppe ohne Therapie eine Zunahme an Beeinträchtigungen zeigt. Deshalb war es möglicherweise nicht möglich, einen Effekt von Copaxone® nachzuweisen. Dazu wäre eine längere Studiendauer oder eine Patientengruppe mit höherer Krankheitsaktivität notwendig.

Im Kernspin feststellbare Wirkung

In den oben genannten Studien wurden die Wirkungen auf das Kernspinbild nicht untersucht. In einer späteren Studie waren diese Hauptendpunkt *(Glossar)*.[70] Die Studie zeigte nach 9 Monaten einen Rückgang der kontrastmittel-speichernden Entzündungsherde *(Glossar)*. Auch die Anzahl neuer Entzündungsherde im so genannten T2-gewichteten Kernspinbild *(Glossar)* war unter Copaxone® geringer als unter Plazebo, ebenso wie die Gesamtgröße der Entzündungsherde. Es ist jedoch unklar, ob diese Befunde von Bedeutung für die Betroffenen sind (siehe Seite 2).

Nachbeobachtung der Studienpatienten
Die Patienten der Copaxone®-Studie wurden nach Abschluss der Studie weiter untersucht. Von 251 Patienten zu Beginn der Studie wurden 208 nach Ende der Studie mit Copaxone® weiterbehandelt. Mittlerweile liegen die 6-Jahresverlaufsdaten von 152 (73%) dieser Patienten vor.[72] 70% der Patienten die von Beginn an Copaxone® bekommen haben, zeigten auch nach 6 Jahren keine Zunahme der Beeinträchtigung. Dieser Wert lag um 13% niedriger (bei 57%) in der Gruppe der Patienten, die in den ersten 2 Jahren der Studie mit Plazebo behandelt worden waren. Allerdings wird nicht erwähnt, warum die restlichen 54 Patienten der Verlaufsuntersuchung Copaxone® nicht mehr eingenommen haben. Wenn diese alle eine deutliche Zunahme der Beeinträchtigung entwickelt haben, ist das positive Ergebnis für den Langzeitverlauf nicht mehr überzeugend.

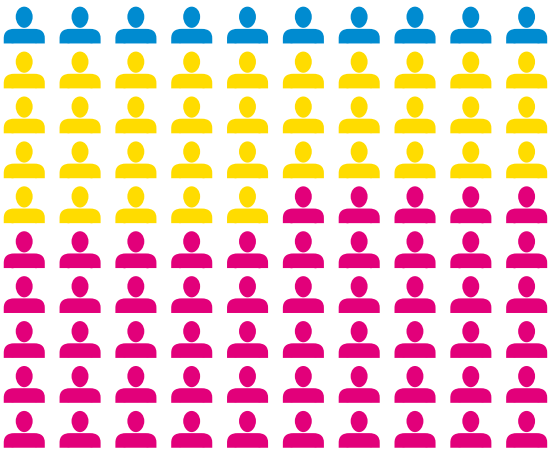
Nebenwirkungen

In den Studien wird lediglich berichtet, ob Nebenwirkungen auftraten und kaum, wie diese sich entwickelten. Die Schwere der Nebenwirkungen wurde in den meisten Studien nicht kommentiert, obwohl es dafür internationale Beurteilungstabellen gibt.

Reaktionen an der Einstichstelle

Die Stelle des Einstichs der Injektionsnadel kann mit Rötung und auch mit leichten Schmerzen reagieren. Diese Rötung kann wochenlang anhalten. Selten (in der größten Studie bei 1 auf 10.000 Injektionen) kommt es zu schmerzhaften Schwellungen oder Juckreiz. Die Häufigkeit erscheint deutlich geringer, wenn die Reaktionen auf die Zahl der Injektionen bezogen dargestellt werden anstatt auf die Anzahl der Patienten. So würden zum Beispiel 100 Patienten in 2 Jahren 73.000 Spritzen bekommen (365 x 100 = 36.500, über 2 Jahre = 73.000). Wenn bei 1 von 10.000 Spritzen (wie in der o.g. Studie) eine Hautreaktion auftritt sind das 7 auf 125 (oder 6%) Patienten, die 2 Jahre Copaxone® nehmen. Das bedeutet dass 6 von 100 Behandelten innerhalb von 2 Jahren einmal von dieser Nebenwirkung betroffen sind. Diese Anzahl erscheint auf den ersten Blick größer als 1 auf 10.000 Spritzen, meint jedoch die gleiche Nebenwirkungsrate. Nach längerer Copaxone®-Therapie können Vernarbungen/Verhärtungen im Unterhautfettgewebe entstehen. Systematische Untersuchungen hierzu fehlen. Hautreaktionen durch die Spritzengabe können auch bei Patienten entstehen, die mit Plazebo behandelt wurden. Diese Einstichreaktionen sind keine direkte Nebenwirkung des Copaxone®. Sie sind eher auf die Subkutanspritzen *(Glossar)* zurückzuführen. Dennoch müssen nach diesen Zahlen 90 von 100 Behandelten mit solchen Nebenwirkungen rechnen. Zur Veranschaulichung sind die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen abgebildet.

Dabei haben:



keine Einstichreaktionen
Einstichreaktionen, Copaxone®-bedingt
Einstichreaktion, nicht Copaxone®-bedingt
90 von 100 Patienten (+) haben mindestens eine Einstichreaktion in 2 Jahren (davon sind 35 direkt auf das Copaxone® zurückzuführen).

Kreislaufreaktion

Das so genannte Systemische Post-Injektions-Reaktions-Syndrom (SPIRS) tritt gelegentlich innerhalb von Minuten nach einer Injektion auf. Dabei zeigen sich folgende Symptome für 30 Sekunden bis 30 Minuten: Gesichtsröte, Herzklopfen, Engegefühl der Brust, Luftnot oder Angst. Diese Kreislaufreaktion bildet sich stets folgenlos zurück. Sie fand sich bei 14% der mit Copaxone® behandelten Patienten und nur bei 2% der mit Plazebo behandelten Patienten. Bei der Hälfte der Patienten mit einem SPIRS trat diese zwei- bis maximal siebenmal in 2 Jahren Behandlung auf.

Andere Nebenwirkungen

Im Verlauf der Anwendung von Copaxone® kann es zu Lymphknotenschwellungen in der Nähe der Injektionsstelle kommen. Entsprechendes Lymphknotengewebe ist mehrfach unter dem Mikroskop untersucht worden. Dabei konnte lediglich eine Aktivierung des Immunsystems nachgewiesen werden. Somit besteht die Auffassung, dass diese Effekte einen Teil der erwünschten Wirkung des Copaxone® auf das Immunsystem darstellen. In einer Sicherheitsstudie *(Glossar)* mit 3500 Patienten[73] setzten 8% das Medikament wegen SPIRS oder Kreislaufproblemen ab. Zwei Patienten dieser Studie hatten eine schwere allergische Reaktion. Selten werden, wie bei den Interferonen andere Autoimmunerkrankungen unter Copaxone® beschrieben. Diese treten allerdings auch generell häufiger bei MS auf. Mittlerweile werden weltweit ca. 40.000 Patienten mit Copaxone® behandelt. Neue Nebenwirkungen sind bislang nicht gemeldet.

Veränderungen von Blutwerten

Wie in den klinischen Studien fanden sich in einer Sicherheitsstudie mit 3500 Patienten unter Copaxone® keine nennenswerten Veränderungen der Blutwerte.

Schwächen der Copaxone®-Studien zur SRMS

Abgesehen von den oben und in Kapitel 5, S. 18 beschriebenen Schwächen zeigten sich mit Copaxone® speziell bei der Therapie der SRMS folgende Punkte:

- Für Copaxone® liegen deutlich weniger Wirksamkeitsdaten vor als für die Interferone.
- Schübe und Beeinträchtigungswerte sind nicht parallel zum Kernspin untersucht.
- Die zentrale Studie[69] konnte keinen statistisch sicheren Effekt auf die Beeinträchtigung zeigen.
- Kernspineffekte bei Copaxone® sind weniger deutlich als bei den Interferonen.

Wirkt Copaxone® besser als Interferon?

Zwei Doppelblindstudien zeigen gleichwertige Wirksamkeit von Copaxone®, Rebif® 44µg und Betaferon®.

In der randomisierten, untersucherverblindeten REGARD (Rebif versus Glatiramerace-tate in relapsing MS disease) Studie[74] erhielten 764 Patienten entweder Rebif® 44µg oder Copaxone® für 2 Jahre. Eingeschlossen wurden Patienten mit schubförmiger MS mit mindestens einem Schub im Jahr vor Studienbeginn. Im primären Endpunkt der Studie, der Zeit bis zum ersten Schub, ergaben sich keine Unterschiede. Dabei war die Schubrate ingesamt deutlich geringer als bei vorangegangenen Therapiestudien (0,3 pro Jahr gegenüber 0,8 pro Jahr).

In der BEYOND (Betaferon efficacy yielding outcomes of a new dose) Studie wurden 2244 Patienten behandelt. Drei Gruppen wurden gebildet, eine erhielt Betaferon in der zuge-

Wie viele Patienten müssen behandelt werden, damit ein Behandelter einen Nutzen hat?

Diese Zahlen lassen sich für Copaxone® nur unter Vorbehalt berechnen, da beide von uns gewählten Endpunkte (schubfreie Patienten und Patienten ohne Zunahme der Beeinträchtigung) in der Studie nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen waren. Unter diesem Vorbehalt gilt, dass 10 Patienten behandelt werden müssen, damit bei einem Patienten in zwei Jahren ein Schub verhindert wird. Anders gesagt: 9 von 10 Patienten werden behandelt, ohne einen Nutzen durch die Therapie zu haben. Um bei einem Patienten eine Zunahme der Beeinträchtigung 2 Jahre lang aufzuhalten, müssen 15 Patienten behandelt werden.

lassenen Dosis von 250 µg, eine 500 µg und eine Gruppe Copaxone®. Es fand sich über die Therapiedauer von 2 Jahren kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch in dieser Studie war die Schubrate geringer als in früheren Therapiestudien. Möglicherweise war in beiden Studien die geringe Krankheitsaktivität ein Grund dafür, dass kein Unterschied gezeigt werden konnte. Die Studien verdeutlichen, dass bei jetzt zugelassenen Medikamenten andere Patienten in Studien eingeschlossen werden als vor 10 Jahren, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Unter Interferon haben 14 von 100 Patienten in 2 Jahren keinen Schub und 9 von 100 haben therapiebedingt keine Verschlechterung, bei Copaxone® sind dies 10 Patienten ohne Schübe bzw. 7 ohne Zunahme der Beeinträchtigung. Ob das ein bedeutsamer Unterschied ist, lässt sich nicht sicher sagen. Angesichts der vielfältigen Schwächen der Studien erscheint das unwahrscheinlich.

	Avonex®	Betaferon®	Rebif®	Copaxone®
Molekülstruktur (Interferone)	1A	1B	1A	–
Therapieeffekte (bezogen auf 100 Patienten in 2 Jahren Therapie)				
Therapiebedingt schubfreie Patienten	11 (0-22)	15 (2-29)	16 (7-25)	10
Therapiebedingt ohne Beeinträchtigungszunahme	9 (1-17)	6 (5-17)	12 (2-21)	7
Praktische Aspekte				
Spritze	Intramuskulär	Subkutan	Subkutan	Subkutan
Gabe/Woche	1 mal	3,5 mal	3 mal	7 mal
Dosis	33 µg	250 µg	22 oder 44 µg	20 mg
Therapiekosten pro Jahr in Euro	EUR 19.185^	EUR 17.960 ^	22µg: EUR 17.170^ 44µg: EUR 21.149^	EUR 15.830^
Fertigspritze	Ja	Nein	Ja	Ja
Kühlschranklagerung erforderlich	Evtl.*	Nein	Ja	Nein
Injektionsvolumen	1,0ml	1,0ml	0,5ml	1,0ml
Packungsgröße	3 Monate	1 Monat	1 Monat	1 Monat
Aufziehhilfe	Fertigspritze	Ja	Fertigspritze	Fertigspritze
Injektionshilfe	Ja	Ja	Ja	Ja
Zusätzliches Material (Spritzen, Nadeln) notwendig	Evtl.*	Ja	Nein	Nein

* Avonex® ist in 2 Versionen erhältlich: als Fertigspritze, die gekühlt werden muss und als Trockenpulver mit einer Lösungsmittelspritze, das nicht gekühlt werden muss.
^ Preise vom 1.2.2007

Tab. 3: Vergleich der Interferone mit Copaxone®

Häufige Fragen zur Copaxone®-Therapie der SRMS

Wann darf Copaxone® nicht verabreicht werden?

Obwohl eine mögliche Schädigung des Embryos durch Copaxone® bislang nicht nachgewiesen wurde, sollte vor Therapiebeginn eine Schwangerschaft ausgeschlossen und eine konsequente Verhütung durchgeführt werden. Bislang wurde unter Copaxone®-Therapie von 195 Schwangerschaften berichtet. 24 Schwangerschaften wurden abgebrochen, 47 gesunde Kinder wurden geboren, 4 Kinder hatten eine Fehlbildung. Eine Schwangerschaft wurde aufgrund von Fehlbildungen abgebrochen. Darüber hinaus trat eine Totgeburt auf. Die Gründe für die anderen Schwangerschaftsabbrüche wurden nicht angegeben.

Wie können die Nebenwirkungen von Copaxone® behandelt werden?

Rötungen und Reizungen an den Einstichstellen lassen sich durch Kühlung, eventuell durch Dibromol-Spray lindern. Die Postinjektionsreaktion bedarf in der Regel keiner Behandlung.

Was muss bei der Therapie mit Copaxone® noch beachtet werden?

Der Einfluss von Copaxone® auf andere körperliche Erkrankungen ist nicht bekannt.

Wie wirkt Copaxone® in Kombination mit anderen Medikamenten?

Bislang sind keine schädlichen Kombinationen bekannt. Allerdings wurde die Frage der Wechselwirkungen bisher nur wenig erforscht.

Verändert sich die Lebensqualität durch die Therapie mit Copaxone®?

Wie bei der Interferon-Therapie besteht auch bei Copaxone® eine gewisse Einschränkung durch die tägliche Spritzengabe und das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen. Das Ausmaß der Hautreaktion an der Einstichstelle ist individuell unterschiedlich. Bei einigen Patienten entstehen nach mehrjähriger Therapie Verhärtungen im Unterhautfettgewebe.

Welche Bedeutung haben die so genannten neutralisierenden Antikörper?

Diese Frage ist bislang ungeklärt, ein nachteiliger Effekt ist aber unwahrscheinlich. (Siehe dazu ausführlich Seite 45).

Wie erfolgt die Durchführung der Copaxone®-Therapie?

Prinzipiell kann sich jeder Patient nach entsprechender Anleitung durch eine Krankenschwester die Spritzen selbständig verabreichen. Bei Problemen mit der Handhabung der Spritzen können Injektionshilfen eingesetzt werden. Die Anleitung zum Spritzen, zum Umgang mit dem Medikament und möglichen Nebenwirkungen wird in MS-Schwerpunktpraxen sehr ausführlich von entsprechend fortgebildetem Pflegepersonal angeboten.

In der Apotheke erhalten die Patienten bei Einlösung des Rezepts alle zusätzlich notwendigen Materialien (Spritzen, Alkoholtupfer, Sammelcontainer für benutzte Spritzen).

Was passiert, wenn man kein Copaxone® nimmt?

Wenn keine Behandlung mit Copaxone® erfolgt, sollten andere Therapiealternativen überlegt werden. Ohne Behandlung folgt die Erkrankung dem natürlichen Verlauf. Dabei ist dieser Verlauf ohne Therapie wie auch unter dem Medikament individuell sehr verschieden und schwer vorherzusagen.

Was passiert, wenn man Copaxone® absetzt?

Bislang gibt es keine systematischen Untersuchungen, in denen die Patienten nach Absetzen von Copaxone® beobachtet wurden. Da die Wirkung verzögert nachlässt, ist eine plötzliche Aktivitätszunahme der MS unwahrscheinlich.

Wie lange kann man und wie lange muss man Copaxone® nehmen?

Da bislang alle MS-Medikamente weder die Erkrankung heilen noch zum Stillstand bringen können, stellen sie eine Dauertherapie dar. Bei offensichtlicher Verschlechterung der Erkrankung wie bei deutlichen Nebenwirkungen muss überlegt werden, ob das Medikament abgesetzt oder gewechselt werden soll.

Wirkt Copaxone® auch als Tablette?

Verschiedene Dosierungen wurden zu dieser Frage untersucht. Eine Studie mit 1912 Patienten[75] zeigte keinen Nutzen von 5 oder 50mg Copaxone® als Tablette gegenüber Plazebo über eine Therapie von 14 Monaten. Pilotstudien zeigten keinen zusätzlichen Nutzen einer Dosiserhöhung.

Hat eine höhere Copaxone® Dosis einen größeren Nutzen?

In einer Phase-2 Studie[76] wurden 229 MS-Patienten mit 20 oder 40 mg Copaxone® über 9 Monate behandelt. Hier ergaben sich Hinweise auf eine größere Wirkung der höheren Dosis. Eine Phase-3 Studie wurde kürzlich abgebrochen, da eine Zwischenanalyse diesen Effekt nicht bestätigte.

Tysabri® bei SRMS

Seit Sommer 2006 ist Tysabri® (Natalizumab) in Deutschland für Betroffene mit schubförmiger MS und hoher Krankheitsaktivität zugelassen. Tysabri® ist ein Antikörper, der sich an weiße Blutkörperchen (Leukozyten) bindet, die an MS-bedingten Entzündungsprozessen im Gehirn beteiligt sind, und mit angelagerten Antikörpern nicht bis ins Gehirn vordringen können. Entzündungsprozesse, die zu Schüben und zunehmender Beeinträchtigung führen, sollen somit verringert bzw. verhindert werden.

In ersten Studien deutete sich eine positive Wirksamkeit von Tysabri® auf Kernspinparameter an.[77] Daraufhin wurden zwei große randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) durchgeführt, die die positiven Effekte bestätigten.[78, 79] Im Februar 2005 wurde Tysabri® daraufhin beschleunigt in den USA zugelassen. Drei Monate später wurde es aufgrund von drei Fällen einer schweren und in zwei Fällen tödlichen Infektion wieder vom Markt genommen.[80] Eine Sicherheitsanalyse mit 3417 Tysabri®-behandelten Patienten erbrachte keine neuen Verdachtsfälle, so dass das Medikament wieder vertrieben wurde. Aufgrund dieser Analyse im „freien“ Einsatz erfolgte die aktuelle Zulassung in Europa durch die Zulassungsbehörde EMEA (European Medicines Agency) nur unter bestimmten Auflagen. Die Zulassung gilt nur für Patienten mit schwerem schubförmigen Verlauf, die mindestens zwei Schübe mit fortschreitender Beeinträchtigung oder einen Schub trotz Interferon-Behandlung erlitten haben und ausgeprägte Kernspin-Befunde aufweisen. Behandelte Patienten müssen über 5 Jahre weiterverfolgt werden. Seit der erneuten Zulassung wurden nach Angaben der Firma mittlerweile mehr als 36.000 Patienten mit Tysabri® behandelt.

Nachdem sich bis Mitte 2008 keine neuen Fälle gezeigt hatten,[81] wurden im August 2008 3 neue Fälle von PML berichtet.

Wirkungen

Tysabri® führt zu einer deutlichen Reduktion der Schubrate so, daß 26 von 100 Patienten therapiebedingt innerhalb von 2 Jahren keinen Schub haben. 12 von 100 Patienten haben therapiebedingt keine Zunahme der Beinträchtigung.

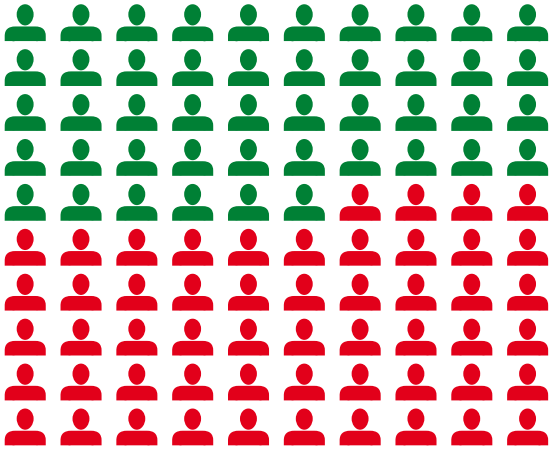
Tysabri® verhindert bei 12 von 100 Betroffenen mit aktiver schubförmiger MS eine Zunahme der Beeinträchtigung nach zwei Jahren. 26 von 100 Patienten haben im selben Zeitraum therapiebedingt keine Schübe. Zur Wirksamkeit von Tysabri® liegen im wesentlichen die Daten aus den zwei großen, oben erwähnten Studien[79, 78] vor. In der so genanten SENTINEL-Studie wurde die gemeinsame Gabe von Tysabri® und Avonex (Interferon Beta 1a) mit der alleinigen Gabe von Avonex verglichen, eine Plazebogruppe gab es nicht. Teilnehmer waren Patienten mit mindestens einem Schub trotz Avonex-Therapie. In der Studie konnte die höhere Wirksamkeit der Kombination gegenüber der alleinigen Gabe von Avonex gezeigt werden. Die zusätzliche Behandlung mit Tysabri® zur Avonex-Therapie führte bei 6 von 100 Patienten therapiebedingt zu einer Verlangsamung der Beinträchtigungszunahme. Bei zwei Patienten kam es zu einer Infektion mit dem PML-Virus. Aufgrund dieser möglichen schweren Nebenwirkung wurde die Kombinationstherapie nicht zugelassen. Diese Studienergebnisse sind somit für aktuelle Therapieentscheidungen nur begrenzt relevant und werden im Folgenden nicht detailliert beschrieben.

An der zweiten Studie, der so genannten AFFIRM-Studie[78] nahmen 942 Betroffene mit schubförmiger MS und mindestens einem Schub im letzten Jahr teil. Nicht teilnehmen konnten Patienten die in den 6 Monaten vor Studienbeginn ein Immunmedikament erhalten hatten oder eine mindestens 6-monatige Immuntherapie durchgeführt hatten.

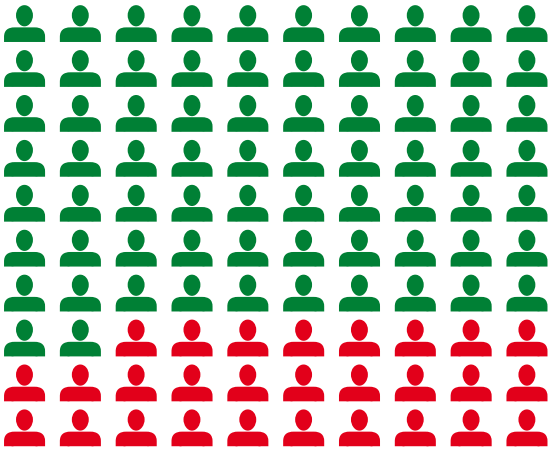
Die Teilnehmer erhielten alle vier Wochen eine Infusion. 627 Teilnehmer erhielten jeweils 300mg Tysabri®, 315 Teilnehmer ein Plazebo.

Anzahl der Patienten mit Schüben innerhalb von zwei Jahren

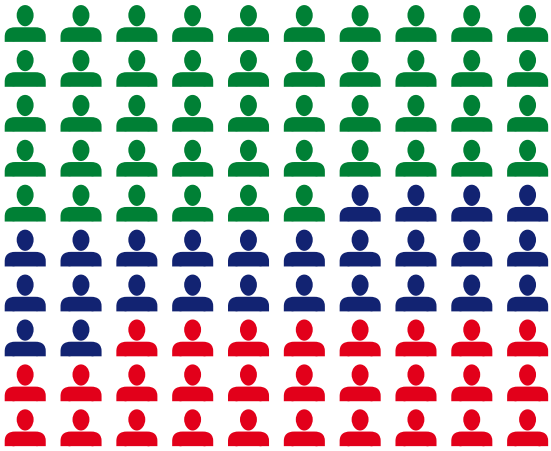
= Patienten ohne Schübe
= Patienten mit einem oder mehreren Schüben



Plazebo: 46 von 100 Patienten hatten keinen Schub in zwei Jahren.



Tysabri®: 72 von 100 Patienten hatten keinen Schub in zwei Jahren.



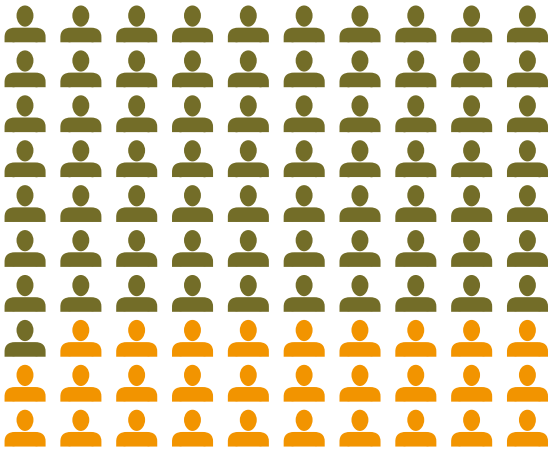
26 von 100 Patienten ( ) profitieren von der Therapie

74 von 100 Patienten (+) haben keinen Nutzen von der Therapie

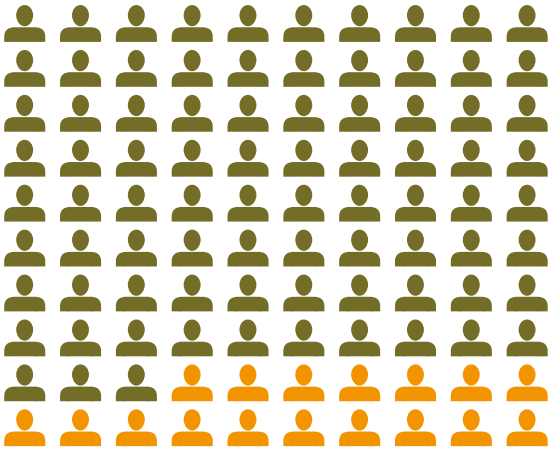
Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl schubfreier Patienten in der Placebo-Gruppe von der in der Tysabri®-gruppe abzieht. In diesem Falle sind es also 72 - 46 = 26 von 100 Patienten, die von der Therapie profitieren.

Wirkung auf die Zunahme der Beeinträchtigung innerhalb von zwei Jahren

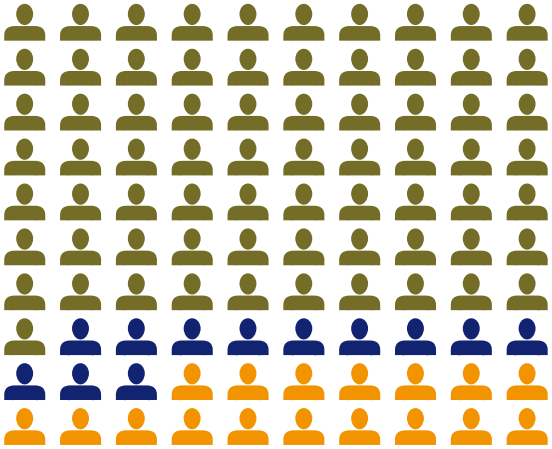
= Patienten mit stabiler oder reduzierter Beeinträchtigung
= Patienten, bei denen die Beeinträchtigung zunimmt



Plazebo: Bei 29 von 100 Patienten nimmt die Beeinträchtigung in 2 Jahren zu.



Tysabri®: Bei 17 von 100 Patienten nimmt die Beeinträchtigung in 2 Jahren zu.



12 von 100 Patienten ( ) profitieren von der Therapie
88 von 100 Patienten (+) haben keinen Nutzen von der Therapie

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl von Patienten mit Zunahme der Beeinträchtigung in der Tysabri®-Gruppe von der in der Plazebogruppe abzieht. In diesem Falle sind es also 29 - 17 = 12 von 100 Patienten, die von der Therapie profitieren.

Effekte auf die im Kernspin sichtbaren Entzündungen im Gehirn nach zwei Jahren

Auch bei den Ergebnissen der Kernspinuntersuchungen zeigen sich positive Effekte der Tysabri®-Therapie auf die Herdzahl *(Glossar)*. Unter Plazebo hatten in zwei Jahren 15 von 100 Patienten gegenüber 57 von 100 unter Tysabri® keine neuen Herde im Kernspin. Demnach hatten 42 von 100 Patienten therapiebedingt keine neuen Herde über zwei Jahre. Auch kontrastmittelspeichernde Entzündungsstellen *(Glossar)* traten unter Plazebo häufiger auf als unter Tysabri®.

Wirkung auf die Schubrate

In der AFFIRM-Studie wurde auch die jährliche Schubrate, das heißt die Anzahl der Schübe pro Jahr analysiert. Bei Gabe von Tysabri® lag die Schubrate bei 0,23 Schüben pro Jahr und Patient im Vergleich zu 0,73 pro Jahr mit Plazebo. Dies bedeutet, dass hochgerechnet auf vier Jahre unter Tysabri® im Mittel ein Schub und unter Plazebo drei Schübe auftreten.

Lebensqualität

In einer später veröffentlichten Auswertung der AFFIRM- und SENTINEL-Studien wurden die Auswirkungen der Tysabri®-Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten berichtet. In beiden Studien war die Gabe von Tysabri® mit einer Verbesserung der Lebensqualität nach zwei Jahren verbunden, während die Lebensqualität in der Vergleichgruppen (Plazebo bzw. Avonex-Therapie) abnahm.[82]

Nebenwirkungen

Unter Tysabri® tritt im Zeitraum von zwei Jahren bei 6 von 100 Patienten therapiebedingt starke Müdigkeit (Fatigue) auf, 5 von 100 Patienten haben therapiebedingt allergische Reaktionen.

Unter der Therapie traten Nebenwirkungen auf. 21 von 100 Patienten ohne Therapie entwickelten starke Müdigkeit (Fatigue-Syndrom) verglichen mit 27 von 100 Patienten mit Therapie. Das bedeutet: 6 von 100 Patienten hatten starke Müdigkeit als Folge der Therapie mit Tysabri®. Infekte traten etwas häufiger unter Tysabri® als unter Plazebo auf, z.B. litten 20 von 100 gegenüber 17 von 100 unter Harnwegsentzündungen und 17 von 100 gegenüber 16 von 100 unter Bronchitis. Kopfschmerzen traten unter Tysabri® ebenfalls etwas häufiger auf (38 von 100 gegenüber 33 von 100). Es gab acht Fälle von Krebserkrankungen unter 1000 Tysabri®-Behandelten und drei Fälle auf 1000 Plazebo-Behandelte. Auch allergische Reaktionen bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen fanden sich häufiger unter Tysabri® (9 von 100 gegenüber 4 von 100) und zeigten sich meist als Nesselsucht.

Bei 1 von 100 Patienten traten unter Tysabri® stärkere Überempfindlichkeitsreaktionen auf, die zum Abbruch der Therapie führten. Kürzlich wurden einige Fälle von Leberwerterhöhungen beschrieben, die auf eine Häufigkeit von 1:1000 geschätzt werden. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren in der AFFIRM-Studie unter Tysabri®-Therapie etwas häufiger als unter Plazebo (6 von 100 gegenüber 4 von 100).

Wie viele Patienten müssen behandelt werden, damit ein Behandelter einen Nutzen hat?

Beeinträchtigung

8 Patienten müssen behandelt werden, damit bei einem Patienten eine anhaltende Zunahme der Beeinträchtigung innerhalb von 2 Jahren verhindert wird. Anders gesagt: 7 von 8 Patienten werden behandelt ohne innerhalb von 2 Jahren einen Nutzen von der Therapie zu haben.

Schübe

4 Patienten müssen behandelt werden, damit bei einem Patienten innerhalb von 2 Jahren keine Schübe auftreten. Anders gesagt: 3 von 4 Patienten werden behandelt, ohne innerhalb von 2 Jahren einen Nutzen von der Therapie zu haben.

Risiko einer tödlichen Hirnentzündung (PML)

Diese Komplikation trat nur in der Verlängerungsphase der SENTINEL-Studie auf. Bei zwei von 589 Patienten in der Gruppe, die Avonex und Tysabri® erhielten, entwickelte sich eine schwere Entzündung des Gehirns (Progressive Multifokale Leukenzephalopathie, PML).

Ein Patient überlebte die Infektion mit schweren bleibenden Beeinträchtigungen, eine Patientin verstarb an der PML, die erst nach Ende der zweijährigen Studiendauer aufgetreten war. Mittlerweile gibt es Daten von 36700 behandelten Patienten[81] aber nur 9900 über mindestens 1 Jahr. Zu den oben genannten sind 4 weitere Fälle aufgetreten.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die PML wird durch ein Virus (JC-Virus) hervorgerufen, das bei fast allen Menschen im Körper und vermutlich auch im Gehirn vorhanden ist. Seine Vermehrung wird vom Immunsystem verhindert. Bei einer Schwächung des Immunsystems, beispielsweise bei einer AIDS-Erkrankung, bei einer Organtransplantation oder einer Immuntherapie z.B. wegen einer Krebserkrankung kann sich das Virus vermehren und eine schwere Hirnentzündung auslösen. Dann treten Lähmungen, Sehstörungen und Störungen von Aufmerksamkeit und Gedächtnis auf. Die Verdachtsdiagnose kann man aus dem Nachweis relativ typischer Veränderungen im Kernspin stellen. Der Verlauf der PML ist über 6 Monate meist tödlich, in Einzelfällen mit Wiederherstellung eines funktionierenden Immunsystems wird die Erkrankung jedoch überlebt, dabei bleiben meist aber schwere Beeinträchtigungen. Eine Behandlung ist nicht möglich.

Antikörperbildung

Bei 6 von 100 Patienten bildeten sich unter Tysabri® bleibende Antikörper gegen das Medikament. Diese führen zu einem Wirkungsverlust und zu vermehrten Nebenwirkungen. Nach den derzeitigen Zulassungsvorschriften muss auch in diesem Fall die Therapie abgebrochen werden.

Schwächen der Tysabri®-Studien bei SRMS

Allgemeine Schwäche von MS-Therapiestudien, die auch für die Studien zur Tysabri®-Therapie gelten sind bereits im Kapitel 5 (S. Seite 18) dargestellt. Darüber hinaus ist vor allem problematisch, dass in den Studien nicht die Patienten untersucht wurden, für die Tysabri® aktuell in Deutschland zugelassen ist. Die Zulassung besteht zur Zeit nur für Patienten mit einem relativ schweren Verlauf (mehrere Schübe, fortschreitende Beeinträchtigung und ausgeprägte Befunde im Kernspin oder Versa-

gen einer Interferon- bzw. Copaxone®-Therapie). Für diese Gruppe liegen jedoch keine veröffentlichten Studiendaten vor. An der SENTINEL-Studie haben zwar vergleichbare Patienten teilgenommen, untersucht wurde aber nur die Kombinationstherapie mit Avonex.

Bei der AFFIRM-Studie wurden Patienten mit deutlich leichteren Verläufen untersucht. Eine im Nachhinein vorgenommene Analyse von 209 Patienten mit schweren Verläufen führte zu der aktuellen europäischen Zulassung, diese Ergebnisse sind allerdings nur begrenzt aussagekräftig, da die Auswertung nicht im Voraus geplant waren und noch nicht in einer Fachzeitschrift veröffentlicht wurden.

Langzeitrisiken

Wie bei den meisten MS-Therapiestudien gibt es keine Daten zur längerfristigen Wirkung und Nebenwirkungen der Tysabri®-Therapie. Möglicherweise ist eine langfristige Blockade des Durchtritts von weißen Blutzellen durch Blutgefäße mit Risiken verbunden, die noch unbekannt sind. Das vermehrte Auftreten von Infektionen ist denkbar. Hierzu zählen auch z.T. tödlich verlaufende „opportunistische" Infektionen, d.h. Infektionen mit einem Erreger, der bei einem gesunden Immunsystem keine Krankheit hervorruft, wie z.B. das JC-Virus bei der PML. Eine krebsfördende Wirkung kann derzeit zumindest nicht ausgeschlossen werden.

Häufige Fragen zur Tysabri®-Therapie?

Wann darf Tysabri® nicht gegeben werden?

Patienten, bei denen eine Immunschwäche besteht, dürfen kein Tysabri® erhalten. Eine Pause nach Absetzen einer Interferon- oder Copaxone®-Therapie 6 Wochen bis zu 3 Monaten (nach einer Mitoxantrontherapie sogar 6 Monate) werden in den Behandlungsempfehlungen diskutiert.[83] Noch schwieriger ist die Empfehlung zur Pause nach Beendigung einer Tysabri®-Therapie. Auch hier geht man von einem Abstand von mindestens 3 Monaten aus, bevor eine andersartige Therapie begonnen werden kann. Eine Kombinationstherapie mit Interferon oder Copaxone® wird ebenfalls als zu gefährlich angesehen. Bei bereits bestehenden Krebserkrankungen darf Tysabri® nicht gegeben werden. Auch im Kindes- und Jugendalter sowie in der Schwangerschaft und Stillzeit darf das Medikament nicht eingesetzt werden.

Wann muss Tysabri® abgesetzt werden?

Wenn eine opportunistische Infektion auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden. Man geht davon aus, dass eine derartige Infektion einen Hinweis auf eine Störung der Abwehrfunktionen darstellt. Damit könnte das Risiko z.B. für eine PML möglicherweise bei diesen Patienten erhöht sein. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen und bei bleibender Antikörperbildung muss Tysabri® ebenfalls abgesetzt werden.

Was kann zur Verhinderung und Behandlung von Nebenwirkungen getan werden?

Leichte Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen und leichte Infektionen können direkt mit schmerzstillenden bzw. entzündungshemmenden Medikamenten behandelt werden. Mögliche Anzeichen für eine opportunistische Infektion müssen frühzeitig erkannt werden. Um eine PML möglichst früh zu erkennen, sollen alle Patienten während einer Tysbari-Behandlung regelmäßig neurologisch untersucht werden. Darüber hinaus empfehlen einige klinische Zentren regelmäßige Kernspin-Untersuchungen. In verschiedenen Studien wird zur Zeit versucht, Riskofaktoren für die Entstehung einer PML zu erkennen. Ob alle diese Maßnahmen PML-Erkrankungen verhindern oder abmildern können, ist offen.

Wie erfolgt die Durchführung der Therapie?

Tysabri® wird alle vier Wochen als Infusion über eine Vene gegeben. Dies erfolgt in der Arztpraxis oder im Krankenhaus und dauert 1 Stunde. Eine Nachbeobachtungszeit von 1 Stunde schließt sich nach Gabe des Medikamentes an, um allergische Reaktionen zu erkennen.

Was passiert, wenn man kein Tysabri® nimmt?

Ohne medikamentöse Therapie folgt die MS ihrem natürlichen Verlauf. Der Verlauf ohne Therapie ist wie auch unter Tysabri® individuell sehr verschieden und schwer vorherzusagen.

Was passiert, wenn man Tysabri® absetzt?

Untersuchungen nach dem vorübergehenden Therapiestopp wegen der PML-Fälle haben gezeigt, dass die entzündliche Aktivität ohne Tysabri® wieder langsam zunimmt.

Eine zuerst angenommene stärkere Krankheitsaktivität nach Absetzten bestätigte sich nicht.

Wie lange kann man und wie lange muss man Tysabri® nehmen?

Bisher gibt es keine Daten, die darauf hinweisen, dass eine vorübergehende Therapie ausreichend ist, um den Krankheitsverlauf zu verändern. Insofern stellt die Behandlung bei der schubförmigen MS eine Dauertherapie dar.

Azathioprin bei SRMS

Im Jahr 2008 wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit[84] Daten von 698 Patienten aus 5 Studien[85, 86, 87, 88] analysiert. Für alle Studien ließ sich die Anzahl an schubfreien Patienten berechnen. Nur für 87 Patienten können jedoch Werte für die Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren Therapie aus 2 Studien berechnet werden.[87, 85]

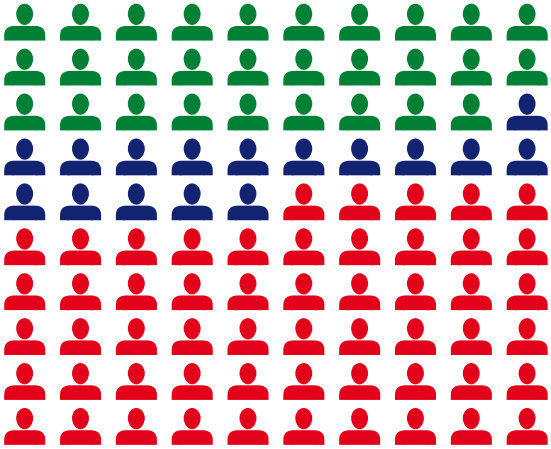
Wirkungen

Bei schubförmiger MS mit vielen Schüben (mindestens 2 in 2 Jahren) hat Azathioprin vermutlich einen mäßigen Effekt auf eine Reduktion der Schubanzahl pro Jahr. Aus einer Metaanalyse, in die auch Studien mit anderen Verlaufsformen der MS eingingen, lässt sich ableiten, dass 6 Patienten behandelt werden müssen, damit ein Patient keinen Schub erleidet. Ein Effekt auf die Beeinträchtigung lässt sich aus den vorliegenden Untersuchungen nur mit Einschränkung beurteilen, da aufgrund der geringen Fallzahl die Schätzung sehr ungenau ist.

Im Folgenden werden, wie bei allen hier vorgestellten Therapien, die Anzahl schubfreier Patienten und die Anzahl der Patienten, bei denen die Beeinträchtigung **nicht** zunimmt, dargestellt. Dabei ist allerdings einschränkend zu sagen, dass die Zahlen von 87 Patienten zur Beurteilung der Beeinträchtigungszunahme auf 2 x 100 hochgerechnet sind. Bei dieser kleinen Teilnehmerzahl ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass es sich bei der Studie um ein zufällig positives Ergebnis handelt.

Anzahl der Patienten mit Schüben innerhalb von zwei Jahren

Unter Plazebo haben 29% keinen Schub und unter Azathioprin 45%. Damit haben 16% therapiebedingt keine Schübe.



16 von 100 ( )Patienten profitieren von der Therapie
84 von 100 Patienten (+) haben keinen Nutzen von der Therapie.

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl schubfreier Patienten in der Plazebogruppe von der Azathiopringruppe abzieht. In diesem Fall also 45 - 29 = 16 Dieser Effekt war jedoch nur bei gemeinsamer Analyse aller Studien statistisch signifikant.

Wie viele Patienten müssen behandelt werden, damit ein Behandelter einen Nutzen hat?

In der Metaanalyse[84] haben 107 von 235 mit Azathioprin behandelten Patienten in 2 Jahren Therapie keinen weiteren Schub bekommen (= 45%). In der Kontrollgruppe waren es 73 von 253 Patienten (= 29%). Damit profitieren 45 - 29 = **16** von 100 Patienten von der Azathioprin-Therapie. Anders ausgedrückt:
Es müssen 6 Patienten mit Azathioprin behandelt werden, damit einer in zwei Jahren keinen Schub hat.

Wirksamkeit auf die Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren

Bei 21 von 100 Patienten unter Azathioprin nimmt die Beeinträchtigung in 2 Jahren zu. Unter Plazebo zeigten 40 von 100 Patienten eine Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren. Damit profitierten 40 – 21 = **19** von 100 Patienten von der Therapie. Da dieser Effekt nur auf der Analyse von 87 Patienten aus 2 Studien beruht ist er statistisch nicht signifikant.

Weitere Wirkungen

Schubrate

Aus den Daten von 4 Studien ließ sich in der Metaanalyse[84] auch die mittlere Schubzahl errechnen. Diese lag im Mittel nach 2 Jahre um 0,2 Schübe niedriger als in der Plazebogruppe

Wirkungen auf das Kernspinbild

Studien über mehr als 6 Monate fehlen. Kleinere Untersuchungen konnten einen Effekt auf die Anzahl Kontrastmittel-speichernder Herde *(Glossar)* und das Gesamtvolumen der Herde *(Glossar)* zeigen.

Nebenwirkungen

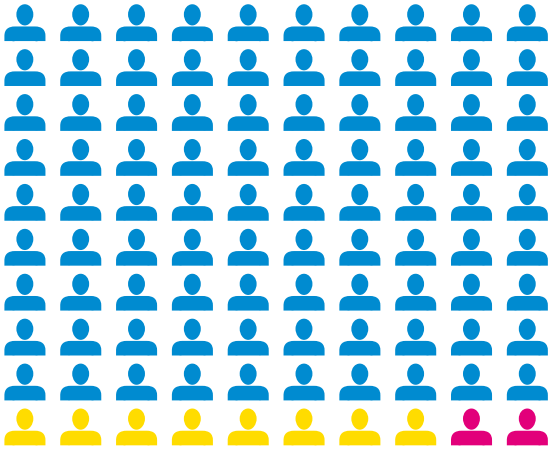
Magen-Darm-Störungen und allergische Hautreaktionen sind die häufigsten Nebenwirkungen unter Azathioprin. Das vermehrte Auftreten von Infekten oder Krebserkrankungen ist in den Azathioprinstudien bei MS nicht belegt.

Aufgrund des langen Einsatzes von Azathioprin gibt es zahlreiche Untersuchungen zu akuten wie auch Langzeitnebenwirkungen. Ausführlich wird darauf im Modul zur chronischen MS eingegangen (siehe Seite 81). Dabei gilt es, auch die Befunde bei anderen, insbesondere rheumatologischen Krankheitsbildern zu berücksichtigen. Allerdings kann sich eine andere Grunderkrankung auch anders auf Nebenwirkungen auswirken. Hier wird auf die Nebenwirkungen der Metaanalyse eingegangen, in der aus 4 Studien Daten von insgesamt 658 Patienten zu Nebenwirkungen errechnet werden konnten.

Magen-Darmbeschwerden

Magen-Darmbeschwerden können in Form von Übelkeit, Magenschmerzen, Krämpfen und Durchfällen auftreten. Aus der Metaanalyse[84] lässt sich die Häufigkeit abschätzen:

- keine Magen-Darmbeschwerden
- Magen-Darmbeschwerden, azathioprinbedingt
- Magen-Darmbeschwerden nicht azathioprinbedingt



10 von 100 (+)Patienten haben Magen-Darmbeschwerden im ersten Therapiejahr. Davon sind 8% direkt auf Azathioprin zurückzuführen.

Allergische Hautreaktionen

5 von 100 Patienten haben Hautreaktionen im ersten Jahr der Therapie, 3 davon sind auf die Therapie zurückzuführen

Infekte

8 von 100 Patienten haben virale oder bakterielle Infekte im ersten Therapiejahr, wobei davon 2% auf Azathioprin zurückzuführen sind.

Verminderung von Blutzellen

Nur in einer der Studien[88] musste die Therapie bei 4 von 174 Patienten wegen anhaltender Verminderung weißer Blutzellen abgebrochen werden. Auch eine Blutarmut trat häufiger unter Azathioprin auf und war in einer Studie[89] Grund für 3 Therapieabbrüche.

Leberwerterhöhungen

8 von 100 Patienten haben Leberwerterhöhungen, davon sind 7 auf Azathioprin zurückzuführen.

Schwächen der Azathioprin-Studien zur SRMS

Effekt auf das Kernspinbild

Die vorliegenden Studien lassen kaum Aussagen über im Kernspin nachweisbare Effekte der Azathioprin-Therapie zu. In einer einzigen rückblickenden Studie[90] wurde die Entwicklung der Entzündungsherde im Kernspin untersucht.

Hierbei wurde eine Gruppe von 19 Patienten mit Azathioprin-Therapie mit einer Kontrollgruppe von 17 Patienten mit Kortison-Therapie verglichen. Es zeigte sich eine deutliche Abnahme der Entzündungsherde unter Azathioprin-Gabe während des durchschnittlich 2,5-jährigen Behandlungszeitraums.

Dauer der Studien

Die meisten Studien wurden über 2 - 3 Jahre durchgeführt. Dies ist für eine Krankheit, die über mehr als 30 Jahre verläuft, eine kurze Zeit. Ob der Effekt auf die Beeinträchtigung unter einer Langzeittherapie größer oder geringer wird, ist unklar.

Studiendesign/Qualität

Azathioprinstudien sind älter als die Interferonstudien und methodisch weniger ausgereift. Hauptproblem ist die Mischung verschiedener Krankheitsverläufe und Therapieansätze in den Studien. So findet sich nur eine Untersuchung, die ausschließlich Patienten mit schubförmiger MS und mit Azathioprin als alleiniger Therapie untersucht und sich somit zum Vergleich mit den Interferonstudien eignet.

Wirkt Azathioprin genau so gut wie Interferon?

Direkte Vergleichsuntersuchungen gibt es bislang kaum. Betrachtet man die Anzahl der Patienten ohne Schübe im Studienzeitraum, so scheint Azathioprin ebenso wirksam wie Interferon zu sein.

Direkte Vergleiche gibt es bislang nur in Form einer offenen Pilotstudie mit 30 Patienten[91] sowie in einer kleinen randomisierten Studie mit 94 Patienten über 1 Jahr.[92] Bei den Azathioprin-Behandelten zeigte sich über ein Jahr gegenüber der den nicht behandelten Patienten eine Verringerung der Schubrate sowohl bei Behandlung mit Azathioprin als auch mit Interferon-beta-1b. Eine Metaanalyse[93] hat eine ähnliche Wirkung auf die Anzahl schubfreier Patienten zeigen können.

Häufige Fragen zur Azathioprin-therapie

Was passiert, wenn man kein Azathioprin nimmt?

Wenn keine Behandlung mit Azathioprin erfolgt, sollten andere Therapiealternativen überlegt werden. Ohne Behandlung folgt die Erkrankung dem natürlichen Verlauf. Dabei ist dieser Verlauf ohne Therapie wie auch unter Azathioprin individuell sehr verschieden und schwer vorherzusagen.

Was passiert, wenn man das Medikament absetzt?

Bislang gibt es keine systematischen Untersuchungen, in denen Patienten nach Absetzen von Azathioprin beobachtet wurden. Da die Wirkung verzögert nachlässt, ist eine plötzliche Aktivitätszunahme der MS unwahrscheinlich.

Wie lange kann man und wie lange muss man das Medikament nehmen?

Da Azathioprin weder die Erkrankung heilen noch zum Stillstand bringen kann, stellt es eine Dauertherapie dar. Bei offensichtlicher Verschlechterung der Erkrankung wie bei deutlichen Nebenwirkungen muss überlegt werden, ob das Medikament gewechselt werden soll.

Besteht ein erhöhtes Krebsrisiko unter Azathioprin?

Patienten aus einer der Azathioprinstudien[88] wurden 15 Jahre weiterverfolgt.[94] Hier fand sich keine erhöhte Krebsrate durch eine Azathioprintherapie, die 3 Jahre lang währte. Registerdaten über 10 Jahre Therapie und aus anderen Behandlungszusammenhängen, zeigen, dass ab einer Gesamtdosis von 600g, nach ca. 9-10 Jahren Therapie das Krebserkrankungsrisiko möglicherweise erhöht ist. Bezogen auf den Zeitraum bis zu 10 Jahren Therapie ließ sich keine Erhöhung des Krebsrisikos nachweisen (siehe Seite 83).

Welchen Einfluss hat eine Azathioprin-Therapie auf die Lebensqualität?

Auf jeden Fall besteht eine gewisse Einschränkung durch die Nebenwirkungen und die regelmäßig notwendigen Kontrollen der Blutwerte.

Wann darf Azathioprin nicht genommen werden?

In der Schwangerschaft und in der Stillzeit.

Worauf muss bei der Therapie geachtet werden?

Es sollten monatlich Blutuntersuchungen (Blutbild) durchgeführt werden. Bei gravierenden Blutbildveränderungen und beim Auftreten schwerer Infektionen kann es notwendig sein, das Medikament abzusetzen. Die Lichtempfindlichkeit der Haut nimmt unter Azathioprin zu. Solarien sollten deshalb nicht aufgesucht werden, Sonnenbaden ist nur mit gutem Lichtschutz möglich.

Wie können Nebenwirkungen verhindert und behandelt werden?

Siehe Seite 82

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten?

Allopurinol (Gichtmittel), Marcumar (Gerinnungsmittel) und bestimmte Narkosemittel sollten nicht mit Azathioprin zusammen genommen werden. Lebendimpfungen können gefährlich sein, da die Abwehrreaktionen des Körpers unter Azathioprin nur eingeschränkt funktionieren.

Wie erfolgt die Medikamentengabe?

Siehe Seite 83

Immunglobuline bei SRMS

Bereits 1983 erfolgten die ersten Behandlungsversuche von MS mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG). Zwei Doppelblindstudien mit insgesamt 190 behandelten Patienten wurden über zwei Jahre durchgeführt und sind die Grundlage der folgenden Darstellung.[95, 96] Allerdings unterscheiden sich beide Studien in der Art der Immunglobulingabe: Einmal[96] wurden 200mg/kg Körpergewicht monatlich und einmal[95] 400 mg/kg Körpergewicht alle 2 Monate gegeben.

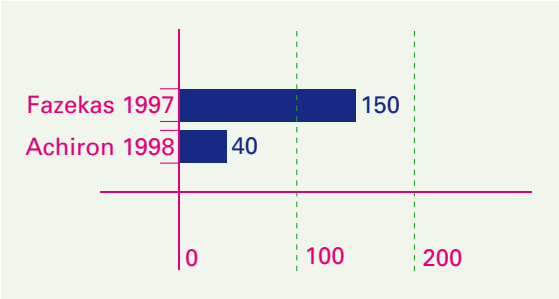


Abb. 13: Patientenzahlen der IVIG-Studien

Wirkungen

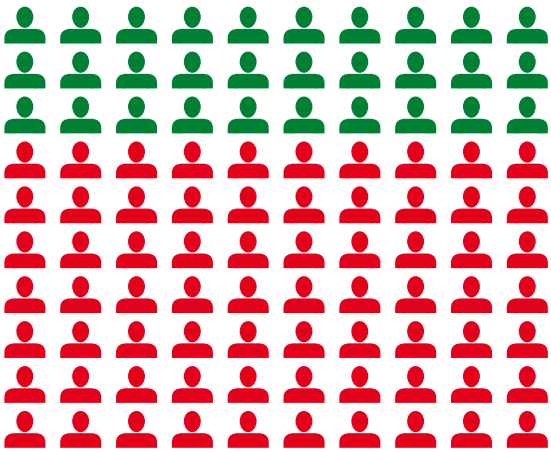
In zwei Studien konnte eine deutliche Reduktion der Schubrate gezeigt werden: 24 von 100 Patienten hatten therapiebedingt in 2 Jahren keinen Schub. Ein Effekt auf die Beeinträchtigung war jedoch nicht nachzuweisen. Allerdings war die Schubrate in der Plazebogruppe ungewöhnlich hoch. Eine aktuelle Studie zeigt keine Wirksamkeit von IVIG über 1 Jahr Therapie bei Patienten mit geringer Schubaktivität. Auch die richtige Dosierung ist nicht geklärt. Eine Zulassung für IVIG zur MS-Therapie besteht nicht.

Hauptendpunkte waren in der Achiron-Studie[95] die jährliche Schubrate und in der Fazekas-Studie[96] die Veränderung der Beeinträchtigung. Zur Vergleichbarkeit der MS-Therapien wird allerdings in dieser Broschüre einheitlich für alle Studien die Anzahl der Patienten ohne Schübe über 2 Jahre dargestellt sowie die Anzahl der Patienten, bei denen die Beeinträchtigung nicht zunimmt. Diese Daten sind auch in einem Cochrane Review *(Glossar)* analysiert worden.[97]

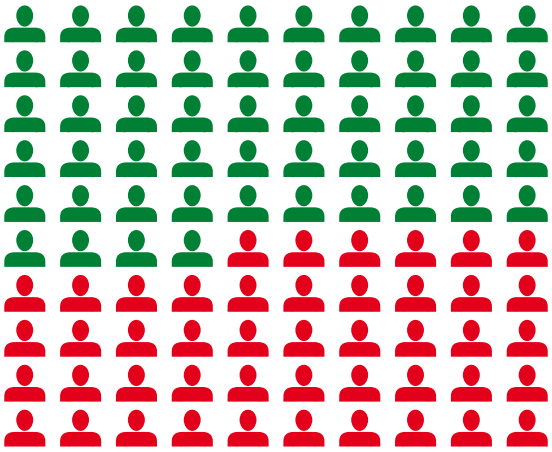
Anzahl der Patienten mit Schüben innerhalb von zwei Jahren

Bei der Immunglobulintherapie hatten 54 von 100 Patienten keinen Schub in 2 Jahren. In der Plazebogruppe waren es 30 von 100 Patienten. Daraus folgt, dass 54 - 30 = **24** von 100 Patienten von der Therapie einen Nutzen haben.

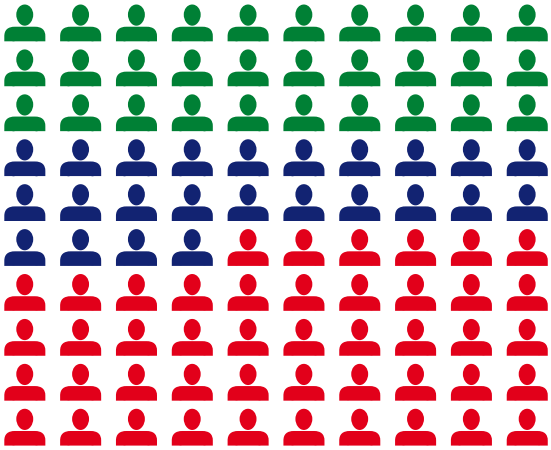
Patienten ohne Schübe
Patienten mit einem oder mehreren Schüben



Plazebo: 30 von 100 Patienten hatten keinen Schub in zwei Jahren.



IVIG: 54 von 100 Patienten hatten keinen Schub in zwei Jahren.



24 von 100 Patienten ( ) profitieren von der Therapie
76 von 100 Patienten (+) haben keinen Nutzen von der Therapie

Wirksamkeit bezogen auf die Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren

Um die Zunahme der Beeinträchtigung zu bestimmen, wurde nicht wie bei anderen Studien eine Bestätigung der Verschlechterung in einer 2. Untersuchung gefordert. So lässt sich diese Studie nicht gleichwertig analysieren. Nur mit Vorsicht lässt sich deshalb errechnen, dass unter IVIG bei 16 von 100 Patienten die Beeinträchtigung in 2 Jahren zunahm. In der Kontrollgruppe war dies bei 21 von 100 Patienten der Fall. Daraus folgt, dass 21 - 16 = **5** von 100 Patienten von der Therapie profitieren.

Weitere Wirkungen

Schubrate

Die Schubrate lag in der Fazekas-Studie[96] bei 0,52 Schüben pro Jahr pro Patient bei Immunglobulintherapie und bei 1,26 bei Einnahme von Plazebo. In der Achiron-Studie[95] lag die Schubrate bei 0,59 unter Immunglobulintherapie und bei 1,61 Schüben pro Jahr unter Plazebo.

Effekte auf die Veränderung der Beeinträchtigung

In der Fazekas-Studie[96] verminderte sich im EDSS die Beeinträchtigung bei 23 von 75 Patienten unter IVIG gegenüber 10 von 75 bei Gabe von Plazebo. Es kam also zu 23 - 10 = 13 therapiebedingten Verbesserungen. In der Achiron-Studie[95] verminderte sich die Beeinträchtigung bei 5 von 20 Patienten unter IVIG und bei 2 Patienten von 20 unter Plazebo. Hier kam es hier also zu 5 - 2 = 3 therapiebedingten Verbesserungen. Im Mittel lag die Beeinträchtigung gemessen auf der EDSS-Skala bei Fazekas unter IVIG bei 3,09 gegenüber 3,49 unter Plazebo; bei Achiron bei 2,97 unter Plazebo und bei 2,6 unter Immunglobulintherapie, was statistisch kein signifikanter Unterschied ist.

Wirkungen auf das Kernspinbild

Lediglich in der Achiron-Studie wurden Kernspindaten erhoben. Die Gesamtzahl der Entzündungsherde war hier in beiden Gruppen nach Studienende gleich. Eine weitere Untersuchung mit 26 Patienten stellte das Kernspin in den Mittelpunkt.[98] Allerdings fand die Untersuchung nur über 6 Monate statt und die Immunglobulin-Dosierung war mit monatlich 2g pro Kilogramm Körpergewicht ungewöhnlich hoch. Die Patienten erhielten je 3 Monate Plazebo und 3 Monate IVIG. Hier zeigten sich unter Immunglobulintherapie weniger Kontrastmittel-speichernde Entzündungsherde *(Glossar)* als bei den gleichen Patienten in einer Plazebophase. Ähnliches zeigten andere Autoren für 400mg/Kilogramm Körpergewicht bei 7 von 13 Patienten.[99]

Neuere Studie zur Dosisfindung

Eine neuere Studie[100] hat 2 Dosierungen von Immunglobulinen (200mg/kg und 400mg/kg Körpergewicht) gegen Plazebo über ein Jahr verglichen. Hier zeigten beide Dosierungen keine Wirksamkeit. Patienten hatten weniger Krankheitsaktivität als in früheren Studien. Damit ist die Wirksamkeit von Immunglobulinen bei SRMS erneut in Frage gestellt.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen in Form von Hautausschlägen zeigten sich nur bei der Hochdosistherapie mit Immunglobulinen.

Es gibt bislang keine Studien, die die Entwicklung der Nebenwirkungen über den Verlauf der gesamten Studie darstellen, so dass der Wirksamkeit nach 2 Jahren nicht die Nebenwirkungen in 2 Jahren gegenübergestellt werden können. Auch allergische Reaktionen müssen nicht zu Beginn, sondern können auch erst im Verlauf auftreten. Patienten der Fazekas-Studie entwickelten einen Hautausschlag, der sich bereits nach wenigen Tagen wieder zurückbildete. In der Achiron-Studie zeigten sich keine der sonst gehäuft unter Immunglobulintherapie auftretenden Nebenwirkungen. In der Hochdosis-Studie von Sörensen[98] fanden sich allerdings gehäuft Hautauschläge bei der Immunglobulintherapie.

Prinzipiell kann die Immunglobulintherapie allergische Reaktionen hervorrufen. Diese können sich mit Kreislaufschwäche, Schwindel, Hautausschlag oder Luftnot äußern. Sehr selten kommt es zu lebensbedrohlichen Zuständen. Bei einem angeborenen Immunglubulin-A-Mangel kann es zu schweren allergischen Reaktionen kommen. Weiterhin kann es durch eine Verdickung des Bluts zu Nierenschäden, Herzinfarkten und Schlaganfällen kommen sowie bei herzschwachen Patienten zu einer Überbelastung des Herzens. Schließlich sind vereinzelt Fälle einer Hirnhautentzündung ohne Erreger (aseptische Meningitis) beschrieben. Als Beschwerden traten Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Lichtempfindlichkeit und Schläfrigkeit auf.

Die Beschwerden waren nach Absetzen der Immunglobulintherapie wieder rückläufig. Zusätzlich besteht das Risiko einer Infektion , da Immunglobuline aus Blutspenden gewonnen werden. Viele Viren werden durch die Reinigung inaktiviert. Aber insbesondere virusbedingte Leberentzündungen (Hepatitis C-Viren) sind vereinzelt unter der Therapie beschrieben. Ein ungelöstes Problem stellt die Reinigung von so genannten Prionen dar, den Erregern des Rinderwahnsinns und der Jakob-Creutzfeld-Erkrankung. Diese können bislang noch nicht inaktiviert werden. Systematische Untersuchungen über Langzeitnebenwirkungen liegen nicht vor.

Wie viele Patienten müssen behandelt werden, damit ein Behandelter einen Nutzen hat?

Um einen Schub in 2 Therapiejahren zu verhindern, müssen 4 Patienten mit Immunglobulinen behandelt werden.

Schwächen der Studien zur Immunglobulintherapie

Effekt auf die Zunahme der Beeinträchtigung

Der mittlere Unterschied im EDSS nach 2 Jahren Therapie lag bei 0,4 EDSS-Punkten in einem unteren Bereich des EDSS (Plazebo 3,49; Immunglobuline 3,09). Dabei veränderte sich auch die Plazebogruppe kaum, die Immunglobulingruppe besserte sich geringfügig.

Effekt auf das Kernspin

Insgesamt ist die Datenlage zum Kernspin-Verlauf unter Immunglobulintherapie sehr dürftig. In einer Kurzzeitstudie von Sörensen[98] ließ sich bei sechsmonatiger Hochdosistherapie ein Effekt auf die Anzahl an Kontrastmittelspeicherungen, bestehende und neue Läsionen nachweisen. Bezogen auf das gesamte Ausmaß an nachweisbaren Läsionen zeigte sich hingegen kein solcher Effekt.

Helfen Immunglobuline besser als Interferone?

Es gibt bislang keine Studien, die die Wirksamkeit von IVIG, Interferonen und anderen Therapien im direkten Vergleich untersuchen. Die Gegenüberstellung der Studienergebnisse einzelner Therapiestudien ist methodisch problematisch. Auch wurde bis heute keine optimale Dosierung des IVIG dokumentiert. Insgesamt scheint der Effekt vergleichbar zu sein, auch wenn vergleichbare Kernspin-Daten über 2 Jahre Therapieverlauf fehlen. Vorteilhaft gegenüber der Interferontherapie ist sicherlich die nur einmal im Monat notwendige Gabe und die generell gute Verträglichkeit von IVIG.

Häufige Fragen zur Immunglobulintherapie

Haben Immunglobuline eine heilende Wirkung auf die defekten Myelinscheiden?

Laboruntersuchungen hatten 1990 einen möglichen wiederherstellenden (remyelinisierenden) Effekt auf Myelinschäden vermutet. Eine erste Studie schien das zu bestätigen.[101] Weitere Untersuchungen konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen.[102, 103] Insofern ist die „reparierende“ Wirkung durch die Immunglobulintherapie als eher gering zu erachten.

Welche Dosis ist die richtige?

In einer Studie über zwölf Monate[104] wurden die Dosierungen von 200 und 400mg pro Kilogramm Körpergewicht verglichen. Über diese kurze Zeit fand sich kein Unterschied der Wirkungen zwischen den Dosierungen. Lediglich in den Kernspinanalysen fand sich ein geringer Vorteil einer höheren Dosis. In einer neuen Dosisfindungsstudie[100] zeigte sich Nutzen der Therapie unabhängig von der Dosierung.

Was passiert, wenn man das Medikament absetzt?

Systematische Untersuchungen zum Absetzen von IVIG gibt es nicht. Dennoch ist eine Zunahme der Krankheitsaktivität nach dem Absetzen der Therapie prinzipiell denkbar.

Wie lange kann man und wie lange muss man das Medikament nehmen?

Da Immunglobuline weder die Erkrankung heilen noch zum Stillstand bringen, müssen sie dauerhaft verabreicht werden. Bei offensichtlicher Verschlechterung der Erkrankung wie bei deutlichen Nebenwirkungen muss überlegt werden, ob ein Absetzen oder ein Medikationswechsel sinnvoll ist.

Können Immunglobuline in der Schwangerschaft oder in der Stillzeit genommen werden?

Prinzipiell ist eine Einnahme während der Schwangerschaft und Stillzeit möglich. Die Schwangerschaft schützt allerdings besser vor Verschlechterungen als die meisten Immuntherapien. Nach der Geburt eines Kindes kann es jedoch gehäuft zu Schüben kommen. Damit könnten IVIG eine Therapie sein, um in der Zeit nach der Geburt eines Kindes zu behandeln. Eine Zulassung von IVIG besteht allerdings nicht.

In der GAMPP (Gammaglobulin post Partum) Studie[105] wurden 2 verschiedene Dosierungen von IVIG ab der Geburt für 3 Tage und dann monatlich mit 150mg/kg KG über 6 Monate durchgeführt. Die Patientinnen hatten in den 6 Monaten eine Schubhäufigkeit, die ähnlich der Zeit vor der Schwangerschaft war. Angesichts der Tatsache, dass normalerweise die Schubrate deutlich nach der Geburt erhöht ist, wird ein Nutzen der Therapie geschlussfolgert. Ohne Plazebogruppe in der Studie ist dieser aber nicht sicher.

Welchen Einfluss hat die Immunglobulin-Therapie auf die Lebensqualität?

Die monatlichen Infusionsgabe und die damit verbundenen Arztbesuche können als Einschränkung der Lebensqualität empfunden werden. Nebenwirkungen sind selten.

Wann dürfen Immunglobuline nicht genommen werden?

Bei einem angeborenen Immunglobulin A(IgA)-Mangel dürfen Immunglobuline auf keinen Fall genommen werden, da es zu schweren allergischen Reaktionen kommen könnte. Insofern sollte vor Therapiebeginn eine IgA-Bestimmung erfolgen.

Was muss bei der Therapie beachtet werden?

Insbesondere muss eine mögliche Verdickung des Bluts durch die Therapie erkannt werden. Die daraus resultierenden Komplikationen können auch noch Jahre nach der Therapie auftreten.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

... sind kaum bekannt, da diese Fragestellung bislang kaum erforscht wurde.

Wie erfolgt die Therapie?

Immunglobuline werden als Infusion verabreicht. Generell erfolgt die Gabe einmal monatlich. Dabei schwanken die Dosierungen in den Studien von 200-1.000 mg/pro Kilogramm Körpergewicht je Monat. Die Gabe sollte nicht zu schnell erfolgen, anfangs mit 15 Tropfen/Minute, später mit 50 Tropfen/Minute. Insgesamt dauert die Gabe ein bis zwei Stunden.

Linolensäure bei SRMS

Einige Studien sprechen für eine geringere Beeinträchtigungszunahme bei Zufuhr von Linolensäuren oder ähnlichen Substanzen, insbesondere in frühen Phasen der Erkrankung. Die Befunde sind jedoch nicht statistisch gesichert.

Wirkungen und Nebenwirkungen

Seit den 70er Jahren wurden 4 Doppelblindstudien *(Glossar)*[1-106] zur Therapie mit unterschiedlichen Dosierungen der Linolensäure mit insgesamt 299 Patienten durchgeführt. In der Studie von Bates 1989 wurden Fischölkapseln mit 2 anderen ungesättigten Fettsäuren verwandt (s.u.). In den Studien von Bates[106] und Millar[107] bei SRMS waren in der Therapiegruppe die Schübe kürzer und leichter. In der Studie von Paty[108] wurden auch Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf eingeschlossen. Hier zeigte sich kein Effekt.

Diese Studien wurde von Dworkin[109] zusammenfassend analysiert. Bei insgesamt 181 Patienten fand sich während einer zweijährigen Beobachtungszeit eine um 0,29 EDSS-Punkte geringere Zunahme der Beeinträchtigung unter Linolensäure. Dieser Effekt war statistisch nicht signifikant. In der Plazebogruppe gab es 4 schubfreie Patienten mehr. Auch dieses Ergebnis war nicht statistisch sicher. Allerdings waren unter Linolensäure die Schübe schwächer.

1989 wurde von Bates eine weitere Studie mit einem Abkömmling der Linolensäure durchgeführt,[1] der auch in Fischölkapseln enthalten ist. Die Patienten erhielten 20 Kapseln mit je 500 mg Fischöl täglich, was 1,7 g Eicosapentaensäure und 1,1 g Docosahexaensäure täglich entspricht. In der Studie wurden über 2 Jahre 312 Patienten mit schubförmiger MS mit einem Schub innerhalb der letzten zwei Jahre untersucht. Hier zeigten 45% unter Linolensäure (66 von 145) und 55% (82 von 147) unter Plazebo eine Beeinträchtigungszunahme im EDSS. Damit profitieren 10 von 100 (VB: -1 - 22) Patienten von der Therapie.

Das Ergebnis war aber statistisch nicht signifikant, sondern zeigte nur einen Trend auf. Bei einer Subgruppenanalyse der geringer beeinträchtigten Patienten konnte in dieser Studie ebenfalls nur ein Trend nachgewiesen werden, der auch für die Parameter Schubrate, Schubschwere und Schubdauer galt.

Schwächen der Studien zur Linolensäure-Therapie

Sämtliche Linolensäurestudien sind nicht nach heutigen Studienstandards konzipiert. Insofern müssen die Ergebnisse mit Vorsicht bewertet werden. Am ehesten erfüllt die Studie von Bates[1] moderne Standards. In ihr wurden ausreichend viele Patienten untersucht. Allerdings gab es in dieser Studie keine echte Plazebogruppe, da diese Patienten im Gegensatz zur Linolensäuregruppe eine Diätberatung erhielten. Es ist somit möglich, dass der Nutzen der Therapie durch die Wirkung der Diätberatung auf die Ernährungsgewohnheiten in der Plazebogruppe verdeckt wurde.

So genannte Subgruppenanalysen wie in den Linolensäurestudien für geringer beeinträchtigte Patienten werden oft benutzt, um im Nachhinein noch ein positives Ergebnis für eine Teilgruppe zu finden. Insofern sind sie mit Vorsicht zu bewerten.

Kortison bei SRMS

Eine systematische Metaanalyse[110] untersuchte die 3 Studien mit insgesamt 183 Patienten,[111, 112, 113] die trotz deutlicher methodischer Mängel eine begrenzte Aussage zur Wirksamkeit von regelmäßigen Kortisontherapien (Stoßtherapien und Dauertherapien) machen. Insgesamt ließ sich kein sicherer Nutzen der verschiedenen Kortisondosierungen auf das Auftreten von Schüben und die Zunahme der Beeinträchtigung zeigen.

Mitoxantron bei SRMS

Mitoxantron scheint insbesondere bei Patienten wirksam zu sein, die noch eine Schubaktivität haben. Zwei Studien[114, 115] wurden mehrheitlich mit Patienten mit sehr aktiver SRMS durchgeführt aber auch progrediente Verläufe wurden behandelt. Nur die Millefiorni-Studie[116] behandelte ausschließlich Patienten mit SRMS. Hier zeigte sich bei 51 Patienten, die ein Jahr lang mit monatlichen Gaben von 8mg/m^2 Körperoberfläche Mitoxantron behandelt wurden, nach 2 Jahren Beobachtungszeit ein deutlicher Effekt hinsichtlich der Senkung der Schubrate.

Unter Mitoxantron waren 19 von 27 Patienten schubfrei gegenüber 6 von 24 unter Plazebo.
2 von 27 Mitoxantron-Patienten hatten eine Beeinträchtigungszunahme gegenüber 9 von 24 unter Plazebo. Die Kernspinparameter waren nicht eindeutig beeinflusst. Problematisch bei nur einjähriger Therapiedauer ist die Gabe hoher Dosen innerhalb eines kurzen Zeitraums. Es ist anzunehmen, dass die Krankheitsaktivität im weiteren Verlauf wieder zunimmt. Ob dann eine erneute Gabe zu verantworten ist, muss unsicher bleiben (siehe dazu Nebenwirkungen bei Therapie der SPMS Seite 73 ff).

Cyclophosphamid bei SRMS

Gezielte Studien zur SRMS gibt es nicht. Angesichts der Nebenwirkungen (Siehe Seite 42) kann dieses Therapiekonzept nur in Einzelfällen bei sehr hoher Schubaktivität mit erheblichen Beeinträchtigungen diskutiert werden.

Kombinationstherapien

Möglicherweise haben Patienten einen Nutzen durch die kombinierte Behandlung mit Azathioprin und Interferon-ß.[117] Die bisher vorliegenden Daten sprechen für die Verträglichkeit einer solchen Therapie. Eine Aussage über den Nutzen dieser Kombinationstherapie lässt sich jedoch aus den Studienergebnissen nicht ableiten.

Die Interferon-Therapie hat bei Patienten mit SPMS einen eher geringen Nutzen. Hinsichtlich der Beeinträchtigungszunahme profitieren 8 von 100 Patienten. Größer ist der Nutzen bei Patienten, die zusätzlich aufgelagerte Schübe haben. Von einer Therapie mit Mitoxantron profitieren 14 von 100 Behandelten.

9. THERAPIE DER SEKUNDÄR CHRONISCH- PROGREDIENTEN MS (SPMS)

Interferone bei SPMS

Nachdem sich eine Wirksamkeit der Interferone bei schubförmiger MS gezeigt hatte, wurden 4 Studien zur sekundär chronischen MS durchgeführt. Dieses waren 2 Studien mit Betaferon®: **EU**ropean-**SPMS** Study Group (EUSPMS)[118, 119] und die amerikanische **SPMS**-Studie,[120] dann eine Studie mit Rebif®: **S**econdary-**P**rogressive-**E**fficacy-**C**linical-**T**rial of Recombinant Interferonß-1A in MS (SPECTRIMS)[121] und eine Studie mit Avonex®: **I**nternational **M**S Secondary **P**rogressive Avonex® **C**ontrolled **T**rial (IMPACT).[122]

Insgesamt wurden 2.185 Patienten über 2-3 Jahre behandelt. Nur die EUSPMS-Studie konnte einen sicheren Effekt auf die Beeinträchtigung, gemessen mit dem EDSS zeigen. Diese Studie wurde bei einer geplanten Zwischenanalyse nach 2 Jahren abgebrochen, um auch den Patienten der Kontrollgruppe eine Interferon-Therapie zu ermöglichen.

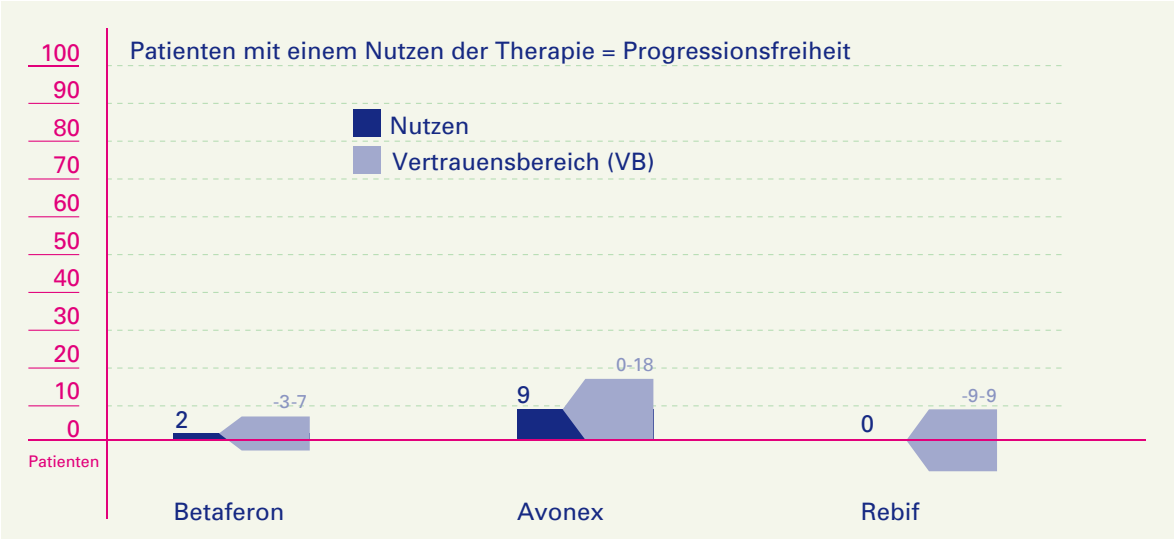


Abb. 14: Effekte der Therapien auf das Verhindern einer Beeinträchtigungszunahme bei SPMS (Anzahl der Patienten von 100, die einen Nutzen von der Therapie haben)

Wirkungen

Die Therapie mit Betaferon® hat für Patienten mit SPMS und aufgelagerten Schüben einen mäßigen bis geringen Nutzen. Für Rebif® und Avonex® konnte dies nicht statistisch signifikant gezeigt werden. Die gemeinsame Analyse der Studiendaten aller beteiligten Patienten zeigt einen Nutzen für 8 von 100 Behandelten.

Aus den veröffentlichten Studien lassen sich die in den folgenden Grafiken dargestellten Ergebnisse berechnen.

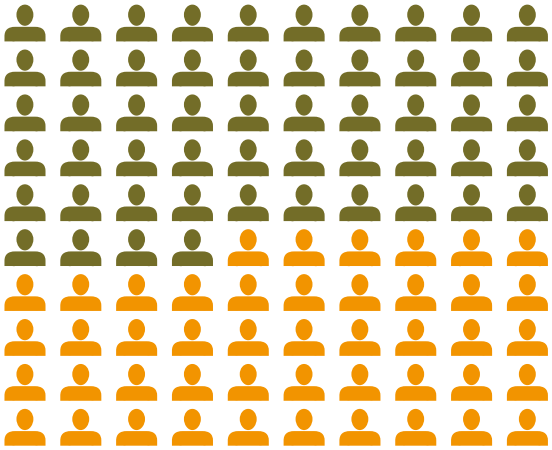
Zur Veranschaulichung sind die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen abgebildet. Dabei wird der Verlauf der Patientengruppe mit Therapie (Therapiegruppe) neben dem Verlauf der Patientengruppe mit einem Scheinmedikament (Plazebogruppe) gezeigt. In einer dritten Grafik werden dann die Ergebnisse beider Gruppen zusammengeführt, um den effektiven Gewinn

durch die Therapie zu zeigen. Dieser ergibt sich aus dem Unterschied zwischen der Anzahl „stabiler“ Patienten in der Interferongruppe und der Anzahl „stabiler“ Patienten in der Plazebogruppe. In diesem Falle sind es also 56 - 54 = **2** von 100 Patienten, die von der Therapie profitieren.

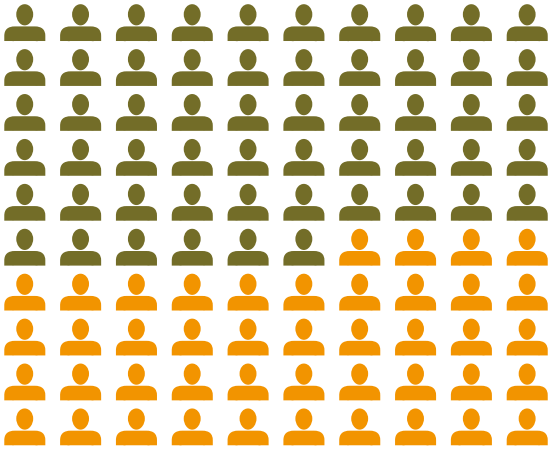
Wirkung auf die Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren Therapie

Eine Zunahme der Beeinträchtigung wurde bei allen 3 Studien über den EDSS-Wert definiert, welcher zur Bestätigung 3 Monate später gleichwertig oder höher sein musste.

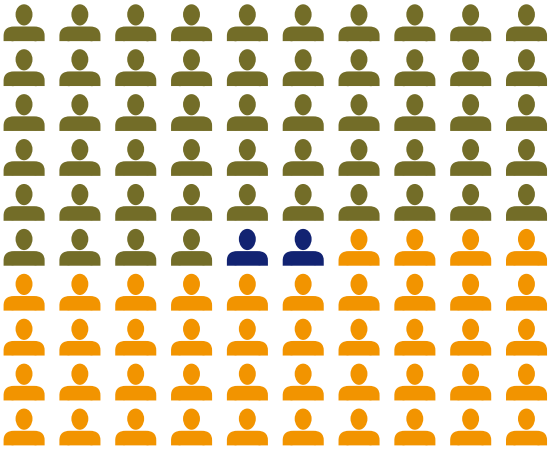
stabile Patienten
Patienten, bei denen die Beeinträchtigung zunimmt



Plazebo: Bei 46 von 100 Patienten nimmt die Beeinträchtigung in zwei Jahren zu.



Interferon: Bei 44 von 100 Patienten nimmt die Beeinträchtigung in zwei Jahren zu.



2 von 100 Patienten ( ) profitieren von der Therapie, 98 von 100 Patienten (+) profitieren nicht von der Therapie

Weitere Wirkungen

Auch bei einer strengeren Definition der Beeinträchtigungszunahme zeigte sich in der europäischen Betaferon®-Studie ein Unterschied gegenüber der Plazebogruppe.[116] Für die anderen Studien gibt es diese Daten nicht.

Wirkung auf die Zunahme der Beeinträchtigung über die Gesamtlaufzeit der Studie

Bei Abschluss der europäischen Betaferon®-Studie war eine Zunahme im EDSS-Wert zum Anfangswert um 0,7 in der Plazebogruppe und um 0,4 in der Interferongruppe zu verzeichnen. In der Avonex®-Studie lag diese Zunahme in beiden Gruppen bei 0,3. Aus der Rebif®-Studie sind dazu keine Daten veröffentlicht.

Wirkung auf die Schubrate

Hierzu liefern die Studien unterschiedliche Zahlen. Dies könnte daran liegen, dass sich die Teilnehmer der verschiedenen Studien in ihrer Schubhäufigkeit vor Beginn der Studie stark unterschieden:

- In der europäischen Betaferon®-Studie lag die jährliche Schubrate in der Plazebogruppe durchschnittlich bei 0,64 und in der Interferongruppe bei 0,44 (Betaferon®).
- In der Rebif®-Studie war die jährliche Schubrate in der Plazebogruppe durchschnittlich 0,7 und in der Interferongruppe 0,5.
- In der Avonex®-Studie erreichte die jährliche Schubrate in der Plazebogruppe durchschnittlich 0,3 und in der Interferongruppe 0,2.

Wirkung auf den Erhalt der Gehfähigkeit

Im Verlauf der europäischen Betaferon®-Studie kam es bei 77 von 358 mit Interferon behandelten Patienten (22%) zum Verlust der Gehfähigkeit. In der Kontrollgruppe war dieses bei 102 Patienten (29%) der Fall. Bei 7 von 100 Patienten konnte demnach die Gehfähigkeit durch die Interferontherapie erhalten werden. Für die anderen Studien gibt es solche Daten nicht.

Ergebnisse des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)

Nur die Avonex®-Studie hatte den MSFC *(Glossar)* als Endpunkt definiert. Hier fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die mit Avonex® behandelten Patienten. Ob das Ergebnis für die Patienten selbst von Bedeutung und spürbar ist, ist unklar.

Wirkung auf das Kernspinbild

Alle 3 Studien zeigten deutlich positive Effekte der Therapie auf drei Größen im Kernspinbild: neue und vergrößerte Herde, Kontrastmittelspeicherungen und Gesamtzahl an Herden. Diese einheitlichen Ergebnisse werden generell als Beleg für zumindest eine mäßige bis geringe Wirkung der Interferone auch bei der SPMS angesehen.

Mögliche Wirkungen bei speziellen Patientengruppen

In der europäischen Betaferon®-Studie profitieren insbesondere Patienten mit einer hohen Schubrate oder mit Zunahme der Beeinträchtigung im Jahr vor Beginn der Studie. In der amerikanischen Betaferon®-Studie waren deutlich weniger Patienten mit zusätzlichen Schüben. Möglicherweise war dies der Grund für den fehlenden Wirksamkeitsnachweis in Amerika. Ähnliche Effekte für Patienten mit Schüben wurden auch in der Rebif®-Studie berichtet, waren aber weniger deutlich. In der Rebif®-Studie zeigte sich hingegen, dass mehr Frauen als Männer von der Therapie profitieren. In der Avonex®-Studie ließ sich keine Untergruppe isolieren, die einen Nutzen der Therapie hinsichtlich der Beeinträchtigungszunahme hatte.

Nebenwirkungen

Unter Interferontherapie haben 24 von 100 Patienten zumindest eine Einstichreaktion, die auf das Interferon zurückzuführen ist. 21 von 100 Patienten haben therapiebedingt grippeähnliche Nebenwirkungen.

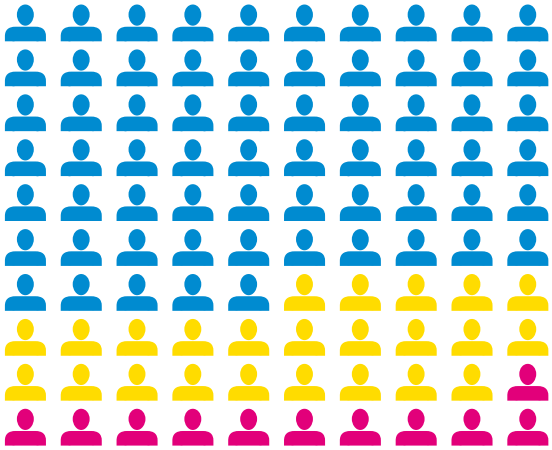
Im Folgenden wird nur von den Nebenwirkungen aus den Studien zur SPMS berichtet. Es sollten aber auch die Berichte über die Nebenwirkungen bei der schubförmigen MS beachtet werden (siehe Seite 42 ff).

Leider gibt es bislang keine Studien, die die Entwicklung der Nebenwirkungen über längere Zeit darstellen. Meist wird nur das mindestens einmalige Auftreten bestimmter Nebenwirkungen angegeben. Wichtig wäre jedoch, den Wirkungen nach 2 Jahren Therapie diejenigen Nebenwirkungen gegenüberzustellen, die zu Beginn bestanden und auch nach 2 Jahren noch bestehen.

Reaktion an der Einstichstelle

Zur Veranschaulichung sind die Ergebnisse im Folgenden auf 100 Patienten bezogen abgebildet.

Dabei haben:
- keine Einstichreaktionen
- Einstichreaktion, therapiebedingt
- Einstichreaktion, nicht therapiebedingt



Interferontherapie bei sekundär-chronischer MS: 35 von 100 Patienten (+) haben mindestens eine Einstichreaktion in 2 Jahren. Davon sind 24 direkt auf das Interferon zurückzuführen.

Weiterhin wurde in der europäischen Betaferon®-Studie und der Rebif®-Studie bei 7 von 100 Patienten von Hautnekrosen (Absterben von Gewebe) berichtet; in der Avonex®-Studie wurde keine Nekrose gemeldet.

Grippeähnliche Beschwerden

In der Behandlungsgruppe hatten 53 von 100 Patienten grippeähnliche Beschwerden. In der Kontrollgruppe waren es 32 von 100. Demnach hatten 53 - 32 = **21** von 100 Teilnehmern grippeähnliche Beschwerden, die durch die Interferon-Gabe bedingt waren.

Verstärkung der Spastik

In der europäischen Betaferon®-Studie zeigte sich bei 10% der mit Interferon behandelten Patienten eine therapiebedingte Zunahme der Spastik im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für die Therapie mit Avonex® und Rebif® liegen entsprechende Daten nicht vor.

Verminderung der weißen Blutzellen (Leukozyten)

Nur in der Rebif®-Studie werden Veränderungen der weißen Blutzellen berichtet. 5 von 100 der mit Rebif® Behandelten und 2 von 100 Patienten der Kontrollgruppe hatten eine vorübergehende Verminderung der weißen Blutzellen (Leukopenie). In den anderen Veröffentlichungen fehlen Aussagen zu diesen Laborwerten.

Erhöhung der Leberwerte

Von Leberwertveränderungen wird nur in der Rebif®-Studie detailliert berichtet. Hier wurden bei 3 von 100 Patienten mit Plazebo und bei 10 von 100 mit Rebif® Behandelten Leberwerterhöhungen berichtet.

Seltenere Nebenwirkungen

Seltene und schwere Nebenwirkungen traten in den Studien nicht auf.

Wie viele Patienten müssen behandelt werden, damit ein Behandelter einen Nutzen hat?

Es müssen 12 Patienten mit einem Interferon behandelt werden, um bei einem Patienten eine Zunahme der Beeinträchtigung während einer Therapie über 2 Jahre zu verhindern.

Schwächen der Studien zur Interferon-Therapie der SPMS

Neben den bereits im Kapitel 8 beschriebenen Schwächen von MS-Studien, die sich vor allem auf methodische Fragen beziehen, weisen die Studien zur Interferontherapie der SPMS zusätzliche Schwächen in der Wirksamkeit auf:

- Bezogen auf die Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS konte nur eine von 4 Studien ein positives Ergebnis zeigen. Auch dieses Ergebnis war weniger überzeugend als bei den Studien zur SRMS.
- In der einzig erfolgreichen Studie zeigte sich darüber hinaus, dass Patienten mit SPMS durch die Zunahme der Spastik möglicherweise mehr unter Nebenwirkungen zu leiden haben als SRMS-Patienten.
- Der Effekt bei SPMS scheint davon abhängig zu sein, ob bei den Patienten noch zusätzlich aufgelagerte Schübe auftreten (Siehe S. 13).

Insofern sollten gemäß den Empfehlungen der MSTKG auch nur die Patienten, die noch Schübe haben, mit Interferonen behandelt werden.[2]

Welches Interferon hilft am besten bei der SPMS?

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien zur SPMS sind vermutlich auf deren uneinheitliche Auswahlkriterien der Teilnehmer zurückzuführen. Einzig Betaferon® ist zur Therapie bei SPMS zugelassen, aber nur wenn noch Schübe auftreten. Demzufolge stehen für eine vergleichende Betrachtung der Wirkung der einzelnen Interferone nicht ausreichend Daten zur Verfügung.

Lediglich die europäische Betaferon®-Studie hat eine positive Wirkung bei SPMS zeigen können. Die Daten der Rebif®-Studie und der amerikanischen Betaferon®-Studie zeigen keine Wirksamkeit des Medikaments. Auch eine vierte Studie mit 371 Patienten und Behandlung mit Rebif 22µg einmal wöchentlich hat über 3 Jahre keinen Nutzen gezeigt, wobei diese Dosierung vermutlich auch zu gering war (Andersen 2008). Die Avonex®-Studie zeigt, bezogen auf den EDSS als Zielgröße, ebenfalls keinen Effekt auf die Zunahme der Beeinträchtigung. Dies bedeutet selbstverständlich nicht, dass allein Betaferon® wirksam ist. Vielmehr scheint allgemein der Effekt der Interferone bei sekundär chronischem Verlauf geringer zu sein.

Die Unterschiede in den Ergebnissen der amerikanischen und der europäischen Studie beruhen möglicherweise auf den Unterschieden zwischen den untersuchten Patientengruppen. So hatten viele der Patienten der europäischen Betaferon®-Studie bei Studienbeginn noch zusätzlich „aufgelagerte Schübe“ (Siehe S. 13), in der amerikanischen Studie hingegen nicht. Diese Schübe, die zusätzlich zu einer schleichenden Zunahme der Beeinträchtigung auftreten, werden generell als Ausdruck entzündlicher Krankheitsaktivität bewertet. Damit hängt die Wirksamkeit von Interferon bei SPMS möglicherweise von dieser noch vorhandenen entzündlichen Aktivität ab. In der Rebif®- Studie war allerdings auch bei Betrachtung von Patienten mit aufgelagerten Schüben keine Wirkung nachzuweisen. Da mittlerweile Vergleichsdaten zu den Interferon-Therapien der schubförmigen MS vorliegen, scheint allenfalls die höher dosierte Interferon-Gabe (Rebif® oder Betaferon®) bei Patienten mit SPMS angezeigt.

Häufige Fragen zur Interferon-Therapie der SPMS

Im Folgenden werden allgemeine Fragen zur Interferontherapie diskutiert. Die Antworten beruhen zum Großteil auf Studienergebnissen zur schubförmigen MS, sind aber wahrscheinlich auch auf die SPMS übertragbar.

Was passiert, wenn man kein Interferon nimmt?

Wenn keine Behandlung mit einem Interferon erfolgt, sollte eine Therapiealternative erwogen werden. Der natürliche Verlauf der Erkrankung, das heißt der Verlauf ohne Therapie, ist individuell sehr unterschiedlich und lässt sich insofern schwer vorhersagen.

Was passiert, wenn man die Interferone absetzt?

Derzeit liegen keine systematischen Untersuchungen zu dieser Frage vor.

Welche Langzeitnebenwirkungen sind bei Interferonen zu erwarten?

Systematische Untersuchungen über Langzeitnebenwirkungen der Interferone liegen bislang nicht vor. Die längsten Behandlungszeiten liegen mittlerweile bei 8-10 Jahren. Bislang wurde in der medizinischen Literatur über keine schwerwiegenden Langzeitnebenwirkungen berichtet.

Wie lange kann man und wie lange muss man Interferone nehmen?

Da Interferone weder die Erkrankung heilen noch zum Stillstand bringen, stellen sie eine Dauertherapie dar. Bei offensichtlicher Zunahme der Beeinträchtigung sowie bei deutlichen Nebenwirkungen muss ein Absetzen des Interferons oder ein Medikationswechsel überlegt werden.

Beeinflusst die Interferon-Therapie die Lebensqualität?

In der Avonex®-Studie wurden Daten zur Lebensqualität anhand der MS-Quality-of-Life Skala erhoben. Hier zeigten sich positive Effekte der Avonex®-Therapie bei 8 von 11 Parametern des verwendeten Fragebogens.

Machen Interferone depressiv?

Bei den Studien zur SPMS war keine erhöhte Rate von Depressionen bei mit Interferon behandelten Patienten zu verzeichnen (Siehe Seite 46).

Welche Bedeutung haben die so genannten neutralisierenden Antikörper?

Interferone rufen im Körper eine Abwehrantwort in Form von Antikörpern hervor, da sie nicht identisch mit den körpereigenen Wirkstoffen sind. Diese fanden sich bei 28 % der mit Betaferon® behandelten Patienten, bei 15% der mit Rebif® behandelten Patienten und bei 3% der mit Avonex® behandelten Patienten. Nur in der europäischen Betaferon®-Studie wird von einer Beeinflussung der Therapie durch die neutralisierenden Antikörper berichtet: Der Therapieeffekt in Bezug auf die Schubrate war vermindert (Siehe Seite 45).

Wann dürfen Interferone nicht verabreicht werden?

Interferone sollen nach Angaben der Hersteller nicht eingenommen werden bei nachgewiesener allergischer Reaktion gegen einen Bestandteil der Medikamente, bei schwerer Depression und in der Schwangerschaft oder Stillzeit. Vorsicht ist angezeigt bei bestehender Epilepsie, da es durch die grippeähnlichen Symptome möglicherweise zu Fieber kommt, das dann einen Krampfanfall auslösen kann. Ferner stellen die Grippebeschwerden eine Herz-Kreislaufbelastung dar, die bei herzkranken Patienten höchste Aufmerksamkeit erfordert. Bei Kindern und Jugendlichen sind Interferone nicht zugelassen, da hierzu keine systematischen Untersuchungen vorliegen.

Wie können die Nebenwirkungen behandelt werden?

Siehe Seite 46

Welche Wechselwirkungen gibt es mit anderen Medikamenten?

Siehe Seite 47

Wie erfolgt die Durchführung der Interferon-Therapie?

Siehe Seite 47

Mitoxantron bei SPMS

Insgesamt wurden 4 randomisierte Studien mit 270 Patienten mit Mitoxantron bei MS durchgeführt.[114, 115, 123,124] Die Studien sind schwer vergleichbar und unterscheiden sich in der Verabreichungsweise des Mitoxantrons, in den Eigenschaften der Studienteilnehmer sowie zusätzlichen Kortisontherapien. Nur in einer Studie (MIMS = Mitoxantron in MS[123]) wurden Patienten mit deutlicher Zunahme der Beeinträchtigung (mit oder ohne aufgelagerte Schübe) behandelt. Die amerikanische Therapiekommission der Selbsthilfeverbände kommt zu dem Ergebnis, dass dringend weitere Studien notwendig sind, um eine uneingeschränkte Empfehlung zur Therapie der sekundär-chronischen MS mit Mitoxantron geben zu können. Die MIMS-Studie ist mit insgesamt **188** behandelten Patienten die größte Studie zur Mitoxantrontherapie und diente als Basis für die Zulassung des Medikaments in Deutschland. Außerdem ist sie die einzige, bei der die Anzahl von Patienten mit progredientem Verlauf berichtet wird. Daher bildet sie die Basis der folgenden Bewertung. Die Studiendauer betrug 2 Jahre. Dargestellt werden die Effekte für die Therapiegruppe mit der höheren Dosierung (12 mg/m^2 Körperoberfläche) des Mitoxantron.

Wirkungen

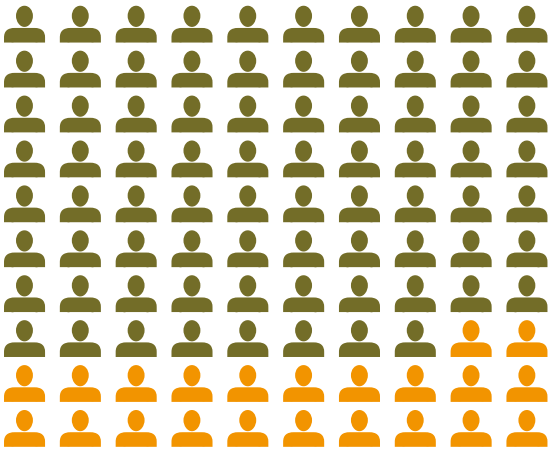
Bei sekundär-chronischer MS mit noch vorhandener Schubaktivität kann Mitoxantron bei 14 von 100 Patienten eine Zunahme der Beeinträchtigung verhindern. 21 von 100 Patienten hatten therapiebedingt keine Schübe.

Ziel der Studie war es, die Wirkung von Mitoxantron hinsichtlich der Zunahme der Beeinträchtigung, gemessen auf der EDSS-Skala, zu erfassen. In den folgenden Grafiken wird die Anzahl der Patienten, bei denen es im Verlauf von 2 Jahren zu keiner Zunahme der Beeinträchtigung kommt, dargestellt. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Anzahl der tatsächlich untersuchten Patienten (= 65) zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse bezogen auf eine Gruppe von 100 dargestellt wird.

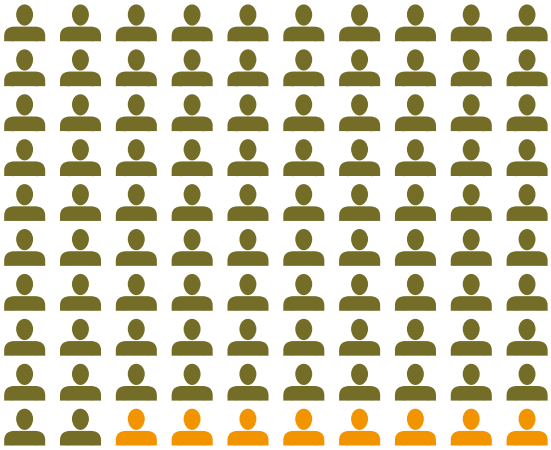
Bei einer so geringen Fallzahl besteht jedoch immer die Möglichkeit, dass es sich bei den gezeigten Effekten um rein zufällige Ergebnisse handelt. Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten in der Mitoxantrongruppe, bei denen die Beeinträchtigung zunimmt, von denen in der Plazebogruppe abzieht. In diesem Falle sind es also 22 - 8 = 14 von 100 Patienten, die von der Therapie profitieren.

Wirkung auf die Zunahme der Beeinträchtigung in zwei Jahren Therapie

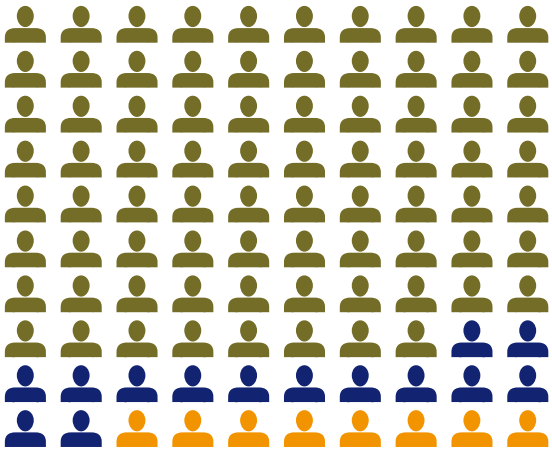
Patienten mit stabiler oder geminderter Beeinträchtigung
Patienten, bei denen die Beeinträchtigung zunimmt



Plazebo: Bei 22 von 100 Patienten nimmt die Beeinträchtigung in zwei Jahren zu.



Mitoxantrontherapie: Bei 8 von 100 Patienten nimmt die Beeinträchtigung in zwei Jahren zu.



14 von 100 Patienten ( ) profitieren von der Therapie
86 von 100 Patienten (+) haben keinen Nutzen von der Therapie.

Weitere Wirkungen

Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS

In der Plazebogruppe verschlechterte sich der mittels EDSS ermittelte Befund um 0,23 Punkte, in der 12mg-Gruppe verbesserte er sich um 0,13 Punkte. Dies entspricht einem Unterschied von 0,36 Punkten (0,23 + 0,13). Auch bei Analyse der Patienten ohne vorangegangene Schübe zeigte sich mit Mitoxantron eine Verlangsamung der Beeinträchtigungszunahme.[123]

Schubzahl und Schubrate

Unter Mitoxantron waren 57% der Patienten ohne Schübe, gegenüber 36% unter Plazebo, also ergibt sich eine therapiebedingte Reduktion um 21% (57 - 36 = 21). Auch die jährliche Schubrate reduzierte sich: Sie lag bei Studienende bei 0,4 (vor Studie 1,3) unter Mitox und bei 1,0 (vor Studie 1,3) unter Plazebo. Die Schubschwere wurde nicht untersucht.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit einem nicht MS-spezifischen Instrument gemessen und änderte sich in den zwei Jahren der Studie insgesamt wenig. Unter 12 mg Mitoxantron zeigte sich kein Unterschied zu Plazebo.

Krankenhausaufenthalte

In der Plazebogruppe kam es bei 67% der Patienten zu mindestens einer Krankenhausbehandlung; in der Gruppe, die 12mg Mitoxantron erhielt, hingegen nur bei 40%.

Effekt auf das Kernspintomogramm

Ein Kernspin wurde an einer Untergruppe von 110 Patienten durchgeführt. Die ausführlichen Daten wurden bislang nur auf Kongressen vorgestellt. Das Gesamtvolumen der T 2-Läsionen nahm unter Plazebo deutlich zu, ebenso die Menge neuer Läsionen.

Nebenwirkungen der Mitoxantrontherapie

Bei 47 von 100 Patienten tritt eine therapiebedingte Übelkeit auf, bei 28 von 100 kommt es zu einem teilweisen Haarausfall. Bei 26 von 100 Patientinnen kommt es therapiebedingt zu Zyklusstörungen. Das Krebsrisiko liegt bei Mitoxantron vermutlich zwischen einer Krebserkrankung auf 100 Therapien bis zu einer auf 1.000 Therapien. In der Behandlungsgruppe kam es bei jeweils 4 von 100 Patienten pro Dosierungsgruppe zu im Ultraschall erkannten Funktionsstörungen des Herzens.

Da die Nebenwirkungen der vier kontrollierten Studien vergleichbar waren, werden hier die Daten der Metaanalyse[125] zugrunde gelegt. Diese sind in Tabelle 4 aufgelistet. Bei 6 (8%) der Frauen unter Mitoxantron blieb die Regelblutung anhaltend aus. Leider liegen bislang keine Studien vor, die die Entwicklung der Nebenwirkungen über einen längeren Zeitraum darstellen. Somit kann die Wirksamkeit nach 2 Jahren nicht den Nebenwirkungen in 2 Jahren gegenübergestellt werden.

Nebenwirkung	X von 131 Patienten in der Plazebogruppe	X von 139 Patienten unter Mitoxantron (12 mg)	Patienten mit Mitoxantron-bedingten Nebenwirkungen (bezogen auf 100 Behandelte)
Übelkeit	20 (15%)	86 (62%)	47
Teilweiser Haarausfall	25 (19%)	65 (47%)	28
Blasenentzündung	14 (11%)	35 (25%)	21
Herzschädigung	0 (0%)	5 (4%)	4
Ausbleibende Regel*	0	20 (26%)	26

* >6 Monate nach der Studie anhaltend bei 6 (8%), bezogen auf 77 Frauen unter Therapie und 75 Frauen unter Plazebo

Tab. 4: Häufige Nebenwirkungen unter Mitoxantron

Alle Angaben zu Nebenwirkungen sind dementsprechend verlaufsunabhängig. Der Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen ist unterschiedlich.
Die relativ häufige Übelkeit kann bis zu 2 Wochen andauern. Der Haarausfall war bislang nie vollständig. Gelegentlich treten Verhärtungen der Blutgefäße auf, in die das Medikament gegeben wird. Sollte das Medikament versehentlich nicht ins Gefäß, sondern ins Gewebe gelangen, kann es zum Absterben von Gewebe kommen.

Nebenwirkungen in Einzelfällen

In Einzelfällen kann es zur Blauverfärbung im Bereich der Augen und Fingernägel kommen.

Verminderung der weißen Blutzellen (Leukozyten)

Bei 13% der mit 12 mg Mitox behandelten Patienten kam es zu einer Verminderung der weißen Blutzellen, in der Kontrollgruppe gab es keine derartige Blutbild-Veränderung. Die Veränderungen der Leukozytenwerte bedürfen aber in der Regel keiner besonderen Therapiemaßnahme.

Erhöhung des Leberwerts Gamma-GT

Bei 17% der mit 12mg behandelten Patienten kam es zu einer Erhöhung von Leberwerten gegenüber 8% in der Kontrollgruppe. Auch diese Veränderungen erfordern keine besondere Therapiemaßnahme.

Herzschädigung

In insgesamt drei Studienjahren kam es unter Mitoxantron zu keiner statistisch nachweisbaren Auffälligkeit der Herzfunktion. Gemessen wird hierbei die Flüssigkeitsmenge, die mit einem Herzschlag aus der linken Herzkammer gepumpt wird. Bei 3 von 5 Patienten mit Herzfunktionsstörungen im Ultraschall wurde das Medikament abgesetzt. Kein Patient entwickelte Herzbeschwerden. Eine Verminderung der Auswurfmenge um mehr als 50% wurde dabei als Bezugsgrösse gewählt. Fühlbare Beschwerden traten jedoch nicht auf.

Langzeitnebenwirkungen

Herzschädigung

Unter Mitoxantron kann eine so genannte Kardiomyopathie entstehen, das heißt eine zunehmende Schwäche des Herzmuskels. Aus Studiendaten der Krebstherapie weiß man, dass ab einer Gesamtdosis von ca. 140 mg/m^2 (= 12mg – alle drei Monate – über einen Zeitraum von 2-3 Jahren) das Risiko deutlich steigt. Treten erst einmal Beschwerden auf, so sind sie vermutlich auch nicht wieder rückläufig. In einer Metaanalyse der Mitoxantronstudien[126] wurden Daten von 1.378 Patienten über 2 Jahre Therapie ausgewertet. Von diesen Patienten starben 2 an einer Herzschwäche.

Von 779 Patienten, die mit Ultraschall untersucht wurden, entwickelten 17 Patienten eine Minderung der Herzfunktion von mehr als 50%. Wenn die Gesamtdosis über 100 mg/m^2 lag, trat diese Verminderung eher auf. Eine bislang nur als Vortrag vorgestellte Studie mit 802 Patienten zeigte, dass von 12 Patienten, die eine Verminderung der Herzleistung im Ultraschall zeigten, die Werte bei dreien auch nach Absetzen des Medikaments auffällig blieben. Einzelfallberichte deuten darauf hin, dass auch einzelne Patienten bei Dosierungen unter 100 mg/m^2 Verminderungen der Herzleistung erfahren. Andererseits behandeln einzelne MS-Zentren auch mit deutlich höheren Dosierungen. Vermutlich spielt die individuelle Empfindlichkeit eine entscheidende Rolle. Insgesamt gibt es sehr wenige Langzeitdaten, die die Herzschädigung von Mitoxantron angemessen beurteilen lassen. Als Konsequenz daraus ist eine Therapie nur über ca. drei Jahre relativ „herzsicher“ durchführbar.

Krebsrisiko

Obwohl Mitoxantron zur Krebstherapie eingesetzt wird, erhöht Mitoxantron selbst das Risiko, eine Krebserkrankung – vor allem Blutkrebs – zu erleiden. Das Risiko durch eine Mitoxantron-Therapie eine weitere Krebserkrankung zu erleiden, ist gegenüber anderen Krebstherapien 4-fach erhöht, wie man aus Studien mit Krebspatienten festgestellt hat.[127] In einer Metaanalyse aller Mitoxantronstudien zur MS mit insgesamt 1378 Patienten[128] wurde ein Patient mit einer vermutlich therapiebedingten Blutkrebserkrankung beschrieben. Aus einer Erkrankung lässt sich keine Häufigkeit berechnen. Mittlerweile gibt es weltweit mehrere Einzelfallberichte, zum Teil auch nach kürzeren Therapiezeiten. Ohne längere Beobachtungszeiten und größere Patientengruppen ist das Ausmaß des Risikos jedoch nicht generell zu beurteilen. Bei Vorbehandlung oder gleichzeitiger Behandlung mit anderen Chemotherapeutika und/oder Strahlentherapie kann das Krebsrisiko unter Mitoxantron noch deutlicher erhöht sein.

Verhinderung und Behandlung von Nebenwirkungen

Zur Verhinderung der Übelkeit kann vor und nach Gabe von Mitoxantron ein Mittel gegen Übelkeit und Erbrechen gegeben werden (z.B. Metoclopramid). Diese Zusatzbehandlung kann evtl. über einige Tage fortgesetzt werden.

Wie viele Patienten müssen behandelt werden, damit ein Behandelter einen Nutzen hat?

Um bei einem Patienten die Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren Therapie zu verhindern, müssen 7 Patienten behandelt werden.
Das heißt, 6 von 7 behandelten Patienten haben vom Mitoxantron keinen Nutzen.

Schwächen der Studien zur Mitoxantron-Therapie

Untersuchte Patientengruppe

In der MIMS-Studie wurden Patienten in weniger fortgeschrittenen Stadien als in den Interferonstudien zur SPMS untersucht. 50% der Patienten hatten noch Schübe. Der Beeinträchtigungsgrad war mit einem EDSS von 4,5 geringer als in den Interferon-SPMS-Studien (5,5).
Die Krankheitsdauer lag mit 10 Jahren im Vergleich zu 13-14 Jahren niedriger.

Beeinträchtigung im EDSS

Der Unterschied im mittleren EDSS nach 2 Jahren Therapie in der 12 mg/m^2-Gruppe lag bei 0,36 gegenüber Plazebo und war statistisch signifikant. Allerdings bestand schon zu Beginn ein Unterschied von 0,24 Punkten im EDSS zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Nach 3 Jahren Beobachtungszeit war bei 138 Patienten im EDSS statistisch kein Effekt mehr nachweisbar. Dennoch hatten in der 12 mg-Gruppe nur 6 von 42 Patienten der Behandlungsgruppe gegenüber 16 von 40 Patienten der Kontrollgruppe eine Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS.

Schubrate

Das Auftreten von Schüben wurde von nicht verblindeten *(Glossar)* Ärzten dokumentiert. Das Ergebnis der Studie ist somit möglicherweise beeinflusst.

Hilft Mitoxantron besser als Interferone?

Eine direkte vergleichende Untersuchung mit anderen MS-Therapien wurde bislang nicht durchgeführt. Da die in der MIMS-Studie behandelten Patienten aber den Patienten der europäischen SPMS-Studie ähnelten, lassen sich diese Ergebnisse gegenüberstellen.

	MIMS (Mitoxantron)	SPMS (Betaferon®)
Anzahl	65 + 66 + 63	358 + 360
Therapieeffekt*	9 (14%)	32 (9%)
Dauer MS	10 Jahre	13 Jahre
EDSS zu Beginn der Studie	4,45	5,1
EDSS am Ende der Studie	4,32	5,6
% weniger im Rollstuhl	6%	8%

* Anzahl der Patienten (bei Mitox unter 12 mg), die von der Therapie profitieren.

Tab. 5: Vergleich Betaferon und Mitoxantron bei SPMS

Aus dieser Übersicht ergibt sich, dass die SPMS Patienten der Interferonstudie schon länger krank waren und eine größere Beeinträchtigung hatten. Diese Tatsache relativiert den Unterschied in der Wirksamkeit von 9% gegenüber 14% bezogen auf eine Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS: Der härtere Endpunkt *(Glossar)* Rollstuhlpflichtigkeit zeigte keine überzeugenden Unterschiede. Demgegenüber stehen die schwereren Nebenwirkungen. Eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeiten im Vergleich wäre nur mit einer kontrollierten Studie möglich, die die Wirkstoffe direkt miteinander vergleicht.

Häufige Fragen zur Mitoxantron-therapie

Was passiert, wenn man kein Mitoxantron nimmt?

Wenn keine Behandlung erfolgt, sollten andere Therapiealternativen überlegt werden. Ohne Behandlung folgt die Erkrankung dem natürlichen Verlauf. Dabei ist dieser Verlauf ohne Therapie wie auch mit Mitoxantron individuell sehr verschieden und schwer vorherzusagen.

Was passiert, wenn man das Medikament absetzt?

Systematische Untersuchungen fehlen hier.

Wie lange kann man und wie lange muss man das Medikament nehmen?

Da Mitoxantron die Erkrankung weder heilen noch zum Stillstand bringen kann, stellt es eine Dauertherapie dar. Allerdings kann die Therapie (je nach Dosierung) wegen des steigenden Risikos von Nebenwirkungen nur über ca. 3 Jahre mit 12 mg/m^2 im 3-Monatsrhythmus durchgeführt werden. Bei einer Stabilisierung der Erkrankung kann überlegt werden, ob man im Verlauf der Therapie die Dosis reduziert.
In der MIMS-Studie hatte auch dieses Vorgehen noch einen Therapieeffekt. So kann die Therapie eventuell auf 3-4 Jahre verlängert werden.

Welchen Einfluss hat die Mitoxantron-Therapie auf die Lebensqualität?

Die Gabe des Medikaments alle 3 Monate stellt einen Vorteil gegenüber täglichen oder mehrmals wöchentlichen Therapien dar. Die Verträglichkeit des Mitoxantrons ist relativ gut. Die wenigen Daten zur Lebensqualität aus der MIMS-Studie sprechen für eine Wirkung der Behandlung. Allerdings müssen hier zusätzlich die Langzeitnebenwirkungen bedacht werden, zu denen neben Herzschädigung und Krebsrisiko auch die Veränderung der Blutgefäße mit möglicherweise schmerzhaften Vernarbungen zählen.

Wann darf Mitoxantron nicht genommen werden?

Während schwerer Infektionen und bei bestehender Latexallergie sowie bekannter Mitoxantronallergie sollte Mitoxantron nicht eingenommen werden. Bei schwerer Leber- oder Nierenerkrankung und bei Vorerkrankungen des Herzens ist besondere Vorsicht geboten. Während einer Schwangerschaft darf keine Mitoxantron-Therapie erfolgen. Frauen und Männer müssen eine Empfängnisverhütung betreiben, bei Männern noch bis zu 6 Monaten nach der letzten Mitoxantrongabe.

Was muss während der Therapie beachtet werden?

Generell sollte das Blutbild (v.a. weiße Blutkörperchen, Blutplättchen und Leberwerte) eine Woche vor Therapiebeginn und in den zwei Wochen nach Therapie jeweils mindestens einmal kontrolliert werden. Ist der Leukozytenwert *(Glossar)* geringer als 3.500/mcl, sollte die Dosis auf 9 mg/m^2 reduziert werden. Liegt der Wert unter 3.000/µl, sollte die Dosis auf 6 mg/m^2 reduziert werden. Bei Werten unter 2.000/µl sollte keine Therapie erfolgen. Auch bei einem Abfallen der Blutplättchen unter 75.000/µl sollte eine entsprechende Reduktion, bei Werten unter 50.000 ein Aussetzen erfolgen. Zumindest ab einer Gesamtdosis von 100 mg/m^2 sollte vor jeder weiteren Gabe eine Ultraschalluntersuchung des Herzens erfolgen.

Sollte das Mitoxantron nicht in die Vene, sondern versehentlich ins umliegende Gewebe gelangen, besteht das Risiko einer Entzündung, eventuell auch einer Nekrose *(Glossar)*.

Wie erfolgt die Medikamentengabe?

Das Medikament wird in mindestens 50 ml Flüssigkeit (Kochsalz- oder Zuckerlösung) gelöst und entweder als Spritze oder Kurzinfusion verabreicht. Die Dauer der Medikamentengabe sollte mindestens 5 Minuten betragen.

Wie häufig und wie viel Mitoxantron sollte gegegeben werden?

In der Zulassungsstudie wurde Mitoxantron mit 12mg und 5mg /m^2 Körperoberfläche alle 3 Monate eingesetzt. Andere Studien haben Mitoxantron mit 8 und 10 mg/m^2 maximal sogar monatlich gegeben. Daten für eine Wirksamkeit gibt es nicht für Abstände, die größer sind als 3 Monate (z.B. halbjährlich). Insofern sollte die Gabe zumindest alle 3 Monate erfolgen. Inzwischen gibt es in Deutschland sehr unterschiedliche Strategien zur Dosierung, so dass die Beurteilung der Wirksamkeit oft sehr schwer ist. Am sinnvollsten erscheint sicherlich die Dosierung nach der Zulassungsstudie, da nur hier eine Wirksamkeit belegt ist.

Azathioprin bei SPMS

Eine isolierte Auswertung der Ergebnisse bei sekundär chronisch-progredienten Patienten ist aus den veröffentlichten Daten nicht möglich. Die Studien unterschieden sich in vielen Punkten, wie zum Beispiel
– der Verlaufsform
– den Teilnahmebedingungen (Einschlusskriterien, *(Glossar)*)
– zusätzlichen Begleittherapien
– den Endpunkten der Studien.

In 4 Studien wurden neben schubförmigen auch primär und sekundär chronisch-progrediente Patienten untersucht.[88, 129, 130, 89] In der Studie von Mertin[131] war ein Schub in den letzten 3 Jahren Einschlusskriterium. Zur Beeinträchtigungszunahme vor Beginn der Studie werden keine Aussagen gemacht. In der britisch-niederländischen Studie hatten aber nur 20% der Patienten einen SPMS-Verlauf ohne zusätzliche Schübe. In der Studie von Ellison[130] wurden Patienten nur nach dem Kriterium Zunahme der Beeinträchtigung eingeschlossen, 19 von 28 plazebobehandelte Patienten hatten im Verlauf der Studie Schübe. Somit ist davon auszugehen, dass ein großer Teil der Patienten einen SPMS-Verlauf hatte. In dieser Studie wurde darüber hinaus in einer Therapiegruppe zusätzlich mit Methylprednison behandelt. In der Studie von Ellison[130] wurden nur 98 Patienten behandelt. Die Untersuchung von Ghezzi[89] liegt nur als Publikation in einem Fachbuch vor.

Aus diesen Gründen lassen sich die Zahlen der Patienten mit Zunahme der Beeinträchtigung aus nur einer Studie ableiten.[130]

Wirksamkeit auf die Beeinträchtigung über 3 Jahre Therapie

In der britisch-niederländischen Studie war unter Azathioprin die Zunahme der Beeinträchtigung um 0,2 Punkte im EDSS geringer (Anstieg um 0,8 Punkte in der Plazebogruppe und um 0,6 Punkte in der Azathiopringruppe). In der Ellison-Studie lag die Differenz bei 0,3 Punkten (Anstieg um 0,4 Punkte in der Plazebogruppe und um 0,1 Punkte in der Azathiopringruppe). Dieser Effekt war statistisch nicht signifikant.

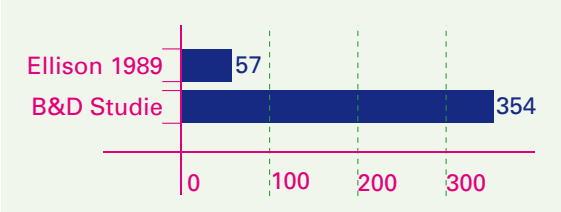


Abb. 11: Patientenzahlen der Azathioprinstudien zur chronischen MS

Schubrate

Die mit Azathioprin behandelten Patienten hatten 0,11 weniger Schübe als die Patienten der Plazebogruppe, was nicht signifikant war.[88] In der Ellison-Studie hatten die Patienten der Behandlungsgruppe 0,24 Schübe weniger, was signifikant war. Beide Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtstudiendauer von 3 Jahren.

Wirkungen

Für Azathioprin besteht wohl ein mäßiger Nutzen bezogen auf die Zunahme der Beeinträchtigung sowie die Schubrate. Da die Studien nicht gezielt unterschiedliche Verlaufsformen untersuchen, lässt sich zum Nutzen bei SPMS keine klare Aussage machen.

2007 wurden in einer Übersichtsarbeit (Metaanalyse) die Studien zur Wirksamkeit von Azathioprin zusammengefasst.[84] Im Folgenden werden die 2 Hauptstudien[130, 93] kurz dargestellt.

Eingesetzt wurde eine tägliche Azathioprin-Dosierung von 2-3 mg Azathioprin pro kg Körpergewicht über 3 Jahre. Hauptendpunkt *(Glossar)* der Studie war die Senkung der Schubrate gemessen als mittlerer Unterschied im EDSS nach 3 Jahren.

Nebenwirkungen

Übelkeit und Erbrechen treten bei den mit Azathioprin behandelten Patienten viermal so häufig auf. Darüber hinaus hatten ca. 6% von ihnen allergische Hautreaktionen. Die Studiendaten haben kein erhöhtes Infektionsrisiko unter Azathioprin gezeigt. Über eine Beobachtungszeit von 9 Jahren lässt sich keine Erhöhung des Krebsrisikos feststellen.

Magen-Darm-Störungen

Zu Therapiebeginn traten Übelkeit und Erbrechen auf. Im ersten Jahr der Therapie trat bei 29 von 174 mit Azathioprin behandelten Patienten Appetitverlust auf (Plazebo: 10 von 180 Patienten) und bei 21 von 174 Behandelten Erbrechen (Plazebo: 7 von 180).[88] Insgesamt berichteten 19 von 174 Patienten der Behandlungsgruppe von Magen-Darm-Störungen, verglichen mit 5 von 180 unter Plazebo.

Veränderung von Blutwerten

Die therapeutische Anwendung von Azathioprin ist verbunden mit einer dosisabhängigen Absenkung bestimmter weißer Blutzellen (sog. Granulozyten und Lymphozyten *(Glossar))*. Diese Wirkung dient der Kontrolle des Therapie-Effekts. Nach Absetzen des Medikaments normalisiert sich dieser Wert wieder. Eine Verminderung der weißen Blutzellen (Leukozyten) trat bei 36 von 160 mit Azathioprin behandelten Patienten gegenüber einem Patienten von 157 unter Plazebo auf.[88] Weiterhin entwickelte ein Patient eine therapiebedingte Blutarmut. Veränderte Leberwerte traten viermal häufiger als unter Placebo (15 gegenüber 4) auf. Diese Werte liegen für die Ellison-Studie[130] nicht vor.

Überempfindlichkeits-Reaktionen

Allergische Hautreaktionen traten bei 11 von 174 der mit Azathioprin behandelten Patienten auf (=6%). In anderen Therapiestudien wird über das Auftreten von allgemeinem Unwohlsein, Schwindel, Erbrechen, Fieber, Muskelstarre, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Hautausschlägen, Leberfunktionsstörungen, Entzündungen der Bauchspeicheldrüse, Herzrhythmusstörungen und Kreislaufschwäche berichtet. Ein Zusammenhang mit der Azathioprin-Gabe wurde immer wieder bestätigt, weil bei einem erneuten Therapiebeginn nach Absetzen des Medikaments die gleichen Beschwerden wieder auftraten. Azathioprin sollte nach Auftreten derartiger Beschwerden endgültig abgesetzt werden. Unverzügliches Absetzen und unterstützende Maßnahmen haben in fast allen Fällen zur vollständigen Rückbildung der Beschwerden geführt.

Seltene Nebenwirkungen

Infektionen

Infektionen waren in beiden Studien bei Azathioprin nicht häufiger als bei Plazebo. In Therapiestudien bei anderen Erkrankungen zeigten Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, jedoch eine erhöhte Anfälligkeit für Pilz-, Virus- und Bakterieninfektionen.

Haarausfall

In den Studien zur Azathioprin-Therapie bei MS trat bei den behandelten Patienten kein Haarausfall auf.

Ein teilweiser Haarausfall wurde bei ca. 50% der Patienten beschrieben, die eine Nierentransplantation erhalten hatten und mit Azathioprin und Kortison behandelt wurden. Bei über 80% ging der vermehrte Haarausfall trotz Fortsetzung der Therapie zurück und die Haare wuchsen wieder nach.

Verhinderung und Behandlung von Nebenwirkungen

Magen-Darmbeschwerden können durch Einnahme entsprechender Medikamente weitgehend verhindert werden. Blutuntersuchungen sollten während der ersten 8 Wochen wöchentlich durchgeführt werden. Bei hohen Dosen oder schweren Nieren- oder Leberschäden sollte anfangs häufiger kontrolliert werden, später mind. alle 3 Monate. Bei Infektionen, blauen Flecken, Blutungen oder anderen Zeichen einer Knochenmarkshemmung *(Glossar)* sollte der Patient zum Arzt gehen. Dies gilt auch bei Bauchschmerzen unklaren Ursprungs oder Durchfall.

Menschen mit einem angeborenen Mangel an Thiopurinmethyltransferase reagieren sensibel auf die knochenmarkshemmende Wirkung von Azathioprin. Dieser Effekt kann sich bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die das o.g. Enzym hemmen (wie z.B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, z.B. Azulfidine®) noch verstärken. Diese werden vor allem bei entzündlichen Darmerkrankungen gegeben.

Bei bestehenden Nieren- oder Lebererkrankungen sollte möglichst niedrig dosiert werden, da ein verminderter Abbau des Azathioprins zu höheren Medikamentenkonzentrationen im Blut führen kann. Dies kann das Auftreten von Nebenwirkungen begünstigen. Da bei allen Patienten, bei denen das Immunsystem medikamentös gehemmt wird, das Hautkrebsrisiko erhöht ist, sollten Sonnenbäder nur mit hohem Lichtschutz genommen werden. Auf den Besuch von Solarien sollte ganz verzichtet werden.

Schwächen der Azathioprin-Studien bei SPMS

Ein statistisch überzeugender Effekt konnte in keiner Studie nachgewiesen werden, was einerseits an zu geringer Studiengröße und konzeptionellen Unzulänglichkeiten der Studien selbst liegt, andererseits an der geringen Wirksamkeit. Da die Dosierung nur teilweise unter Berücksichtigung des Blutbildes vorgenommen wurde, bleibt offen, ob regelmäßige Blutbildkontrollen hierzu überhaupt nötig sind. Daher lassen sich keine Aussagen über eine angemessene Standarddosierung machen.

Hilft Azathioprin besser als Interferone bei SPMS?

Aufgrund des statistisch nicht gesicherten Ergebnisses und der unterschiedlichen Endpunkte dieser Studien lässt sich der Therapieeffekt nicht sicher mit denen anderer Therapieformen vergleichen. Dennoch entspricht der Effekt im EDSS (Therapiegruppe am Studienende 0,36 Punkte niedriger im EDSS als Plazebo) dem Effekt der Interferon-Therapie.

Häufige Fragen zur Azathioprintherapie

Was passiert, wenn man kein Azathioprin nimmt?

Wenn keine Behandlung erfolgt, sollten andere Therapiealternativen überlegt werden. Ohne Behandlung folgt die Erkrankung dem natürlichen Verlauf. Dabei ist dieser Verlauf ohne Therapie wie auch mit Azathioprin individuell sehr verschieden und schwer vorherzusagen.

Besteht ein erhöhtes Krebsrisiko unter Azathioprin?

Bislang konnte eine Erhöhung des Krebsrisikos nicht sicher belegt werden. Nach zehn Jahren Therapie könnte es erhöht sein.[132, 133] Der Wirkmechanismus des Azathioprins lässt diese Vermutung plausibel erscheinen.

Wie ist die Lebensqualität unter Azathioprin?

Die Nebenwirkungen und die regelmäßig notwendigen Blutabnahmen können sich nachteilig auf die Lebensqualität auswirken.

Wann darf Azathioprin nicht genommen werden?

In der Schwangerschaft und in der Stillzeit. Eine Verhütung wird bei Frauen und Männern bis sechs Monate nach Absetzen des Medikaments empfohlen. Die Datenlage zur Frage nach Fehlbildungen ist uneindeutig. Im Tierversuch wurde ein klarer Zusammenhang mit Fehlbildungen der Nachkommen gezeigt. In einer systematischen Übersicht war die Fehlbildungsrate beim Menschen nicht sicher erhöht.[134] Bei bekannter Überempfindlichkeit auf Azathioprin sollte es nicht eingenommen werden.

Was muss unter der Therapie beachtet werden?

Es sollten monatlich Blutwertkontrollen (Blutbild) durchgeführt werden. Die Lichtempfindlichkeit der Haut nimmt unter Azathioprin zu. Sonnenbaden ist nur mit gutem Lichtschutz möglich, weshalb Solarien nicht besucht werden sollten. Bei einer niedrigen Anzahl von Blutzellen oder bei Infekten kann es notwendig sein, das Medikament abzusetzen bzw. die Dosis zu verringern.

Überdosierungen

Infektionen unklarer Herkunft, Wunden im Rachenraum, blaue Flecken und Blutungen sind die häufigsten Zeichen einer Überdosierung mit Azathioprin, bedingt durch eine Knochenmarkshemmung *(Glossar)*, die 9-14 Tage nach Therapiebeginn am stärksten ausgeprägt ist. Diese tritt häufiger nach einer langdauernden Überdosierung als nach einer einmaligen Überdosis auf. Bei einer Überdosis werden die aufgetretenen Symptome behandelt, möglicherweise wird eine Magenspülung notwendig.

Kombination mit anderen Medikamenten

Allopurinol (Gichtmittel), Marcumar (Gerinnungsmittel) und bestimmte Narkosemittel sollen nicht zusammen mit Azathioprin gegeben werden. Impfungen mit Lebendimpfstoffen, also abgeschwächten Bakterien oder Viren, können bei der Therapie mit Azathioprin zu unvorhergesehenen Risiken führen und sollten deshalb vermieden werden.

Wie erfolgt die Medikamentengabe?

Begonnen wird meist mit einer Dosis von 150 mg Azathioprin täglich. Eingenommen wird das Medikament in zwei bis drei Dosen pro Tag, einschleichend mit 50 mg beginnend. Anfangs sollten die Blutwerte alle ein bis zwei Wochen kontrolliert werden, ab dem dritten Monat monatlich. Angestrebt werden dabei folgende Werte: weiße Blutzellen (Leukozyten, *Glossar)* 3.000 – 4.000/mcl, Lymphozyten 600 – 1.200/mcl. Bei Leukozyten unter 2500/mcl sollte die Dosis um die Hälfte reduziert werden, bei Werten unter 2.000/mcl sollte ein Therapiepause erfolgen bis der Wert wieder über 4.000/mcl liegt.

Wann setzt die Wirkung ein?

Eine Wirkung auf die Immunzellen ist 8-12 Wochen nach Therapiebeginn zu erwarten.

Was passiert, wenn man das Medikament absetzt?

Hierzu liegen derzeit keine aussagekräftigen systematischen Untersuchungen vor.

Wie lange kann man und wie lange muss man das Medikament nehmen?

Da Azathioprin weder die Erkrankung heilen noch zum Stillstand bringen kann, stellt es eine Dauertherapie dar. Bei offensichtlicher Verschlechterung der Erkrankung sowie bei deutlichen Nebenwirkungen sollte über ein Absetzen des Medikaments bzw. ein Medikationswechsel nachgedacht werden.

Kombinationstherapien

Möglicherweise haben Patienten einen Nutzen von der kombinierten Behandlung mit hioprin und Interferon-ß.[135] Die bislang vorliegenden Daten sprechen für die Verträglichkeit der Kombinationstherapie.

Cyclophosphamid bei SPMS

Eine Wirkung von Cyclophosphamid (Endoxan®) bei der SPMS konnte bislang nicht sicher nachgewiesen werden. Offen ist, ob Cyclophosphamid hilft, wenn andere MS-Therapien versagt haben. Da eine Therapie jedoch im Stufentherapiekonzept der MSTKG empfohlen wird, werden die Ergebnisse der Studien ausführlich dargestellt.

Eine Metanalyse[136] fasst die Ergebnisse der Cyclophosphmidstudien zusammen. Dabei finden sich nur aus 2 Studien [137, 138] mit 112 Patienten Daten zum Anteil der Pateinten mit Zunahme der Beeinträchtigung nach 2 Jahren. Eine definitive Schlussfolgerung zur Wirksamkeit kann aus den vorhandenen Daten nicht gezogen werden.

Wirkungen

Eine Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS nach 24 Monaten hatten 60% (33 von 55) in der Kontrollgruppe und 58% (33 von 57) der mit Cyclophosphamid-Behandelten. Damit hatten 2 von 100 Patienten therapiebedingt eine geringere Zunahme der Beeinträchtigung. Dazu passend war der mittlere EDSS in der behandelten Gruppe schlechter.

Nebenwirkungen

Hier werden zum einen die Daten nach einmaliger Gabe des Cyclophosphamids,[25] aber auch die Folgen einer fortgesetzten Therapie im zweimonatigen Rhythmus[139] dargestellt.

Übelkeit und Erbrechen

Nur in der Weiner-Studie [139] wird bei 16 von insgesamt 127 Patienten der Dauertherapie von wiederholtem schweren Erbrechen berichtet. Ein Drittel aller Patienten litt unter Übelkeit.

Haarverlust

In der kanadischen Studie hatten alle der 112 behandelten Patienten, die mehr als 2g Cyclophosphamid bekamen, schweren Haarausfall, allerdings auch 16% (9 von 56) der mit Plazebo behandelten Patienten. In der Weiner-Studie[139] hatten alle Patienten zu Beginn der Therapie einen kompletten Haarausfall. Der weitere Verlauf wird nicht berichtet.

Zyklusstörungen

Bei 42% der Frauen unter Cyclophosphamid blieb in der kanadischen Studie[25] die Regelblutung aus (bei 24% anhaltend) im Vergleich zu 11% unter Plazebo (7% anhaltend). In der Weiner-Studie wird bei 50% der Frauen von Zyklusstörungen berichtet.

Blasenentzündungen

Aufgrund des blasenschädigenden Effektes der Abbauprodukte des Cyclophosphamids kann es zu einer blutigen Blasenentzündung kommen (der so genannten hämorraghischen Zystitis). Aus Studien in der Krebstherapie ist bekannt, dass bis zu 40% der Behandelten betroffen sein können. Die Gabe eines schützenden Medikaments (Mesna) kann die Nebenwirkung reduzieren.

Blutwertveränderungen

Bei 80% der Behandelten in der kanadischen Studie sank die Zahl der weißen Blutzellen unter den kritischen Schwellenwert von 2.000/µl. In der Weiner-Studie[139] wird für 11% der Behandelten das gemeinsame Auftreten von Fieber und niedrigen Werten der weißen Blutzellen (weniger als 700/µl) beschrieben.

Schwere Nebenwirkungen

Als schwere Nebenwirkungen traten in der kanadischen Studie auf: zwei blutige Blasenentzündungen sowie drei Blutvergiftungen. In der Weiner-Studie kam es zu 14 Blasenentzündungen. Drei Patienten hatten blutigen Urin, ein Patient Wunden im Rachenraum, ein weiterer eine Speiseröhrenentzündung.

Was sind die Schwächen der Cyclophosphamid-Therapiestudien?

Setzt man eine langfristige Immuntherapie mit regelmäßigen Medikamentengaben als Standard fest, so kann letztendlich nur die Weiner-Studie[139] zur Beurteilung herangezogen werden. Hier zeigte sich kein langfristiger Effekt auf die Beeinträchtigung. Ferner ist völlig offen, ob Cyclophosphamid wirkt, nachdem andere Therapien versagt haben.

Häufige Fragen zur Cyclophosphamidtherapie

Besteht ein erhöhtes Krebsrisiko unter Cyclophosphamid?

Aufgrund des Wirkmechanismus' ist Cyclophosphamid als stark krebserregend einzuschätzen. Sowohl aus Tierversuchen als auch aus Untersuchungen von behandelten Patienten weiß man, dass die Substanz auch nach vielen Jahren noch Krebs auslösen kann. Insbesondere Blasenkrebs tritt gehäuft auf.

Wann darf Cyclophosphamid nicht genommen werden?

In der Schwangerschaft und in der Stillzeit. Eine Verhütung für Männer und Frauen wird für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Absetzen des Medikaments empfohlen. Auch bei akuten Infektionen darf Cyclophosphamid nicht genommen werden.

Wie sollte Cyclophosphamid gegeben werden?

Da nahezu jede Studie eine andere Dosierung untersuchte, kann hier keine generelle Empfehlung gegeben werden. Insgesamt ist davon auszugehen, dass das Medikament je nach Dosierung alle 4-8 Wochen als Infusion gegeben werden muss, um einen anhaltenden Effekt sicherzustellen.

Methotrexat (MTX) bei SPMS

Zum Methotrexat (MTX) wurde eine kleine, kontrollierte Studie mit einer Dosierung von 7,5 mg pro Woche durchgeführt. Hier ließ sich nur mit einem sehr feinen Untersuchungssystem ein Effekt nachweisen. Da die Wirkung von MTX nur schwach war und ferner aufgrund der Patientenzahl möglicherweise auch zufällig, wird eine Therapie nicht generell empfohlen. Notwendig wären größere Studien mit eventuell auch höheren Dosierungen.

Es wurden zwei Studien zur Therapie der SPMS mit MTX durchgeführt. Die erste, sehr kleine und methodisch eingeschränkte Studie erfolgte 1993.[140] Zwei Jahre später wurde eine randomisierte, plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie vorgestellt,[141] auf die sich die folgende Darstellung bezieht und die auch wesentliche Basis einer Metaanalyse[142] ist. Eingesetzt wurde Methotrexat als 7,5 mg-Tablette. Die Studie lief über zwei Jahre. 60 Patienten wurden behandelt, 18 wiesen eine PPMS auf, 42 eine SPMS.

Wirkungen

Eine Wirkung des MTX konnte nur in Tests der Armfunktion nachgewiesen werden. 2 verschiedene Tests wurden durchgeführt. Nur der Stecktest (Nine-Hole-Peg-Test, *Glossar*) zeigte einen Effekt der Therapie. Hier zeigten die mit MTX behandelten Patienten ein deutlich besseres Ergebnis. Diese Ergebnisse könnten entweder darauf beruhen, dass der EDSS (besonders im mittleren Beeinträchtigungsbereich) relevante Unterschiede „übersieht“ oder der Steck-Test misst etwas, was von fraglicher Bedeutung für die Lebensqualität der Betroffenen ist (vgl. „klinische Relevanz“, Kap. 4, S. 2). Es ist jedoch unplausibel, warum MTX nur auf das Funktionssystem „Arme“ wirken sollte. In einer Teilgruppe von Patienten wurden Kernspin-Untersuchungen durchgeführt. Hier zeigten sich keine Unterschiede bezogen auf T2-Läsionen *(Glossar)*.

Nebenwirkungen

In der Goodkin-Studie[141] fanden sich unter MTX nicht häufiger Nebenwirkungen als unter Plazebo. Dies steht im Gegensatz zu Studien bei rheumatoider Arthritis.[143] Hier werden gehäuft Nebenwirkungen berichtet. So können bei 20–70% der Behandelten Übelkeit und Appetitlosigkeit, teilweise auch Erbrechen und Durchfall auftreten. Ebenso werden gehäuft schmerzhafte Schleimhautentzündungen berichtet. Bei bis zu 70% treten Erhöhungen der Leberwerte auf. Diese bilden sich aber meist wieder zurück. Bei 1 von 100 Patienten wurde nach einigen Behandlungsjahren eine schwere Komplikation mit einer Leberverhärtung (Leberfibrose) oder einer Lungenverhärtung (Lungenfibrose) festgestellt. Selten kann es zu einer Entzündung des Lungenstützgewebes kommen, der so genannten interstitiellen Pneumonitis. Eine Verminderung von weißen Blutzellen und Blutplättchen wird bei 5-25% der Patienten beschrieben. Bei Rheumapatienten traten darüber hinaus vermehrt Infektionen auf.

Was sind die Schwächen der MTX-Studien?

Methotrexat wird als Standardtherapie bei anderen Autoimmunerkrankungen, vor allem dem Rheuma eingesetzt. Die Dosierung von 7,5 mg wird dabei mittlerweile als zu gering angesehen (s.u.), da ein Großteil des Medikaments vor Erreichen des Blutsystems von der Leber wieder abgebaut wird. Insofern ist möglicherweise die Dosierung in den MS-Studien zu gering gewesen.

Häufige Fragen zur Methotrexattherapie

Besteht ein erhöhtes Krebsrisiko unter Methotrexat?

Gegenwärtig ist diese Frage nicht geklärt.

Wann darf Methotrexat nicht genommen werden?

In der Schwangerschaft und in der Stillzeit. Außerdem sollte keine Therapie bei Vorschädigung der Leber, der Niere oder des Knochenmarks erfolgen. Die gleichzeitige Behandlung mit einem bestimmten Antibiotikum (Cotrimoxazol) kann zu Komplikationen führen.

Wie sollte Methotrexat gegeben werden?

Die einzige untersuchte Form ist die Gabe von 7,5 mg als Tablette, einmal in der Woche. Aus den Erfahrungen der Rheumatherapie lässt sich aber vermuten, dass eine Gabe als Spritze mit bis zu 20mg einen höheren Effekt haben könnte.

Verhinderung von Nebenwirkungen

Während der Therapie sollte bei diagnostiziertem niedrigen Folsäure-Blutspiegel das Vitamin Folsäure gegeben werden. Vor Therapiebeginn sollte das Blut auf die Anzahl der verschiedenen Blutzellen, auf Leberwerte und Nierenwerte hin untersucht werden. Eine Lungenfunktionsprüfung und Ultraschalluntersuchung der Leber ist darüber hinaus bei Vorschädigungen sinnvoll.

Kortison bei SPMS

Wiederholte Kortisonstoßtherapien 3-4mal jährlich werden zur Therapie der chronischen MS-Formen seit einiger Zeit diskutiert. Zur SPMS liegt bislang eine Studie vor, die eine hochdosierte mit einer niedrigdosierten Gabe bei 102 Patienten über zwei Jahre verglichen hat.[144] Hier fand sich kein Unterschied in der Anzahl der Patienten mit Zunahme der Beeinträchtigung zwischen Plazebo und Kortisongabe.

Immunglobuline bei SPMS

Immunglobuline wurden in zwei großen Studien zur Therapie der SPMS[145, 146] mit insgesamt 515 Patienten untersucht. Hier fand sich kein Nutzen der Therapie bezogen auf ein Aufhalten der Beeinträchtigungszunahme. Einer von 100 Patienten hatte einen rechnerischen Nutzen, wobei dieser Wert statistisch nicht sicher war.

Cladribin bei SPMS

Die bisherige Datenlage ist nicht ausreichend, um die Wirksamkeit von Cladribin bei MS zu beurteilen.

Wirkungen

Nachdem zwei kleine Studien Hinweise für eine Wirksamkeit von Cladribin bei SR, PP und SPMS ergeben hatten,[147, 148] wurde eine größere Studie durchgeführt.[149] In dieser Studie mit 159 Patienten mit PP (30%) oder SPMS (70%) waren die Unterschiede in der Beeinträchtigungszunahme zwischen zwei verschiedenen Cladribin-Dosierungen und Plazebo nicht statistisch signifikant.

Eine Zunahme ihrer Beeinträchtigung hatten 33% (18 von 54) der Teilnehmer aus der Plazebogruppe gegenüber 24% (8 von 34) bzw. 27% (19 von 37) aus der Cladribin-Gruppe. Im Kernspinbild zeigte sich eine deutliche Reduktion der Kontrastmittel-speichernden Herde und eine geringe Reduktion der Gesamtläsionslast *(Glossar)*. Möglicherweise hat die Studie zu wenig Teilnehmer untersucht, um einen Therapieeffekt nachzuweisen zu können. Eine Phase-3 Studie mit einer Tablettenversion des Medikamentes findet derzeit bei SRMS statt.

Nebenwirkungen

Patienten unter Cladribin zeigten gegenüber Plazebo-Behandelten geringfügig häufiger Infektionen der oberen Luftwege sowie Muskelschwäche und Hautausschläge. Wie erwartet kam es zu einem Abfall der der Anzahl weißer Blutzellen (insbesondere der Lymphozyten). Bei hohen Dosierungen kann Cladribin zu Schädigungen des Nervensystems führen (in Form einer so genannten Polyneuropathie).

Cyclosporin bei SPMS

Cyclosporin A zeigte in einer größeren Studie zwar eine Wirksamkeit, andererseits wird dieses Ergebnis durch 44% Studienabbrecher und die hohen Nebenwirkungsraten relativiert. Damit kann Cyclosporin generell nicht zur Therapie empfohlen werden.

Wirkungen

Bereits 1989 wurden die Ergebnisse einer kontrollierten Studie vorgestellt.[150] Eingeschlossen waren Patienten mit SPMS mit hoher Schubaktivität oder deutlicher Zunahme der Beeinträchtigung im letzten Jahr. Bei den 80 Patienten der Studie zeigte sich über zwei Jahre Therapie keine Wirksamkeit.

In einer weiteren Studie[151] wurden 554 PPMS- und SPMS-Patienten behandelt. Insgesamt hatten 44% Teilnehmer der Cyclosporingruppe und 32% Teilnehmer der Plazebogruppe die Studie vorzeitig beendet, was die Auswertbarkeit der Daten grundsätzlich in Frage stellt. Die Anzahl von Patienten mit Zunahme der Beeinträchtigung war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Dennoch zeigte sich am Ende der Studie ein Unterschied von 0,3 EDSS-Punkten zu Gunsten der Therapiegruppe. Somit ist zumindest ein geringfügiger Therapieeffekt anzunehmen. Auch die Wahrscheinlichkeit, unter Einnahme von Cyclosporin Rollstuhl-abhängig zu werden, war verringert.

Nebenwirkungen

Aus beiden Studien wurden erhebliche Nebenwirkungen berichtet. Am häufigsten waren veränderte Nierenwerte (84% in der zweiten Studie) und ein erhöhter Blutdruck (50% in der ersten bzw. 59% in der zweiten Studie) zu verzeichnen.

Bislang hat keine Studie überzeugend die Wirksamkeit eines Medikaments bei primär chronisch–progredienter MS zeigen können.

10. THERAPIE DER PRIMÄR CHRONISCH-PROGREDIENTEN MS (PPMS)

Interferone bei PPMS

Insgesamt liegen zwei kleine publizierte Studien vor, die die Wirkungen von Interferonen bei PPMS untersucht haben. In der ersten Studie[152] konnte kein Effekt im EDSS bei 50 Patienten mit Interferon-ß1A (Avonex®) belegt werden. Untersucht wurden zwei Dosierungen (30 µg und 60 µg). Bezüglich des Stecktests *(Glossar)* und der Gehzeit auf der 8m-Distanz zeigte sich kein Unterschied. Die Kernspineffekte waren widersprüchlich. Allerdings war die Studiengruppe mit 15 Patienten je Therapiegruppe und 20 mit Plazebo zu klein, um eine sichere Aussage treffen zu können.

In der zweiten Studie, die bislang nur auf Kongressen vorgestellt wurde,[153] erhielten 73 Patienten Interferon-ß1B (Betaferon®) oder Plazebo. Hier zeigten 10 von 37 Patienten (28%) unter Interferon eine Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS gegenüber 13 von 35 unter Plazebo (38%). Dieser Effekt war statistisch nicht signifikant. Jedoch fanden sich auf der Skala des MSFC *(Glossar)* signifikante Unterschiede für den PASAT *(Glossar)* und den Stecktest. Auch im Kernspin fanden sich weniger Kontrastmittel-speichernde Läsionen, wie auch eine geringere Läsionslast in T1 und T2. Möglicherweise ist ein Grund für die positiven Ergebnisse die Tatsache, dass 24 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die zusätzlich Schübe hatten. Die Nebenwirkungen waren mit anderen Interferonstudien vergleichbar (Siehe Seite 42, 73). Insgesamt kann aus diesen Daten die Wirkung von Interferonen bei PPMS nicht abschließend beurteilt werden.

Copaxone® bei PPMS

Bei der größten je durchgeführten Studie bei PPMS mit 943 Patienten,[154] konnte keine Wirksamkeit von Copaxone® bei PPMS gezeigt werden. Allerdings entwickelten sich in der Studiengruppe weniger Beeinträchtigungszunahmen als gedacht, darüber hinaus brachen 20% der Teilnehmer die Studie ab, was die Sicherheit des Ergebnisses einschränkt.

Mitoxantron bei PPMS

Kontrollierte Studien liegen hier nicht vor. Erste Ergebnisse einer französischen Therapiestudie ohne Kontrollgruppe wurden 2003 vorgestellt, sind bislang jedoch noch nicht publiziert.

Azathioprin bei PPMS

Die Azathioprinstudien unterscheiden größtenteils nicht zwischen SPMS und PPMS. Daher können hier nur die in Kap. 9, S. Seite 81 berichteten Daten als Hinweis für eine Wirksamkeit herangezogen werden.

Cyclophosphamid bei PPMS

Die Cyclophosphamidstudien lassen kaum eine Unterscheidung zwischen SPMS und PPMS zu. Darum finden Sie die Daten zur Wirksamkeit dieses Medikaments in Kap. 9.

Immunglobuline bei PPMS

Eine kleine Gruppe von Patienten (n=34) erhielt IVIG bei PPMS.[155] Hier zeigte sich ein Nutzen im Sinne einer geringeren Beeinträchtigungszunahme unter IVIG. Die Stichprobe ist aber zu klein, um einen Zufallseffekt auszuschließen.

Kortison bei PPMS

Auch zur Therapie der PPMS ist eine wiederholte regelmäßige Gabe von Kortison diskutiert worden. Studien hierzu liegen bislang nicht vor.

In diesem Kapitel werden die Therapien vorgestellt, die eher keine Wirksamkeit gezeigt haben (zur Übersicht siehe[18]). Auch aus negativen Studien lassen sich bisweilen wichtige Schlussfolgerungen für das Verständnis der MS und die Durchführung von Studien ziehen. Diese erscheinen fett gedruckt im Text.

11. ANDERE THERAPIEN OHNE WIRKSAMKEITS-NACHWEIS BEI MS

Tumor-Nekrose-Faktor-Gegenspieler (TNF-Antagonisten)

TNF stellt eine wichtige Entzündungssubstanz bei der Entstehung der MS dar, aber möglicherweise auch einen Faktor, der entzündungsbegrenzend wirkt. Eine Phase-2 Studie mit 168 Patienten zeigte mehr und schwerere Schübe unter Therapie mit einem TNF-Antikörper. Dabei war erstaunlicherweise das MRT gegenüber der Plazebogruppe nicht verändert.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Vorsicht geboten ist, wenn vom Kernspinbild auf die Wirksamkeit einer MS-Therapie geschlossen werden soll.

Linomid

Linomid ist ein so genanntes Immunsuppressivum. Nachdem zwei kleinere Studien positive Ergebnisse gezeigt hatten, wurde eine große Studie begonnen. Diese musste aufgrund schwerer Nebenwirkungen (Gefäßentzündungen des Herzens) abgebrochen werden. Laquinimod ist eine Weiterentwicklung dieses Medikamentes, das diese Nebenwirkung nicht zu haben scheint.

Bei schweren Nebenwirkungen kann auch eine wirksame Substanz nicht mehr weiterentwickelt werden.

Sulfasalazin

Sulfasalazin ist ein in der Rheumatologie seit langem eingesetztes Medikament. Es wirkt entzündungshemmend. In einer großen Studie zeigte sich nach 18 Monaten eine Wirksamkeit bezüglich der Schubrate, die Zunahme der Beeinträchtigung und auf einige Kernspinparameter. Dieser Effekt war nach drei Jahren nicht mehr nachweisbar.

Diese Studie zeigt, wie wichtig es ist, eine MS-Therapie über längere Zeit zu untersuchen, da möglicherweise anfängliche Wirkungen nach einigen Jahren nicht mehr nachweisbar sind.

Desoxypergualin (DSG)

DSG ist ein starkes Immunsuppressivum, dass bei Transplantationen eingesetzt wird. In einer europäischen Studie konnte es die Beeinträchtigungszunahme nicht aufhalten.

Diese Studie wurde nie veröffentlicht.

Impfung mit Myelin

In der Vergangenheit erfolgten verschiedene Untersuchungen mit der Gabe von Myelin *(Glossar)* als Kapsel. Dieser Verabreichungsart liegt die Vorstellung zugrunde, dass die Gabe einer Substanz über den Magen-Darm-Trakt eine Toleranz gegenüber dem Myelin, ähnlich der Hyposensibilisierung bei Allergien, hervorrufen kann.

Der Wirkmechanismus ist dem des Copaxone® vergleichbar (Siehe Seite 22). Eine große Studie konnte keinen Effekt der Myelintherapie nachweisen. Auch diese Studie wurde bislang nicht publiziert. Möglicherweise war die Dosierung des Medikaments zu gering.

Mit Myelin und Copaxone® liegen zwei Substanzen vor, mit denen das eigene Abwehrsystem lernen soll, Myelin zu tolerieren. Zahlreiche methodische Probleme, wie die angemessene Dosierung und die Verabreichungsart

sind nicht ausreichend untersucht, um Aussagen über die Wirksamkeit von Myelin treffen zu können.

Veränderte Peptidliganden

Diese Eiweiße (oder: Peptide) setzen sich an die Bindungsstellen von bestimmten Entzündungszellen, den so genannten T-Lymphozyten, und verändern die Aktivität der Zellen. Bislang gab es hier in kleineren Studien widersprüchliche Ergebnisse.

Beeinflussung der Kostimulation von Entzündungszellen

Kostimulatoren sind Bindungsstellen auf Entzündungszellen, die neben der Hauptbindung zusätzlich für eine effektive Aktivierung besetzt werden müssen. Gegenwärtig wird in einer großen Studie geprüft, ob Antikörper gegen das so genannte CTLA4-Molekül den Verlauf der MS positiv beeinflussen. Studien mit Antikörpern gegen ein anderes Molekül, CD40L, wurden kürzlich aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen abgebrochen.

Enzymtherapie

Ein RCT *(Glossar)* zur Therapie mit Phlogenzym® (6 Tabl. täglich) wurde bei 289 Patienten mit schubförmiger MS (z.T. auch mit Progression) über zwei Jahre durchgeführt (Baumhackl 2005). Unter Phlogenzym hatten 64 von 145 (44%) Patienten keine Schübe im Laufe der Studie, unter Plazebo 55 von 144 (38%) Patienten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Im EDSS fand sich eine Zunahme der Beeinträchtigung bei 40 Patienten unter Phlogenzym® (28%) und bei 38 Patienten (26%) unter Plazebo. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant. Da insgesamt der Beeinträchtigungsgrad gering war und auch nur ein geringer Teil der Patienten eine Beeinträchtigungszunahme hatte, könnte dies das negative Ergebnis der Studie erklären.

Verschiedene Medikamente, für die schon einige Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit vorliegen, werden zur Zeit in Zulassungsstudien untersucht. Diese haben zum Ziel, genug Daten zu liefern, um eine Zulassung bei den zuständigen Behörden zu ermöglichen. Die ersten MS-Tabletten sind darunter: Fingolimod, Cladribin, Fumarat, Laquinimod, Teriflunomid.

12. THERAPIEN IN ZULASSUNGSSTUDIEN

Fingolimod (FTY720)

Fingolimod ist ein chemisch verändertes Produkt eines Pilzes, das sich an so genannte Sphingosinrezeptoren im Körper bindet. Daraus ergeben sich verschiedene Wirkungen im Gewebe. Unter anderem führt Fingolimod zu einem verstärkten Verbleiben von Lymphozyten in Lymphknoten. Dadurch hat es einen dämpfenden Effekt auf das Immunsystem. Fingolimod wurde mit 5 mg und 1,25 mg als Tablette gegen Plazebo in einer Phase-2 Studie bei 281 Patienten geprüft.[156] Über 6 Monate Therapie fand sich ein deutlicher Effekt auf Kernspinparameter und auf die Schubrate. An Nebenwirkungen fanden sich Entzündungen im Nasen-Rachenraum, Luftnot und Durchfall sowie ein Fall einer vorübergehenden Hirnstoffwechselstörung. Aufgrund der weiten Verbreitung der Rezeptoren im Körper sind sehr verschiedene Nebenwirkungen denkbar. Zwei Zulassungsstudien, eine davon im Vergleich mit Avonex® finden zur Zeit statt.

Fumarat

Fumarat ist zur Behandlung der Schuppenflechte zugelassen und in Tablettenform erhältlich. Es moduliert das Immunsystem und hat in bislang nicht veröffentlichten Phase-2 Studien einen Effekt auf Kernspin und Schubrate gezeigt. Eine Phase-3 Studie findet derzeit statt.

Teriflunomid

Teriflunomid ist abgeleitet von Leflunomid, das als antientzündliches Medikament in der Rheumatologie eingesetzt wird. Eine Phase-2 Studie[157] hat den Effekt von 7mg oder 14mg als Tablette gegenüber Plazebo über 9 Monate untersucht. Verschiedene Kernspinparameter wurden positiv beeinflusst, für die Schubrate zeigte sich nur ein Trend. Eine Phase-3 Studie findet gegenwärtig statt.

Cladribin

Cladribin hat bei SPMS keine sichere Wirkung gezeigt, wird jetzt aber in einer Phase-3 Studie in Tablettenform bei SRMS geprüft. Da das Medikament sehr lange im Körper wirkt, muss es nur einmal jährlich gegeben werden. Cladribin wirkt durch eine Hemmung der Zellteilung vor allem von Lymphozyten.

Laquinimod

Laquinimod ist eine Weiterentwicklung von Linomide, das wegen Herznebenwirkungen nicht weiter bei MS entwickelt wurde. Eine Phase-2 Studie[158] mit 0,1 oder 0,3 mg Tabletten zeigte bei 209 Patienten einen deutlichen Effekt der Therapie auf Kernspinmessgrößen nach 6 Monaten. Hier konnte kein Effekt auf die Anzahl von Schüben gezeigt werden. Eine zweite Phase-2 Studie mit den Dosierungen 0,3 und 0, 6 mg bei 309 Patienten zeigte nur unter 0,6 mg einen Effekt auf Kernspinparameter und einen statistisch nicht signifikante Reduktion der Schubrate. Eine Phase-3 Studie findet derzeit statt.

Toleranzinduktion

In der Vergangenheit erfolgten Untersuchungen mit der Gabe von Myelin *(Glossar)* als Kapsel. Dieser Verabreichungsart liegt die Vorstellung zugrunde, dass die Gabe einer Substanz über den Magen-Darm-Trakt eine Toleranz gegenüber dem Myelin, ähnlich der Hyposensibilisierung bei Allergien, hervorrufen kann. Der Wirkmechanismus ist dem des Copaxone® vergleichbar (Siehe Seite 22). Eine große Studie konnte keinen Effekt der Myelintherapie nachweisen. Sie wurde aber bislang nicht publiziert, da möglicherweise die Dosierung zu gering war. Eine aktuelle Zulassungsstudie bei SPMS untersucht den Nutzen eines bestimmten Ausschnitts aus dem Myelinmolekül bei 553 Patienten mit SPMS über 2 Jahre. Das Medikament wird alle 6 Monate als Spritze gegeben.

Der Bereich der in Entwicklung befindlichen Therapien ist noch unübersichtlicher als der der etablierten Therapien. Neben dem alten Konzept, das Immunsystem zu hemmen, gibt es mehr und mehr Substanzen, die versuchen, Teilfunktionen im Immunsystem, wie z.B. das Wandern von Blutzellen aus Gefäßen ins Gehirn, zu beeinflussen.

Von Schlüsselbedeutung für die MS-Therapie wird in den nächsten Jahren die Frage sein, ob es gelingen wird, schützende oder reparaturorientierte Therapien zu entwickeln.

13. THERAPIEN IN ENTWICKLUNG

Monoklonale Antikörper

Eine Reihe so genannter monoklonaler Antikörper, das heißt biotechnologisch hergestellter Antikörper, die sich gegen bestimmte Oberflächenstrukturen von Zellen richten, sind bei MS in Erprobung.

Alemtuzumab

… richtet sich gegen B- und T-Lymphozyten. Dieser Effekt hält über ein Jahr nach einmaliger Gabe an. Nach einer positiven Phase-2 Studie mit 334 Patienten[159] findet eine Phase-3 Studie jetzt statt. Allerdings gibt es bei dieser Therapie selten schwere Nebenwirkungen, die nur bei enger Überwachung des Blutbildes vermieden werden können.

Rituximab

… richtet sich gegen B-Lymphozyten und vermittelt möglicherwiese auch auf andere Zellen eine blockierende Wirkung. Eine Phase-2 Studie mit 104 Patienten und der zweimaligen Gabe von Rituximab über 1 Jahr hat Wirkungen auf Kernspin und Schubrate gezeigt.[160]

Daclizumab

… ist zur Verhinderung von Transplantationsabstossungen seit Jahren zugelassen. Es blockiert einen Rezeptor auf Lymphozyten, der für das Wachstum wichtig ist. Möglicherweise wirkt es über einen anderen Mechanismus als nur die reine Blockade. Mehrere kleine Phase-2 Studien liegen vor, eine größere ist abgeschlossen und noch nicht veröffentlicht. Daclizumab wird als Infusion monatlich gegeben. Es scheint auch bei Patienten, die unter Interferonen noch Schübe haben wirksam zu sein. Bisher sind keine Nebenwirkungen aufgetreten. Eine Phase-3 Studie wird demnächst beginnen.

Hemmung von Entzündungsenzymen

Die so genannten Matrixmetalloproteinasen (MMP) spielen eine entscheidende Rolle bei Entzündungsprozessen im Gehirn. Eine bestimmte Antibiotikagruppe, die Tetrazykline, haben einen hemmenden Effekt auf die MMPs gezeigt. Eine Phase-2 Studie mit einem Tetrazyklin (Minozyklin) hat kürzlich erste positive Effekte gezeigt.

Schützende und reparaturfördernde Therapien

Lamotrigin

…ist ein Epilepsiemittel, das gegenwärtig in einer Phase-2 Studie in England eingesetzt wird. Bei MS findet sich eine Störung der Transportwege durch die Zellwand, unter anderem der so genannten Natriumkanäle. Dies führt zu Störungen im Energiestoffwechsel der Nervenzellen. Unter der Vorstellung, dass Lamotrigin diese Kanäle blockieren kann, kann es möglicherweise die Nervenzellen schützen.

Erythropoetin

…ist ein zur Behandlung der Blutarmut zugelassenes gentechnisch hergestelltes körpereigenes Hormon. Möglicherweise kann es den Zelltod von Nervenzellen hemmen. Nach einer kleinen Pilotstudie[161] mit 8 Patienten mit chronischer MS ist jetzt eine Phase-2 Studie in Planung.

Neurotrophine

… können das Überleben und die Entwicklung von Nervenzellen fördern. Ob die Gabe solcher Faktoren bei MS hilft, ist unklar. Eine Substanz (IGF-1) hat in einer Studie keine Wirksamkeit zeigen können. Andere (BDNF, GDF-1, CNTF) werden gegenwärtig in Vorstudien getestet.

Riluzol

Einige Hinweise liegen vor, die auf eine mögliche Wirksamkeit von Riluzol (Rilutek®) auf die degenerative Seite der Erkrankung schließen lassen. Die Annahme stützt sich auf die im Kernspin nachgewiesene Verzögerung atrophischer Prozesse. Rilutek® hemmt insbesondere die Bildung einer in höheren Konzentrationen nervenschädigenden Aminosäure (Glutamin). Möglicherweise lassen sich auch körpereigene Hemmfaktoren für die Myelinreparatur hemmen. Hier wird gegenwärtig an einer Beeinflussung des Faktors NoGo gearbeitet.

Toleranzinduktion

Neben der intravenösen Gabe von Myelinbestandteilen erfolgen noch andere Untersuchungen zur „Toleranzentwicklung“. Kürzlich wurden die Ergebnisse einer großen Phase-2 Studie mit 267 Patienten vorgestellt.[162] Hier wurde ein Stück Erbinformation (DNA) für das Myelin-Basische Protein (MBP) an Viruspartikel gekoppelt (genannt BHT-3009) und insgesamt dreimalig innerhalb von 44 Wochen in den Muskel gespritzt. Unter der Vorstellung, dass diese Partikel von Abwehrzellen aufgenommen werden und damit eine Bildung von MBP Toleranz auslöst, wurden die Patienten mit SRMS klinisch und im Kernspin untersucht. Der Hauptendpunkt, das geringere Auftreten von Kontrastmittelanreicherungen im Kernspin wurde durch die Therapie nicht erreicht, Unterschiede in der Schubrate fanden sich nicht.

Zelltherapien

Neuronale Stammzelltransplantation

Erste Studien untersuchen die Transplantation von patienteneigenen Zellen, die Nervenscheiden bilden können. Hierzu wurden die so genannten „Schwann“-Zellen eingesetzt. Diese bilden die Nervenscheiden im peripheren Nervensystem, also z.B. an den Nerven der Arme und Beine. Bislang gibt es keine Befunde, die auf eine Neubildung von Nervenzellscheiden beim Menschen durch diese Therapie hinweisen. Bezüglich der Gabe von Erwachsenenstammzellen oder gar embryonalen Stammzellen gibt es bislang keine Untersuchungen am Menschen.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Diese wird auch Knochenmarkstransplantation (KMT) genannt, obwohl kein Knochenmark transplantiert wird, sondern nur Blut-Stammzellen, die aus dem Knochenmark stammen. Kerngedanke bei der KMT ist, das Immunsystem des Patienten durch eine massive Immunsuppression vorübergehend auszuschalten. Aus körpereigenen Blut-Stammzellen wird dann ein "neues" und tolerantes Immunsystem wieder aufgebaut.

Dabei werden zuerst Stammzellen des Knochenmarks stimuliert, durch Blutentnahme gewonnen und tiefgefroren konserviert. Anschließend findet die Immunsupression statt, worauf die Gabe der körpereigenen Blut-Stammzellen folgt. Einige kleine Untersuchungen haben positive Effekte gezeigt. Bei Patienten mit schubförmiger MS kam es häufig zu einem Stillstand der Erkrankung.

Dennoch besteht das Risiko erheblicher Nebenwirkungen, auch in erfahrenen Zentren liegt die Todesrate bei 1%. Gegenwärtig findet eine multizentrische Phase-2 Studie statt, die KMT mit Mitoxantron vergleicht.

Mesenchymale Zellen

Diese Zellen finden sich neben den blutbildenden Zellen auch im Knochenmark. Sie haben entzündungsregulierende Eigenschaften. Sie können aus dem Knochenmark mobilisiert werden und außerhalb des Körpers vermehrt werden, um sie dann dem Patienten wieder zurückzugeben. Der mögliche Nutzen bei MS ist nicht erforscht.

Kombinationstherapien

Verschiedene Studien untersuchen die Kombination von Interferonen, Copaxone® und Immunglobulinen miteinander oder mit Azathioprin, Methotrexat, Mitoxantron. Bislang liegen nur erste Daten zur Verträglichkeit dieser Kombinationen vor.

Neue Immunsuppressiva

Eine Studie untersucht die Gabe eines herzschützenden Medikaments (Dexrazoxan, Zinecard®) begleitend zum Mitoxantron, um eine längere Therapie zu ermöglichen.

Sirolimus (Rapamycin®)

… ist ein anderes Medikament aus der Transplantationsmedizin und Krebstherapie, das gegenwärtig in kleinen Studien bei MS untersucht wird.

Mycophenolatmofetil (Cellcept®)

… wird ebenfalls in kleineren Studien geprüft. Hier gibt es erste Daten, die für einen Effekt bei MS sprechen.

Pixantron

… ist eine Mitoxantron-ähnliche Substanz, die ebenfalls getestet wird und weniger Nebenwirkungen haben soll.

Rolipram und Mesopram

…in Tablettenform hemmen bestimmte Übertragungssubstanzen in der Zelle, die an Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Beide haben keine überzeugende Wirkung in Phase-2 gezeigt.

Statine oder „Fettsenker“

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die so genannten Statine (Simvastin, Zocor®) nicht nur Blutfette senken, sondern auch das Immunsystem beeinflussen. Möglicherweise beeinflussen sie auch die Anheftung von Entzündungszellen an Blutgefäße, wie auch bestimmte Botensubstanzen. Zwei Studien mit insgesamt 70 Patienten hatten über 6 bzw. 9 Monate eine deutliche Abnahme von Entzündungsherden im Kernspin gezeigt.[163, 164]

Hormone

Die Tatsache, dass Frauen häufiger MS bekommen und während der Schwangerschaft weniger Schübe erleiden, hat dazu geführt, dass Hormone als Therapie untersucht wurden. Hier finden sich erste positive Daten für eine Wirksamkeit von Östriol. Eine Phase-2 Studie findet gegenwärtig statt. Auch eine Studie mit Testosteron, dem männlichen Geschlechtshormon, als Gel findet gegenwärtig statt.

Die Daten, vor allem auch zu den Nebenwirkungen, reichen bislang nicht aus, um Hormone als Therapiekonzept zu empfehlen.

Virostatika

Vor dem Hintergrund der Diskussion um eine Auslösung der MS durch Virusinfekte wurden auch virushemmende Substanzen (so genannte Virostatika) in der Therapie untersucht. Eine Studie mit Valacyclovir (Valtrex®) zeigte keine klare Wirksamkeit auf Schubrate oder Beeinträchtigung. Eine weitere Studie wird derzeit durchgeführt.

Keine Studie hat bislang eine klare Evidenz für eine der so genannten Alternativtherapien gezeigt. Es gibt einigen Anhalt für einen Effekt der Linolensäuregabe, weshalb diese auch bei den Therapiemöglichkeiten der einzelnen Verlaufsformen Erwähnung findet.

14. ALTERNATIVE ODER KOMPLEMENTÄRE THERAPIEN

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass eine große Diskrepanz zwischen der Anwendung von Alternativtherapien und ihrer wissenschaftlichen Fundierung besteht. Im Folgenden sollen kurz die Ansätze, für die zumindest einige Daten vorliegen, referiert werden.

Vitamin C, Vitamin A, Selen

Als Antioxidantien könnten diese Substanzen einen Effekt bei MS haben. Klinische Studien liegen derzeit jedoch nicht vor, nur einige Hinweise aus Tierversuchen.

Vitamin D

Vitamin D wirkt möglicherweise immunmodulierend *(Glossar)*. In Tierversuchen gibt es Hinweise für einen Nutzen bei einer MS-ähnlichen Erkrankung. Klinische Studien stehen aus. Eine neue Untersuchung bei 200.000 Krankenschwestern in den USA zeigt, dass die Einnahme von Vitamin-D möglicherweise vor der Entwicklung einer MS schützt.[165] Ob auch eine therapeutische Wirksamkeit besteht, muss offen bleiben.

Enzymtherapie

Siehe Seite 93

Fischöl

Siehe Seite 68

Sauerstoffüberdrucktherapie

Sauerstoffüberdrucktherapie ist in verschiedenen Studien untersucht worden. Eine Metaanalyse[166] hat die Ergebnisse zusammengefasst. Ein langfristiger Nutzen kann hier nicht nachgewiesen werden. Im Gegenteil zeigt die größte kontrollierte Studie[167] sogar einen eher negativen Einfluss auf die Leitungsfähigkeit des Sehnervs.

Feldenkrais und Massage

Diese (physiotherapeutischen) Methoden wirken sich positiv auf depressive Verstimmung, Ängstlichkeit und vermindertes Selbstwertgefühl aus.[168] Hinweise für eine positive Beeinflussung des Erkrankungsverlaufs liegen derzeit nicht vor.

Magnetfeldtherapie, Fußreflexzonenmassage und Neuraltherapie

Diese Methoden scheinen Symptome wie Spastik und Blasenstörungen kurzzeitig positiv zu beeinflussen.[168] Hinweise für eine Beeinflussung des Erkrankungsverlaufs gibt es nicht.

Cannabis

Nachdem einige kleine Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse erbracht hatten, zeigte eine Doppelblindstudie *(Glossar)* mit insgesamt 667 Patienten, dass Cannabis die subjektive Beeinträchtigung durch Spastik und Schmerzen mindert. In objektiven Messungen der Spastik konnte jedoch keine Verbesserung belegt werden.[169] Hinweise für eine Beeinflussung des Erkrankungsverlaufs gibt es nicht.

Yoga

Eine Studie zeigte bei 57 Patienten, die über 6 Monate an einer Yoga-Therapie teilnahmen, eine Besserung von MS-bedingter Müdigkeit, aber keine Veränderung in anderen Bereichen der Lebensqualität, der Stimmung oder geistiger Funktionen.[170]

Olivenöl

Inhaltssubstanzen des Olivenöls könnten antientzündliche aber auch nervenschützende Wirkungen bei MS haben. Dies ist bislang nur im Tierversuch belegt.

Sport

Bislang gibt es kaum Untersuchungen zu den biologischen Wirkungen von Sport bei MS. Ein Nutzen auf Lebensqualität und einzelne Beschwerden ist in einer Metaanalyse belegt.[171] Aus Untersuchungen zu Sport und Immunsystem und Untersuchungen mit alten Menschen finden sich jedoch Hinweise, dass Sport sowohl das Immunsystem moduliert als auch möglicherweise Reparatur im Nervensystem fördert.

Stressmanagement

Lange besteht eine wissenschaftliche Diskussion, ob Stressbelastungen den Ausbruch einer MS als auch das Auftreten von Schüben der Erkrankung mit beeinflussen. Eine Metaanalyse[172] kommt zu dem Schluss dass die Mehrzahl der Studien für einen solchen Zusammenhang spricht. Insofern erscheinen Stressmanagement und Bearbeitung psychischer Belastungen sinnvoll, wenngleich bislang keine Studie den möglichen positiven Effekt solcher Maßnahmen auf den Verlauf untersucht hat.

15. HILFEN ZUR ENTSCHEIDUNGS-FINDUNG

Wenn Sie nun wissen, ob generell bei Ihrer Verlaufsform der MS eine Therapie empfohlen wird, heißt das jedoch nicht zwangsläufig, dass Sie eine Therapie beginnen müssen. Denn alle Medikamente führen weder zu einer Heilung, noch zum Stillstand der MS. Sie verzögern bei einem Teil der Behandelten die Erkrankung. Darüber hinaus führen sie möglicherweise zu Nebenwirkungen, die beträchtlich sein können.

Ob Sie eine Therapie beginnen wollen, hängt wesentlich davon ab, wie sie persönlich die unterschiedlichen Gesichtspunkte für sich gewichten. Beispielsweise könnte jemand für sich sagen:

„ Ich will schon eine Therapie ausprobieren, aber ich will auf keinen Fall mit irgendwelchen Nebenwirkungen zu tun haben“

Und ein anderer sagt:

„ Wenn ich schon eine Therapie ausprobiere, dann möchte ich die beste Chance, einen möglichst großen Nutzen davon zu haben“

und ein dritte Person sagt vielleicht:

„Mir ist das alles zu unsicher; das ganze Theater für eine so geringe Chance, dass meine Krankheit wirklich nennenswert beeinflusst wird.“

Dazu kommen dann noch Ihre ganz eigenen Beweggründe, von denen in dieser Broschüre gar nicht die Rede war. Indem Sie das Faltblatt zur Entscheidungshilfe durcharbeiten, können Sie sich klarer darüber werden, wie Sie selbst die vielen Aspekte einordnen und gewichten wollen.

Das wichtigste ist nämlich, dass es Ihre eigene ganz persönliche Entscheidung wird, mit der Sie leben wollen und können.

100

16. GLOSSAR

A

Aktivierungsmarker
Bestimmte Eiweißsubstanzen, die sich zum Beispiel auf der Oberfläche von Zellen oder im Blut finden und anzeigen, dass eine erhöhte entzündliche Aktivität vorliegt.

Alternativtherapie
(auch Komplementärtherapie): Therapiekonzepte, die nicht mit der klassischen Schulmedizin gelehrt werden und teilweise auf Heilungskonzepten anderer Kulturen beruhen. Damit sind sie „komplementär" = ergänzend zu den Standardtherapien.

Aminosäuren
Moleküle, aus denen die Körpereiweiße (so genannte Proteine) zusammengesetzt sind.

Antikörper
Vom Körper gebildete Eiweißkörper, die sich speziell an Fremdsubstanzen, z.B. Viren anlagern und helfen, diese zu inaktivieren. Darüber hinaus beeinflussen sie aber auch Zellfunktionen.

Antioxidantien
Substanzen, die die Reaktion von Molekülen mit Sauerstoff und damit die Bildung weiterer schädlicher Produkte verhindern.

Aufgelagerte Schübe
Schübe, die bei einem ansonsten chronischen Verlauf zusätzlich auftreten.

Ausschleichen
Reduzierung der Kortisondosis (über meist 14 Tage) nach einer hochdosierten Kortisontherapie.

B

Blut-Hirn-Schranke
Der Übergang vom Blut ins Gehirn ist durch bestimmte Zellen und Verbindungen abgedichtet. Man nennt ihn Blut-Hirn-Schranke.

Blutzellen
sind Leukozyten (weiße Blutzellen) und Erythrozyten (rote Blutzellen).

C

Cochrane Kollaboration
Die Cochrane Kollaboration ist ein Zusammenschluss von Medizinern und Wissenschaftlern, die versuchen, Diagnose- und Therapiekonzepte gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin zu bewerten, d.h. nach der Qualität der wissenschaftlichen Belege für eine bestimmte Behandlung.

Cochrane Review
Systematische Übersichtsarbeit über eine bestimmte Therapie, meist als Metaanalyse (siehe Kap. 3).

Chemotherapeutikum
Substanz, die gegen aggressive Zellen, meist Krebszellen eingesetzt wird und damit auch alle anderen Zellen des Körpers, die sich teilen und aktiv sind, beeinflussen kann.

D

Degenerativ (in Bezug auf MS)
Nervengewebe wird auch ohne Entzündungsreaktion zerstört

Doppelblind
Patient und Arzt wissen nicht, wer die wirksame Substanz und wer ein Plazebo in einer Studie erhält (siehe Seite 16).

DNS
Desoxyribonukleinsäure. Auf dieser ist unsere Erbsubstanz gespeichert.

E

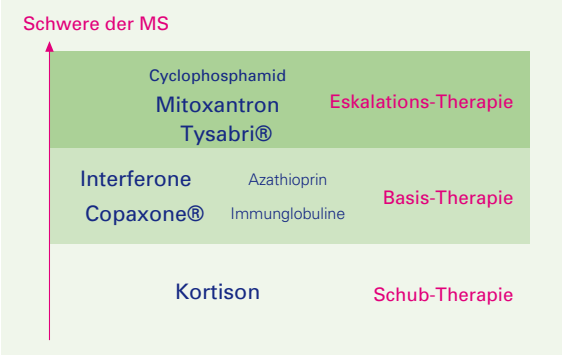
EDSS
Expanded Disability Status Scale, erweiterte Beeinträchtigungsskala, die Einordnung erfolgt durch eine neurologische Untersuchung (siehe Seite 18).

Einschlusskriterien
Bestimmte Eigenschaften, die ein Patient haben muss, um an einer Studie teilzunehmen.

Entzündungszellen
Zellen des Bluts, die Entzündungsreaktionen auslösen und damit vor allem fremde Substanzen (Bakterien, Viren) abwehren sollen. Zu ihnen zählen vor allem die weißen Blutzellen.

Erstmanifestation
Erste Symptome einer Multiplen Sklerose bei schubförmiger MS, also der erste Schub.

Eskalationstherapiekonzept (siehe Schema)
Grundgedanke der Therapieempfehlungen der MSTKG. Beginn der Therapie mit einem nebenwirkungsarmen, mäßig wirksamen Medikament (z.B. Interferone). Wechsel je nach Aktivität der Erkrankung auf eine stärkere Substanz, wenn die Krankheit sich nicht abbremsen lässt (z.B. Mitoxantron).



Evidenz (-grad)
Wissenschaftliche Sicherheit eines Ergebnisses, nicht gleichbedeutend mit hoher Wirksamkeit. Es kann z.B. eine sehr gute Evidenz für die Wirkungslosigkeit einer Substanz geben.

Evidenzbasierte Medizin (EBM)
Methodik, mit der eine objektive und nachvollziehbare Bewertung medizinischer Studien erfolgt.

F

Fatigue
Ausgesprochen wie „fatieg". Ein Gefühl der großen Müdigkeit oder Ermüdbarkeit, das kann sowohl körperlich als auch geistiger Art sein kann. Fatigue ist manchmal die Hauptbeschwerde bei MS.

G

Gesamtläsionslast:
Die Gesamtanzahl oder auch die errechnete Gesamtfläche an Entzündungsherden (Läsionen) im Kernspin.

H

Haupt-Endpunkt/Haupt-Zielpunkt
Der Beurteilungsmaßstab in einer Studie für die Wirksamkeit einer Therapie, z.B. das Auftreten von Schüben (siehe Seite 2).

Heilversuch
Behandlungsversuch im Einzelfall mit einem Medikament ohne Zulassung für die vorliegende Erkrankung. Rechtlich möglich, aber zunehmend von den Krankenkassen unterbunden.

I

IgA
IgA ist Immunglobulin A, ein bestimmter Antikörper des Menschen, der vor allem im Speichel vorkommt.

Immunmodulation
Feinregulation des Abwehrsystems.

Immunprophylaktische Therapie
eine vorbeugende (prophylaktische) Therapie, die das Immunsystem beeinflusst.

Immunsuppression
Hemmung des Abwehrsystems.

Injektionshilfe
Hilfsmittel (meist ein so genannter „Pen", in den eine Spritze gesteckt wird), um sich selbst Injektionen (Spritzen) zu geben.

Intention-to-treat-Analyse
siehe Seite 17.

Intramuskulär (i.m.)
lat. für *in den Muskel*, meist bezogen auf die Gabe von Spritzen.

J

K

Kardiomyopathie
Erkrankung und Schwächung des Herzmuskels.

Kernspintomogramm (Kernspin) oder Magnetresonanztomogramm (MRT)
Beim Kernspintomogramm werden durch ein starkes Magnetfeld alle Atomkerne im Körper ausgerichtet. Gemessen wird dann nach Ausschaltung des Magnetfeldes, wie die Atomkerne in ihren Grundzustand zurückschwingen. Dieser Prozess kann auf unterschiedliche Arten analysiert werden. Meist werden T1- und T2-gewichtete Aufnahmen gemacht. In T1 lassen sich besser bleibende Schäden, als so genannte schwarze Löcher erkennen. Die Entzündungsherde erscheinen hier schwarz. In T2 können die meisten Entzündungsstellen gesehen werden, wobei hier nicht festgestellt werden kann, ob eine bleibende Schädigung auftritt.

Klinisch isoliertes Syndrom (KIS oder CIS)
Erstmaliges Auftreten von MS-typischen Beschwerden wie Sehnerventzündung, Rückenmarksentzündung.

Klinisch relevant
Studien können statistisch sichere Ergebnisse bringen, ohne klinisch relevant (bedeutsam) zu sein. Wenn man z.B. zeigen kann, dass ein MS-Medikament dazu führt, dass Patienten 3 m weiter gehen können, dann ist das klinisch nicht relevant.

Knochenmarkshemmung
Hemmung der Bildung von neuen Blutzellen im Knochenmark.

Komplementärtherapie
siehe Alternativtherapie.

Kontraindikationen
Gründe, aus denen ein bestimmtes Medikamente nicht gegeben werden darf.

Kontrastmittel
Ein Kontrastmittel (meist Gadolinium) wird während des Kernspintomogramms über die Vene gegeben und in akut entzündlichen Läsionen gespeichert. Auf den T2-Bildern sind diese dann als helle Punkte sichtbar.

Kontrastmittelspeicherung/kontrastmittelanreichernde Entzündungsherde
Kontrastmittel sammelt sich in frisch entzündlichen Herden des Gehirns, bedingt durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke. Damit können diese im Kernspin sichtbar gemacht werden.

Kontrollgruppe
Gruppe von Personen, die eine bestimmte Therapie nicht erhält.

Kontrollierte Studie
Studie, die nach einem strukturierten Protokoll vorgeht (siehe Seite 16)

Körperoberfläche
Dosierungen einiger Medikamente (z.B. Mitoxantron) werden nicht nach dem Gewicht von Patienten, sondern aus der Körperoberfläche berechnet. Diese errechnet sich aus Körpergröße und Gewicht und liegt meist knapp unter 2 Quadratmetern (m^2).

L

Langzeitstudie/Langzeitnebenwirkungen
Studie, die versucht über längere Zeit Wirkungen und Nebenwirkungen zu erfassen. Bei MS kann man erst ab 5 Jahren von Langzeitstudien reden.

Leberfunktionstest, Leberwerte
sind die Eiweißstoffe (Enzyme) GOT (neue Bezeichnung: AST), GPT (neue Bezeichnung: ALT), Gamma-GT und AP. Sie haben vor allem eine wichtige Funktion in Abbauprozessen von Substanzen, die der Körper nicht mehr braucht oder die den Körper schädigen. Ein Anstieg derselben im Blut spricht für eine Leberschädigung, da sie aus kaputten Leberzellen freigesetzt werden.

Leukopenie
Verminderung der weißen Blutzellen.

Leukozyten
alle weißen Blutzellen = Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten.

Lymphozyten (B, T)
Lymphozyten sind eine Untergruppe der weißen Blutzellen. Die T-Lymphozyten greifen bei der MS über Botensubstanzen direkt Nervenzellen an und sind die wichtigsten Vermittler der Krankheit. Aber auch B-Lymphozyten, die Antikörper produzieren, haben bei MS eine Bedeutung.

Lymphopenie
Verminderung der Lymphozyten.

M

Metaanalyse
Systematische Übersichtsarbeit, (siehe Seite 2).

Magnetresonanztomogramm (MRT)
siehe Kernspintomogramm

McDonald-Kriterien
2001 eingeführte Diagnosekriterien, die vorwiegend auf dem Kernspinbefund beruhen und eine Diagnosestellung schon nach dem 1. Schub ermöglichen.

Mittelwert
Errechnet sich aus der Summe aller Einzelwerte geteilt durch die Gesamtzahl an Werten

MSFC
Multiple Sclerosis Functional Composite, Testbatterie, mit der objektiv die Beeinträchtigung von Gehen, Handfunktion und Gedächtnis untersucht werden können (siehe Seite 19).

MSTKG
Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe. Gruppe von MS-Experten im deutschsprachigen Raum, die sich auf bestimmte Therapieempfehlungen für die Behandlungspraxis zu einigen versuchen.

Myelin
Die Isolationsschicht der Nerven besteht vor allem aus Myelin. Gegen dieses Myelin richten sich bei der MS die autoaggressiven (= selbstzerstörerischen) Zellen.

N

Nebenwirkungen (Häufigkeiten):
Nach internationaler Konvention werden mit „sehr häufig" die Nebenwirkungen beschrieben, die bei mehr als 10% der Patienten auftreten. „Häufig" sind diejenigen, die bei 1-10% und „gelegentlich" die, die bei 0,1-1% auftreten. „Selten" meint die Nebenwirkungen, die sich bei 0,01-0,1% der Patienten zeigen und „sehr seltene" Nebenwirkungen treten nur in weniger als 0,01% Fällen (also bei weniger als 1 von 10.000 Patienten) auf.

Negativdaten
Daten, die gegen die Wirksamkeit eines Medikaments sprechen.

Nekrose
Untergang von Gewebe.

Nervenwasser
Klare Flüssigkeit, die das Gehirn und Rückenmark umspült und von speziellen Zellen im Gehirn selbst produziert wird.

O

P

PASAT
= Paced-Serial-Addition-Task, ein neuropsychologischer Test, bei dem Zahlen addiert werden müssen und der so Gedächtnis und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit misst.

Phase-1/-2/-3/-4 Studie
siehe Seite 2.

Pilotstudie
eine Vorstudie oder auch Phase-1 oder 2-Studie mit der erste Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit eines Medikaments erhoben werden.

Plasmapherese
alle nicht-zellulären Bestandteile des Bluts werden herausgefiltert und durch eine Eiweißlösung ersetzt, um entzündungsvermittelnde Substanzen zu entfernen.

Plazebo
Scheinmedikament ohne Wirkstoffe.

Poser-Kriterien
Alte MS-Diagnosekriterien, die vor allem darauf beruhen, dass 2 Schübe aufgetreten sein müssen, damit die Diagnose „Multiple Sklerose" sicher gestellt werden kann (siehe Seite 32).

Primär chronisch–progrediente MS (PPMS)
siehe Seite 13.

Progression
Zunahme der Beeinträchtigung.

prospektive Studie
Erst nach der Planung einer Studie werden Daten erhoben; im Gegensatz zur retrospektiven Studie, wo alte Daten neu ausgewertet werden.

P-Wert
abgeleitet von Probability = Wahrscheinlichkeit. Der P-Wert gibt die Signifikanz an. Damit wird die statistische Sicherheit ausgedrückt, mit der ein Ergebnis nicht als zufällig betrachtet wird.

Q

R

Randomisiert
zufallsverteilt, siehe Seite 16.

RCT
Randomised Controlled Trial = randomisiert kontrollierte Studie, siehe Seite 16.

S

Schubförmig-remittierende MS (SRMS)
siehe Seite 13.

Schubrate
Anzahl von Schüben über eine bestimmte Zeit, meist pro Jahr oder pro 2 Jahre.

Sekundär-chronisch progrediente MS (SPMS)
siehe Seite 3.

Sicherheitsstudie
Entspricht einer Phase-1 oder Phase-2-Studie (siehe Seite 2). Hier geht es vor allem darum, die Verträglichkeit eines Medikaments zu prüfen.

Signifikanz/signifikantes Ergebnis
statistische Auswertungen der Studienergebnisse haben ergeben, dass diese mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf Zufall beruhen.

Spastik
Muskelsteife, bedingt durch Schädigung von Nervenfasern im Zentralnervensystem.

SPIRS
(Systemisches Post–Injektions–Reaktions–Syndrom) allergische Reaktion unter Copaxone®, siehe Seite 52.

Subgruppenanalyse
Auswertung von Untergruppen von Patienten einer Studie, siehe Seite 17.

Subkutan (s.c.)
lat. für *unter der Haut*, meist bezogen auf die Gabe von Spritzen.

T

Thrombozyten
heißen die Blutplättchen, die für die Blutgerinnung wichtig sind. Eine Verminderung kann zu Blutungen führen, eine Vermehrung zu Gefäßverstopfungen.

transitionale MS
Verlaufsform der MS, bei der ein hauptsächlich chronischer Verlauf von Beginn an vorliegt. Darüber hinaus können zu Beginn oder im weiteren Verlauf Schübe auftreten.

T1-Läsionen
Entzündungsherde in T1-gewichteten Kernspinbildern.

T2-Läsionen
Entzündungsherde in T2-gewichteten Kernspinbildern, siehe auch Kernspin.

T-Zell-Rezeptor
Der T-Zell-Rezeptor stellt die entscheidende Andockstelle dar, über die ein T-Lymphozyt aktiviert wird.

U

V

Verblindung
Strategie , die sicher stellen soll, dass Patienten und Ärzte nicht wissen, wer das wirksame Medikamente bekommt und wer das Scheinmedikament, Seite 16.

Vertrauensbereich
Siehe Seite 10

Verumgruppe
Patientengruppe, die die „wahre“ (verum = wahr) Substanz bekommt.

Vorstudie
siehe Pilotstudie.

W

X

Y

Z

Zielpunkt (primär und sekundär)
siehe Hauptendpunkt und Seite 2.

Zulassungsstudie
Studie, die angelegt ist, um eine Zulassung für ein Medikament von den Gesundheitsbehörden zu bekommen. Mit der Zulassung wird das Medikament auch erstattungspflichtig für die Krankenkasse.

17. SCHLAGWORTVERZEICHNIS

Alemtuzumab 22
Antioxidantien 98
Azathioprin 24, 60, 81, 82, 90
- Krebsrisiko 83
- Medikamentengabe 83
- PPMS 90
- Schwächen 62, 82
- SRMS 60
- Vergleich 62

Beeinträchtigung 18
Bewertung von Therapien 5
Cannabis 98
Cellcept® 97
Cladribin 21, 25, 88, 94
Copaxone® 24, 26, 37, 52
- Nebenwirkungen 51
- Schwächen 52
- SRMS 49
- Vergleich 52

Cyclophosphamid 21, 25, 69, 84, 90
- Nebenwirkungen 84
- PPMS 90
- Schwächen 85
- SPMS 84
- SRMS 69

Cyclosporin 25, 27, 89
Cyclosporin A 5, 21, 23
Daclizumab 21, 22, 23, 27, 95
Desoxypergualin 92
EDSS 11, 18, 51, 72, 86, 89, 90, 93
Endpunkt 17, 32
Enzymtherapie 98
Erstmanifestation 12
Evidenzbasierte Medizin 16
Evidenzgrad 5
Feldenkrais 98
Fettsenker 97
Fingolimod 23
Fischöltherapie 98
Frühtherapie 35
Fumarat 23
Fußreflexzonentherapie 98
Hormone 97
Immunglobuline 21, 23, 27, 38, 64, 88, 91
- Nebenwirkungen 65
- Schwächen 66
- SPMS 88
- SRMS 64

Interferone 24, 26, 32, 39, 71, 90
- Alpha-Interferone 22
- Beta-Interferone 22
- Erstmanifestation 32
- Gamma-Interferone 22
- Nebenwirkungen 34, 42, 46, 73
- neutralisierende Antikörper 45
- Schwächen 44, 74
- SPMS 74
- SRMS 39, 44
- Vergleich 35, 44, 74

Kernspin 14, 35, 42, 51, 57, 94
- MS-Verlauf 35

Klinische Relevanz 17
Knochenmarkstransplantation 96
Kombinationstherapien 70, 84, 97
Kortison 21, 28, 68, 87, 91
Krankheitsaktivität 14
Laquinimode 23
Linolensäure 21, 25, 27, 68
Linomid 92
Magnetfeldtherapie 98

Matrixmetalloproteinasen 95
Medikamente 24
Einsatz 24
Einschränkungen der Wirksamkeit 26
Metaanalyse 17
Methotrexat 21, 23, 25, 27
Nebenwirkungen. 86
Schwächen 86
SPMS 86
Mitoxantron 23, 25, 27, 69, 76, 90
Nebenwirkungen. 77
Schwächen 79
SPMS 76
SRMS 69
MS 11
Verlauf 11, 12, 35
Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) 19
Myelin 92
Natalizumab 23, 55
Neuraltherapie 98
Olivenöltherapie 99
PASAT 19, 90
Plasmapheresetherapie 29
primär chronisch-progredienter Verlauf (PPMS) 13
RCT 16
Rituximab 23, 25, 27, 95
Sauerstoffüberdrucktherapie 98
schubförmig-remittierender Verlauf (SRMS) 13
sekundär chronisch-progredienter Verlauf (SPMS) 13
signifikant 16
Simvastatin 97
Stammzelltransplantation 96
Statine 97
Studien 16, 18
Schwächen 18
Sulfasalazin 20, 92
Teriflunomid 23
TNF-Antagonisten 92
Verlaufsformen 5
virushemmende Substanzen 97
Vitamin 98
Wirksamkeit 5
Yoga 99
Zocor® 97

18. LITERATUR

1. **Bates D, Cartlidge NE, French JM, Jackson MJ, Nightingale S, Shaw DA et al.** A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1989;52:18-22.
2. **MS Therapie Konsensus Gruppe.** Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose: 1. Ergänzung: Dezember 2000. *Nervenarzt* 2001;72:150-7.
3. MS Therapie Konsensus Gruppe. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 1999;70:371-86.
4. National Institute for Clinical Excellence. Multiple Sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guideline 8. www.nice.org.uk . 2003.
5. **Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr., Halper J, Likosky WH, Lublin FD et al.** Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-78.
6. **O'Connor P.** Haematological abnormalities related to interferon-ß1A therapy. *Mult.Scler.* 2002;S89.
7. **Rice GP, Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R et al.** Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2001.
8. **Ebers G.** Natural history of MS. In: Compston A, Ebers G, Lassmann, McDonald WI, Matthewes, Wekerle. McAlpine's Multiple Sclerosis, 3rd edition ed. London: Churchill Livinston, 1998.
9. **Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P.** Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770-82.
10. **Nelson LM, Franklin GM, Hamman RF, Boteler DL, Baum HM, Burks JS.** Referral bias in multiple sclerosis research. *J.Clin.Epidemiol.* 1988;41:187-92.
11. **Lublin FD, Reingold SC.** Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-11.
12. **Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P.** A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol.Assess.* 2002;6:1-73.
13. **Kurtzke JF.** Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
14. **Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J et al.** Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122: 871-82.
15. **Hoogervorst EL, Eikelenboom MJ, Uitdehaag BM, Polman CH.** One year changes in disability in multiple sclerosis: neurological examination compared with patient self report. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2003;74:439-42.
16. **Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH.** A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 2002;346:158-64.
17. **The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group.** TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 1999;53:457-65.
18. **Sormani MP, Bruzzi P, Beckmann K, Wagner K, Miller DH, Kappos L et al.** MRI metrics as surrogate endpoints for EDSS progression in SPMS patients treated with IFN beta-1b. *Neurology* 2003;60:1462-6.
19. **Wiendl H, Neuhaus O, Kappos L, Hohlfeld R.** Aktuelle Übersicht zu fehlgeschlagenen und abgebrochenen Therapiestudien. *Nervenarzt* 2000;71:597-610.
20. **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. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann. Neurol.* 1996;39:285-94.
21. **Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R et al.** Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000.
22. **Rieckmann P, Toyka KV.** Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose: Neue Aspekte und praktische Umsetzung: März 2002. *Nervenarzt* 2002;73:556-63.
23. **Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW et al.** A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann.Neurol.* 1999;46:878-86.
24. **Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD et al.** Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N.Engl.J.Med.* 1983;308:173-80.
25. **The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group.**The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991;337:441-6.
26. **Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR.** Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease (*Cochrane Review*) 2008
27. **Hart RG and Aguilar MI**. Anticoagulation in atrial fibrillation: selected controversies including optimal anticoagulation intensity, treatment of intracerebral hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis* 2008 25:26-32

28. **Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al.** Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 361:1149-58

29. **Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P.** Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients (*Cochrane Review*)2008

30. **Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ et al.** Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N.Engl.J.Med.* 2000;343:898-904.

31. **Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O et al.** Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-82.

32. **Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Eralinna JP, Forrestal F, Jongen P, et al.** Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006 67:944-53

33. **Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al.** New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann.Neurol.* 1983;13:227-31.

34. **McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD 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.

35. **Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintore M and Durelli L.** Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 CD005278

36. **Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, Simon J, Arnold D, et al.** IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006 66:678-84 (CHAMPIONS)

37. **Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller D, Montalban X, Barkhof F et al.** Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007 370: 389-97.

38. **CHAMPS study group.** MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002;59:998-1005.

39. **Barkhof F, Rocca M, Francis G, Van Waesberghe JH, Uitdehaag BM, Hommes OR et al.** Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a. *Ann.Neurol.* 2003;53:718-24.

40. **Confavreux C, Vukusic S.** Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006;129(Pt 3):606-16.

41. **Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH et al.** Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120 (Pt 11):2059-69.

42. **The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group.** Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-85.

43. **Kappos, L.** Long term tolerability to interferon beta-1a in relapsing-remitting MS: 6-year safety follow-up of the PRISM study. Joint ECTRIMS/ACTRIMS meeting 18.-22.9.02. 2002. Baltimore, US.

44. **Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, Raz H, Faibel M, Stern Y, et al.** Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004 61:1515-20

45. **Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, Lublin FD, Panitch HS, Conway K et al.** Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J.Interferon Res.* 1993;13:333-40.

46. **The IFNB Multiple Sclerosis Study Group.** Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.

47. **Durelli L, Bongioanni MR, Cavallo R, Ferrero B, Ferri R, Ferrio MF et al.** Chronic systemic high-dose recombinant interferon alfa-2a reduces exacerbation rate, MRI signs of disease activity, and lymphocyte interferon gamma production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:406-13.

48. **PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group.** Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.

49. **Myhr KM, Riise T, Green Lilleas FE, Beiske TG, Celius EG, Edland A et al.** Interferon-alpha2a reduces MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. Norwegian Study Group on Interferon-alpha in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1999;52:1049-56.

50. **The Once Weekly Interferon for MS Study Group.** Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. *Neurology* 1999;53:679-86.

51. **Francis GS, Grumser Y, Alteri E, Micaleff A, O'Brien F, Alsop J et al.** Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-beta-1a: incidence and clinical significance. *Drug Saf* 2003;26:815-27.

52. **Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J.** Liver injury associated with the beta-interferons for MS: a comparison between the three products. *Neurology* 2004;62:628-31.

53. **Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A et al.** Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359:1453-60.

54. **Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P et al.** Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002;59:1496-506.

55. **Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K et al.** A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis *Neurology.* 2006; 66(7):1056-60.

56. **Farrell R, Kapoor R, Leary S, Rudge P, Thompson A, Miller D, et al.** Neutralizing anti-interferon beta antibodies are associated with reduced side effects and delayed impact on efficacy of Interferon-beta. *Mult Scler* 2008 14:212-8

57. **Walther EU, Dang T, Hartung HP, Hohlfeld R.** Bildung von neutralisierenden Antikörpern unter Therapie der multiplen Sklerose mit Interferon beta-1b: Praktisches Vorgehen bei Verdacht auf Therapieversagen. *Nervenarzt* 1997;68:935-9.

58. **Hartung HP, Polman C, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Havrdova E, et al.** Neutralising antibodies to interferon beta in multiple sclerosis : expert panel report. *J Neurol* 2007 254:827-37

59. **Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, et al.** Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004 11:577-81

60. **Pachner AR.** Anti-IFNß antibodies in IFNß-treated MS patients: Summary. *Neurology* 2003;61:1-5.

61. **Maurer M, Gold R, Toyka KV, Rieckmann P.** Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with recombinant interferon-beta preparations. *Nervenarzt* 2001;72:108-16.

62. **Salama HH, Hong J, Zang YC, El Mongui A, Zhang J.** Blocking effects of serum reactive antibodies induced by glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Brain* 2003;126:2638-47.

63. **Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K.** Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression A prospective investigation. *J.Neurol.* 2002;249:815-20.

64. **Borras C, Rio J, Porcel J, Barrios M, Tintore M, Montalban X.** Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treated with interferon beta-1b. *Neurology* 1999;52:1636-9.

65. **Rio J, Nos C, Bonaventura I, Arroyo R, Genis D, Sureda B, et al.** Corticosteroids, ibuprofen, and acetaminophen for IFN-beta-1a flu symptoms in MS: a randomized trial. *Neurology* 2004 63:525-8

66. **Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, Lopez-Bresnahan M, Stam-Moraga M, et al.** Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005 65:802-6

67. **Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ and Koren G.** The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology* 2005 65:807-11

68. **Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E et al.** A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 1987;317:408-14.

69. **Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP et al.** Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-76.

70. **Comi G, Filippi M, Wolinsky JS.** European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging—measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann.Neurol.* 2001;49:290-7.

71. **Munari L, Lovati R, Boiko A.** Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2004;CD004678.

72. **Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman AD, Lisak RP, Myers LW et al.** Glatiramer acetate (Copaxone®): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Mult.Scler.* 2003;9:585-91.

73. **Comi G, Moiola L.** Glatiramer acetate. *Neurologia* 2002;17:244-58.

74. **Mikol DD, Barkhof F , Chang P, Coyle PK, Jefferey DR, Schwid SRand the REGARD Study Group.** Comparison of subcutaneous Interferon beta-1A with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008; 10:903

75. **Filippi M, Wolinsky JS and Comi G.** Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2006 5:213-20

76. **Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, Ladkani D, Wynn D and Filippi M.** Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2007 68:939-44

77. **Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, et al.** A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003 348:15-23

78. **Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al.** A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006 354:899-910

79. **Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al.** Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006 354:911-23

80. **Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al.** Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006 354:924-33

81. **Bozic C, Belcher G, Kooijmans M, Kim R, Hyde R, Lynn F, Jurgensen S, and Panzara MA.** Natalizumab Utilization and Safety in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis: Updated Results From TOUCH and TYGRIS. Biogen Idec, Inc., Cambridge, MA Poster beim Am. Assoc. *Neurology* April 2008

82. **Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, et al.** Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol* 2007 62:335-46

83. **Gold R, Jawad A, Miller DH, Henderson DC, Fassas A, Fierz W, et al.** Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J Neuroimmunol* 2007 187:156-8

84. **Cassetta I, Iuliano G and Filippini G.** Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 CD003982

85. **Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A and Eoli M.** A double blind study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis: final report. *J Neurol* 1993 240:295-8

86. **Zaffaroni M, Rossini S, Palma R, Ghezzi A, Marforio S and Cazzullo CL.** Loss of suppressor-inducer T-cells in chronic-progressive multiple sclerosis: preliminary results. *Adv Exp Med Biol* 1989 257:293-5

87. **Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D and Beatty WW.** The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1991 41:20-5

88. **British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group.** Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* 1988 2:179-83

89. **Ghezzi A.** Clinical controlled randomised trial of azathioprine in multiple sclerosis. In: Gonsette RE, Delmotte. Recent advantages in multiple sclerosis. Amsterdam: Elsevier, 1989.

90. **Cavazzuti M, Merelli E, Tassone G, Mavilla L.** Lesion load quantification in serial MR of early relapsing multiple sclerosis patients in azathioprine treatment. A retrospective study. *Eur. Neurol.* 1997;38:284-90.

91. **Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Caputo D.** Azathioprine and interferon beta-1b treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2001;70:413-4.

92. **Etemadifar M, Janghorbani M and Shaygannejad V.** Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007 254:1723-8

93. **Palace J, Rothwell P.** New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* 1997;350:261.

94. **Taylor L, Hughes RA and McPherson K.** The risk of cancer from azathioprine as a treatment for multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2004 11:141

95. **Achiron A, Gabbay U, Gilad R, Hassin-Baer S, Barak Y, Gornish M et al.** Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998;50:398-402.

96. **Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B.** Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997;349:589-93.

97. **Gray O, McDonnell GV, Forbes RB.** Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2003;CD002936.

98. **Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, Schreiber K, Blinkenberg M, Ravnborg M et al.** Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1273-81.

99. **Teksam M, Tali T, Kocer B, Isik S.** Qualitative and quantitative volumetric evaluation of the efficacy of intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis: preliminary report. *Neuroradiology* 2000;42:885-9.

100. **Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P et al.** Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008; 71(4):265-71.

101. **van Engelen BG, Hommes OR, Pinckers A, Cruysberg JR, Barkhof F, Rodriguez M.** Improved vision after intravenous immunoglobulin in stable demyelinating optic neuritis. *Ann. Neurol.* 1992;32:834-5.

102. **Stangel M, Boegner F, Klatt CH, Hofmeister C, Seyfert S.** Placebo controlled pilot trial to study the remyelinating potential of intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2000;68:89-92.

103. **Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L, Peterson WK et al.** A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology* 2001;56:1514-22.

104. **Lewanska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K.** No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment. *Eur.J.Neurol.* 2002;9:565-72.

105. **Haas J and Hommes OR.** A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007 13:900-8

106. **Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, Weightman D.** Polyunsaturated fatty acids in treatment of acute remitting multiple sclerosis. *Br.Med.J.* 1978;2:1390-1.

107. **Millar JH, Zilkha KJ, Langman MJ, Wright HP, Smith AD, Belin J et al.** Double-blind trial of linoleate supplementation of the diet in multiple sclerosis. *Br.Med.J.* 1973;1:765-8.

108. **Paty DW.** Double-blind trial of linoleic acid in multiple sclerosis. *Arch.Neurol.* 1983;40:693-4.

109. **Dworkin RH, Bates D, Millar JH, Paty DW.** Linoleic acid and multiple sclerosis: a reanalysis of three double-blind trials. *Neurology* 1984;34:1441-5.

110. **Ciccone A, Beretta S, Brusaferri F, Galea I, Protti A and Spreafico C.** Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 CD006264

111. **Miller H, Newell DJ, Ridley A.** Multiple sclerosis. Trials of maintenance treatment with prednisolone and soluble aspirin. *Lancet* 1961; 1:127–9.

112. **Ciccone A, Beretta S, Pellegrini G, and the BPSMGroup.** Periodic intravenous methylprednisolone megadoses to prevent relapses in multiple sclerosis [Boli steroidei Preventivi per la Sclerosi Multipla (BPSM)]. *Protocol approved by local Ethics Committee (Ospedale "Valduce", Como, Italy)* 1995.

113. **Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, et al.** Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2001 57:1239-47

114. **Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M et al.** Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J.Neurol.* 1997;244:153-9.

115. **Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C et al.** Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1997;62:112-8.

116. **Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F.** Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001;57:1969-75.

117. **Lus G, Romano F, Scuotto A, Accardo C, Cotrufo R.** Azathioprine and interferon beta(1a) in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: increasing efficacy of combined treatment. *Eur.Neurol.* 2004;51:15-20.

118. **European Study Group on interferon 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.

119. **Goodkin, D.** The North Amercian study of IFNß in SPMS. 2001. Schering Research and Development.

120. **Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS.** Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63(10):1788-95.

121. **SPECTRIMS Study Group.** Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-504.

122. **Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF et al.** Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002;59:679-87.

123. **Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP et al.** Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018-25.

124. **van de Wyngaert FA, Beguin C, D'HoogheMB, Dooms G, Lissoir F, Carton H, et al.** A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. Acta *Neurologica Belgica* 2001; 101(4):210–6.

125. **Martinelli Boneschi G, Rovaris F, Capra M, Comi R,** Mitoxantrone for multiple sclerosis. [Systematic Review] *Cochrane Multiple Sclerosis Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2008.

126. **Ghalie RG, Edan G, Laurent M, Mauch E, Eisenman S, Hartung HP et al.** Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology* 2002;59:909-13.

127. **Chaplain G, Milan C, Sgro C, Carli PM, Bonithon-Kopp C.** Increased risk of acute leukemia after adjuvant chemotherapy for breast cancer: a population-based study. *J.Clin.Oncol.* 2000;18:2836-42.

128. **Ghalie RG, Mauch E, Edan G, Hartung HP, Gonsette RE, Eisenmann S et al.** A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2002;8:441-5.

129. **Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Campi A, Bortolami C, Tajoli L et al.** Double blind controlled randomized study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis. Preliminary results. *Ital.J.Neurol.Sci.* 1988;9:53-7.

130. **Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, Graves MC, Tourtellotte WW, Syndulko K et al.** A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:1018-26.

131. **Mertin J, Rudge P, Kremer M, Healey MJ, Knight SC, Compston A et al.** Double-blind controlled trial of immunosuppression in the treatment of multiple sclerosis: final report. *Lancet* 1982;2:351-4.

132. **Amato MP, Pracucci G, Ponziani G, Siracusa G, Fratiglioni L, Amaducci L.** Long-
term safety of azathioprine therapy in multiple sclerosis. *Neurology* 1993;43:831-3.

133. **Confavreux C, Saddier P, Grimaud J, Moreau T, Adeleine P, Aimard G.** Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology* 1996;46:1607-12.

134. **Polifka JE, Friedman JM.** Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002;65:240-61.

135. **Fernandez O, Guerrero M, Mayorga C, Munoz L, Lean A, Luque G et al.** Combination therapy with interferon beta-1b and azathioprine in secondary progressive multiple sclerosis. A two-year pilot study. *J.Neurol.* 2002;249:1058-62.

136. **La Mantia B, Milanese L, Mascoli C, D'Amico N, Weinstock-Guttman R.** Cyclophosphamide for multiple sclerosis. [Systematic Review] *Cochrane Multiple Sclerosis Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2008.

137. **Likosky WH, Fireman B, Elmore R, Eno G, Gale K, Goode GB, et al.** Intense immunosuppression in chronic progressive multiple sclerosis: the Kaiser study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991 54:1055-60

138. **The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group.** The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991 337:441-6

139. **Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, LaPierre Y et al.** Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 1993;43:910-8.

140. **Currier RD, Haerer AF, Meydrech EF.** Low dose oral methotrexate treatment of multiple sclerosis: a pilot study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1993;56:1217-8.

141. **Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug MS, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J et al.** Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann.Neurol.* 1995;37:30-40.

142. **Gray O, McDonnell GV and Forbes RB.** Methotrexate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 CD003208

143. **Beyeler C.** Methotrexatbehandlung der rheumatoiden Arthritis. *Schweiz.Med.Wochenschr.* 1996;126:703-12.

144. **Goodkin DE, Kinkel RP, Weinstock-Guttman B, Vander-Brug-Medendorp S, Secic M, Gogol D et al.** A phase II study of i.v. methylprednisolone in secondary-progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1998;51:239-45.

145. **Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, Enriquez MM, Koelmel HW, Fernandez O, et al.** Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 364:1149-56

146. **Pohlau D, Przuntek H, Sailer M, Bethke F, Koehler J, Konig N, et al.** Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler* 2007 13:1107-17

147. **Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, McMillan R, Zyroff J, Beutler E.** Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1994;344:9-13.

148. **Romine JS, Sipe JC, Koziol JA, Zyroff J, Beutler E.** A double-blind, placebo-
controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Proc.Assoc.Am.Physicians* 1999;111:35-44.

149. **Rice GP, Filippi M, Comi G.** Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. *Neurology* 2000;54:1145-55.

150. **Rudge P, Koetsier JC, Mertin J, Mispelblom Beyer JO, Van Walbeek HK, Clifford JR et al.** Randomised double blind controlled trial of cyclosporin in multiple sclerosis. *J.Neurol. Neurosurg.Psychiatry* 1989;52:559-65.

151. **The MS Study group.** Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. The Multiple Sclerosis Study Group. *Ann.Neurol.* 1990;27:591-605.

152. **Leary SM, Thompson AJ.** Interferon beta-1a in primary progressive multiple sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 2003;206:215-6.

153. **Montalban X.** Effects of IFNß in PPMS. *Mult.Scler.* 2003;9:S18.

154. **Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al.** Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007 61:14-24

155. **Pöhlau D, Przuntek H, Sailer M, Bethke F, Koehler J, König N et al.** Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler.* 2007; 13(9):1107-17.

156. **Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al.** Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006 355:

157. **O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GP, Confavreux C, et al.** A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006 66:894-900

158. **Polman C, Barkhof F, Sandberg-Wollheim M, Linde A, Nordle O and Nederman T.** Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. *Neurology* 2005 64:987-91

159. **Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH and the CAMMS 223 trial investigators.** Alemtuzumab versus Interferon beta-1A in early multiple sclerosis. *N. Engl.J. Med.* 2008; 359:1786-801.

160. **Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al.** B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008 358:676-88

161. **Ehrenreich H, Fischer B, Norra C, Schellenberger F, Stender N, Stiefel M, et al.** Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis. *Brain* 2007 130:2577-88

162. **Garren H, Robinson WH, Krasulova E, Havrdová E, Nadj C, Selmaj K and the BHT-3900 Study Group.** Phase 2 trial of a DNA vaccine encoding myelin basic proteine for multiple sclerosis *Ann. Neurol.* 2008; 63:611-20

163. **Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S et al.** Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004;363:1607-8.

164. **Paul F, Waiczies S, Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Dörr J, Waiczies H.** Oral high-dose atorvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS ONE.* 2008; 3(4): e1928.

165. **Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC et al.** Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-5.

166. **Bennett M, Heard R.** Treatment of multiple sclerosis with hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb.Med.* 2001;28:117-22.

167. **Barnes MP, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Shaw DA.** Hyperbaric oxygen and multiple sclerosis: final results of a placebo-controlled, double-blind trial. *J.Neurol.Neurosurg. Psychiatry* 1987;50:1402-6.

168. **Huntley A, Ernst E.** Complementary and alternative therapies for treating multiple sclerosis symptoms: a systematic review. *Complement Ther.Med.* 2000;8:97-105.

169. **Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A et al.** Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1517-26.

170. **Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M et al.** Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:2058-64.

171. **Motl RW, Gosney JL.** Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler.* 2008;14(1):129-35

172. **Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D and Pelletier D.** Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Bmj* 2004 328:73

173. **O'Connor AM, Rostom A, Fiset V, Tetroe J, Entwistle V, Llewellyn-Thomas H et al.** Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review. *Br.Med.J.* 1999;319:731-4.

174. **Coulter A, Entwistle V, Gilbert D.** Sharing decisions with patients: is the information good enough? *Br.Med.J.*1999;318:318-22.

175. **Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Entwistle V, Coulter A, O'Connor A, Rovner DR.** Patient choice modules for summaries of clinical effectiveness: a proposal. *Br.Med.J.* 2001;322:664-7.

176. **Edwards A, Elwyn G, Mulley A.** Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *Br.Med.J.* 2002; 324:827-30.

19. WEITERE INFORMATIONEN

Bei allen weiteren Informationsquellen haben wir die Qualität nicht beurteilt. Die Quellen sind den Informationen der Selbsthilfeverbände und der Website der Stiftung Lebensnerv entnommen. Die wenigsten Quellen liefern evidenzbasierte Informationen.

Informationsquellen in Hamburg

DMSG Landesverband Hamburg
Eppendorfer Weg 154
20253 Hamburg
Telefon: 040 / 422 44 33

MS Netz Hamburg
Website: www.ms-netz-hamburg.de

Institut für Neuroimmunologie und klinische MS Forschung (inims)
MS Sprechstunde
Falkenried 94
20251 Hamburg
Telefon: 040 / 428 03 27 94
Email: multiplesklerose@uke.de

Adressen

DMSG Bundesverband e.V.
Küsterstr. 8
30519 Hannover
Telefon: 0511 / 9 68 34-0
Telefax: 0511 / 9 68 34-50
Email: dmsg@dmsg.de
Website: www.dmsg.de

Lebensnerv - Stiftung zur Förderung der psychosomatischen MS-Forschung
Krantorweg 1
D - 13503 Berlin
Tel.: +49 (0) 30 - 436 35 42
Fax: +49 (0) 30 - 436 44 42
Website: www.lebensnerv.de
Email: lebensnerv@gmx.de

Internet

Selbsthilfeverband in Baden Württemberg. Angebot von aktuellen Informationen für Betroffene und Interessierte: www.amsel.de

Die deutsche Seite MYELSANE ist ein vielfach auf Internet-Recherchen basierender Informationsdienst über MS von Betroffenen und Angehörigen: www.erlangen.netsurf.de/msnews/myelin.html

Initiative Selbsthilfe Multiple Sklerose Kranker (M.S.K.): www.multiple-sklerose-e-v.de

HaMSter Multiple Sklerose Selbsthilfegruppe, Limburg: www.ms-hamster.de

Informationen zur Multiplen Sklerose: http://medizin.freepage.de/kersten42/

Ein umfangreiches Angebot speziell für MS-Betroffene und deren Angehörige findet man bei der International MS Support Foundation (IMSSF) von Jean Sumption aus Arizona, USA: www.imssf.org

Die IMSSF läßt sich leicht verwechseln mit der IFMSS, der Internationalen Föderation der MS-Gesellschaften, die ihren Sitz in London hat. Umfangreiche Webpräsenz mit vielen Verweisen und Adressen liefert: www.ifmss.org.uk

Das Mental Health Net bietet umfangreiche Informationen zu unterschiedlichen Erkrankungen und hält eine Liste von durch Besucher/Innen bewerteten Links zu englischsprachigen Webseiten bereit: http://mentalhelp.net/guide/multiple.html/

Außerdem gibt's in England den MS Trust: www.mstrust.org.uk

In den USA ist die National MS Society (NMSS) der weltweit größe MS-Forschungsförderer. (www.nationalmssociety.org)

Bücher

Bauer und Seidel: MS-Ratgeber. Praktische Probleme der Multiple Sklerose. 5. neubearbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag, 1996. 236 S., ISBN 3-437-00847-1. 14,95 €.

Bischof und Beer: Auch kleine Schritte führen weiter. Multiple Sklerose, die unfassbare Krankheit. Zürich: Haffmanns Sachbuch Verlag AG, 1999. ISBN 3-251-40012-6. 18,41 €.

Krämer: Multiple Sklerose von A - Z. Medizinische Fachwörter verstehen. Stuttgart: TRIAS Verlag, 2. Auflage 2001. 232 S. mit 16 Abb., ISBN 3-89373-656-5. 12,95 €.

Krämer und Besser: Multiple Sklerose: Antwort auf die häufigsten Fragen. Hilfreiche Erstinformationen für Betroffene, Angehörige und Interessierte. 5. Auflage. Stuttgart: TRIAS Verlag, 2003. 232 S., ISBN 3-8304-3060-1. 17,95 €.

Maida: Der große TRIAS-Ratgeber: Multiple Sklerose. Diagnose MS: Was Ihnen jetzt hilft. Stuttgart: TRIAS Verlag, 2002. 256 S., ISBN 3-8304-3026-4. 19,95 €.

Schäfer und Poser: Multiple Sklerose. Ein Leitfaden für Betroffene. 6. aktualisierte Auflage. Blackwell Verlag, 1999. ISBN 3-89412-423-7. 12,95 €.

Weihe: Multiple Sklerose. Eine Einführung. C.G. Carus-Verlag, 2000, 2. Auflage, 277 Seiten, 46 Abb. ISBN 3-933378-01-x, 15,34 €.

Weihe: Warum die Multiple Sklerose besser ist als Ihr Ruf. Ein Wegweiser für Neubetroffene. C.G. Carus-Verlag, 2000, 1. Auflage, 58 Seiten, ISBN 3-933378-01-x, 6,54 €.

Selbsterfahrungsberichte

Abart: Mein Weg aus der Multiplen Sklerose. Erfahrungen mit Therapien, die helfen können. Herder Spektrum Verlag, Band 4432, 1995, ISBN 3-451-04432-3. 12,00 €.

Bauer-Seitz: Solange ich atme, hoffe ich. Vom Umgang mit der Krankheit Multiple Sklerose. Triga Verlag Gelnhausen, 2. Auflage 1998, 199 S., ISBN 3-89774-014-1. 12,80 €.

Engelmann: Kraft für ein Lächeln. Roman. Mitteldeutscher Verlag, 1996. 352 S., ISBN 3-354-00886-5. 7,57 €.

Gottlob: Warum Du, mein Sohn? Die Geschichte einer unheilbaren Krankheit. Verlag Haag + Herchen, Frankfurt/M. 1995, 227 S., ISBN-3-86137-346-7., 7,00 €.

Hermeling: Die andere Freiheit auf Rädern - Mein Leben mit MS. Edition das andere Buch. ISBN 3-935316-30-5. 10,12 €.

Kamprad: Die Krankheit mit den vielen Gesichtern - Multiple Sklerose. Wissen, behandeln, damit leben. Kreuz Verlag Zürich, 4. Auflage 1993, ISBN 3-268-00103-3. 4,95 €.

Kitter: Multiple Sklerose, 30 Jahre leben mit einer Krankheit. Ein Erfahrungsbereicht - aus der Resignation in ein erfülltes Leben. Aktualisierte Neuausgabe. Radius Verlag, 2000. ISBN 3-87173-207-9. 13 €.

Kurschat: Noch nicht am Ende aller Freuden. Tagebuchaufzeichnungen über den Verlauf einer MS-Erkrankung von der Unsicherheit bis zur Annahme. Originalausgabe/ CeBeeF Steinfurt Rheine, 1985, 163 S., ISBN 3-9801019-1-6. 7,67 €.

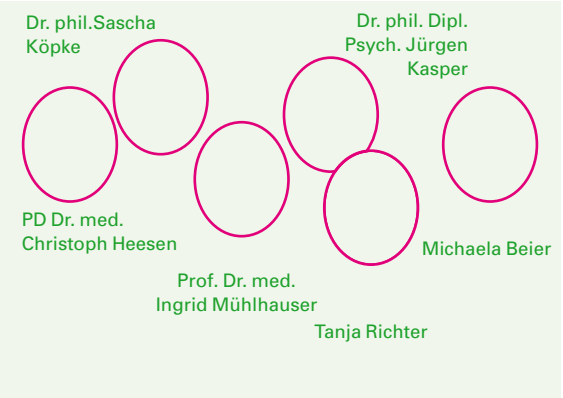
Rubinstein: Sterben kann man immer noch. Notizen von einer Krankheit. Edition Suhrkamp Verlag Frankfurt, 1987, 113 S., ISBN 3-518-11433-6-1433. 4,00 €.

Schulz-Lübke: Geschichten von unten: Der Einbruch des Unvorhergesehenen ins Leben; eine Frau erzählt. Stuttgart: Verlag Calwer, 1998. 203 S., ISBN 3-7668-3596-3. 14,90 €.

Wagener-Thiele: Natürliche MS-Therapien. Sanfte und wirksame Behandlung von Multipler Sklerose. 4. Auflage, 2001. Econ Ullstein List Verlag GmbH & Co. KG, München. ISBN 3-548-71033-6. € 7,45.

Zaruba: Diagnose MS - Wie ich meine Hoffnung wiederfand. Nymphenburger F.A.Herbig Verlagsbuchhandlung GmbH München, 1. Auflage 2000, 239 S. ISBN 3-485-00841-9. 14,90 €.

20. QUALIFIKATION UND INTERESSENSKONFLIKT DER AUTOREN



PD Dr. med. Christoph Heesen
ist Facharzt für Neurologie, seit 1995 Leiter der MS-Ambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und seit 2006 stellvertretender Direktor des Instituts für Neuroimmunologie und klinische MS-Forschung (inims). Habilitation für Neurologie zu Stressregulationssystemen bei Multipler Sklerose.

Dr. phil. Dipl. Psych. Jürgen Kasper
ist psychologischer Psychotherapeut und wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Neuroimmunologie und klinische MS-Forschung und der Gesundheitswissenschaften, Universität Hamburg, mit langjähriger Erfahrung in der Versorgung chronisch Kranker.

Dr. phil. Sascha Köpke
ist Krankenpfleger, Absolvent des Studiengangs Lehramt an der Oberstufe/Berufliche Schulen für Gesundheitsfachberufe (1. Staatsexamen) und wissenschaftlicher Mitarbeiter der Gesundheitswissenschaften der Universität Hamburg sowie Rehabilitation Fellow der amerikanischen MS-Gesellschaft mit langjähriger Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit neurologischen Erkrankungen.

Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser
ist Koordinatorin des Studiengangs Gesundheitswissenschaften der Universität Hamburg. Seit 1996 Professur für Gesundheit, Universität Hamburg. Fachärztin für Innere Medizin und Endokrinologie. Habilitation für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gesundheitserziehung. Entwicklung von Behandlungs- und Schulungsprogrammen für Patienten mit chronischen Erkrankungen (Diabetes, Hypertonie, Asthma bronchiale).

Tanja Richter
ist Ärztin, Absolventin des Studiengangs Lehramt an der Oberstufe/Berufliche Schulen für Gesundheitsfachberufe (1. Staatsexamen)und wissenschaftlicher Mitarbeiter der Fachwissenschaft Gesundheit der Universität Hamburg

Michaela Beier
ist Sozialpädagogin und berät Betroffene in der Geschäftstelle der Selbsthilfe DMSG, Landesverband Hamburg.

Diese Broschüre wurde nach den Kriterien einer evidenzbasierten Patienteninformation erarbeitet wie sie von O'Connor,[173] Coulter[174] und Holmes-Rovner[175] gefordert werden und mittels des Bewertungsinstruments Discern (www.discern.de) geprüft werden können. Die Darstellung von Daten erfolgte nach dem bei Edwards[176] diskutierten Konzept. C. Heesen hat den Grundtext geschrieben, der von den Koautoren überarbeitet wurde.

Interessenskonflikt

C. Heesen wird in seiner Tätigkeit als Leiter der MS-Ambulanz am Universitäts klinikum Hamburg-Eppendorf durch verschiedene Drittmittel von der Industrie unterstützt. Dabei beteiligt sind die Firmen Aventis Pharma, Biogen Idec, Bayer-Vital Schering, Merck-Serono und Teva-Aventis.

S. Köpke wird gegenwärtig von der amerikanischen MS Gesellschaft im Rahmen eines Rehabilitation Fellowship gefördert.

Dank

an die zahlreichen Patienten, die bei den Lesbarkeitstests und Rechtschreibprüfungen geholfen haben.

NOTIZEN

ABKÜRZUNGEN

☺ Beschreibung der Wirkungen

☹ Beschreibung der Nebenwirkungen

Wie viele Patienten müssen mit einem Medikament behandelt werden, damit einer einen Nutzen haben wird?

Methodische Schwächen der Studien

Vergleich mit anderen Medikamenten

Häufig gestellte Fragen

● eindeutige, relevante Wirksamkeit auf Basis mehrerer kontrollierter Studien (bei MS kein Beispiel)

◔ Wirksamkeit auf Basis kontrollierter Studien, aber mit unsicherer Relevanz (z.B. Interferontherapie der SRMS bei Erstmanifestation)

◐ kontrollierte Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen oder vielen Nebenwirkungen(z.B.Interferontherapie der SPMS)

◕ wenige Daten, schlecht durchgeführte Studien oder viele Negativdaten (z.B. Cyclophosphamidtherapie der MS)

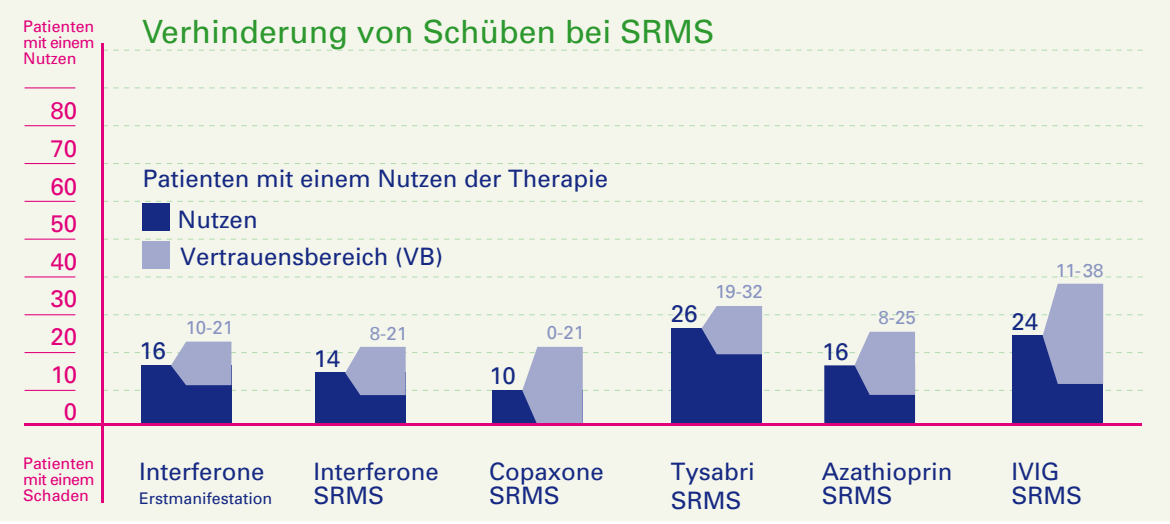
○ Expertenmeinung ohne Studien (z.B. Eskalationstherapiekonzept der MS *(Glossar)*, experimentelle Therapien)

DNS	Desoxyribonukleinsäure
EDSS	Expanded-Disability-Status-Scale
IVIG	intravenöses Immunglobulin
KMT	Knochenmarkstransplantation
µl	Mikroliter
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSTKG	MS Therapie Konsensus Gruppe
NNT	Number needed to treat
PPMS	primär chronisch-progrediente MS
SPMS	sekundär chronisch-progrediente MS
SRMS	schubförmig-remittierende MS
µg	Mikrogramm

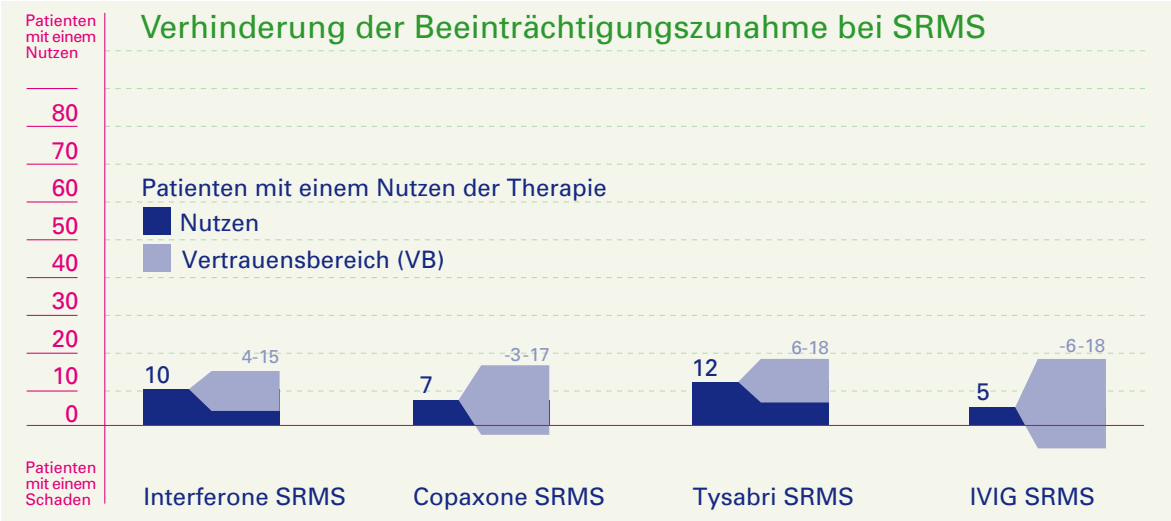
ÜBERSICHT ÜBER DEN EFFEKT VERSCHIEDENER IMMUNTHERAPIEN

Der dunkelblaue Kasten gibt jeweils den Anteil der Patienten (von 100 Patienten) an, die einen Nutzen von der Therapie haben. Der hell blaue Pfeil beschreibt den so genanten Vertrauensbereich (oder Konfidenzintervall). Hiermit wird die Genauigkeit des Ergebnisses angegeben.

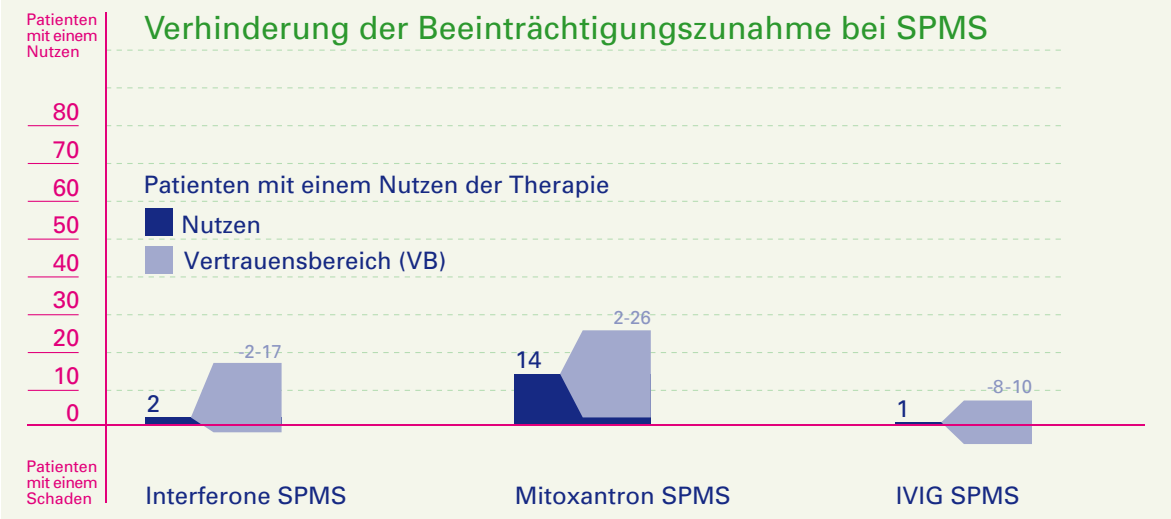
Je größer der Vertrauensbereich, desto ungenauer das Ergebnis. Trifft oder schneidet der Pfeil die Grundlinie, ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant, also nicht wirklich zuverlässig. Ein Vetrauensbereich unterhalb der Grundlinie deutet an, dass die Therapie möglicherweise mehr Schaden als Nutzen hat.



Dargestellt ist der Anteil schubfreier Patienten von insgesamt 100 Behandelten



Dargestellt ist der Anteil von Patienten ohne Zunahme der Beeinträchtigung von insgesamt 100 Behandelten



Dargestellt ist der Anteil von Patienten ohne Zunahme der Beeinträchtigung von insgesamt 100 Behandelten

Institut für Neuroimmunologie
und klinische MS Forschung

Fachrichtung Gesundheits-
wissenschaften

Hamburger Digitaldruck

Diese Broschüre wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherheit im Rahmen des Projektes „Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess: Informed shared decision making in der Therapie der Multiplen Sklerose“ (Förderkennzeichen: GMQQ01019401) erstmalig 2004 erstellt und mit Mitteln der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung 2008 überarbeitet.

Gestaltung
unimak, Hamburg | B. Brackrock, D. Dosse

Nächste, geplante inhaltliche Überarbeitung:
Dezember 2010

Immuntherapien der multiplen Sklerose

Aktualisierung 23. März 2013

Übersicht: (zum Vergleich der MS-Tabletten siehe letzte Seite dieses Anhangs)

1. Fingolimod
2. Fumarat
3. Teriflunomid
4. Alemtuzumab

PML unter Natalizumab

1. Fingolimod

Fingolimod (Gilenya®) ist bei schubförmiger MS seit 2011 als Tablette zugelassen. Gilenya® blockiert ein Oberflächenmolekül in verschiedenen Körpergeweben. Dadurch kommt es vor allem zur Hemmung des Austritts von weißen Blutzellen aus Lymphknoten und damit einer zu Hemmung des Immunsystems. Nachdem eine Vorstudie eine Wirkung auf das Kernspin gezeigt hatte (Kappos 2006), wurden zwei große randomisiert-kontrollierte Studien durchgeführt, die eine Senkung der Schubrate und weniger Zunahme der Beeinträchtigung zeigten (Kappos 2010, Cohen 2010).

In der TRANSFORMS-Studie wurden 1.275 Patenten mit schubförmiger MS über 1 Jahr entweder mit 0,5 mg bzw. 1,25 mg Gilenya® oder mit xmg Avonex® behandelt. Unter Gilenya® waren 83% der Patienten schubfrei, unter Avonex® 69%. Unter Gilenya® nahm bei 94% gegenüber 92% unter Avonex® die Beeinträchtigung nicht zu.

In der FREEDOMS-Studie wurden 1.272 Patienten über 2 Jahre entweder mit 2 0,5 mg bzw. 1,25 mg Gilenya® oder mit Plazebo behandelt. Teilnehmer der Studien mussten im Jahr zuvor mindestens einen Schub bzw. in den zwei Jahren zuvor mindestens 2 Schübe gehabt haben. Das Medikament wurde einmal täglich als Kapsel gegeben. Im Folgenden werden die Daten der FREEDOMS-Studie ausführlicher dargestellt.

Wirkungen

Unter 0,5 mg Gilenya® hatten während der zwei Jahre Studiendauer **70%** gegenüber **46%** unter Plazebo keinen Schub.

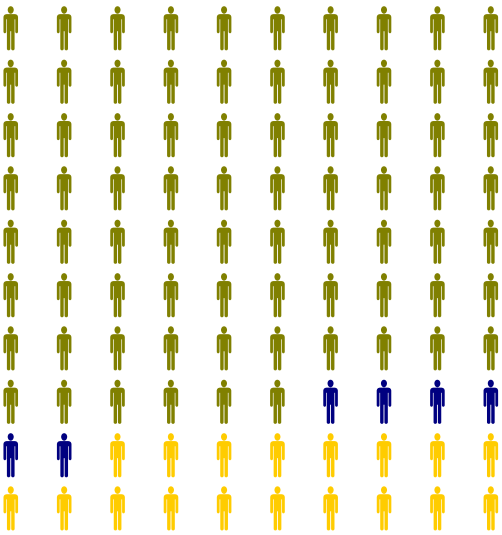
Unter 0,5 mg Gilenya® nahm bei **82%** gegenüber **76%** unter Plazebo die Beeinträchtigung nicht zu. Somit nahm bei 6% der Behandelten die Beeinträchtigung therapiebedingt nicht zu (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Wirkung auf die Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren:

Unter Plazebo:

Unter Gilenya:

= Zunahme der Beeinträchtigung **= keine Zunahme der Beeinträchtigung**



= Therapiebedingt keine Zunahme der Beeinträchtigung (6 Patienten)

Wirkungen auf die im Kernspin nachweisbaren Entzündungen im Gehirn nach 2 Jahren

Unter 0,5mg Gilenya® hatten 50% keine neuen Herde im Kernspin gegenüber 21% unter Plazebo. Auch Kontrastmittelanreicherungen waren unter Gilenya® seltener.

Wirkung auf die Schubrate

Im Durchschnitt traten unter 0,5 mg Gilenya® 0,2 Schübe pro Jahr auf, unter Plazebo waren es 0,4 pro Jahr. Das bedeutet hochgerechnet auf 5 Jahre, dass unter Gilenya® 1 Schub auftritt und 2 unter Plazebo.

Nebenwirkungen

Insgesamt traten in der FREEDOOMS-Studie Nebenwirkungen gleich häufig unter Plazebo wie unter Gilenya® auf. Allerdings kam es in der Gruppe unter 1,25 mg zu 14% Therapieabbrüchen gegenüber je 7% unter 0,5mg Gilenya® oder Plazebo. Schwere Nebenwirkungen waren in allen Gruppen gleich häufig (10% unter 0,5 mg; 12% unter 1,25mg, 13% unter Plazebo). Infektionen traten insgesamt bei allen Gruppen gleich häufig auf. Atemwegsinfekte waren häufiger unter Gilenya® (10% bei 0,5 mg) als unter Plazebo (6%). Infektionen mit Herpesviren waren insgesamt bei allen Gruppen gleich häufig je eine schwere Herpes-Infektion trat unter 0,5 und 1,25 mg Gilenya® auf. Bei 9 Patienten unter 0,5mg Gilenya® kam es nach der ersten Gabe zu einer Herzschlagverlangsamung (Bradykardie) gegenüber 3 Patienten unter Plazebo. Nur ein Patient spürte diese Verlangsamung selbst. Bei 26% unter 0,5 mg Gilenya® gegenüber 16% unter Plazebo kam es zu einem geringen Blutdruckanstieg. Bei 7 Patienten unter 1,25 mg Gilenya® kam es zur Wassereinlagerung in der Netzhaut des Auges, gegenüber keinem Patienten unter 0,5 mg oder Plazebo. Tumore traten unter Gilenya® nicht häufiger auf als unter Plazebo.

In der TRANSFORMS-Studie kam es unter 1,25 mg Gilenya® zu zwei Todesfällen durch Infektionen mit Herpesviren.

Ungewöhnliche Nebenwirkungen

Auf Studientreffen wurden Krampfanfälle und auch Schlaganfälle berichtet, die in der Publikation nicht ausgewiesen sind. In Einzelfällen sind ungewöhnliche große Entzüdungsherde z.T. mit Einblutungen unter Gilenya aufgetreten. Die Bedeutung ist unklar.

Veränderungen von Blutwerten

Bei 73% der Patienten unter 0,5 mg Gilenya® kam es zu einer Verminderung einer bestimmten Gruppe weißer Blutzellen (Lymphozyten), bei zwei Patienten war dieser Wert unterhalb des Normbereichs. 8% Patienten, die 0,5mg Gilenya® erhielten, hatten Leberwerterhöhungen verglichen mit 2% in der Plazebogruppe.

Häufige Fragen zur Gilenya®-Therapie

Wann tritt eine Herzschlagverlangsamung (Bradykardie) auf?

Eine Bradykardie lässt sich 2 Stunden nach Einnahme nachweisen und erreicht ihr Maximum nach 4-5 Stunden. Der maximale Abfall des Herzschlags lag dabei bei 10 Schlägen/Minute.

Ist Gilenya® wirksamer als Interferone und Copaxone?

Die TRANSFORMS-Studie spricht für eine etwas größere Wirkung über ein Jahr Studiendauer gegenüber Avonex®. Ob dieser Effekt in längeren Studien anhält oder weniger wird, ist offen. Ein Vergleich zu Copaxone liegt nicht vor.

Ist Gilenya® wirksamer als Tysabri?

Hatten unter Tysabri® 26 von 100 Patienten im Vergleich zu Plazebo therapiebedingt keine Schübe, so waren dies unter Gilenya® 24 von 100. In der Tysabri®-Zulassungsstudie hatten 12 von 100 Patienten therapiebedingt keine Zunahme der Beeinträchtigung gegenüber 6 in der Gilenya®-Studie. Dies könnte für einen geringeren Nutzen gegenüber Tysabri sprechen. Diese Frage kann jedoch abschließend nur in einer Studie mit direktem Vergleich der Medikamente beantwortet werden.

2. Fumarat

Fumarat oder Dimethylfumarat ist seit längerem zur Behandlung der Schuppenflechte als Tablette zugelassen. Fumarat wirkt entzündungshemmend, wobei der Wirkmechanismus nicht klar verstanden ist. Fumarat zur Therapie der MS wurde in zwei großen Studienuntersucht: DEFINE (Gold et al. 2012) und CONFIRM (Fox et al. 2012). In DEFINE wurden 1.237 mit Patienten mit schubförmiger MS mit 2x240mg (480mg) oder3x240mg (720mg) Fumarat oder Plazebo über 2 Jahre behandelt. Hierunter hatten unter Plazebo54% keinen Schub gegenüber 73% unter 480mg bzw. 74% unter 720mg Fumarat. Unter Plazebo nahm bei 73% die Beeinträchtigung nicht zu gegenüber 84% unter 480mg und 82% unter 720mg Fumarat. In CONFIRM fanden sich bei 1.086 Patienten ähnliche Ergebnisse. Waren unter Plazebo 59% schubfrei, so waren dies unter Fumarat 71% bzw. 76%. Waren unter Plazebo 83% ohne Zunahme der Beeinträchtigung, so waren dies unter Fumarat 87% bzw. xx.

Wirkungen

Dargestellt sind die DEFINE-Daten. Unter 720 mg Fumarat hatten während der zwei Jahre Studiendauer **74%** gegenüber **54 %** unter Plazebo keinen Schub.

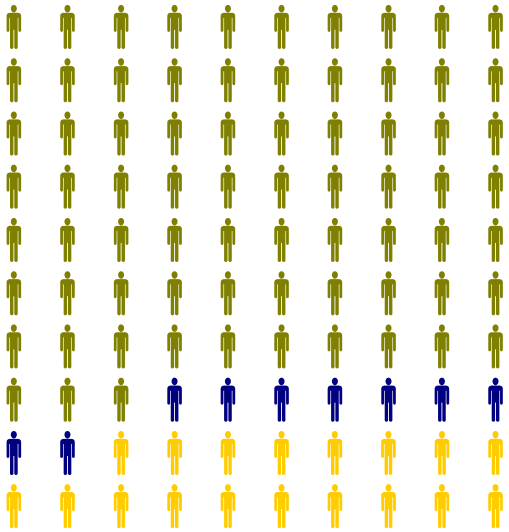
Unter Fumarat nahm bei **82%** gegenüber **73%** unter Plazebo die Beeinträchtigung nicht zu. Somit nahm bei 9% der Behandelten die Beeinträchtigung therapiebedingt nicht zu (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Wirkung auf die Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren:

Unter Plazebo:

Unter Fumarat:

= Zunahme der Beeinträchtigung **= keine Zunahme der Beeinträchtigung**



= Therapiebedingt keine Zunahme der Beeinträchtigung (9 Patienten)

Wirkungen auf die im Kernspin nachweisbaren Entzündungen im Gehirn nach 2 Jahren

Fanden sich unter Plazebo über 2 Jahre durchschnittlich 17 neue oder vergrößerte Entzündungsherde , so waren dies unter Fumarat 3 bzw. 4. Unter Plazebo fanden sich durchschnittlich 2 neue Kontrastmittelanreicherungen über 2 Jahre, unter Fumarat weniger als 0,5.

Wirkung auf die Schubrate

Die jährliche Schubrate lag unter Plazebo durchschnittlich bei 0,36 gegenüber 0,17 bzw. 0,19 unter Fumarat.

Nebenwirkungen

Einige Nebenwirkungen traten unter Fumarat häufiger auf als unter Plazebo :

Gesichtsrötung: 5% unter Plazebo und 32% bzw. 38% unter Fumarat

Bauchschmerzen: 5% unter Plazebo und 11% bzw. 9% unter Fumarat

Juckreiz 5% unter Plazebo und 10 bzw. 8% unter Fumarat

Ebenso waren Übelkeit und Erbrechen häufiger unter Fumarat, diese Unterschiede waren aber nicht so deutlich. Gesichtsröte und Magen-Darm-Beschwerden traten vor allem im ersten Monat auf. Bei 13% unter Plazebo gegenüber 16% unter Fumarat führten Nebenwirkungen zum Abbruch der Behandlung.

Infektionen

Infektionen traten bei 65% unter Plazebo gegenüber 64% bzw. 68% unter Fumarat auf, meist als Atemwegs- oder Blasenentzündungen. Schwere Infekte traten bei je 2% in allen Gruppen auf.

Schwere Nebenwirkungen und Todesfälle

Magen-Darmentzündungen traten als schwere Nebenwirkung in allen Gruppen auf. 2 Todesfälle unter Fumarat waren unfallbedingt.

Krebserkrankungen

Traten bei je 2 Fällen in allen Gruppen auf.

Veränderungen von Blut- und anderen Laborwerten

Unter Fumarat traten Eiweißausscheidungen im Urin etwas häufiger als unter Plazebo auf, die jedoch nie zur Therapieänderung führten. Im ersten Jahr kam es bei 28% zu einem Absinken der weißen Blutzellen im Vergleich zu 10% unter Plazebo. Bei 4% der Patienten mit Fumarattherapie gegenüber weniger als 1% der Patienten unter Plazebo fanden sich Werte < 3000/Mikroliter bei den Leukozyten und kleiner 500/Mikroliter bei den Lymphozyten. Diese Veränderungen waren nicht bedeutsam und führten zu keiner Änderung der Therapie.

Häufige Fragen zur Fumarat-Therapie

Ist Fumarat wirksamer als Copaxone?

In CONFIRM erfolgte ein Vergleich auch mit Copaxone. Unter Copaxone waren 68% schubfrei gegenüber 71 bzw. 76% unter Fumarat. 84% waren ohne Zunahme der Beeinträchtigung gegenüber 87% unter Fumarat. Der Unterschied war für das Auftreten von Schüben unter der höheren Fumaratdosis statistisch signifikant. Unter Fumarat zeigte sich weniger Entzundungsaktivität im Kernspin als unter Copaxone. Zusammenfassend finden sich Hinwiese für eine größere Wirksamkeit von Fumarat im Vergleich zu Copaxone bezogen auf die entzündliche Krankheitsaktivität (Schübe und Kernspinaktivität).

3. Teriflunomid

Teriflunomid ist in ähnlicher Form als Leflunomid bei Rheuma als Tablette zugelassen. Es verhindert insbesondere die Teilung und Vermehrung aktivierter Immunzellen. Teriflunomid wurde in 2 großen Studien bei MS untersucht: TEMSO (O'Connor 2011) und TOWER (ECTRIMS 2012). In TEMSO wurden 1.086 Patienten über 2 Jahre mit Plazebo, 7mg oder 14mg Teriflunomid behandelt. Hier fanden sich 46% schubfreie Patienten unter Plazebo gegenüber 54% bzw. 56% unter Teriflunomid. Zeigten unter Plazebo 73% keine Zunahme der Beeinträchtigung, so waren dies unter Teriflunomid 78% bzw. 80%. In TOWER wurden 1.169 Patienten wie in TOWER in 3 Gruppen behandelt. Die Ergebnisse wurden bislang nur auf Kongressen vorgestellt, scheinen aber vergleichbar.

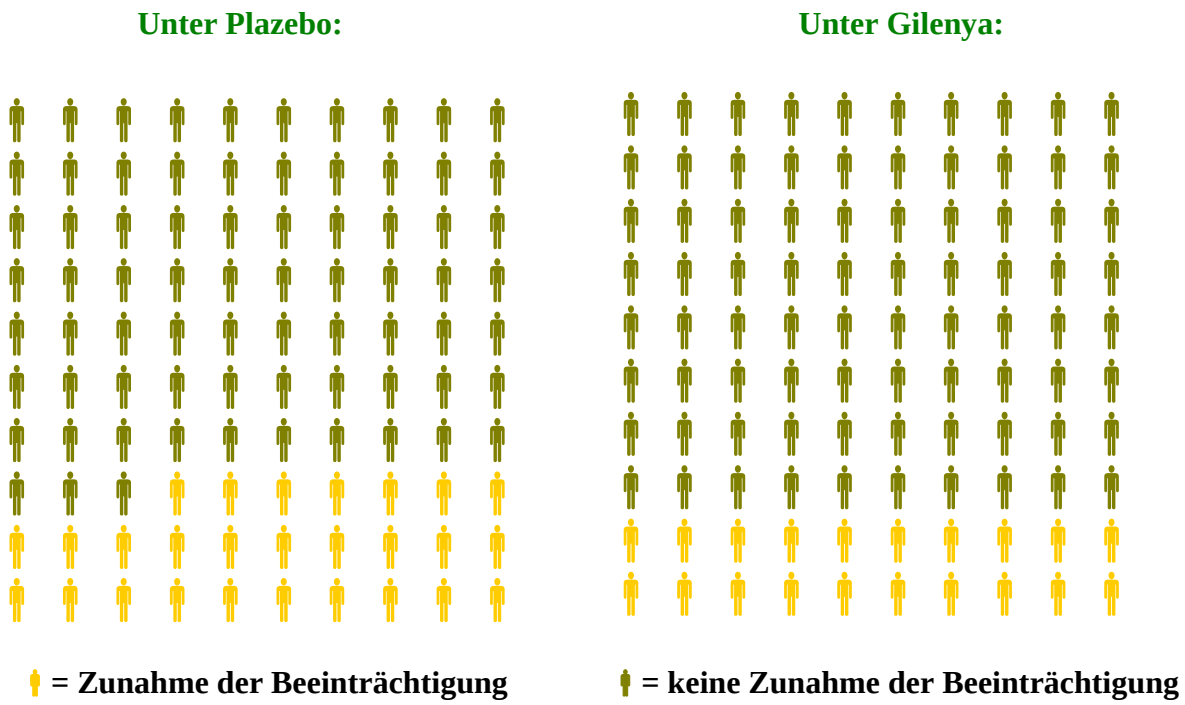
Im Folgenden werden die Effekte in TEMSO dargestellt.

Wirkungen

Unter 14 mg Teriflunomid hatten während der zwei Jahre Studiendauer **56%** gegenüber **46%** unter Plazebo keinen Schub.

Unter Teriflunomid nahm bei **80%** gegenüber **73%** unter Plazebo die Beeinträchtigung nicht zu. Somit nahm bei 7% der Behandelten die Beeinträchtigung therapiebedingt nicht zu (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Wirkung auf die Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren:



= Therapiebedingt keine Zunahme der Beeinträchtigung (7 Patienten)

Wirkung auf die im Kernspin nachweisbaren Entzündungen im Gehirn nach 2 Jahren

Die Entzündungsherde waren unter Teriflunomid kleiner als unter Plazebo. Auch gab es weniger Herde mit Kontrastmittelanreicherungen.

Wirkung auf die Schubrate

Die jährliche Schubrate lag durchschnittlich bei 0,54 unter Plazebo und bei 0,37 in beiden Dosierungen des Teriflunomid.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen udn schwere Nebenwirkungen traten insgesamt ähnlich häufig unter Plazebo wie unter Teriflunomid auf.

Folgende Nebenwirkungen traten häufiger unter Teriflunomid auf:
Durchfall 15% bzw. 18% gegenüber 9% unter Plazebo

Übelkeit: 9% bzw. 14% gegenüber 7% unter Plazebo

Haarausfall 10% bzw. 13% gegenüber 3% unter Plazebo

Sehr selten führten diese Nebenwirkungen zum Abbruch der Therapie.

Unter Teriflunomid kam es bei 5% unter Teriflunomid gegenüber 3% unter Plazebo zu einem geringen Blutdruckanstieg (im Mittel 3mmHg systolisch und 1mmHg diastolisch) in der Studie.

Allergische Hautreaktionen traten bei 10% bzw. 11% unter Teriflunomid und bei 7% unter Plazebo auf.

Infektionen

Schwere Infektionen traten mit 1-2% in allen Gruppen gleich häufig auf. Unter Teriflunomid traten 3 schwere Nierenbeckenentzündungen auf, in einem Fall wurde das Medikament abgesetzt.

Veränderungen von Blut- und anderen Laborwerten

Geringfügige Leberwerterhöhungen (ALAT) waren unter Teriflunomid häufiger als unter Plazebo (54% bzw. 57% gegenüber 36%). Starke erhöhte Leberwerte traten in allen Gruppen gleich häufig auf.

Innerhalb der ersten 3 Monate kam es zu einem geringfügigen Abfall bestimmter weißen Blutkörperchen (Leukozyten und Lymphozyten), vor allem unter 14mg Teriflunomid, bei 3 Patienten war diese ausgeprägter.

Schwangerschaften

In den Studien traten 11 Schwangerschaften auf. Dabei kam es zu 4 Fehlgeburten (1 unter Plazebo, 3 unter Teriflunomid) sowie 6 Abtreibungen (alle unter Teriflunomid). Ein Kind unter der Gabe von 14mg gezeugt und kam gesund zur Welt, nachdem die Therapie nach 31 Tagen abgebrochen wurde.

Tumore

3 Krebserkrankungen traten unter Plazebo auf, eine unter Teriflunomid

Häufige Fragen zur Teriflunomid-Therapie

Ist Teriflunomid wirksamer als Interferone?

In der TENERE-Studie (Daten bislang nur auf Kongressen vorgestellt) wurden über 2 Jahre 7 und 14mg Teriflunomid mit 44ug Rebif bei 320 Patienten verglichen. Zielpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten eines Schubes oder Therapieabbruch. Nach 96 Wochen war bei 48% der 7mg Gruppe und bei 37% der 14mg Gruppe dieser Endpunkt erreicht gegenüber 42% unter Rebif. Die durchschnittliche jährliche Schubrate war mit 0,4 unter 7mg am höchsten. Unter 14mg und 44ug Rebif waren die Schubraten vergleichbar (je 0,2). Die Therapiezufriedenheit unter Teriflunomid war bezüglich Nebenwirkungen und Handhabbarkeit des Medikaments größer. Insgesamt finden sich Hinweise, dass 14mg

Teriflunomid in der Wirkung mit Rebif44ug vergleichbar ist, 7mg scheinen weniger wirksam zu sein.

4. Alemtuzumab

Alemtuzumab ist zur Zulassung als Infusiosntherapie im Sommer 2013 geplant. Alemtuzumab ist ein so genannter monoklonaler Antikörper, der bestimmte Abwehrzellen (T- und B-Lymphozyten) aus dem Körper entfernt. Dieser Effekt hält sehr lange an, so dass nach anfangs 5 Infusionen über 5 Tage mit je 12 mg Alemtuzumab erst 12 Monate später wieder behandelt wird, dann mit 3 Infusionen über 3 Tage mit je 12 mg. Zwei große Studien, CAREMS-1 und CAREMS-2 haben die Wirkung von Alemtuzumab untersucht (bisher nur als Kongressbeiträge erhältlich). In CAREMS-1 wurden 581 Patienten mit schubförmiger MS ohne bisherige Immuntherapie mit Alemtuzumab oder 44ug Rebif behandelt und über 2 Jahre verglichen. Dabei erhielten doppelt so viel Patienten Alemtuzumab wie Rebif. In CAREMS-2 wurden 840 schubförmige MS-Patienten behandelt und über 2 Jahre beobachtet, die trotz Immuntherapie noch Krankheitsaktivität hatten. Hier wurden 2 Dosierungen Alemtuzumab (12 und 24 mg) mit 44ug Rebif verglichen. In CAREMS-1 waren unter Alemtuzumab 78% der Patienten über 2 Jahre schubfrei gegenüber 59% der mit Rebif behandelten Patienten. Unter Alemtuzumab waren nach 2 Jahren 92% ohne Zunahme der Beeinträchtigung, unter Rebif 89%.

In CAREMS-2 fanden sich unter 12 mg Alemtuzumab 65% schubfreie Patienten gegenüber 47% unter Rebif. Unter Alemtuzumab waren nach 2 Jahren 87% ohne Zunahme der Beeinträchtigung im Vergleich zu 79% unter Rebif. Die Behandlung mit 24 mg Alemtuzumab wurde in der Studie wegen der besseren Verträglichkeit von 12mg abgebrochen.

Wirkungen

Unter hatten Alemtuzumab während der zwei Jahre Studiendauer **78%** gegenüber **59%** unter Plazebo keinen Schub.

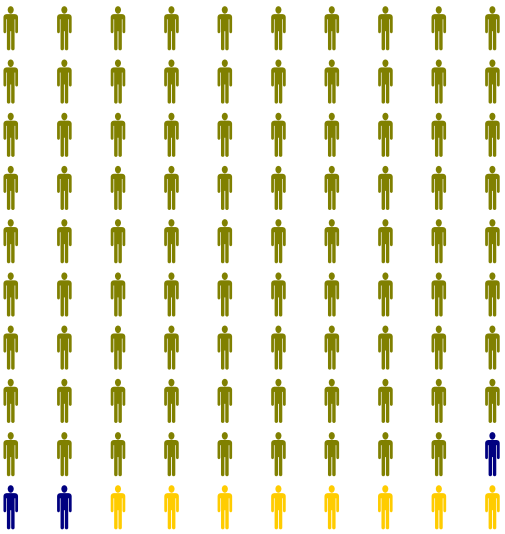
Unter Alemtuzumab nahm bei **92%** gegenüber **89%** unter Plazebo die Beeinträchtigung nicht zu. Somit nahm bei 3% der Behandelten die Beeinträchtigung therapiebedingt nicht zu (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Wirkung auf die Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren:

Unter Rebif:

Unter Alemtuzumab:

= Zunahme der Beeinträchtigung **= keine Zunahme der Beeinträchtigung**



= Therapiebedingt keine Zunahme der Beeinträchtigung (3 Patienten)

Effekte auf die im Kernspin nachweisbaren Entzündungen im Gehirn nach 2 Jahren

Unter Alemtuzumab hatten 15% gegenüber 27% unter Rebif im Verlauf der Studie neue Kontrastmittelaufnehmende Entzündungsherde. Auch neue oder vergrößerte Entzündungsherde traten unter Alemtuzumab seltener auf (48% gegenüber 58% der Patienten unter Rebif). Ebenso traten die so genannten T1-Läsionen unter Alemtuzumab u seltener auf.

Schrumpfung des Gehirns (Hirnatrophie)

Die Hirnatrophie war unter Alemtuzumab geringer als unter Rebif.

Wirkung auf die Schubrate

Unter Alemtuzumab lag durchschnittlich die jährliche Schubrate bei 0,18 unter Rebif bei 0,39.

Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen traten bei 18% unter Alemtuzumab und 14% unter Rebif auf. Bei 1% der Patienten unter Alemtuzumab und 5% unter Rebif wurde die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen.

Nebenwirkungen die unter Alemtuzumab häufiger auftraten:

Kopfschmerzen 50 gegenüber 28% unter Rebif

Hautausschlag 46 gegenüber 5%

Fieber 37% gegenüber 10%

Übelkeit 18 gegenüber 7%

Erbrechen 11 gegenüber 2%

Harnwegsinfekte 17 gegenüber 4%

Lippenherpes 11 gegenüber 1%

Juckreiz 14 gegenüber 2%

Nesselsucht (Urticaria) 14 gegenüber 3%

Auch Gelenkschmerzen, Husten, Geschmacksstörungen waren häufiger unter Alemtuzumab. Im Gegensatz dazu traten grippeähnliche Beschwerden unter Rebif häufiger auf (30% im Vergleich zu nur 5% unter Alemtuzumab).

Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen traten bei etwa 90 % der Patienten auf und waren vor allem leicht bis mäßig schwerwiegend (83%). Infusionsreaktionen, die bei mehr als 10 % der Patienten auftraten, waren Kopfschmerzen, Hautausschlag, Nesselsucht, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Hitzegefühl mit Hautröte (Flushing).

Infektionen

Infektionen traten häufiger unter Alemtuzumab als unter Rebif auf. Dies waren meist Infekte der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Herpes und Pilzinfektionen. Unter Alemtuzumab traten bei 2% schwere Infektionen auf, unter Rebif bei 1%. Schwerwiegende Infektionen waren Blinddarmentzündung, Tuberkulose und Herpes zoster bei je einem der Patienten unter Alemtuzumab. Diese Infektionen waren nicht lebensbedrohlich.

Autoimmunerkrankungen

Bei 18% der Patienten unter Alemtuzumab trat gegenüber 6% der Patienten mit Rebif eine Schilddrüsenerkrankung auf, meist als Überfunktion. Bei 1% (3 Patienten) unter Alemtuzumab war diese Erkrankung schwerwiegend.

Verminderung der Blutplättchen (Immunthrombozytopenie, ITP)

Zu einer schweren Erniedrigung der Blutplättchen, die für die Blutgerinnung notwendig sind. kam es unter Alemtuzumab bei 3 Patienten, unter Rebif gab es lediglich einen leichten Fall. Unter der höheren Alemtzumabdosis in CAREMS-2 trat dies ein 2% (3 Patienten) der Fälle auf. Eine ITP kann zu Hautblutungen, Schleimhautblutungen, aber auch inneren Blutungen führen.

Veränderungen von Blutwerten

Derzeit liegen hierzu keine Daten vor.

Häufige Fragen zur Alemtuzumab-Therapie

Welche Sicherheitsuntersuchungen sollten durchgeführt werden?

In den Studien wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Monatliches großes Blutbild inkl. Bluttplättchenbestimmung
- Monatliche Bestimmung des Serumkreatinins (Nierenfunktionswert)
- alle 3 Monate Bestimmung der Schilddrüsenantikörper. Sobald eine Veränderung auftrat wurde monatlich untersucht.
- alle 3 Monate Urinanalyse mit Test auf Blut, Einweiß, Leukozyten
- 14 Tage nach der Blutentnahme wurden alle Patienten von den Studienschwestern angerufen und befragt, ob Sie an sich auffällige Symptome für ein ITP (z.B. kleine Blutbläschen oder Blutergüsse) beobachtet hatten.

Bei den Eingangsuntersuchungen wurden Patienten mit Autoimmunerkrankungen von der Studie ausgeschlossen.

Ist Alemtuzumab wirksamer als 44ug Rebif?

Sowohl CAREMS-1 als auch CAREMS-2 geben Hinweise, dass Alemtuzumab Rebif überlegen ist. Dabei ist die Wirkung auf die Zunahme der Beeinträchtigung in CAREMS-1 nicht deutlich besser, bei CAREMS-2 hatten 8 von 100 Patienten zusätzlich keine Beeinträchtigungszunahme.

Natalizumab

Wie kann ich das Risiko für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) abschätzen?

Dieses Informationsblatt wurde verfasst, um Sie über das mögliche Risiko für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) bei der Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) mit dem Antikörper Natalizumab (TYSABRI®) zu informieren. Die folgenden Informationen können für Sie hilfreich sein, um gemeinsam mit ihrem behandelnden Arzt zu entscheiden, ob Sie eine bereits laufende Therapie mit TYSABRI® weiterführen sollten.

PML ist eine schwere Entzündung des Gehirns. Sie wird von einem Virus (JC-Virus) verursacht, mit dem man sich im Laufe des Lebens infizieren kann, meist ohne dabei zu erkranken. Normalerweise verhindert ein gesundes Immunsystem die Vermehrung des JC-Virus und die Erkrankung PML bricht nie aus. Mit neuen Untersuchungsmethoden finden sich bei etwa 55% der MS-Patienten im Blut Antikörper gegen das JC-Virus. Dies ist ein Hinweis dafür, dass sich der Körper mit dem Virus auseinandergesetzt hat.
Bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem kann das Virus eine PML hervorrufen. Diese Personen sind z.B. AIDS-Patienten, Empfänger von Organtransplantationen oder Patienten, die eine Chemotherapie erhalten. Die Verdachtsdiagnose PML lässt sich anhand relativ typischer Veränderungen in Kernspin-Aufnahmen des Gehirns stellen. Die PML kann zu Lähmungen, Sehstörungen, Konzentrationsproblemen, Gedächtnisdefiziten und anderen Beeinträchtigungen der Hirnfunktion und sogar zum Tode führen. Gelingt es aber, die Funktion des Immunsystems rechtzeitig wiederherzustellen, kann der Patient die Erkrankung überleben. Allerdings bleiben meist Beeinträchtigungen unterschiedlicher Schwere z.B. Lähmungen, Seh- oder Denkstörungen. Derzeit gibt es keine wirksame Therapie gegen die PML Die Behandlung besteht vor allem in einer Wiederherstellung des Immunsystems.

PML-Risiko in den Zulassungsstudien für TYSABRI® – die Vorgeschichte

Im Verlauf der Studien vor Zulassung des Medikaments (2002-2005) gab es erste Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der Gabe von TYSABRI® und dem

Auftreten einer PML. Zwei von 589 Patienten einer Studiengruppe, die TYSABRI® in Kombination mit dem Interferon-beta-Präparat Avonex® erhielten, entwickelten eine PML. Ein Patient überlebte mit bleibenden schweren Beeinträchtigungen, der andere Patient verstarb an der PML. Nach Bekanntwerden der beiden PML-Fälle wurden die Studien gestoppt und der Vertrieb des Medikaments vorläufig eingestellt. Eine anschließende intensive Untersuchung zur Medikamentensicherheit ergab keine weiteren Hinweise auf PML-Verdachtsfälle. Die Arzneimittelbehörden haben dann unter bestimmten Auflagen TYSABRI® wieder zugelassen. Das Risiko wurde zu dieser Zeit (2007) grob mit einem PML-Fall pro 1.000 behandelten Patienten berechnet.

PML-Risiko nach der Zulassung – die aktuelle Situation

Seit der Zulassung von TYSABRI® wurden weitere PML-Fälle gemeldet, die in Zusammenhang mit der Einnahme des Medikaments auftraten.
Die neuesten Zahlen stammen aus dem Juni 2012:
Bis zum 30.6.2012 wurden weltweit 104.258 Patienten mit TYSABRI® behandelt, davon entwickelten eine PMLt (Status: 3. Oktober 2012): 298

Davon in den USA:

- Behandelt: 56.612
- PML Diagnosen: 105

Davon in EU:

- Behandelt: 39.371
- PML Diagnosen: 176

Übrige Welt:

- Behandelt: 8.275
- PML Diagnosen: 17

Basierend auf diesen 298 Fällen liegt das geschätzte Gesamtrisiko einer PML derzeit bei mehr als zwei (2,71) Fällen pro 1.000 Patienten, d.h. ca. einer von 300 Behandelten entwickelt eine PML.
Mit zunehmender Therapiedauer steigt das Risiko. Das PML-Risiko liegt nach zwei und mehr Therapiejahren bei mehr als vier Fällen (4,86) pro 1.000 Patienten, d.h. ca. einer von 250 Behandelten entwickelt eine PML.

Wie verlässlich sind diese Zahlen?

Diese Angaben beruhen auf den vom Hersteller Biogen Idec genannten Zahlen und entstammen den offiziellen Meldungen der Fälle. Trotz großer Studien sind jedoch nicht alle TYSABRI®-Patienten weltweit erfasst. Deshalb kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass noch weitere Fälle vorliegen. Um jeden Verdacht auf PML zu abzuklären, wird eine Anwendung von TYSABRI® in Studien oder zumindest eine Überwachung in MS-Zentren empfohlen.

Kann man das individuelle PML-Risiko abschätzen?

1. Risikofaktor Behandlungsdauer

Nach den bisher verfügbaren Daten nimmt das Risiko einer PML mit der Dauer der TYSABRI® Therapie offenbar zu, zumindest bis zum Ende des 2. Therapiejahrs. Prinzipiell besteht jedoch auch schon zu Beginn der Behandlung ein Risiko. Im ersten Therapiejahr bei etwa 5 auf 100.000, in dritten Jahr bei etwa 2 auf 1000.

2. Risikofaktor Vorbehandlung mit Immunsuppressiva

Etwa die Hälfte (42%) der ersten 102 Patienten, die eine PML entwickelten haben, hatten zuvor ein so genanntes immunsuppressives Medikament erhalten. In der Hälfte der Fälle war dies Mitoxantron, seltener Endoxan (Cylophosphamid), Azathioprin oder Methotrexat. Diese Medikamente sind sehr unterschiedlich und auch die Therapiedauern erfolgten sehr unterschiedlich. Einen Zusammenhang mit der Dauer konnte man bisher nicht zeigen. Demgegenüber hatten in einer großen Studie mit ca. 50.000 Patienten nur 20% der Tysabri® behandelten Patienten eine Vorbehandlung mit einem der genannten Medikamente. Das Risiko durch eine solche Vorbehandlung ist vermutlich erhöht. Dennoch kann es auch ohne Vorbehandlung zur Entwicklung einer PML kommen.

3. Risikofaktor: Vorliegen von Anti-JCV-Antikörpern

Kürzlich wurde bei 2782 deutschen MS Patienten untersucht, wie häufig die oben genannten Antikörper gegen das JC-Virus auftreten. Hier waren während der Tysabri®-Therapie bei 55% Patienten Antikörper nachweisbar.

Von 81 der 298 Patienten, die eine PML entwickelten, liegt ein Antikörperbefund vor Entwicklung der PML vor. Bei 79 Patienten waren vor der PML Antikörper nachgewiesen worden. Bei zwei Patienten war der Test 9 Monate vor der PML

negativ. Bei einem der beiden Patienten wurde der Test 6 Monate vor der PML positiv. Ein negativer Antikörpertest kann ein Hinweis für ein geringeres PML-Risiko sein. Die Bedeutung eines positiven Antikörpertests ist jedoch unklar, da offenbar nur wenige der positiv Getesteten später eine PML entwickeln. Ob man einen solchen Test durchführt oder nicht, sollte mit einem MS-Experten diskutiert werden.

4. Gesamtrisiko

Diese 3 Risikofaktoren lassen sich kombinieren und so ein Gesamtrisiko errechnen. Dabei sind die 3 Faktoren unterschiedlich gut durch Daten abgesichert. Das höchste Risiko liegt vor bei

1. einer Therapiedauer von mehr als 2 Jahren,
2. einem positivem Antikörpertest und
3. einer Vorbehandlung mit einem immunsuppressiven Medikament.

Sind alle drei Faktoren vorhanden, liegt das Risiko bei etwa 11 auf 1000, d.h. ca. einer von 90 Behandelten entwickelt eine PML.. Das geringste Risiko haben Patienten mit negativem Antikörpertest ohne immunsuppressive Vortherapie. Nach 2 Jahren Therapie haben diese Patienten ein Risiko von etwa 4 auf 1000, d.h. ca. einer von 250 Behandelten entwickelt eine PML..

Welche Folgen hat eine PML für die betroffenen Patienten?

Definitive Aussagen zum Krankheitsverlauf bei Patienten, die unter TYSABRI® eine PML entwickelten, sind derzeit nicht möglich. Bis zum 3. Oktober 2012 sind 63 der 298 PML-Patienten (21%) verstorben. Die überlebenden Patienten weisen Beeinträchtigungen unterschiedlicher Schweregrade auf. Genauere Information zu Beeinträchtigungsgraden der Überlebenden sind schwierig zu erhalten.

Für 118 überlebende Patienten mit PML gibt es Information zur Beeinträchtigung. Direkt nach der PML-Diagnose und auch längere Zeit später waren diese Patienten im Durchschnitt deutlich schwerer beeinträchtigt als vorher.

Von 38 Überlebenden mit Verlaufskontrollen von mindestens 6 Monaten haben 5 (13%) leichte Beeinträchtigungen (selbständiges Leben möglich), 19 (50%) mittelschwere Beeinträchtigungen (einige Hilfen nötig) und 14 (37%) schwere Beeinträchtigungen (deutliche Hilfen nötig). Eine genauere Analyse der ersten 25 Überlebenden zeigte, dass eine früheres Erkennen der Erkrankung und eine geringe Ausprägung im Kernspin mit einem günstigeren Verlauf verbunden waren.

Gibt es bei der PML typische Krankheitszeichen?

Nein, die betroffenen Patienten entwickelten zunehmende Lähmungen, Sehstörungen, Krampfanfälle, Beeinträchtigungen der Denkfunktionen oder Sprachstörungen, einzelne auch Wesensveränderungen. Im Einzelfall sind die Symptome einer PML schwer von den Folgen eines MS-Schubes oder einer fortschreitenden MS zu unterscheiden.

Wie wird die Diagnose gestellt?

Die wesentlichen Diagnosemethoden sind eine Kernspinuntersuchung des Gehirns und der Nachweis des JC-Virus mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion), einer Technik, die das Erbgut des Virus in Proben des Nervenwassers (Liquor) aufspürt. Ist das Ergebnis der PCR in einem Labor negativ (kein JC-Virusnachweis), muss unter Umständen eine weitere Liquorprobe an ein spezialisierteres Labor geschickt werden. Die im Kernspin erkennbaren Veränderungen des Hirngewebes lassen sich nicht immer eindeutig der PML zuschreiben. Manchmal sind erst bei einem erneuten Kernspin Muster erkennbar, die den Verdacht auf eine PML wecken. Eine PML kann daher vor allem zu Beginn der Erkrankung nicht immer eindeutig nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. In manchen Fällen lässt sich die Diagnose nur durch Entnahme einer Gewebeprobe aus dem Gehirn (Hirnbiopsie) sichern. Jedoch kann selbst diese negativ sein trotz vorliegender PML.

Wie wird die PML behandelt?

Derzeit gibt es keine Therapie mit bewiesener Wirksamkeit gegen die PML. Wenn bei einem Verdacht auf PML der Virus nachgewiesen wurde, versucht man TYSABRI® so rasch wie möglich aus dem Körper zu entfernen. Damit will man dem Immunsystem die Chance geben, die Virusinfektion unter Kontrolle zu bringen. Dazu wird durch eine Blutwäsche (Plasmapherese) das TYSABRI® aus dem Körper Bislang ist kein PML-Patient verstorben, der auf diese Weise behandelt wurde.

Wie entwickelt sich die MS nach dem Abbruch der TYSABRI®-Therapie?

Die rasche Entfernung von TYSABRI® mittels Plasmaaustausch führt in der Regel zu einer Reaktion des Immunsystems, die man als IRIS (inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom) bezeichnet. Das Immunsystem reagiert dabei mit einer starken Entzündungsaktivität und löst so möglicherweise eine Zunahme der

Beeinträchtigungen aus. Die Entzündungsaktivität lässt sich vermutlich mit Kortionsgaben dämpfen.

Was kann getan werden, um eine PML unter Behandlung mit TYSABRI® frühzeitig zu erkennen?

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen beim Neurologen in 3-monatlichen Abständen werden unter Therapie mit TYSABRI® empfohlen. Ebenso sollten die betreuende MS-Krankenschwester bzw. Arzthelferin im Infusionszentrum sowie Angehörige über das prinzipielle Risiko einer PML Bescheid wissen und den behandelnden Arzt bei neuen Symptomen informieren. Der Wert regelmäßiger Kernspin-Untersuchungen ist noch unklar. Diese werden allerdings von MS-Experten vor Beginn der TYSABRI®-Behandlung sowie 12 und 24 Monate nach Beginn der Behandlung empfohlen. Ob durch diese Maßnahmen im Falle einer PML das Risiko für einen schweren Verlauf verringert werden kann, ist jedoch vollkommen unklar.

Sind Unterbrechungen der TYSABRI®-Therapie sinnvoll?

Derzeit ist unklar, ob durch eine Therapiepause die Häufigkeit von PML-Erkrankungen gesenkt kann. Experten empfehlen die Therapie nicht zu unterbrechen, um keinen Verlust der Wirkung zu riskieren.

Was bedeuten diese Risiken für MS-Patienten, die TYSABRI® erhalten oder eine Therapie mit TYSABRI® in Betracht ziehen?

Angesichts der oben genannten Risiken muss sorgfältig abgewogen werden, ob und wann eine Behandlung mit TYSABRI® begonnen oder eine laufende Therapie fortgeführt werden soll. Bei Patienten mit schubförmiger MS und hoher Krankheitsaktivität (d.h. häufige Schübe, viele MS-Entzündungsherde im Kernspin) ist TYSABRI® erwiesenermaßen wirksam. Bei Patienten mit sekundär-chronischer MS ist die Wirksamkeit von TYSABRI® nicht erwiesen. Die Anwendung bei dieser Patientengruppe ist nicht zugelassen und TYSABRI® darf hier nicht eingesetzt werden.

Fakten:

- Aktuell liegen 298 PML-Fälle bei 104.300 Behandelten vor.
- Etwa 3 von 1000 Behandelten entwickeln eine PML..

- Etwa 5 von 1000 Behandelten, die mehr als 2 Jahre TYSABRI® erhielten, entwickeln eine PML.
- Das PML-Risiko ist bei immunsuppressiver Vortherapie erhöht.
- Ein positiver JC Virus-Antikörpertest findet sich bei 55% aller MS-Patienten.
- Das geringste Risiko haben Patienten mit negativem JC Virus-Antikörpertest.
- Das höchste Risiko haben Patienten mit einem positiven JC Virus-Antikörpertest, immunsuppressiver Vorbehandlung und einer Therapiedauer von mehr als 2 Jahren. Hier entwickeln etwa 11 auf 1000 eine PML.

Referenzen

Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, Scanlon JV, Sandrock A, Bozic C. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2012 May 17;366(20):1870-80.

Clifford D, De Luca A, Simpson D, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. Lancet Neurol 2010;9:438-446.

Cohen J, Barkhof F, Comi G, Hartung H, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):402-15

Fox RJ et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1087-97.

Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R, Wiendl H, Kieseier B, Linker R, Schmidt S, Toyka K für die Arbeitsgruppe Moderne Immuntherapie der MS. Therapie der Multiplen Sklerose mit monoklonalen Antikörpern Ergebnisse und Empfehlungen einer Arbeitstagung des Ärztlichen Beirats der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft. Aktuelle Neurologie 2009;36:334-344.DOI 10.1055/s−0029−1220429.

Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, Schlain B, Simon K, Pace A, Cheung A, Chen L, Berman M, Zein F, Wilson E, Yednock T, Sandrock A, Goelz S, Subramanyam M. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. Ann Neurol. 2010;68:295-303.

Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman C, Haas T, Korn A, Karlsson G, Radue E; FTY720 D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;355(11):1124-40

Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. Arch Neurol. 2011 Feb;68(2):186-91. Epub 2010 Oct 11.

O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1014656

Polman C, O'Connor P, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips J, Lublin F, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara M, Sandrock A; AFFIRM Investigators. N Engl J Med. 2006;354:899-910.

Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354(9):911-23

http://tysabri.de/index.php?inhalt=tysabri.pmlinzidenz

Trampe AK, Hemmelmann C, Stroet A, Haghikia A, Hellwig K, Wiendl H, Goelz S, Ziegler A, Gold R, Chan A. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. Neurology. 2012 May 29;78(22):1736-42. Epub 2012 May 16.

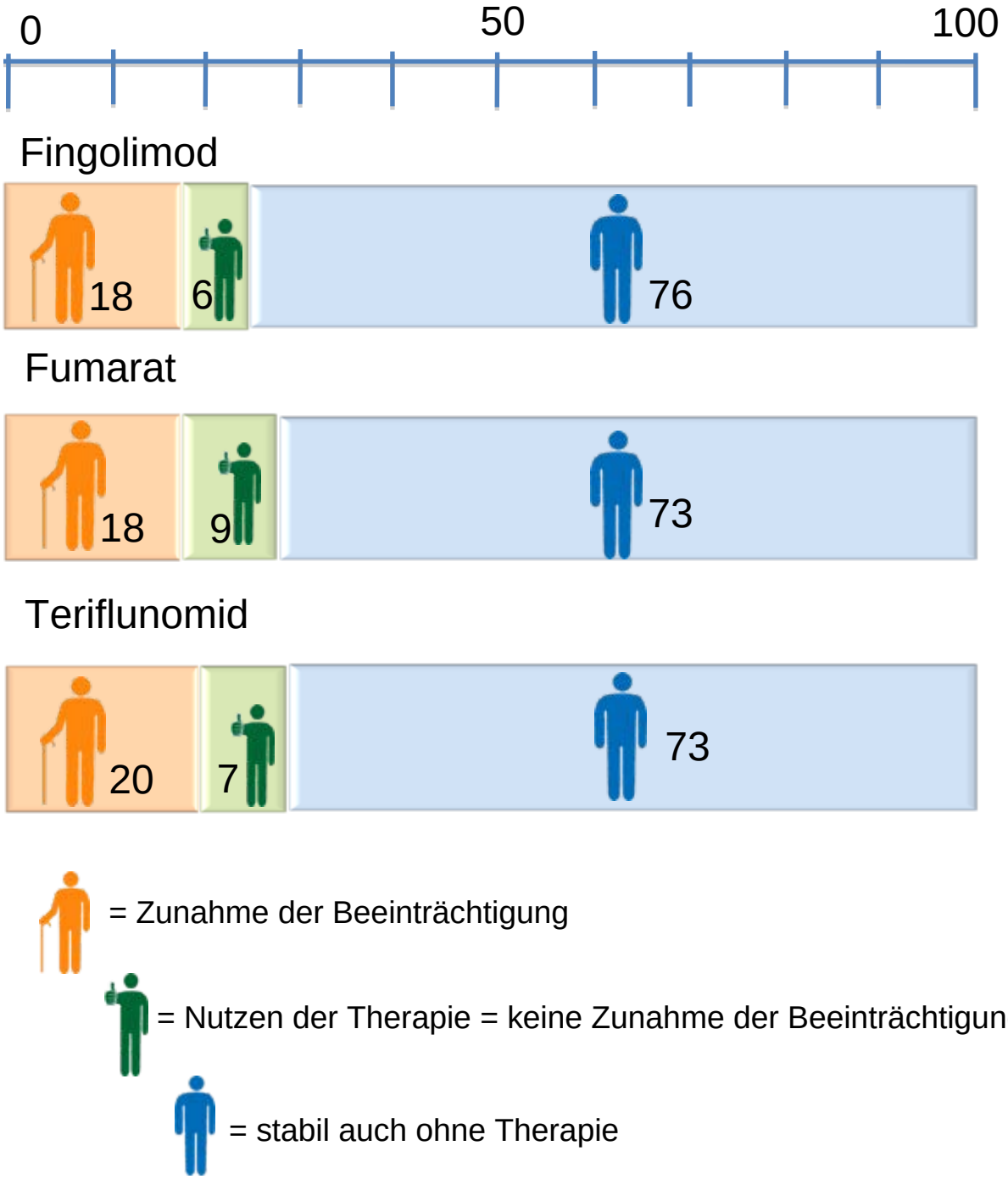
Rudick R, Stuart W, Calabresi P, Confavreux C, Galetta S, Radue E, Lublin F, Weinstock-Guttman B, Wynn D, Lynn F, Panzara M, Sandrock A; SENTINEL Investigators N Engl J Med. 2006;354:911-923.

Sandrock A, Hotermans C, Richman S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, Bloomgren G, Subramanyam M, Bozic C (2011) Risk stratification for progressive multifocal encephalopathy (PML) in MS patients: role of prior immunosuppressant use, natalizumab-treatment duration, and anti-JCV antiboday status. Am. Acad. Neurol. April 9-16, 2011, Honolulu Poster 03.248

Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology. 2011 May 17;76(20):1697-704.

Yousry T, Major E, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, Curfman B, Miszkiel K, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue E, Jäger H, Clifford D. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2006 ;354:924-933.

Orale Therapien im Vergleich
Progressionsfreie Patienten



Diese Zahlen beruhen auf einem Vergleich der Hauptstudien, der nur mit Einschränkung zulässig ist. Alle Studien unterscheiden sich in der Art der Durchführung, der eingeschlossenen Patienten und anderem. Dennoch kann dieser Vergleich eine Orientierung in der Therapieentscheidung sein.