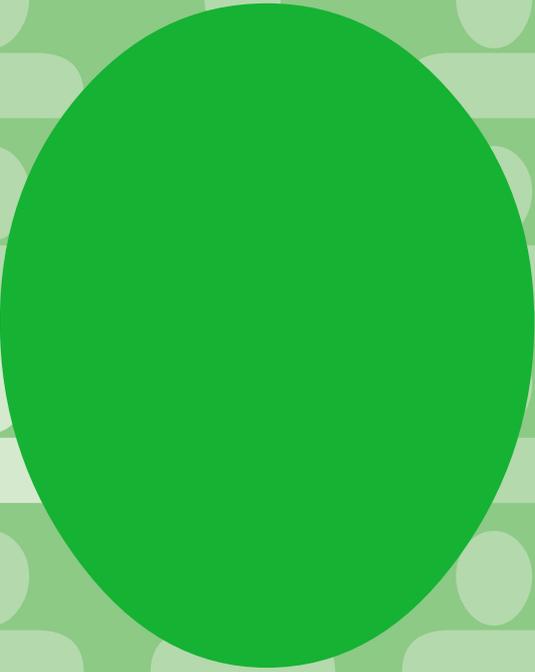




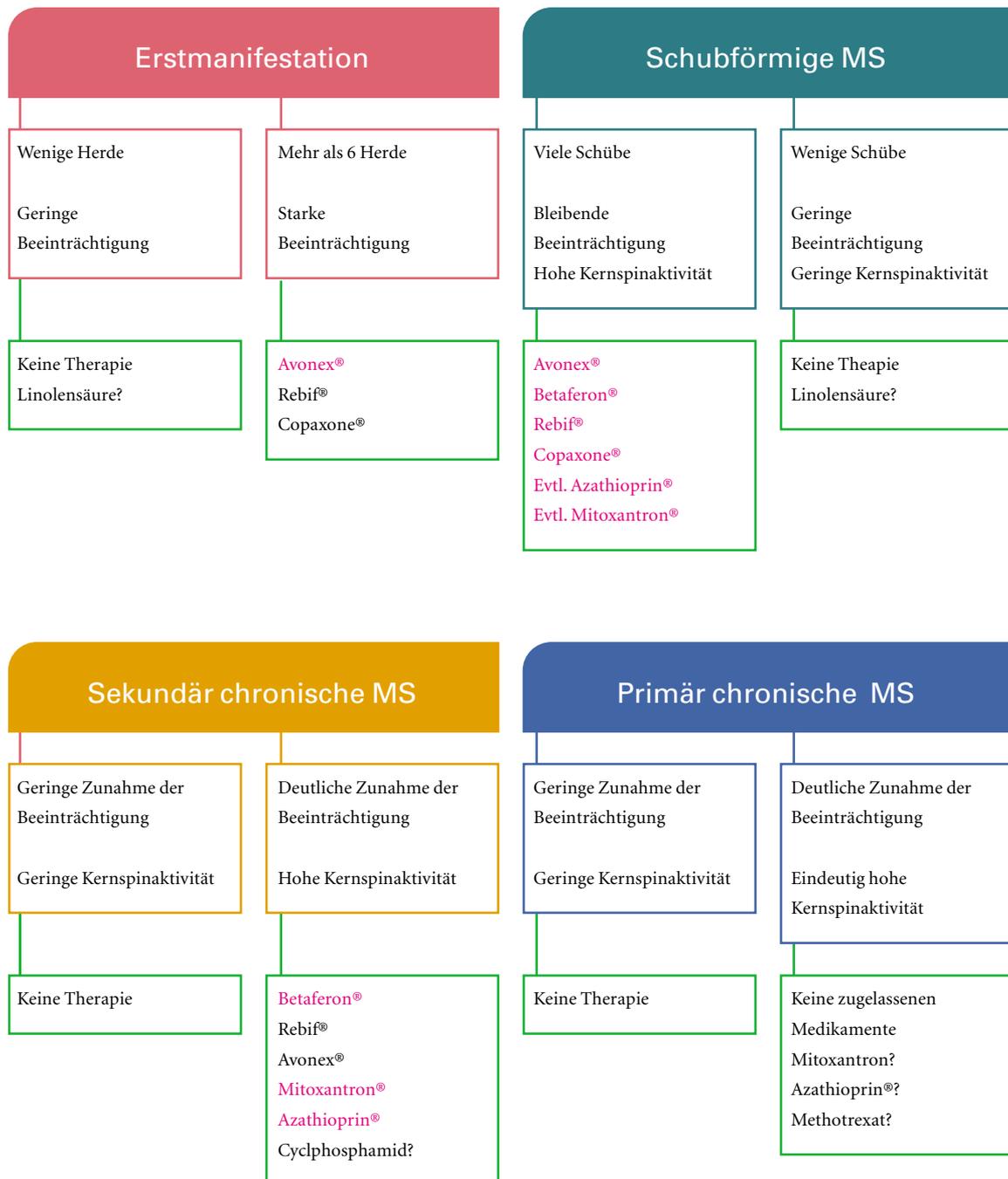
IMMUNOTHERAPIEN DER MULTIPLEN SKLEROSE



von

C. Heesen, Y. Schwickert, J. Kasper, S. Köpke,
D. Scheunemann, G. Meyer, I. Mühlhauser

ÜBERSICHT: MS THERAPIEN NACH VERLAUFSFORM UND AKTIVITÄT



Zugelassene Therapien sind pink dargestellt

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

Geringe Kernspinaktivität: Keine Zunahme der Anzahl an Entzündungsherden von Kontrastmittelanreicherungen.

?: Sehr fraglich wirksame Therapie

VORWORT

Diese Broschüre soll allgemein verständlich die wissenschaftlichen Belege für die Wirkungen und Nebenwirkungen verschiedener MS-Therapien darstellen. Damit kann sie nur eine Hilfe zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine Immuntherapie sein. Denn für einen individuellen Patienten lässt sich die mögliche Wirksamkeit nur sehr schwer abschätzen. Dies hat vor allem seinen Grund 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 nicht darin, dass die Medikamente so wenig wirksam sind, sondern darin, dass man nur durch ein Ausprobieren klären kann, ob ein Medikament einem bestimmten Patienten hilft. 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).

Hamburg, September 2004

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 mit und 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
Studien	16
Was ist ein „RCT“?	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 Kernspin	19
● Schwäche 4: Dauer der Studien	19
● 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	21
Wann und bei wem kommen die Medikamente zum Einsatz?	23
Wirkungen der Medikamente	25
Therapie des akuten Schubes	27
Wie groß sind die Therapieeffekte der Medikamente bei den verschiedenen Verlaufsformen der MS?	28
7 Therapie der Erstmanifestation	30
Interferone bei Erstmanifestation ●	30

8	Therapie der schubförmigen MS (SRMS)	35
	Interferone bei SRMS ●	35
	Copaxone bei SRMS ●	43
	Azathioprintherapie bei SRMS ●	49
	Immunglobuline bei SRMS ●	52
	Linolensäure bei SRMS ●	56
	Kortison bei SRMS ●	57
	Mitoxantron bei SRMS ●	57
	Cyclophosphamid bei SRMS ●	58
	Kombinationstherapien ●	58
9	Therapie der sekundär-chronisch progredienten MS (SPMS)	59
	Interferone bei SPMS ●	59
	Mitoxantron bei SPMS ●	64
	Azathioprin bei SPMS ●	69
	Kombinationstherapien ●	71
	Cyclophosphamid bei SPMS ●	72
	Methotrexat (MTX) bei SPMS ●	73
	Kortison bei SPMS ●	74
	Immunglobuline bei SPMS ●	74
	Cladribin bei SPMS ●	74
	Cyclosporin bei SPMS ●	75
10	Therapie der primär chronisch-progredienten MS (PPMS)	76
	Interferone bei PPMS ●	76
	Copaxone bei PPMS ●	76
	Mitoxantron bei PPMS ●	76
	Azathioprin bei PPMS ●	76
	Cyclophosphamid bei PPMS ●	76
	Kortison bei PPMS ●	76
11	Andere Therapien, ohne Wirksamkeitsnachweis bei MS	77
12	Therapien in Entwicklung	79
13	Alternative oder komplementäre Therapien	82
	Vitamin C, Vitamin A, Selen	82
	Vitamin D	82
	Enzymtherapie	82
	Sauerstoffüberdrucktherapie	82
	Feldenkraistherapie und Massage	82
	Magnetfeldtherapie, Fußreflexzonen und Neuraltherapie	82
	Cannabis	82
	Yoga	82
14	Hilfen zur Entscheidungsfindung	83
15	Glossar	84
16	Schlagwortverzeichnis	90
17	Literatur	92
18	Weitere Informationen	96
19	Qualifikation und Interessenskonflikt der Autoren:	98

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 Patienten mit MS. Deshalb ist sie 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 **19 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 überschrieben mit der Lupe  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 und 12** werden Therapien ohne Wirksamkeitsnachweis und neue experimentelle Verfahren vorgestellt. Anschließend wird in **Kapitel 13** über die wenigen Daten zu so genannten Alternativ- oder Komplementärtherapien berichtet. **Kapitel 14** bietet Ihnen weitere anregende Überlegungen als mögliche Hilfen bei der Entscheidungsfindung.

Auf den letzten Seiten der Broschüre finden Sie drei allgemein nützliche Werkzeuge: 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. ⁷⁶) und ein Verzeichnis der Abkürzungen auf dem Rückumschlag..

Auf der Innenseite vorn ist ein Entscheidungsbaum zur Immuntherapie 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
-  Wieviele 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 Bereiche sollte ich lesen?

Die MS zeichnet sich durch eine ausgesprochene Vielfalt 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, S.12):

- 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 Information. Mit Cyclosporin A, Cladribin und Linolensäure werden noch drei weitere Substanzen ausführlicher erwähnt, bei denen nach gegenwärtiger Datenlage 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 ernststen Smiley die Schwächen der wissenschaftlichen Studien.

Wie werden die Daten dargestellt?

Alle Therapien sind mit einem Zeichen für die wissenschaftliche Wertigkeit der Empfehlung versehen. Diese Bewertung enthält immer auch eine subjektive Komponente. Der Empfehlungsgrad 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 der Wirkung zu erfassen.

Das unser Bewertungssystem benutzt neben den Empfehlungen der MSTKG¹⁻³ 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 Selbsthilforganisationen⁵ sowie den Überblick der kanadischen MS Arbeitsgruppe⁶.

- 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 und 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. Cyclophosphamid-Behandlung der MS)
- Expertenmeinung ohne Studien (z.B. Eskalationstherapiekonzept der MS (*Glossar*), experimentelle Therapien)

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 Endpunkte (siehe S. 17) untersucht. Zur besseren Übersichtlichkeit werden in dieser Broschüre vor allem die Folgenden dargestellt:

1. keine Schübe während der Studie,
2. keine Zunahme der Beeinträchtigung während der Studie

Zu den Schwächen dieser Darstellungsweisen siehe S. 18.

Den Farben der Figuren sind immer bestimmte Eigenschaften zugeordnet:

 Dunkelblau dargestellt ist der Nutzen der Therapien (Wirkungen)

 Gelb der therapiebedingte Schaden (Nebenwirkungen)

 Grün steht für Schubfreiheit

 Oliv für Progressionsfreiheit

 Rot steht für Auftreten von Schüben

 Orange für eine Zunahme der Beeinträchtigung

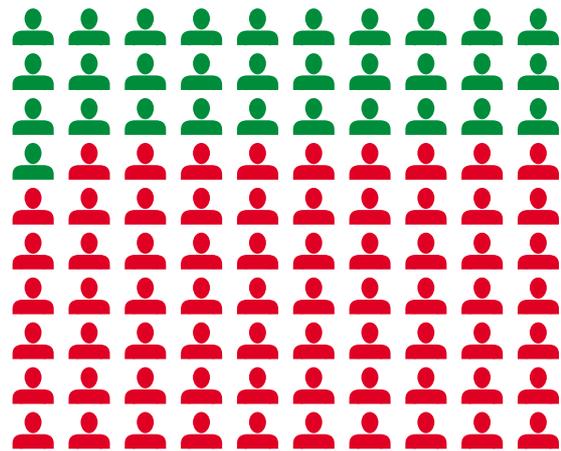
 Lila steht für Nebenwirkungen allgemein

 Hellblau steht für 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. Wenn Schübe auftreten, können dies auch mehrere sein, deshalb 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.²⁰ Die Ergebnisse werden für jeweils 100 Patienten bei einer Behandlung über 2 Jahre dargestellt.

Ergebnisse mit Placebo-Behandlung

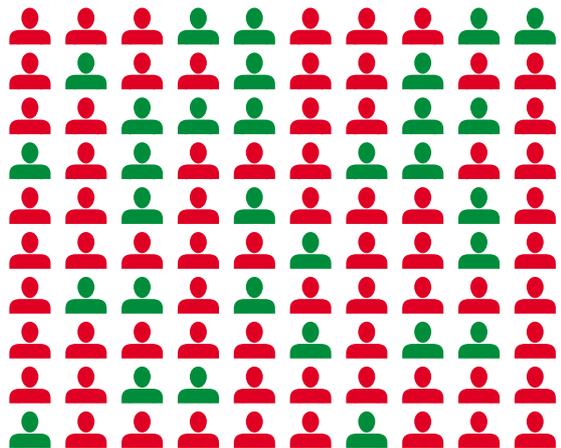
In 2 Jahren haben 31 von 100 Patienten keinen Schub; 69 haben einen oder mehrere Schübe:



 Patienten ohne Schübe

 Patienten mit einem oder mehreren Schüben

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

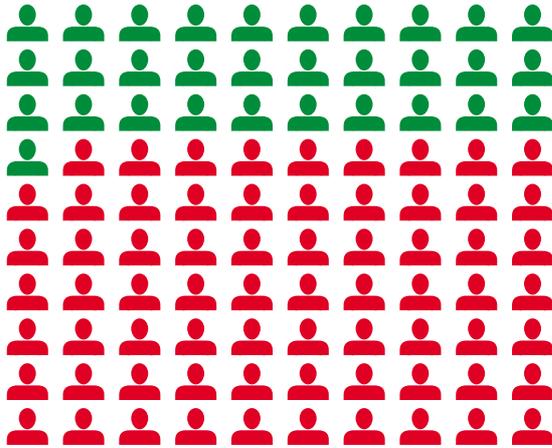


 Patienten ohne Schübe

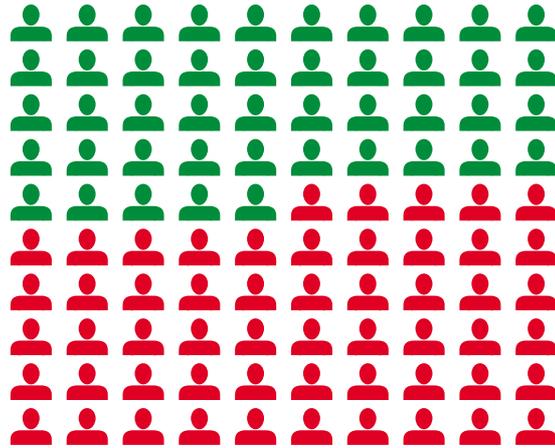
 Patienten mit einem oder mehreren Schüben

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:

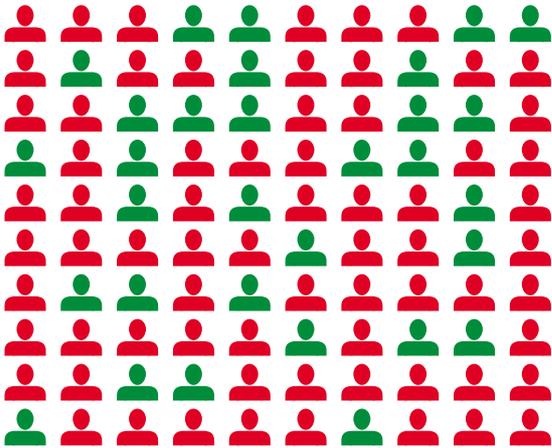


Plazebo: 31 von 100 haben keinen Schub

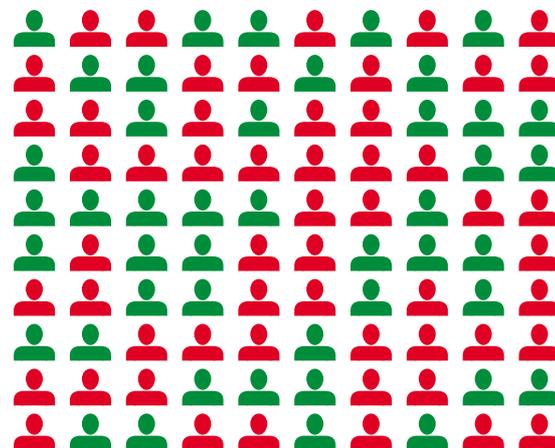


Interferon: 45 von 100 haben keinen Schub

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

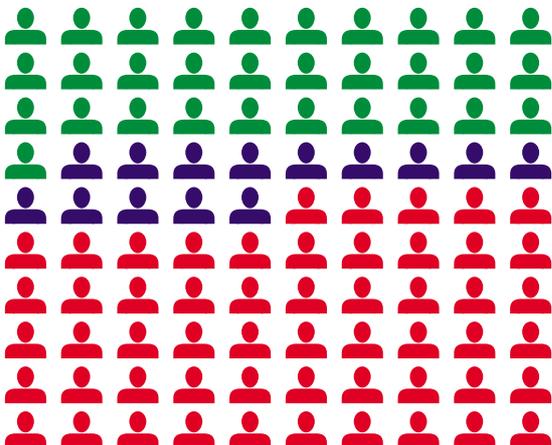


Plazebo: 31 von 100 haben keinen Schub



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 keine Schub haben werden.

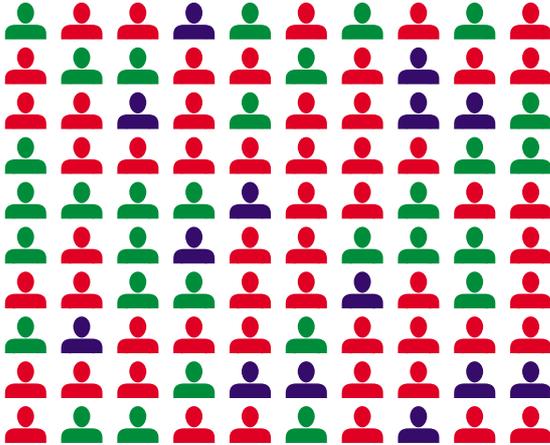


Wie viele Patienten haben nun einen Nutzen von der Interferon-Behandlung?

Auch unter Plazebo-Behandlung haben 31 Patienten keinen Schub. Diese Patienten hätten eine Interferonbehandlung daher umsonst durchgeführt. Sie haben daher keinen Nutzen. 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:



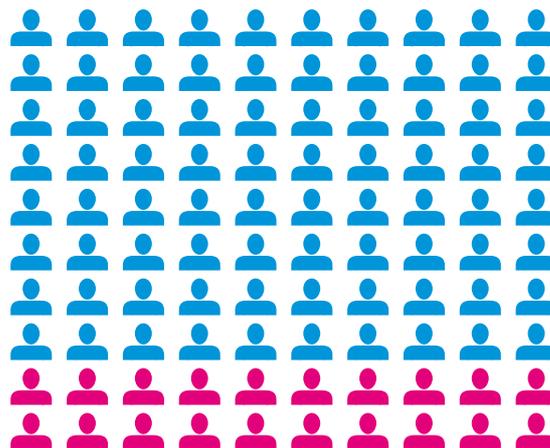
14 von 100 Patienten  profitieren von der Interferon Behandlung.
86 von 100 Patienten  +  haben keinen Nutzen von der Behandlung.

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 bei gesunden Menschen gelegentlich auftreten.

Ergebnisse mit Plazebo-Behandlung

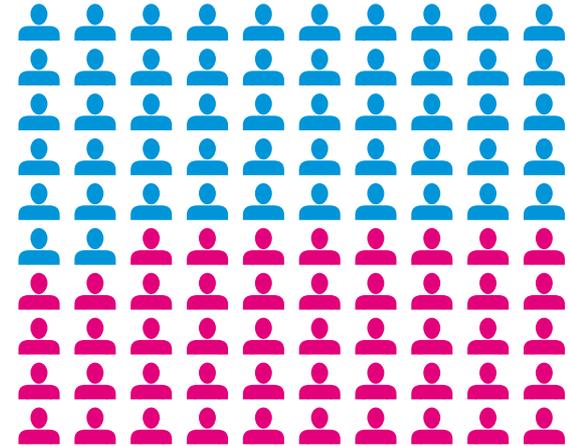
In 2 Jahren haben 20 von 100 Patienten unter Plazebo grippeähnliche Nebenwirkungen. Wer diese Nebenwirkungen hat und wer nicht, kann nicht vorhergesagt werden. Zur Übersichtlichkeit kann man die Ergebnisse der Plazebo-Behandlung am besten wie folgt darstellen:



 : Grippeähnliche Nebenwirkungen
 : Keine grippeähnliche Nebenwirkungen

Ergebnisse mit Interferonbehandlung

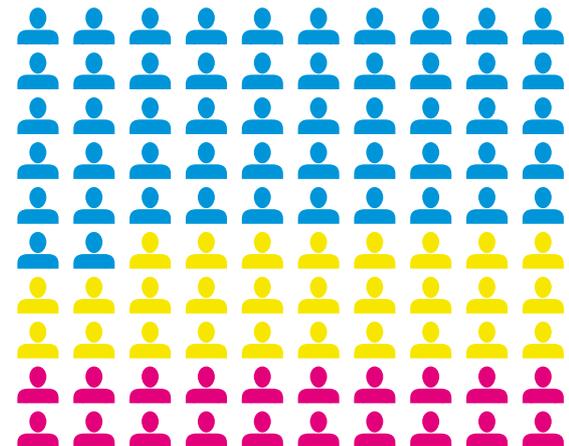
In 2 Jahren haben 48 von 100 Patienten Grippebeschwerden. Wer diese Nebenwirkungen hat und wer nicht, kann nicht vorhergesagt werden. Zur Übersichtlichkeit kann man die Ergebnisse der Interferonbehandlung am besten wie folgt darstellen:



 : 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 Interferonbehandlung 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.



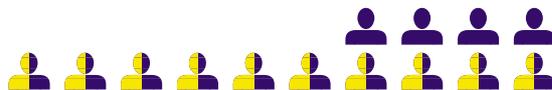
28 von 100 Patienten haben einen Schaden von der Interferon-Behandlung.

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:



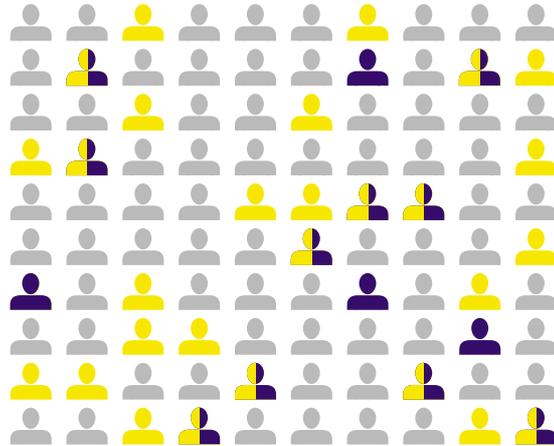
14 von 100 Patienten haben einen Nutzen und einen Schaden von der Interferon-Behandlung

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 vorhersehbaren 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. Ferner zeigt sich hier, dass die Betrachtung dieser Zusammenhänge und der Versuch, sie verstehen zu wollen, nur ein Aspekt in einem Therapie-Entscheidungsprozess sein kann.

Andere Aspekte im Entscheidungsprozess sind persönliche Faktoren, wie die persönliche Risikobereitschaft aber auch das Vertrauensverhältnis zu den behandelnden Ärzten.

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 Placebo- und Therapiewirkungen gegenübergestellt und dann in einer Abbildung zusammengefasst. Die Nebenwirkungen werden gesondert aufgeführt.

Wie viele 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.

Zu den Begrifflichkeiten

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

In der Broschüre wird der 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 anspruchsvolle 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 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 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, ausgewertet wurden. Deshalb geht man generell davon aus, dass die Lebenserwartung bei MS 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.⁷ 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. Der Zeitverlauf bis zu bestimmten Stufen der Beeinträchtigung nach einer der neusten Studien bei 1.844 Patienten aus Frankreich⁸ ist in Abb. 1 zusammengefasst. Nach durchschnittlich 8 Jahren hatten die Patienten einen Beeinträchtigungswert auf der sogenannten Expanded-Disability-Status-Scale (EDSS, siehe Kap. 5, S. 18) von 3,0 („einige Beeinträchtigung“), 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 mit den 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 Ruf⁹. Dennoch können die Angaben zur Entwicklung von Beeinträchtigungen als Orientierung angesehen werden.

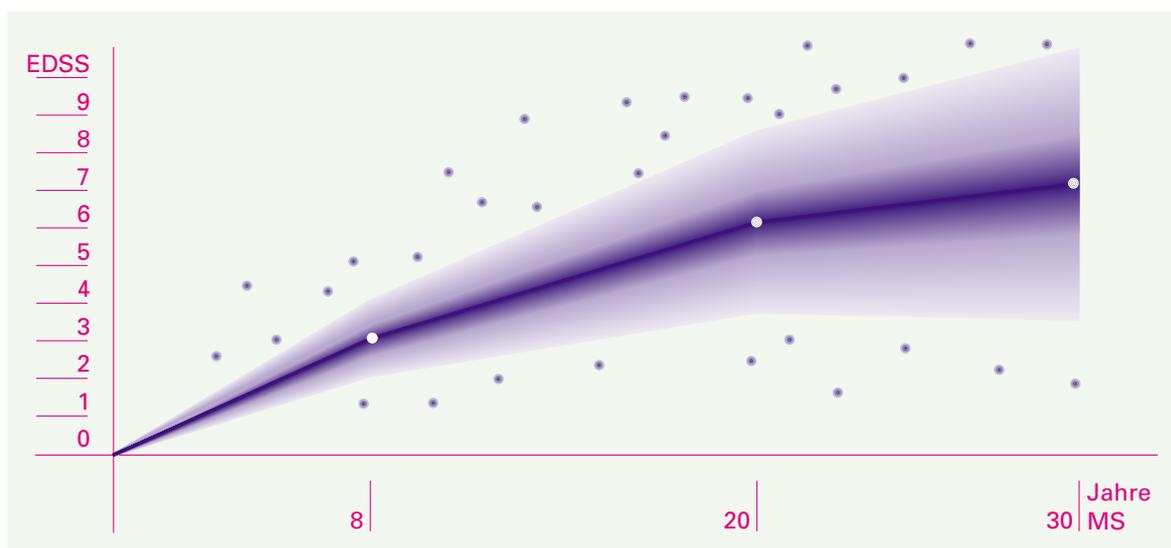


Abb. 1: MS-Verlauf und Beeinträchtigung

Dargestellt ist die Entwicklung der Beeinträchtigung über 30 Jahre⁸. Die gemittelte Beeinträchtigung zu den 3 Zeitpunkten nach der Studie liegt bei den 3 weißen Punkten. Der blau dargestellte Bereich verdeutlicht, dass viele Patienten etwas andere Beeinträchtigungen entwickeln. Die blauen Punkte stehen für Patienten, die ganz andere Beeinträchtigungen entwickeln.

In diesem Kapitel können Sie die Verlaufsform und die Aktivität Ihrer MS bestimmen. Damit können Sie sehr schnell klären, ob für Ihre aktuelle Situation eine Therapiestudie mit MS-Patienten durchgeführt wurde und ob daraus auch ein Behandlungskonzept abgeleitet werden kann. Vergleichen Sie hierzu das Diagramm auf der 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.¹⁰

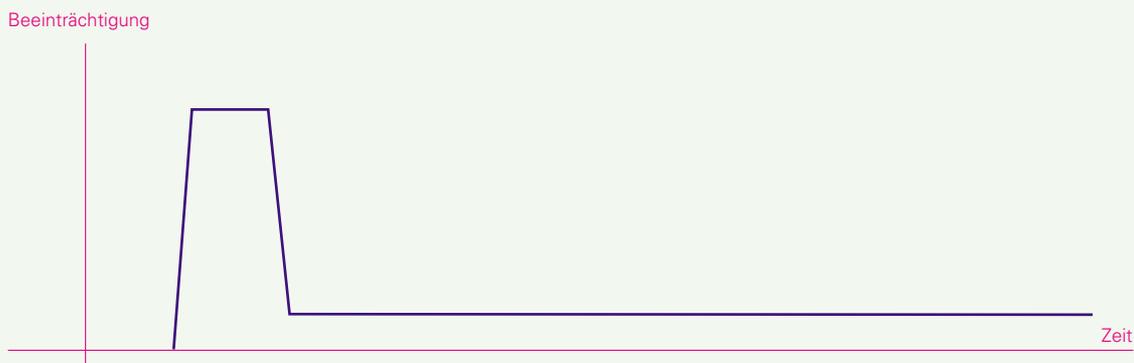
Es ist jedoch keineswegs immer möglich, die Verlaufsform genau zu bestimmen. Auch wissenschaftlich ist nicht gesichert, dass es sich bei den unterschiedlichen Verlaufsformen um verschiedene Erkrankungsprozesse handelt. Insofern ist diese Unterteilung nur als Hilfsmittel zu verstehen. Wenn Sie unsicher 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, und auch nur für solche Patienten gelten demzufolge die Schlussfolgerungen der Studien, auch wenn natürlich zum Teil Rückschlüsse auf andere Verlaufsformen möglich sind. Da in den Studien oft nur Patienten mit bestimmten Verläufen und Krankheitsaktivitäten untersucht wurden, ist meist auch nur für diese Gruppen eine Aussage zur Wirksamkeit möglich.

Verlaufsform

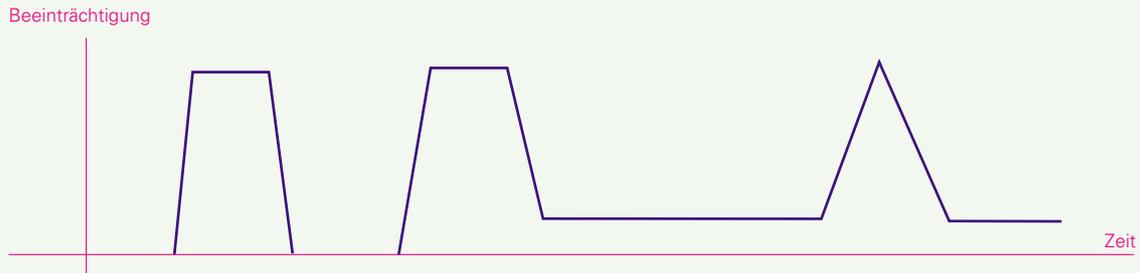
Generell lassen sich vier verschiedene Verlaufsformen unterscheiden:

Die „Erstmanifestation“ der MS



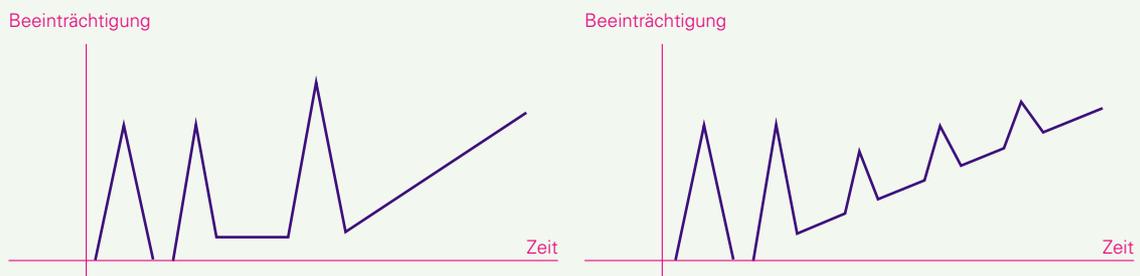
Bislang ist erst ein Schub mit Beschwerden aufgetreten, die sich im Verlauf zumindest besserten oder völlig zurückbildeten.

Der „schubförmig-remittierende (SR) Verlauf“



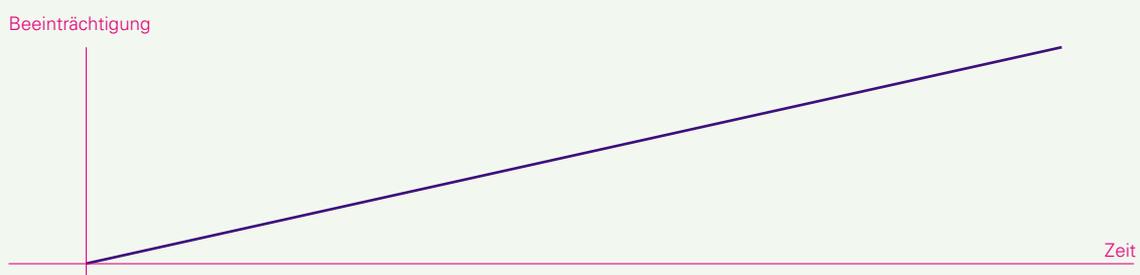
Es treten Beeinträchtigungen auf, die sich über Tage/Wochen entwickeln. Remittierend heißt dabei, dass sich die Beschwerden vollkommen zurückbilden oder zumindest deutlich schwächer werden. 80 von 100 MS-Patienten haben zu Beginn einen SR Verlauf. Im Folgenden wird zur Vereinfachung von schubförmiger 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 (sogenannten aufgelagerten) Schüben. Bei ca. der Hälfte der Patienten mit zunächst schubförmiger MS ist der Verlauf nach 10 Jahren sekundär-chronisch. Auch im sekundär chronischen Verlauf können noch sogenannte „aufgelagerte Schübe“ auftreten (siehe Abb. rechts). Im Folgenden wird zur Vereinfachung von SPMS bei beiden Formen 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:

Erstens, die **Bestimmung der Beschwerden innerhalb eines bestimmten Zeitraums**, d.h. innerhalb der letzten 1-2 Jahre. 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 von „weißen Flecken“ (sogenannte T2-Läsionen, *Glossar*) innerhalb der letzten ein bis zwei Jahre und gehäuft nachweisbare Kontrastmittelspeicherungen (*Glossar*) gelten dabei als Ausdruck einer entzündlichen Aktivität.

Eine Zunahme von Entzündungsherden 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 Kernspin im Vergleich zu einer Aufnahme vor 1-2 Jahren bei Ihnen eine deutliche Zunahme der Entzündungsherde?

Ja Nein Weiß nicht

Wissen Sie, wieviele Entzündungsherde neu aufgetreten sind? Ja, _____ Herde

Zeigt das letzte Kernspin Kontrastmittelanreicherungen?

Ja _____ Anreicherungen Nein

Für Patienten mit einer MS-Erstmanifestation:

Da die Anzahl von Entzündungsherden im allerersten Kernspin 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 Umschlaginnenseite vorne sehen, welche Therapien für Sie in Frage kommen.

Allgemein gilt, dass alle Auswertungen 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 (EBM) ermöglicht eine objektive und nachvollziehbare Bewertung medizinischer Studien. Bei dem Begriff Evidenz handelt es sich um ein eingedeutsches lateinisches 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 dem Zufall beruhen.

 Is eine Vereinbarung wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit, der sogenannte 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 Anzahl an Auswertungen 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 sogenannte „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 zur 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. Gesichert ist lediglich, dass eine Anzahl von mehr als vier Schüben im ersten Jahr der Erkrankung ungünstig für den weiteren Verlauf der MS sind.¹¹

In dieser Broschüre wird vor allem die Anzahl von Patienten dargestellt, die gar keinen Schub mehr in einer Studie 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,¹² 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 (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 auf einer einzigen Skala abtragen. 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. Ein Problem der Skala ist, dass z.B. zwei Betroffene mit dem Wert „5“ auf der EDSS-Skala sehr unterschiedlich stark beeinträchtigt

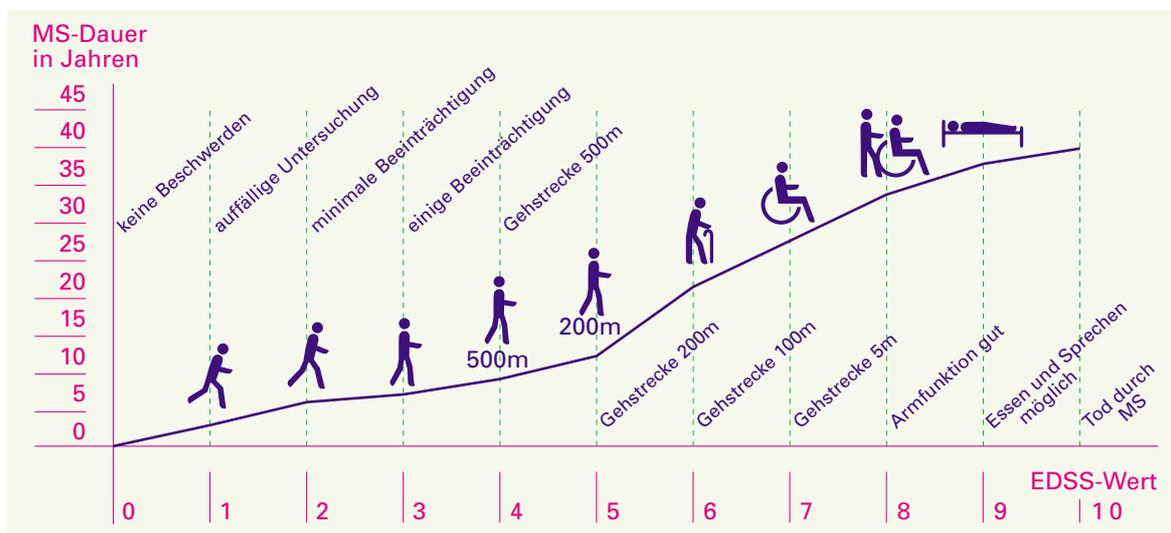


Abb. 3: Die EDSS-Skala

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 Beeinträchtigungen 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 Monaten nach Schubbeginn Beschwerden noch bessern. Der Patient hat in einem solchen Fall also keine Progression seiner Erkrankung, sondern lediglich einen lang andauernden Schub.

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,¹⁵ Hier besteht ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Entzündungsherde im sogenannten T2-gewichteten Kernspinbild (*Glossar*)

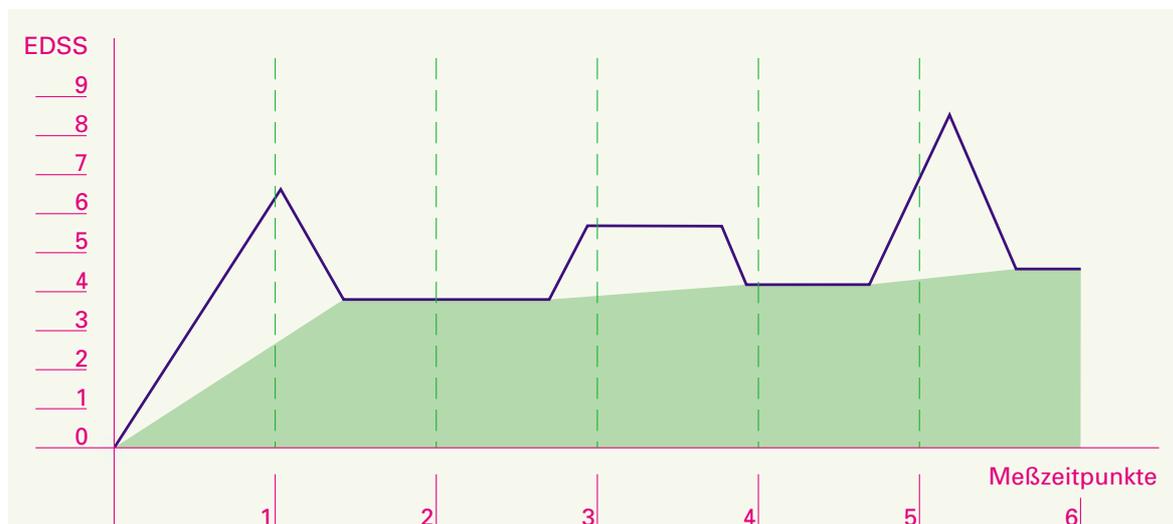


Abb. 4: Scheinbare und wirkliche Zunahme der Beeinträchtigung

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.¹³ 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 vorgeschene 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 verständlich ist. Eine neuere Untersuchung¹⁴ 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.

und der Entwicklung weiterer Schübe, sowie einer zunehmenden Beeinträchtigung. Untersuchungen mit anderen Medikamenten haben jedoch auch signalisiert, dass trotz stabilem Kernspin-Befund die Beeinträchtigung zunehmen kann.¹⁶ 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.¹⁷ Das heißt, es gibt Patienten, denen geht es trotz schlechterem Kernspinbefund besser und umgekehrt.

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

● Schwäche 3: Wirkungen auf das Kernspin

Vor allem aufgrund der deutlichen Effekte der Interferontherapie auf Veränderungen im Kernspin werden die Interferone als Therapien

● 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 Beein-

trächtigung unter einer Langzeittherapie größer oder geringer wird, ist unklar. Bei einer fehlgeschlagenen Studie zum Sulfasalazin (siehe Kap. 11)¹⁸ 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.

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.²⁰ 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.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass aufgrund der typischen, leicht erkennbaren Nebenwirkungen des Interferons die Verblindung (*Glossar*) nicht sicher gegeben ist. Dies kann

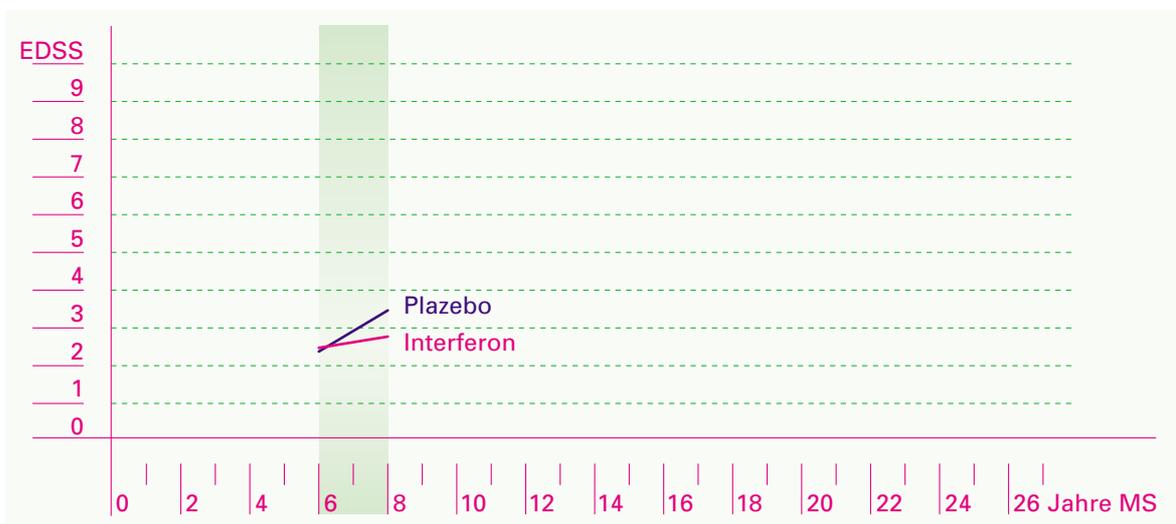


Abb. 5: Dauer der MS-Studie im Verhältnis zur Gesamtdauer der Krankheit. Deutlich wird, dass die Studien nur eine sehr begrenzte Zeit des MS-Krankheitsverlaufs abdecken.

Beispielhaft sind die Ergebnisse einer Interferonstudie¹⁹ (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 Medikamentes.

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!“).

● 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 Medikamentes überbetont wird.

Welche Medikamente gibt es?

Interferone (Avonex®, Betaferon®, Rebif®), Copaxone®, Azathioprin (Imurek®) und Mitoxantron (Ralenova®) sind die in Deutschland zur MS-Therapie zugelassenen Medikamente.

Des Weiteren werden in dieser Broschüre folgende, nicht zugelassene Medikamente beschrieben: Kortison, Immunglobuline, Methotrexat, Cyclophosphamid, Cladribin, Cyclosporin A, Linolensäure.

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 den geeigneten Patienten eingesetzt wird. 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 vier 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).

Interferone
Copaxone®
Azathioprin
Mitoxantron

Nicht-zugelassene Medikamente

Im Rahmen von sogenannten Heilversuchen (*Glossar*) können auch nicht zugelassene Medikamente verordnet werden. Sie werden im Einzelfall individuell 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.

Kortison
Immunglobuline
Methotrexat
Cyclophosphamid
Cladribin
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, Cyclosporin A, Methotrexat und Mitoxantron stören den Stoffwechsel der Erbsubstanz (DNS) und hemmen so die Aktivität von Entzündungszellen. Cyclophosphamid und Cladribin wirken ähnlich. Immunglobuline sind Antikörper aus Blutkonserven. Sie wirken anti-entzündlich. 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 β -Interferone):

Diese wurden erstmals 1979 bei MS eingesetzt. Diese haben eine erwiesene Wirksamkeit bei MS. Man unterscheidet zwei verschiedene Typen:

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

Inzwischen sind drei Beta-Interferone zugelassen, zwei 1A-Betainterferone und ein 1B-Betainterferon:

Betaferon[®] von Schering

Avonex[®] von Biogen

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 oder ins Fettgewebe gespritzt werden (Siehe auch Tab. 3, S. 47).

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, sogenannten 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 (sogenannte 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 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 Konzentration 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 ist Cyclophosphamid?

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

Was ist Methotrexat?

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 sogenannte Linolsäure

Wann und bei wem kommen die Medikamente zum Einsatz? (siehe Tab. 1 S.24)

Interferone und Copaxone sind für **schubförmige MS** mit hoher Schubaktivität und nur mäßiger Beeinträchtigung zugelassen. Eine Sonderzulassung besteht für Betaferon® bei **sekundär-chronischer MS** und für Avonex bei **Erstmanifestation**.

Azathioprin ist zur MS-Therapie zugelassen, wenn Interferone oder Copaxone nicht eingesetzt werden können.

Mitoxantron hat eine Zulassung für **schubförmige MS** sowie für **sekundär chronische 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. Andererseits wurden nicht alle Medikamente bei allen Verlaufsformen untersucht. Auf Seite 21 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 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. Bei einzelnen Interferonen gibt es auch Zulassungen für andere Verlaufstypen: nämlich des Betaferon® zur Behandlung der sekundär-chronischen MS und des Avonex® für die Behandlung der Erstmanifestation der MS. Alle Interferonbehandlungen, die nicht diesen Zulassungskriterien entsprechen, sind Heilveruche (*Glossar*) und nicht durch Studien abgesichert.

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 Heilveruche (*Glossar*) und weder durch Studien noch rechtlich abgesichert.

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 anderen zugelassenen Medikamente Interferon-β 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 Mitoxantron infrage?

Zugelassen ist Mitoxantron (kurz: Mitox genannt) für sekundär-chronische MS oder schubförmig-progrediente MS, wenn 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. Erlaubt ist Mitox, wenn ein anderes Medikament nicht erfolgreich war im Rahmen der sogenannten „Eskalationstherapie“ (Glossar). Diese von der MSTKG (Glossar) und der Zulassungsbehörde ausgegebene Richtlinie ist bislang durch keine Studie gesichert.

Bei wem kommt eine Behandlung mit Kortison infrage?

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

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 MSTKG³ 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 jedoch von der MSTKG nicht empfohlen.

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 den möglichen therapeutischen Nutzen.

Krankheitszustand	Mögliche Therapie
Akuter Schub	Kortison, Plasmaferese
Erstmanifestation	Interferone
Schubförmige MS	Interferone, Copaxone®, Azathioprin, Mitoxantron, Immunglobuline, Linolensäure
Sekundär-chronische MS	Interferone, 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 sogenannte **Immunmodulation** (Interferone, Copaxone), andere bewirken eine generelle Hemmung des Abwehrsystems, eine sogenannte **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 sogenannte „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 S.59ff). 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 Isolationschicht der Nerven, das sogenannte „Myelin“. Diese Zellen 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 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 (sogenannte 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 sogenannten Blut-Hirn-Schranke).

Wie wirken Immunglobuline?

Die Wirkungen von Immunglobulinen in der Therapie verschiedener entzündlicher Erkrankungen sind noch nicht genau 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 wie auch 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 sogenannten 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).

? Häufige Fragen zur Immuntherapie

Was passiert, wenn man kein MS-Medikament nimmt?

Wenn keine Behandlung mit mit einem bestimmten Medikament 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 das Medikament absetzt?

Bislang gibt es keine systematischen Untersuchungen, die Patienten nach Absetzen von MS-Medikamenten verfolgt haben. 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 wie bei deutlichen Nebenwirkungen muss überlegt werden, ob ein Medikament gewechselt werden soll.

Therapie des akuten Schubes

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 (Plasmaferese)** 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.^{1,4} 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 nur 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, Verstimmung oder Wahnvorstellungen).

● Wieviele Patienten müssen behandelt werden, damit einer einen Nutzen hat?

Um bei **einem** Patienten eine schnellere Rückbildung der Symptome durch eine Kortison-Einnahme zu bewirken, müssen **vier** Patienten mit Kortison behandelt werden. 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

Plasmaferese bei MS

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

Bei wem kommt eine Plasmaferese infrage?

Plasmaferese ist nicht zur Therapie der MS zugelassen. Ein Nutzen für chronische Formen der MS konnte bislang nicht gezeigt werden. Die MSTKG² 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 Plasmaferese von Nutzen sein.

Hilft Plasmaferese bei schweren Schüben der MS?

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

Es wurden nach einer Randomisierung Plasmaferesen oder Scheinplasmaferesen durchgeführt. In der Studie zeigte sich eine statistisch bedeutsame Überlegenheit der Plasmaferese.

Hilft Plasmaferese bei chronischer MS?

In zwei größeren Studien^{23,24} konnte kein Nutzen einer Plasmaferesebehandlung gezeigt werden. Allerdings liegen auch nur Daten über eine 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 15 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 15 von 100 Patienten einen Nutzen von einer Interferontherapie bezogen auf das Auftreten von Schüben. Sieben bis neun von 100 Patienten haben einen Nutzen hinsichtlich einer Verlangsamung der Zunahme der Beeinträchtigung. Copaxone zeigte einen ähnlichen Effekt auf die Schubrate und Zunahme der Beeinträchtigung (10 von 100 und 7 von 100 profitieren). 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 vorlagen. 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.

Im Folgenden werden, geordnet nach den Verlaufsformen, die Wirkungen der verschiedenen Therapien beschrieben. Oft gibt es bei den Medikamenten keine Daten bezogen auf eine bestimmte Verlaufsform. Die Medikamente werden dennoch aufgeführt, wenn es trotzdem Empfehlungen für den Einsatz gibt oder wenn dieses Medikament bekanntermaßen häufig verordnet wird.

Die Darstellung/Beschreibung der Wirkungen sind 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.

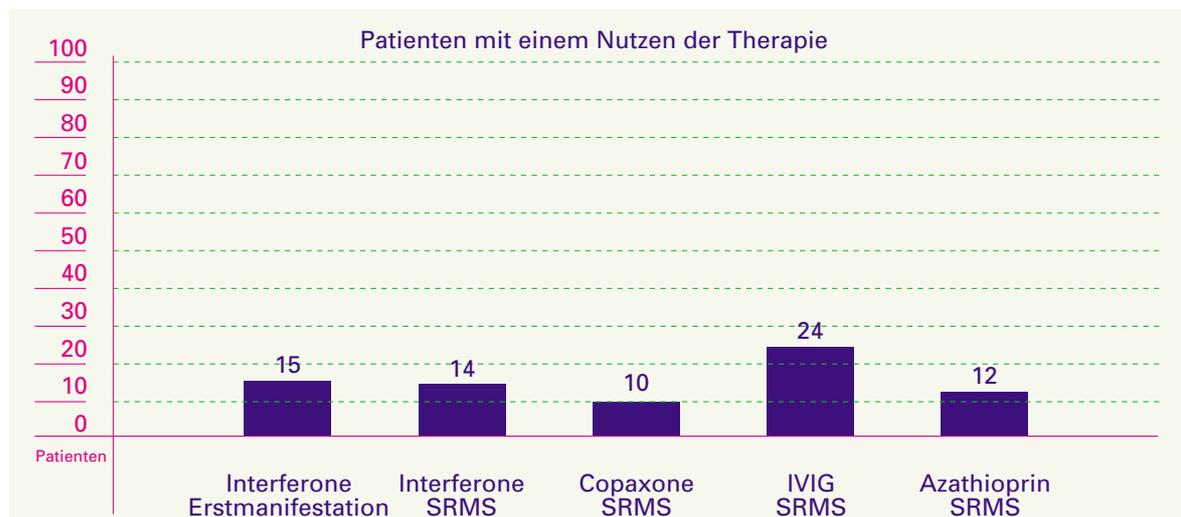


Abb. 6: Effekte der Therapien auf das Verhindern von Schüben bei Erstmanifestation und SRMS (Anzahl der Patienten von 100, die einen Nutzen von der Therapie haben)

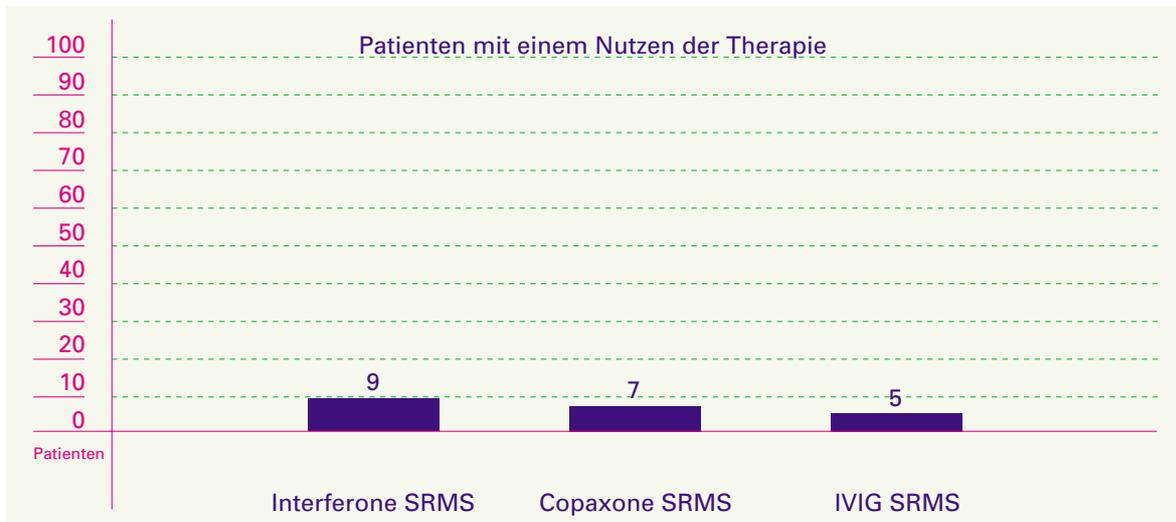


Abb. 7: Effekte der Therapien auf das Verhindern einer Beeinträchtigungszunahme bei SRMS (Anzahl der Patienten von 100, die einen Nutzen von der Therapie haben)

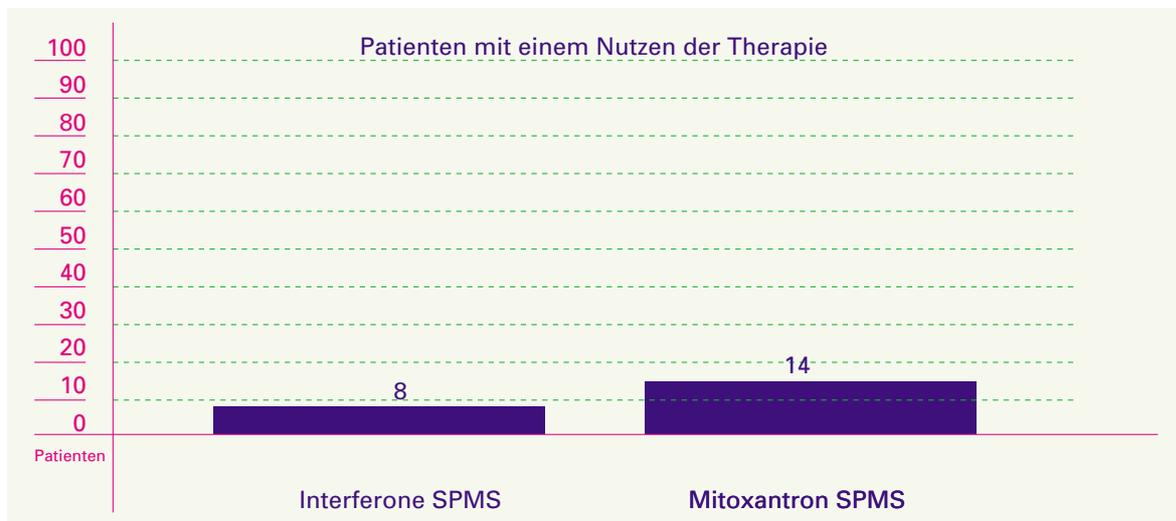


Abb. 8: Effekte der Therapien auf das Verhindern einer Beeinträchtigungszunahme bei SPMS (Anzahl der Patienten von 100, die einen Nutzen von der Therapie haben)

Zur Therapie der Erstmanifestation ist nur Avonex® zugelassen. Aber auch für Rebif® ist das Hinauszögern eines zweiten Schubes nachgewiesen. Ob die Frühtherapie grundsätzlich den Verlauf der MS verändert, ist offen.

7. THERAPIE DER ERSTMANIFESTATION

● Interferone bei Erstmanifestation

Zwei Studien (CHAMPS = Controlled High-risk subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study²⁵; ETOMS = Effect of early interferon Treatment On conversion to definite Multiple Sclerosis: a randomised study²⁶) untersuchten die Frage, ob eine ganz frühe Interferontherapie bereits nach dem ersten Schub die Entwicklung einer MS verzögern kann. Insgesamt wurden 691 Patienten mit Rebif® oder Avonex® behandelt. Endpunkt (*Glossar*) war dabei das Hinausschieben eines zweiten Schubes.

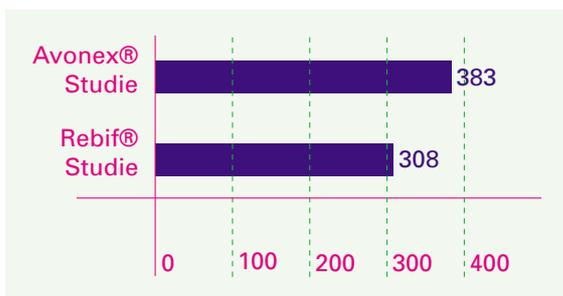


Abb. 9 Patientenzahlen der Studie zur Erstmanifestation

Alte und neue Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose

Nach den Richtlinien zur Diagnosestellung bei MS war bislang die Erkrankung erst mit einem zweiten Schub gesichert (sogenannte Poser-Kriterien²⁷). 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, so konnte bislang auch bei typischen Kernspin- und Nervenwasseränderungen deshalb nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Seit 2001 gibt es nun neue Diagnosekriterien (McDonald-Kriterien²⁸). Dabei muss neben typischen Beschwerden ein charakteristisches Muster der Befunde im ersten Kernspin erfüllt sein. Die Diagnose kann erst gestellt werden, wenn sich dieses Muster in einem zweiten Kernspin nach 3 Monaten bestätigt. Zusätzlich muss das zweite Kernspinbild neue Entzündungsherde zeigen. Damit kann die MS-Diagnose jetzt 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 beiden 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 waren zu Beginn der Studie stärker beeinträchtigt und 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, so ergeben sich folgende Wirkungen:

● Wirkungen

Zur Therapie der Erstmanifestation ist nur Avonex® zugelassen. Aber auch für Rebif® ist ein Hinauszögern eines zweiten Schubes nachgewiesen. Ob die Frühtherapie grundsätzlich den Verlauf der MS verändert, ist offen.

Anzahl der Patienten mit einem zweiten Schub innerhalb von zwei Jahren

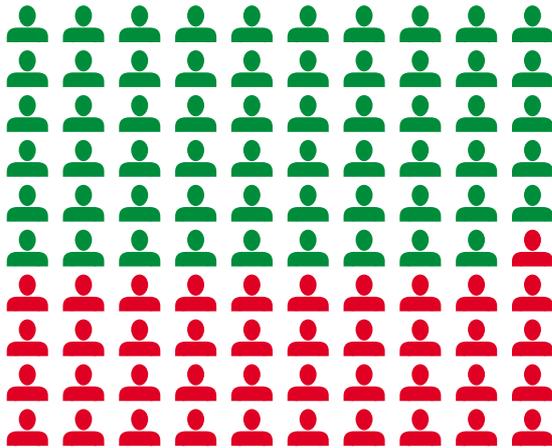
Die Beantwortung der Frage, ob ein zweiter Schub verhindert werden kann hat bei der Erstmanifestation eine besondere Bedeutung, weil nach der „alten Definition“ (s.o.) mit dem Auftreten des zweiten Schubes die Diagnose der MS als gesichert gilt.

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 vergleichend der Placebo-Gruppe gegenübergestellt. In einer dritten Grafik werden dann die Ergebnisse beider Gruppen zusammengefasst, um die tatsächliche Wirkung durch die Therapie zu zeigen.

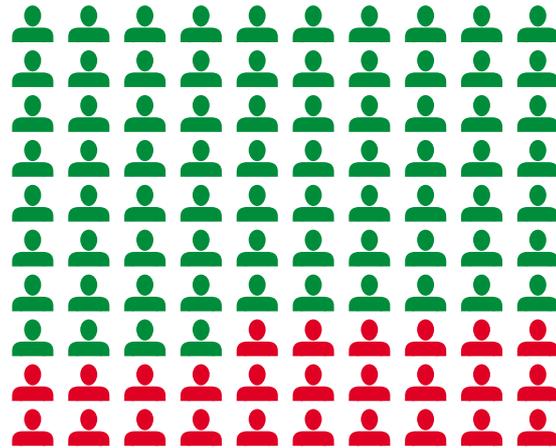
Der Effekt zeigt sich, wenn man die Anzahl von Patienten mit einem zweiten Schub in der Interferongruppe von denen in der Placebogruppe abzieht. In diesem Falle (siehe unten) sind es also $41 - 26 = 15$ von 100 Patienten, die von der Therapie profitieren.

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

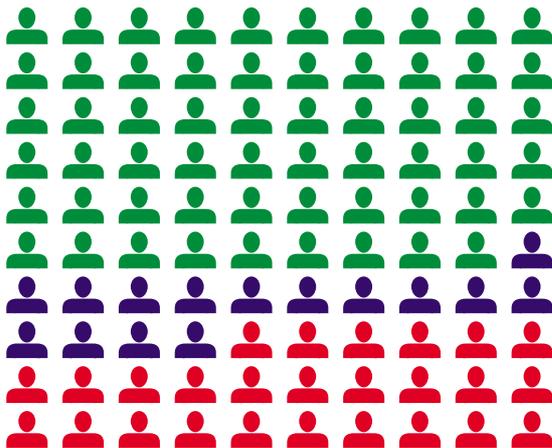
 Patienten ohne zweiten Schub
 Patienten mit zweitem Schub



Placebo: 41  von 100 Patienten entwickelten einen zweiten Schub in zwei Jahren.



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



15 von 100 Patienten () profitieren von der Therapie,

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

 **Wirksamkeit auf die Zunahme der Beeinträchtigung in zwei Jahren**
 Nur in der sogenannten Rebif®-Studie wurde die Beeinträchtigung mittels EDSS (Glossar) gemessen. 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 beiden Studien keine Informationen.

Im Kernspin feststellbare Wirkung

Die Anzahl von „Kontrastmittel-speichernden Herden“ (Glossar) im Kernspinbild war bei Interferonbehandelten Patienten geringer als in

der Placebogruppe. Dies galt auch für die Anzahl neuer Herde im T2-gewichteten Kernspinbild (Glossar). Schließlich zeigte sich, dass die Größenzunahme der Herde bei den Patienten, die Interferon erhielten, deutlich geringer war, als bei denen in der Placebogruppe.

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. Fasst man diese Ergebnisse zusammen, lässt sich der zweite Schub mit Interferon um durchschnittlich elf Monate im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten hinauszögern.

● Nebenwirkungen

48 von 100 Patienten unter einer Rebif®-Therapie haben therapiebedingte Einstichreaktionen. 39 von 100 Patienten haben therapiebedingte grippeähnliche Nebenwirkungen. In der Avonex®-Studie gab es eine erhöhte Rate von Depressionen bei den Interferon-behandelten Patienten.

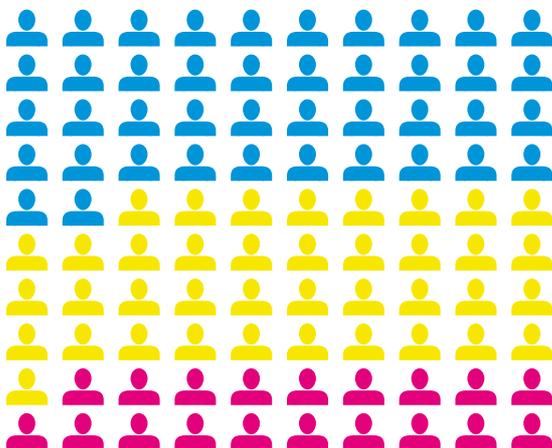
In den Studien wird lediglich berichtet, ob Nebenwirkungen auftraten, jedoch selten, wie diese sich über die Dauer der Studie verhielten. Die Schwere der Nebenwirkungen, wurde in den meisten Studien nicht angegeben, obwohl es internationale Standards gibt (*Glossar*). Die Nebenwirkungen ähnelten denjenigen, die bei der Interferontherapie der schubförmigen MS zu verzeichnen waren, siehe deshalb auch Kap. 8.

Reaktion an der Einstichstelle

Bei der Therapie mit Rebif® 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®-Studie hatten 60 von 100 Rebif®-Behandelten und 12 von 100 Plazebo-Behandelten solche Nebenwirkungen. 48% der Reaktionen sind somit durch das Rebif® verursacht.

Grippeähnliche Symptome

Bei den mit Avonex® oder Rebif® 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

39 von 100 Patienten (●) haben therapiebedingte grippeähnliche Nebenwirkungen. 61 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.

Schwere Nebenwirkungen

In der Rebif®-Studie werden 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.

Andere Nebenwirkungen

Über andere Nebenwirkungen wird in den Veröffentlichungen nicht berichtet.

● Schwächen der Interferonstudien der Erstmanifestation

Der Haupt-Endpunkt der beiden vorliegenden Studien war die Verlängerung des zeitlichen Intervalls bis zum Auftreten eines zweiten Schubes. 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.

● Wieviele Patienten müssen mit einem der Interferone behandelt werden, damit ein Behandler einen Nutzen davon hat?

Für die Erstmanifestation der MS gilt, dass sieben Patienten behandelt werden müssen, damit ein Patient einen Nutzen von der Therapie hat, also innerhalb von zwei Jahren keinen zweiten Schub erleidet. Anders gesagt: 6 von 7 Patienten werden behandelt, ohne einen Nutzen durch die Therapie zu haben.

Bedeutung des ersten Kernspins für den MS-Verlauf

Der Befund im ersten Kernspin ist bislang der am besten untersuchte und auch der solideste Anzeiger für den weiteren Verlauf einer MS.¹⁵ 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 einzige Zeitpunkt, bei dem der Befund des Kernspins eine prognostische Bedeutung hat, ist die Erstmanifestation. Hierzu liegt eine große Verlaufsstudie über 14 Jahre vor¹⁵:

- Dreiviertel der Patienten, die zu Beginn mehr als zehn Herde im Kernspinbild hatten, haben nach 14 Jahren eine gewisse Beeinträchtigung (deutliche Einschränkung der Gehstrecke).
- Bei einem Drittel aller Patienten ist nach zehn Jahren eine deutliche Begrenzung der Gehstrecke zu erwarten.
- Auch bei einem ersten Kernspin ohne Nachweis von Veränderungen entwickelten 4 von 21 Patienten im Laufe von 14 Jahren Nachbeobachtung eine sichere MS.
- Bei 1-3 Entzündungsherden entwickelten 16 von 18 Patienten eine sichere MS

Damit wird deutlich, dass die Anzahl von Herden im Kernspin eine Bedeutung für die Entwicklung eines zweiten Schubes und damit einer sicheren MS hat. 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 Avonex®- und der Rebif®-Studie unabhängig von der Anzahl der Entzündungsherde.
- In der Avonex®-Studie war der Nachweis von Kontrastmittelanreicherungen, die auch nach Kortisontherapie blieben, mit einem erhöhten Risiko verbunden, einen zweiten Schub zu erleiden.²⁹
- In der Rebif®-Studie hatten 47% der Patienten mit 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.³⁰

● Welches Interferon hilft besser bei der Frühtherapie?

Es gibt keinen direkten Vergleich der Frühtherapeutika Avonex® und Rebif®. Gegenwärtig ist nur Avonex zur frühzeitigen Therapie zugelassen.

Vergleicht man beide Studien, scheint der Therapieeffekt unter Avonex® größer zu sein. Nach 2 Jahren Therapie hatten unter Avonex® 6 von 100 Patienten zusätzlich keinen zweiten Schub (17 von 100 unter Avonex® schubfrei und 11 von 100 unter Rebif®). Der Unterschied ist möglicherweise auf die unterschiedlichen Studienmethoden und Teilnehmer der beiden Studien zurückzuführen. So zeigten die Patienten in der Rebif®-Studie bei Studienbeginn eine deutlich höhere Krankheitsaktivität.

Da andererseits Rebif® in einer niedrigen Dosierung gegeben wurde, kam möglicherweise nicht die volle Wirksamkeit von Rebif® zum Tragen. Rebif® ist zur Gabe bei schubförmiger MS dreimal wöchentlich zugelassen. Nach Erstmanifestation der MS gibt es prinzipiell die Möglichkeit, Rebif®, einmal wöchentlich zu nehmen. 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 und die selteneren Depressionen unter Rebif® berücksichtigt werden.

❓ Häufige Fragen zur Frühtherapie

Wer sollte früh behandelt werden?

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

- In der Rebif®-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 Avonex®-Studie war ein jüngeres Lebensalter ein Hinweis auf einen ungünstigeren

Verlauf. Dieser Befund steht im Widerspruch zu älteren Untersuchungen.

- Frühzeitige Lähmungen sind das einzige Symptom, das sich in mehreren Studien zum sogenannten natürlichen Verlauf (keine Behandlung) als ungünstiges Zeichen erwiesen hatte.¹¹

Im deutschsprachigen Raum besteht Einigkeit, vorerst nur Patienten frühzeitig zu behandeln, die mehr als sechs Entzündungsherde oder andere prognostisch ungünstige Faktoren zeigen.¹ 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.³¹ herangezogen. Hier zeigte sich allerdings eine Zahl von neun 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.

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.^{32,33} Nach einigen Jahren Therapie entstehen bei einigen Patienten Verhärtungen im Unterhautfettgewebe. Der Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen ist unterschiedlich.

Welche Bedeutung haben die sogenannten 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 S. 41

Was kann zur Verhinderung und Behandlung von Nebenwirkungen unternommen werden?

Siehe S. 42

Wie wirken Interferone in Kombination mit anderen Medikamenten?

Siehe S. 42

Wie erfolgt die Durchführung der Therapie?

Siehe S. 42

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 9 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. In besonderen Fällen kann darüber hinaus Azathioprin oder auch Mitoxantron verabreicht werden.

8. THERAPIE DER SCHUBFÖRMIGEN MS (SRMS)

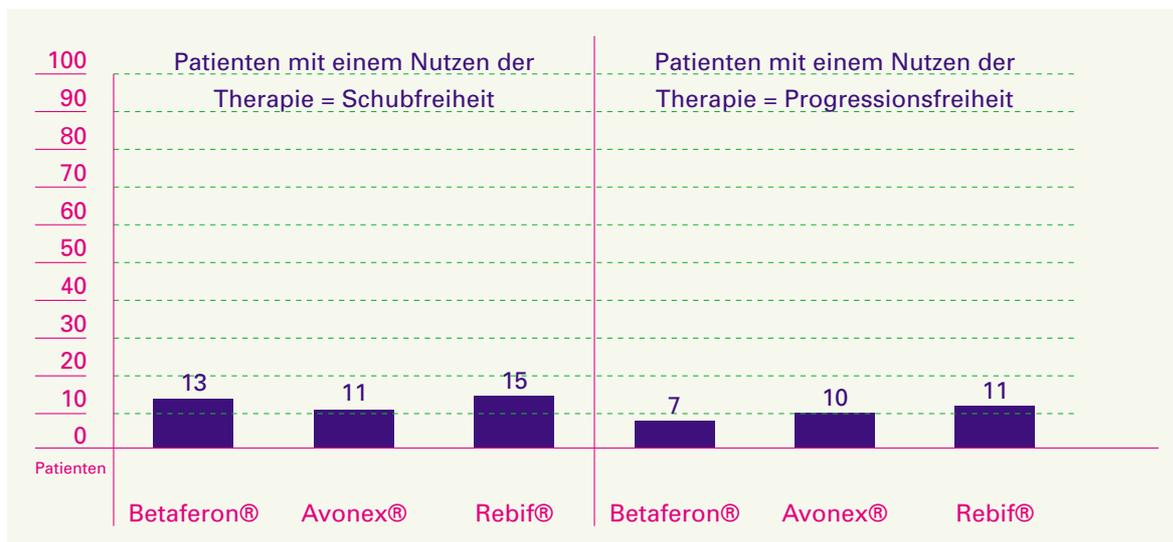


Abb. 10: Vergleich der Wirksamkeit der Interferone bei SRMS auf Schubfreiheit (Links) und Progressionsfreiheit (Rechts). Dargestellt ist die Anzahl von 100 Patienten, die einen Nutzen von der Therapie haben.

● 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.²⁰

Von 208 Studien wurden nach strengen Kriterien sieben ausgewählt, die auswertbare Daten lieferten.^{19,34-39} Untersucht wurden nur Studien, die Interferone (also auch Interferon-Alpha siehe S.22) mit Placebo 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,^{19,35,37} da es nur bei diesen auswertbare Daten für die vorher festgelegten Endpunkte (*Glossar*) der Metaanalyse gab. Nur die Avonex®-Studie¹⁹ untersuchte an erster Stelle die Zunahme der Beeinträchtigungen. 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.

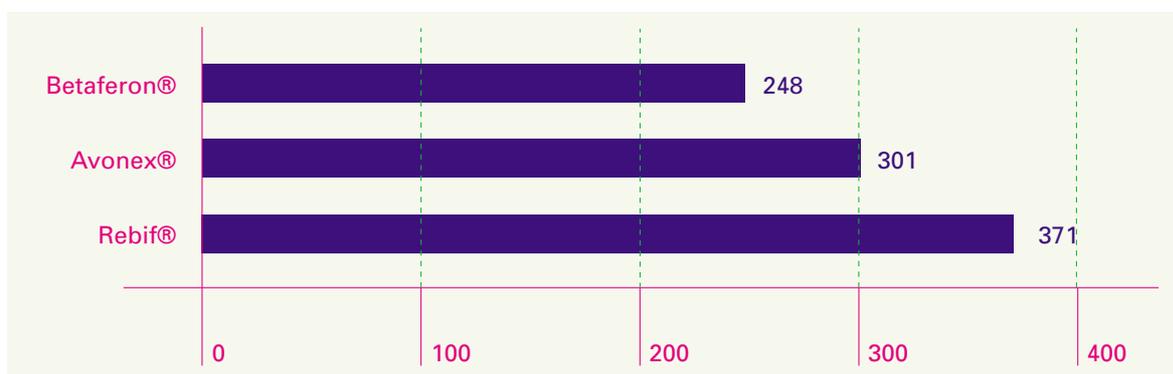


Abb. 11: Patientenzahlen der Interferon-Studien zur SRMS

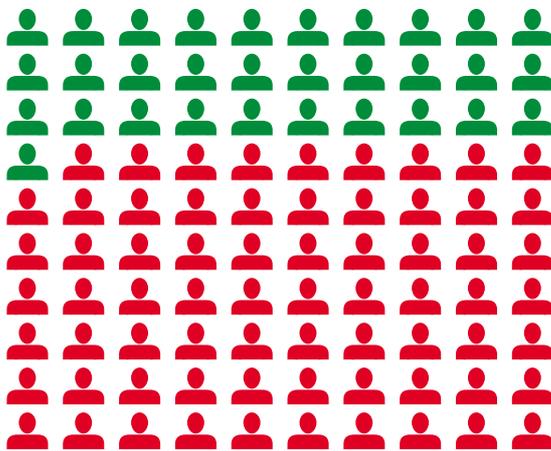
Wirkungen

Interferone haben einen mäßigen Effekt auf die Anzahl von Schüben und einen geringen Effekt auf die Zunahme der Beeinträchtigungen 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.

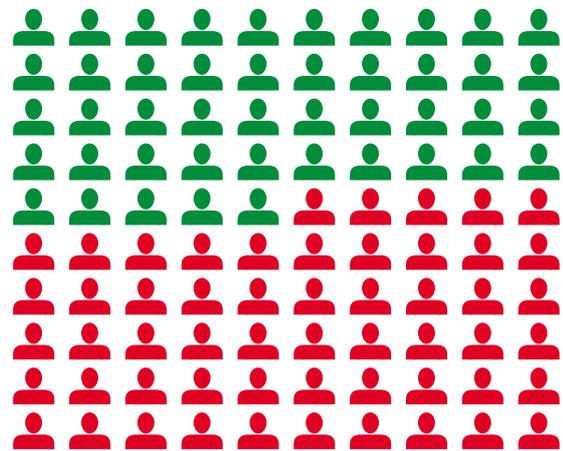
Anzahl der Patienten mit Schüben innerhalb von zwei Jahren

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 S. 6ff).

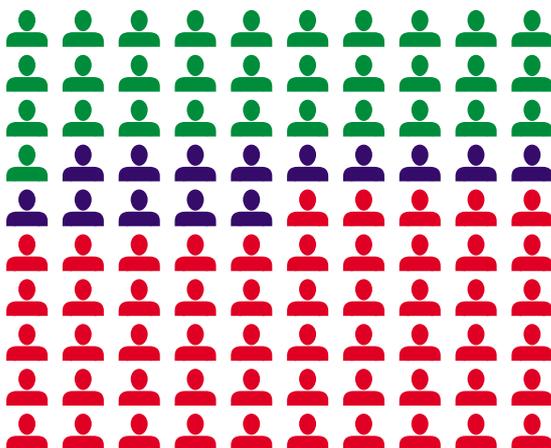
-  Patienten ohne zweiten Schub
-  Patienten mit zweitem Schub



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



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



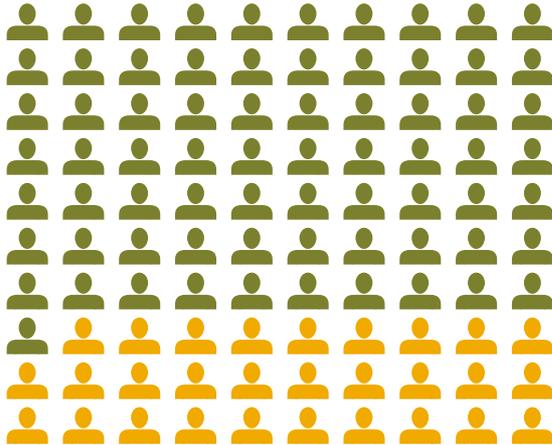
14 von 100 Patienten () profitieren von der Therapie,
86 von 100 Patienten ( + ) haben keinen Nutzen von der Therapie

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

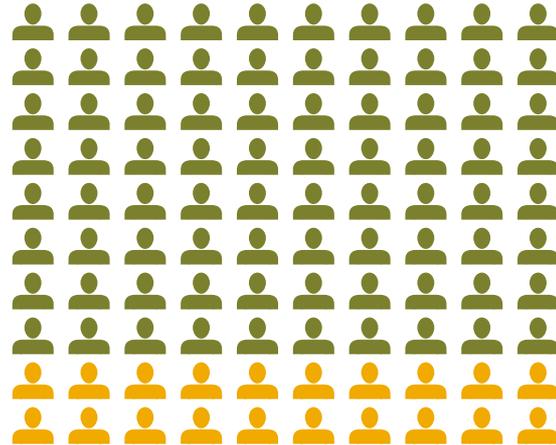
Wirksamkeit auf die Zunahme der Beeinträchtigung in zwei Jahren

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

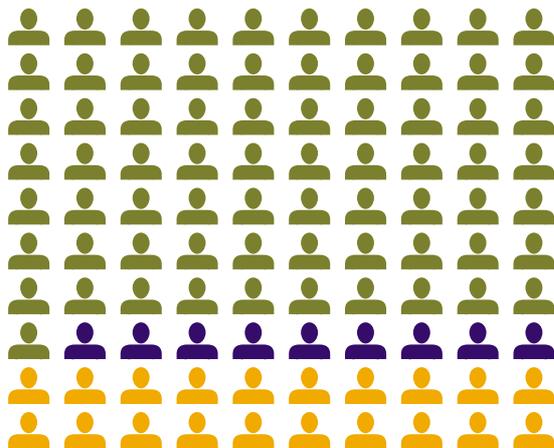
-  Patienten mit stabiler oder reduzierter Beeinträchtigung
-  Patienten, bei denen die Beeinträchtigung zunimmt



Plazebo: 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 die Anzahl von Schüben reduziert. 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.^{35,37} Hier zeigte sich ein deutlicher positiver Effekt der Interferontherapie auf die Gesamtveränderungen an Entzündungsstellen in so genannten T2-gewichteten Aufnahmen (*Glossar*). In einer anderen Studie konnte dieser Effekt nach zwei Jahren nicht nachgewiesen werden.¹⁹ In zwei Studien^{19,38} wurde über Kontrastmittelspeichungen (*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 % (20 von 100 behandelten) Patienten therapiebedingt grippeähnliche Nebenwirkungen zumindest in der Anfangsphase der Therapie.

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*).

Reaktion an der Einstichstelle

Bei der Therapie mit Interferon können Einstichreaktionen auftreten, die aus Rötungen bestehen, wobei die Rötung wochenlang anhalten kann. 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% (Betaferon® bei zwei Jahren Therapie) bzw. 4-7% (Rebif® bei vier Jahren Therapie) der Patienten berichtet. Diese heilen auch wieder ab, bilden dann aber Narben. Allerdings

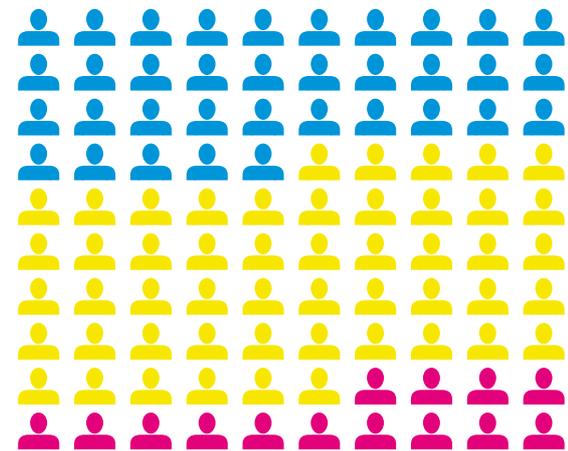
erscheint die Häufigkeit deutlich geringer, wenn die Nekrosen auf die Zahl der Injektionen bezogen dargestellt werden. So würden im Beispiel Rebif® 100 Patienten in vier Jahren 624 Spritzen bekommen (drei pro Woche = 156 pro Jahr und Patient, über vier Jahre = 624). Wenn bei 4 Patienten eine Nekrose auftritt, sind das vier von 624 Spritzen mit einer Nekrose, also eine Nekrose bei 156 Injektionen. Dies bedeutet aber andererseits, dass durchschnittlich vier von 100 Behandelten innerhalb von zwei Jahren einmal diese Nebenwirkungen erleiden.

Durch eine Verwendung von Injektionshilfen kann das Auftreten von Hautreaktionen möglicherweise reduziert werden. Bei langdauernder 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 Plazebo behandelten Patienten entstehen. Diese Einstichreaktionen sind keine direkte Nebenwirkung des Interferons. Sie sind 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 Grippe-symptome. Aber auch 20% der Placebo-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 Langzeitstudie³³ zeigte, dass nach 4 Jahren 5-7 % der behandelten Patienten noch grippeähnliche Symptome hatten, bei weiteren 15-20% traten diese sogar neu erst im fünften Jahr der Behandlung auf (siehe Abb. 12).

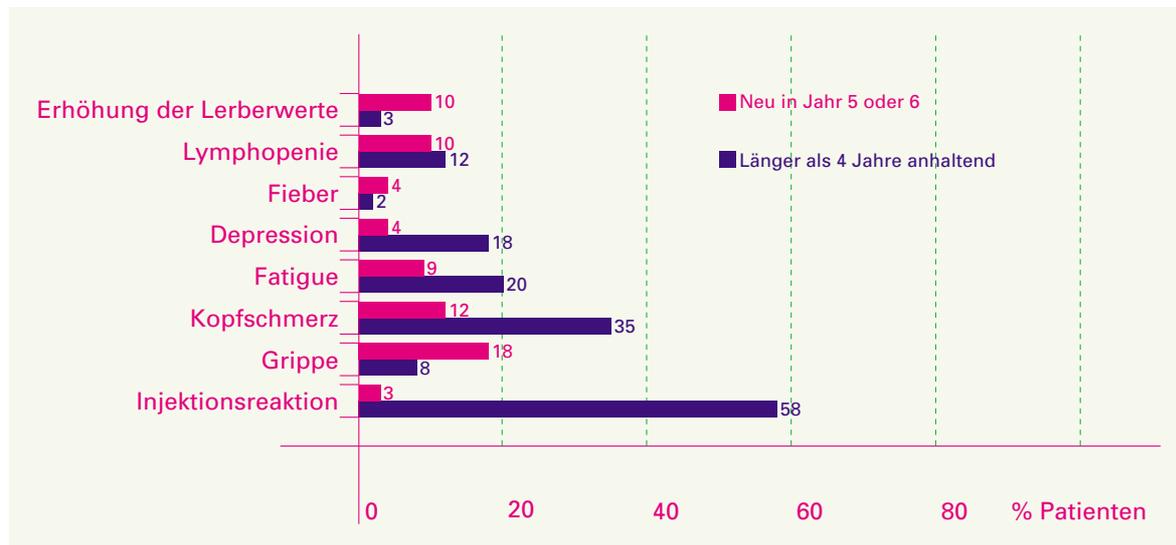


Abb. 12: Entwicklung von Nebenwirkung bis zu 6 Jahren Therapie in der Rebif®-Studie (Daten für die 44µg Dosierung bei 153 Patienten)

Verminderung der weißen Blutzellen (Leukozyten)

Diese Nebenwirkung trat in der Interferontherapie bei 6 von 100 Patienten, unter der Behandlung mit Placebo 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 unter 3.000/mcl fallen (Normalbereich: 3.800-10.500/mcl). Nur selten können Verminderungen der Blutplättchen (*Glossar*) auftreten. Bislang sind aber 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 Placebo 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 Übersicht⁴⁰ wurden zu diesem Thema Daten von 2819 Patienten unter Interferon-β 1A ausgewertet. Innerhalb von 2 Jahren entwickelten 67% der Patienten im Blut nachweisbare Leberwerterhöhungen, ohne jedoch dahingehende Beschwerden zu haben. Die Laborwerte normalisierten sich - zum Teil nach vorübergehender Dosisreduktion - auch wieder. Nur bei 4 von 1.000 Patienten wurde die Therapie aufgrund der Leberwerterhöhungen abgebrochen. In einer weiteren

Übersicht über 835 Patienten⁴¹ 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 dick sind oder andere Medikamente genommen werden, die die Leberfunktion beanspruchen.

Empfehlungen von Experten gehen dahin, bei Erhöhungen um mehr als das 20-fache des Normalwertes die Therapie vorübergehend auszusetzen. Bislang wurde nur in Einzelfällen von Leberschädigungen unter Beta-Interferon berichtet.⁴⁰

Schwere Nebenwirkungen in Einzelfällen

In der Fachliteratur sind Einzelfälle beschrieben, bei denen ein Zusammenhang folgender Symptome mit der Interferongabe für wahrscheinlich gehalten wird: 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 Leberentzündung und Muskelschädigung.

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 Placebogruppen aufgetreten.

● Wie viele Patienten müssen behandelt werden, damit ein Behandler 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 11 Patienten über 2 Jahre behandelt werden, 10 davon also umsonst. Anders gesagt: 10 von 11 Patienten werden behandelt, ohne einen Nutzen durch die Therapie zu haben.

● Schwächen der Interferonstudien bei SRMS

Die Schwächen von MS-Studien sind in Kapitel 5, S.18ff 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 schubförmiger MS?

Bislang liegen nur 2 direkte Vergleichsstudien vor, die aber beide methodische Mängel hatten. 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 sich selbst 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.^{42,43} Diese Vergleichsstudien geben Hinweise darauf, dass sowohl Betaferon® als auch Rebif® einen geringfügig größeren Effekt auf Schubrate, Aufhalten der Beeinträchtigung und Kernspinveränderungen hatten als Avonex®. Beide Studien hatten aber einige schwerwiegende methodische Mängel, so dass diese Ergebnisse nur unter Vorbehalt zu betrachten sind.

Zusammenfassend gibt es Hinweise auf einen größeren Effekt der höher dosierten Interferone. Ob diese Effekte allerdings die häufigeren Nebenwirkungen^{19,32} und auch die höheren Kosten rechtfertigen, muss offen bleiben. (Zur Übersicht vergleiche auch Tab. 3 S. 47).

? Häufige Fragen zur Interferontherapie bei schubförmiger MS

Welche Bedeutung haben die sogenannten neutralisierenden Antikörper?

Interferone rufen im Körper die Bildung von Antikörpern hervor, da sie nicht genau dem körpereigenen Interferon entsprechen. Diese Antikörper können möglicherweise die Wirkung des Interferons abschwächen oder ganz verhindern. Die Antikörper entstehen meistens innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapiebeginn.⁴⁴ Je nach Art des Interferons, Untersuchungstechnik und Studie ist das Auftreten von Antikörpern sehr unterschiedlich häufig, wie in der Tabelle dargestellt ist (daher die unterschiedlichen Prozentangaben).

Sicher 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 einer großen Studie⁴⁵ mit 541 Patienten hatten Patienten mit Antikörpern 50% mehr Schübe als Patienten ohne. Antikörper können sich aber auch ohne weiteres Zutun wieder zurückbilden. Nach einem Expertenkonsens⁴⁶ wird heute davon ausgegangen, dass anhaltend hohe Antikörperkonzentrationen den Therapieeffekt vermindern. Die Bestimmung der Antikörper im Blut kann deshalb angezeigt sein, wenn die Interferontherapie scheinbar nur unzureichend wirkt. Einige Experten empfehlen generell eine Antikörperbestimmung nach einem Jahr Therapie.⁴⁷ Die Untersuchung sollte dann über MS-Ambulanzen durchgeführt werden.

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

Tabelle 2: Antikörperbildung aus den kontrollierten Studien⁴⁸

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.⁴⁹ 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. Dieses kann dann einen Krampfanfall auslösen. 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.

Machen Interferone depressiv?

Bei 35-55% der MS-Patienten treten irgendwann depressive Verstimmungen auf.⁵⁰ In der ersten großen Interferonstudie³⁵ 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 Metaanalyse der sieben oben genannten MS-Studien war jedoch kein depressionsfördernder Effekt nachzuweisen. Zwei kleinere Untersuchungen^{50,51} 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.^{50,51}

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

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. 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 wieder vermehrt grippeähnliche Nebenwirkungen. Dies wird auf das neue Lösungsmittel zurückgeführt. Deshalb ist Avonex® auch wieder als Präparat zum Anmischen von der Firma zur Verfügung gestellt worden.

Vor Beginn der Therapie sollte ein Blutbild (*Glossar*) abgenommen und Leberfunktions-tests (*Glossar*) durchgeführt werden. Kontrollen von Blutbild und Leberwerten (*Glossar*) 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.¹⁰ 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 Laborkontrollen durchgeführt werden, um einen eventuell erhöhten Wirkstoffgehalt im Blut 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.

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 keine systematischen Untersuchungen, die Patienten nach Absetzen von Interferonen verfolgt haben. 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 ein Medikament gewechselt werden soll.

Copaxone® bei SRMS

Eine erste Vorstudie mit 50 Patienten zur Therapie mit Copaxone® wurde 1987 veröffentlicht.⁵² Es folgte 1995 eine große Studie mit 250 Patienten.⁵³ Schließlich wurde im Jahr 2000 eine Studie durchgeführt, die ihr Hauptaugenmerk auf mögliche in der Kernspintomografie nachweisbare Wirkungen von Copaxone® richtete.⁵⁴ Diese Studie lief nur über 9 Monate, insofern werden die Daten in der folgenden Übersicht nicht berücksichtigt.

Die unten aufgeführten Ergebnisse beruhen damit auf Daten von insgesamt 300 behandelten Patienten.^{52,53} Diese wurden kürzlich auch in einem Cochrane Review (*Glossar*) analysiert.⁵⁵ Hauptendpunkt der Studien war die jährliche Schubrate.

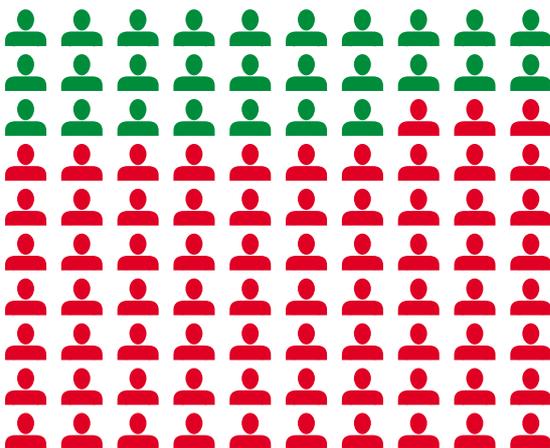
Wirkungen

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

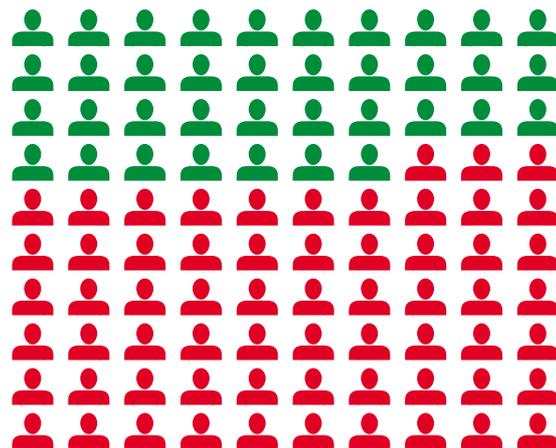
In den folgenden Grafiken wird die Anzahl schubfreier Patienten und die Anzahl der Patienten dargestellt, bei denen die Beeinträchtigung **nicht** zunimmt. Bei dieser Betrachtung liefern die Studienergebnisse keinen statistisch sicheren Wirksamkeitsnachweis. Zur Veranschaulichung sind die Ergebnisse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

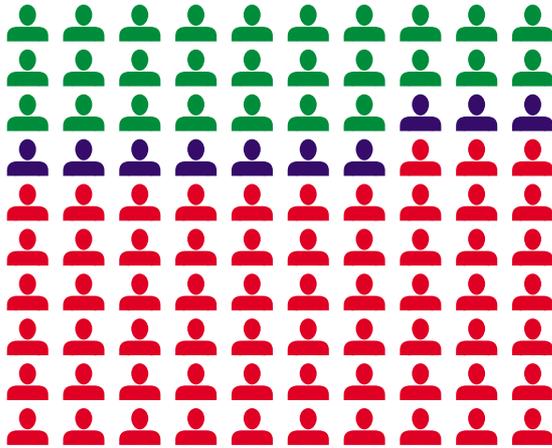
-  Patienten ohne Schübe
-  Patienten mit einem oder mehreren Schüben



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



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

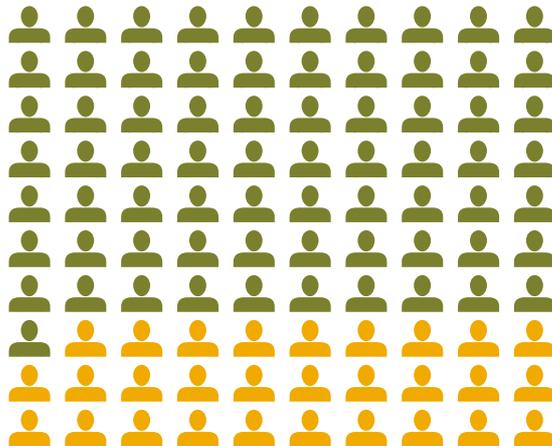


10 von 100 Patienten () profitieren von der Therapie,
 90 von 100 Patienten ( + ) haben keinen Nutzen von der Therapie

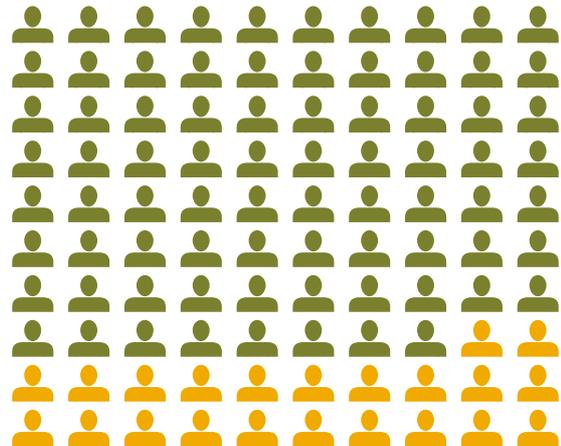
Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl schubfreier Patienten in der Copaxone®-Gruppe von der in der Placebogruppe abzieht. In diesem Falle sind es also $37 - 27 = 10$ von 100 Patienten, die von der Therapie profitieren.

Wirkung auf die Zunahme der Beeinträchtigungen in 2 Jahren Therapie

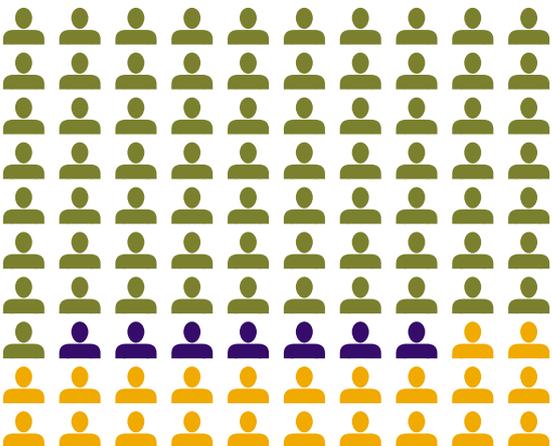
 Patienten mit stabiler oder verringerter Beeinträchtigung
 Patienten, bei denen die Beeinträchtigung zunimmt



Placebo: 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 ohne Beeinträchtigungszunahme in der Copaxone®-Gruppe von der in der Placebogruppe 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 Placebogruppe signifikant geringer (177 gegenüber 272). Das gilt auch für die jährliche Schubrate (1,19 Schübe pro Jahr gegenüber 1,68 mit Placebo).⁵³ 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 Placebogruppe). In der Johnson-Studie fanden sich in der Therapiegruppe mehr Verbesserungen der Beeinträchtigung als in der Placebogruppe (25% Verbesserungen gegenüber 15%).

Bei Patienten mit geringer Beeinträchtigung (EDSS 2-4) wurde die Schubrate am deutlichsten gesenkt (von 1,44 auf 0,96), bei Patienten mit größerer Beeinträchtigung 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 bei beiden Studien bei 0,26 EDSS-Punkten in einem unteren Bereich der Skala. Dabei veränderte sich auch die Placebogruppe 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*).⁵⁴ Die Studie zeigte nach 9 Monaten einen Rückgang der kontrastmittel-speichernden Entzündungsherde (*Glossar*). Auch die Anzahl neuer Entzündungsherde im sogenannten T2-gewichteten Kernspinbild (*Glossar*) war unter Copaxone® geringer als unter Placebo, ebenso wie die Gesamtgröße der Entzündungsherde. Es ist jedoch unklar, ob diese Befunde von Bedeutung für die Betroffenen sind (siehe S. 19).

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.⁵⁶ 70% der Patienten die von Beginn an Copaxone® bekommen hatten, 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 Placebo 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 im Verlauf der Studie entwickelten. Ferner wurde die Schwere der Nebenwirkungen in den meisten Studien nicht kommentiert, obwohl es dafür internationale Beurteilungstabellen gibt.

Reaktion 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.

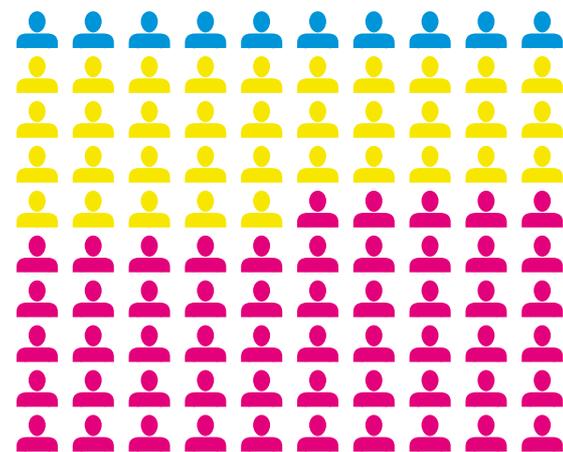
Die Häufigkeit erscheint deutlich geringer, wenn die Reaktionen auf die Zahl der Injektionen bezogen dargestellt werden anstatt auf Patienten. So würden zum Beispiel 100 Patienten in 2 Jahren 73.000 Spritzen bekommen (365 x 100 = 36.500, über 2 Jahre = 73.000). Wenn bei 1 auf 10.000 Spritzen eine Hautreaktion auftritt sind das 7 auf 125 (oder 6%) Patienten, die 2 Jahre Copaxone® nehmen. Das bedeutet also, 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 letztendlich jedoch die gleiche Nebenwirkungsrate. Nach längerer Copaxone®-Therapie können Vernarbungen/Verhärtungen im Unterhautfettgewebe entstehen. Systematische Untersuchungen diesbezüglich fehlen.

Hautreaktionen durch die Spritzengabe können auch bei Patienten entstehen, die mit Placebo behandelt wurden. Diese Einstichreaktionen sind keine direkte Nebenwirkung des Copaxone®. Sie sind eher auf die Subkutan-spritzen (*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

(Systemisches Post-Injektions-Reaktions-Syndrom = SPIRS)

Diese tritt gelegentlich innerhalb von Minuten nach einer Injektion auf. Dabei treten folgende Symptome für 30 Sekunden bis 30 Minuten auf: 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 Placebo behandelten Patienten. Bei der Hälfte der Patienten mit einem SPIRS trat diese 2 bis maximal siebenmal in 2 Jahren Behandlung auf.

Andere Nebenwirkungen

Im Verlauf der Anwendung von Copaxone® kann es zu Lymphknotenschwellungen in 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 Patienten⁵⁷ 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, so genannte 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.
- Darüber hinaus sind Schübe und Beeinträchtigungswerte nicht parallel zum Kernspin untersucht.
- Die zentrale Studie⁵³ konnte keinen statistisch sicheren Effekt auf die Beeinträchtigung zeigen.
- Kernspineffekte bei Copaxone® sind weniger deutlich als bei den Interferonen.

● Wirkt Copaxone® besser als Interferon?

Direkte, doppelblinde Vergleichsstudien fehlen. Bisherige Daten zeigen keine überzeugenden Unterschiede in der Wirksamkeit von Interferonen und Copaxone.

Bislang gibt es nur eine direkte offene Vergleichsstudie, die erhebliche methodische Mängel aufweist.⁵⁸ Den größten Effekt auf die jährliche Schubrate zeigte Copaxone® mit rechnerisch 0,49 Schüben pro Jahr, gegenüber 0,55 bei Betaferon® und 1,02 bei Avonex®. Unter Copaxone® waren 39 von 42 behandelten Patienten schubfrei, unter Betaferon® 34 von 41 und unter Avonex® ebenso 34. Von den 33 mit Placebo behandelten Patienten waren lediglich 15 schubfrei. Hieraus lässt sich mit Vorsicht ableiten, dass Copaxone® bei schubförmiger MS nicht schlechter zu wirken scheint. Vergleicht man die Wirksamkeit von Copaxone® mit der von Interferonen bezogen auf das Auftreten von Schüben und die Zunahme der Beeinträchtigung, so ist die Wirkung von Copaxone® etwas schwächer:

● Wie viele Patienten müssen behandelt werden, damit ein Behandler 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.

Unter Interferon haben 14 von 100 Patienten keinen Schub in 2 Jahren und 9 von 100 haben therapiebedingt keine Verschlechterung, bei Copaxone® sind das 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 aber unwahrscheinlich.

	Avonex®	Betaferon®	Rebif®	Copaxone®
Molekülstruktur (Interferone)	1A	1B	1A	–
Therapieeffekte (bezogen auf 100 Patienten in 2 Jahren Therapie)				
Therapiebedingt schubfreie Patienten	11	13	15 (hohe Dosis)	10
Therapiebedingt ohne Beeinträchtigungszunahme	10	7	11 (hohe Dosis)	7
Praktische Aspekte				
Spritze	Intramuskulär	Subkutan	Subkutan	Subkutan
Gabe/Woche	1 mal	3,5 mal	3 mal	7 mal
Dosis ^o	33 µg	8 Millionen Einheiten	22 oder 44 µg	20 mg
Therapiekosten pro Jahr in Euro	EUR 15.210	EUR 18.804	22µg: EUR 16.813 44µg: EUR 21.556	EUR 14.433
Fertigspritze	Ja	Nein	Ja	Ja
Kühlschranklagerung erforderlich	Evtl.*	Nein	Nein	Ja
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

^o Die Dosierung von Betaferon® kann nicht gut mit den anderen Interferonen verglichen werden, da es eine andere biologische Wirksamkeit hat. Deshalb werden hier Einheiten und nicht Mikrogramm angegeben.

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

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 über 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?

Rötung 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 kaum schädliche Kombinationen bekannt. Allerdings wurde die Frage der Wechselwirkungen bislang wenig erforscht.

Verändert sich die Lebensqualität durch die Therapie mit Copaxone®?

Wie auch 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 auch hier nach mehrjähriger Therapie Verhärtungen im Unterhautfettgewebe.

Welche Bedeutung haben die sogenannten neutralisierenden Antikörper?

Diese Frage ist bislang ungeklärt, ein nachteiliger Effekt ist aber unwahrscheinlich. (ausführlich dazu S. 41).

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, Nadeln, Alkohol tupfer, 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, die Patienten nach Absetzen von Copaxone® verfolgt haben. 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 gewechselt werden soll.

● Azathioprin bei SRMS

In 1991 wurden in einer Übersichtsarbeit⁵⁹ fünf doppelblinde, randomisierte Studien zur Wirksamkeit von Azathioprin zusammengefasst.⁶⁰⁻⁶³ Nur zwei dieser Studien untersuchten ausschließlich Patienten mit schubförmiger MS.^{60,63} Da die Studienteilnehmer der Studie von Mertin⁶⁰ auch mit anderen Medikamenten zusätzlich behandelt wurden, werden hier ausführlich die Daten einer einzigen Studie zur schubförmigen MS mit **nur 59 Patienten**⁶³ vorgestellt. Zur Abschätzung der Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um einen Nutzen bei einem Patienten zu erreichen, werden die Daten der Metaanalyse von Palace und Rothwell⁶⁴ mit hinzugezogen. Dieser Übersicht liegen Daten von 530 Patienten zugrunde. Hier wurden aber nicht nur Patienten mit schubförmiger MS behandelt.

● Wirkungen

Bei schubförmiger MS mit vielen Schüben (mindestens 2 in 2 Jahren) hat Azathioprin vermutlich einen mäßiggradigen Effekt auf eine Reduktion der Anzahl von Schüben 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 nicht beurteilen. Um diesbezüglich zu klareren Aussagen zu kommen, sind größere Studien notwendig.

Hauptpunkte der Studie waren die Schubrate und der mittlere Unterschied im EDSS nach 2 Jahren. 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 59 Patienten auf 2x100 hochgerechnet sind. Bei dieser kleinen Teilnehmerzahl ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass es sich bei der Studie um ein zufällig positives Ergebnis handelt. Deshalb erfolgt hier auch keine grafische Darstellung der Ergebnisse.

Anzahl der Patienten mit Schüben innerhalb von zwei Jahren

Unter Azathioprin hatten 44 von 100 Patienten in zwei Jahren keinen Schub, unter Plazebo hatten 18 von 100 Patienten keinen Schub. Damit profitierten $44 - 18 = 26$ von 100 Patienten von der Therapie. Dieser Effekt war statistisch allerdings nicht signifikant, das heißt, das Ergebnis kann zufällig sein.

Wirksamkeit auf die Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren

Bei 19 von 100 Patienten unter Azathioprin nimmt die Beeinträchtigung in 2 Jahren zu. Unter Plazebo zeigten 32 von 100 Patienten eine Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren. Damit profitierten $32 - 19 = 13$ von 100 Patienten von der Therapie. Wie bei der Anzahl schubfreier Patienten, war auch dieser Effekt statistisch nicht sicher.

● Weitere Wirkungen

Schubrate

Bezogen auf die Studiendauer von zwei Jahren hatten die mit Azathioprin behandelten Patienten rechnerisch 1,04 Schübe pro Jahr, die Patienten der Kontrollgruppe dagegen 1,86 Schübe pro Jahr. Dies war auch der einzige statistisch sichere Befund der Studie. Zur Schubschwere finden sich keine Daten.

Wirkungen auf das Kernspinbild

Studien über mehr als 6 Monate fehlen. Kleinere Untersuchungen konnten einen Effekt auf die Anzahl Kontrastmittel-speichernder Läsionen (*Glossar*) und das Gesamtvolumen der sogenannten T-2 Läsionen (*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 S. 69). 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 soll nur auf die Nebenwirkungen in einer Studie bei MS eingegangen werden.

Akute Nebenwirkungen

Zu Beginn der Therapie treten häufig Übelkeit und Erbrechen sowie allergische Hautreaktionen auf. In der Studie von Goodkin⁶³ brachen insgesamt 6 von 30 Patienten die Therapie ab: 5 wegen eines Hautausschlags mit und ohne Fieber und einer wegen Bauchschmerzen. In der Placebogruppe beendeten drei Personen vorzeitig die Behandlung: eine davon aufgrund eines Fieberschubes.

Generell muss davon ausgegangen werden, dass unter Azathioprin die Infektanfälligkeit erhöht ist.

Veränderungen von Blutwerten

Eine Verminderung der weißen Blutzellen (Leukozyten, *Glossar*) trat bei 7 von 30 Patienten auf. Ein Patient hatte eine Verminderung der Blutplättchen. Eine Erhöhung der Leberwerte (*Glossar*) fand sich bei 5 Patienten. Selten kann es bei Azathioprin zu schweren Leberentzündungen kommen. Ein solches Ereignis wurde in den Studien, die den Einsatz von Azathioprin zur MS-Therapie untersuchen, jedoch nicht berichtet.

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

In der Metaanalyse⁶⁴ haben 119 von 253 mit Azathioprin behandelten Patienten keinen weiteren Schub (= 47%) in zwei Jahren Therapie. In der Kontrollgruppe haben 87 von 277 Patienten keinen weiteren Schub (= 31%). Damit profitieren $47 - 31 = 16$ 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.

● Schwächen der Studien zur Azathioprin-Therapie

Effekt auf das Kernspinbild

Die vorliegenden Studien lassen kaum Aussagen über im Kernspin nachweisbare Effekte der Azathioprintherapie zu. In einer einzigen rückblickenden Studie⁶⁵ 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 Behandlungszeitraumes.

Dauer der Studien

Die Goodkin-Studie wurde über 2 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 Interferon-Studien eignet.

● Wirkt Azathioprin genau so gut wie Interferon?

Direkte Vergleichsuntersuchungen gibt es nicht. 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.⁶⁶ Bei 30 Patienten zeigte sich über ein Jahr eine Verringerung der Schubrate sowohl bei Behandlung mit Azathioprin als auch mit Interferon-beta-1b gegenüber der Nichtbehandlung. Eine Gegenüberstellung der einen Azathioprin-Studie mit 50 Patienten zu den großen Interferonstudien ist nur mit Einschränkung sinnvoll. Eine Metaanalyse⁶⁴ hat eine ähnliche Wirkung auf die Anzahl schubfreier Patienten nachweisen können. Die Gesamtstudien zum Azathioprin sind im Modul SPMS den Interferonen gegenübergestellt.

? Häufige Fragen zur Azathioprintherapie

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, die Patienten nach Absetzen von Azathioprin verfolgt haben. 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?

Bislang gibt es bei MS nur Daten über maximal 10 Jahre Therapie. Bezogen auf diesen Zeitraum ließ sich keine Erhöhung des Krebsrisikos nachweisen (siehe S. 71).

Welchen Einfluss hat eine Azathioprin-Therapie auf die Lebensqualität?

Auf jeden Fall besteht eine 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. Die Lichtempfindlichkeit der Haut nimmt unter Azathioprin zu. Solarien sollten deshalb nicht aufgesucht werden. Sonnenbaden ist nur mit

gutem Lichtschutz möglich. Bei gravierenden Blutbildveränderungen und beim Auftreten schwerer Infektionen kann es notwendig sein, das Medikament abzusetzen.

Wie können Nebenwirkungen verhindert und behandelt werden?

Siehe S. 70

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten?

Gichtmittel (Allopurinol), 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 S. 71

● Immunglobuline bei SRMS

Bereits 1983 erfolgten die ersten Behandlungsversuche von MS mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg). Zwei Doppelblindstudien wurden über zwei Jahre durchgeführt und sind die Grundlage der folgenden Darstellung mit insgesamt 190 behandelten Patienten.^{67,68} Allerdings unterscheiden sich beide Studien in der Dosierung der Immunglobuline: Einmal⁶⁸ wurden 200mg/Kilogramm Körpergewicht monatlich und einmal⁶⁷ 400 mg/Kilogramm Körpergewicht alle 2 Monate gegeben).

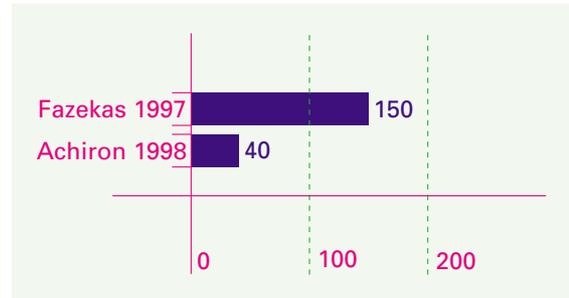


Abb. 13: Patientenzahlen der IVIg-Studien

● Wirkungen

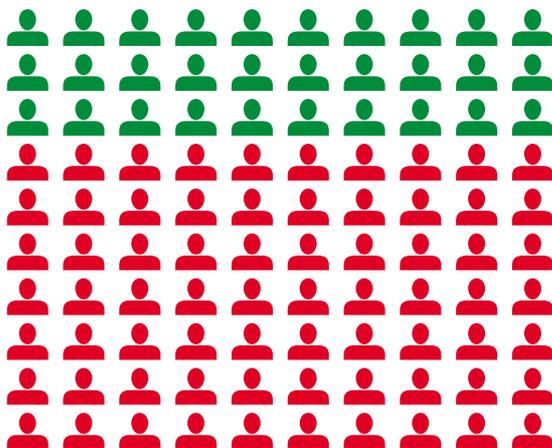
In zwei Studien konnte ein deutlicher Effekt der Immunglobuline auf die Reduktion der Schubrate gezeigt werden: 24 von 100 Patienten hatten therapiebedingt in 2 Jahren keinen Schub. Ein Effekt auf die Beeinträchtigung war jedoch nicht nachzuweisen. Allerdings war die Schubrate in der Placebogruppe ungewöhnlich hoch. Auch die richtige Dosierung ist nicht geklärt. Eine Zulassung für IVIg zur MS-Therapie besteht nicht. Weitere Studien werden zur Zeit durchgeführt.

Hauptpunkte waren in der Achiron-Studie⁶⁷ die jährliche Schubrate und in der Fazekas-Studie⁶⁸ 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.⁶⁹

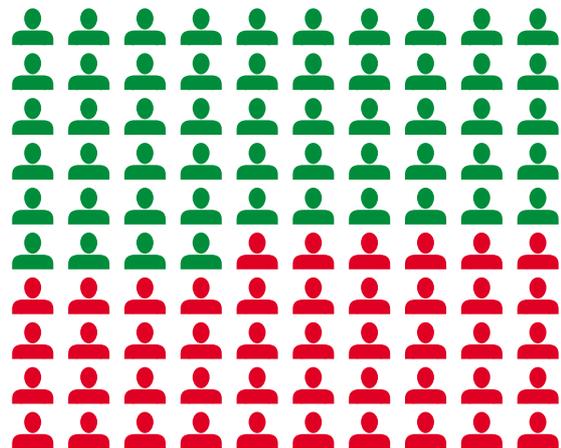
Anzahl der Patienten mit Schüben innerhalb von zwei Jahren

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

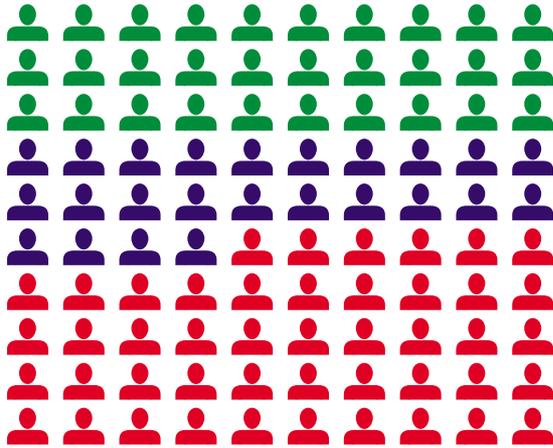
- Patienten ohne Schübe
- Patienten mit einem oder mehreren Schüben



Placebo: 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-Studie⁶⁸ bei 0,52 Schüben pro Jahr pro Patient bei Immunglobulintherapie und bei 1,26 bei Einnahme von Plazebo. In der Achiron-Studie⁶⁷ 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-Studie⁶⁸ 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-Studie⁶⁷ verminderte sich die Beeinträchtigung bei 5 von 20 Patienten unter IVIG und bei 2 Patienten von 20 unter Plazebo. Effektiv kommt 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 sicherer Unterschied ist.

Wirkungen auf das Kernspinbild

Lediglich in der Achiron-Studie wurden Kernspin-Daten 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.⁷⁰ 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.⁷¹

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 fanden sich keine Nebenwirkungen, die gehäuft unter Immunglobulintherapie auftraten. In der Hochdosis-Studie von Sörensen⁷⁰ fanden sich allerdings gehäuft Hautausschläge bei der Immunglobulin-Therapie.

 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 Immunglobulin-A-Mangel, kann es zu schweren allergischen Reaktionen kommen. Weiterhin kann es durch eine Verdickung des Blutes 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 bei der Behandlung mit Immunglobulinen, da diese 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 sogenannten Prionen dar, den Erregern des Rinderwahnsinns und der sogenannten 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 Behandler einen Nutzen hat?

Um einen Schub in 2 Jahren Therapien zu verhindern, müssen 4 Patienten mit IVIG behandelt werden.

● Schwächen der Studien zur Immunglobulin-Therapie

Effekt auf die Zunahme der Beeinträchtigung

Der Unterschied im mittleren 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 Kernspintomogramm (Kernspin)

Insgesamt ist die Datenlage zum Kernspin-Verlauf unter Immunglobulintherapie sehr dürftig. In der Kurzzeitstudie von Sörensen⁷⁰ ließ sich bei sechsmonatiger Hochdosistherapie ein Effekt auf die Anzahl an Kontrastmittel-Speicherungen, bestehende und neue Läsionen nachweisen. Bezogen auf das gesammte 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 ist bis heute keine optimale Dosierung des IVIG dokumentiert worden. 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 Immunglobulin-Therapie

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.⁷² Weitere Untersuchungen konnten jedoch diese Ergebnisse nicht bestätigen.^{73,74} Insofern ist die „reparierende“ Wirkung durch die Immunglobulintherapie als eher gering zu erachten.

Welche Dosis ist die richtige?

In einer Studie über zwölf Monate von Lewanska⁷⁵ wurden die Dosierungen von 200 und 400mg pro Kilogramm Körpergewicht verglichen. Über diese kurze Zeit fand sich kein Unterschied der Wirkung zwischen den Dosierungen. Lediglich in den Kernspinalanalysen fand sich ein geringer Vorteil einer höheren Dosis.

Was passiert, wenn man das Medikament absetzt?

Systematische Untersuchungen zum Absetzen von IVIG gibt es nicht. Dennoch ist eine Zunahme der Krankheitsaktivität nach Absetzen 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 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 auch hier nicht.

Welchen Einfluss hat die Immunglobulin-Therapie auf die Lebensqualität?

Auf jeden Fall besteht eine Einschränkung durch die monatliche Infusionsgabe und den damit verbundenen Arztbesuch. Nebenwirkungen sind eher selten.

Wann dürfen Immunglobuline nicht genommen werden?

Bei einem angeborenen Immunglobulin A-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 Blutes durch die Therapie erkannt werden. Die daraus resultierenden Komplikationen können auch noch Jahre nach der Therapie auftreten.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Sind bisher 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. Die Substanz muss, wenn sie nicht als flüssiges Medikament vorliegt, aufgelöst werden. Die Gabe sollte nicht zu schnell erfolgen, anfangs mit 15 Tropfen/Minute, später mit 50/min. 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 (SR Verlauf). Die Befunde sind jedoch nicht statistisch gesichert.

● Wirkungen und Nebenwirkungen

In den 70er und 80er Jahren wurden 4 Doppelblindstudien (*Glossar*)⁷⁶⁻⁷⁹ zur Therapie mit unterschiedlichen Dosierungen der Linolensäure und insgesamt 299 Patienten durchgeführt. In der Studie von Bates 1989 wurden Fischölkapseln mit 2 anderen ungesättigten Fettsäuren verwandt (s.u.). In den Studien von Bates⁷⁹ und Millar⁷⁷ bei SRMS waren in der Therapiegruppe die Schübe kürzer und leichter. In der Studie von Paty⁷⁸ wurden auch Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf eingeschlossen. Hier zeigte sich kein Effekt.

Diese Studie wurde von Dworkin⁸⁰ zusammenfassend analysiert. Bei insgesamt 181 Patienten fand sich eine um 0,29 EDSS-Punkte geringere Zunahme der Beeinträchtigung bei Linolensäuretherapie während einer zweijährigen Beobachtungszeit. Dieser Effekt war statistisch nicht signifikant. Darüber hinaus gab es in der Placebogruppe 4 schubfreie Patienten mehr. Auch dieses Ergebnis war nicht statistisch sicher. Allerdings waren unter Linolensäure die Schübe schwächer. Wenn man in einer Subgruppenanalyse nur die gering betroffenen Patienten (76 von 181) betrachtet, zeigt sich allerdings ein signifikanter Effekt auf die Beeinträchtigung.

1989 wurde von Bates eine weitere Studie mit einem Abkömmling der Linolensäure durchgeführt,⁷⁶ der auch in Fischölkapseln enthalten ist. Die Patienten erhielten 20 Kapseln mit je 500 mg Fischöl täglich, was 1,7 g Eicosa-pentaensäure und 1,1 g Docosahexaen-säure täglich entspricht. In der Studie wurden über 2 Jahren 312 Patienten mit schubförmiger MS mit einem Schub innerhalb der letzten zwei Jahre untersucht. Hier zeigten 45% unter Linolensäure (66 von 145) eine Beeinträchtigungszunahme und 55% (82 von 147) unter Placebo eine Beeinträchtigungszunahme im EDSS.

Damit profitieren 10 von 100 (55%-45%) Patienten von der Therapie. Das Ergebnis war aber statistisch nicht signifikant, sondern zeigte nur einen Trend (*Glossar*) 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 Bates⁷⁶ moderne Standards. In ihr wurden ausreichend viele Patienten untersucht. Allerdings gab es in dieser Studie keine echte Placebogruppe, da diese Patienten im Gegensatz zur Linolensäuregruppe eine Diätberatung erhielten. Es ist somit gut denkbar, dass der Nutzen der Therapie durch die Wirkung der Diätberatung auf die Ernährungsgewohnheiten in der Placebogruppe verdeckt wurde.

Sogenannte 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 kleinere Studie mit 88 Teilnehmern⁸¹ hat die regelmäßige Verabreichung von hochdosiertem Kortison bei schubförmiger MS untersucht. Die Gabe von Kortison viermal jährlich für jeweils 5 Tage mit 1.000mg/tgl., später zweimal pro Jahr hat das Auftreten von Schüben sowie die Zunahme der Beeinträchtigung aufhalten können. Unter der Therapie hatten 31 (80%) Patienten mit Kortison gegenüber 39 (93%) nicht behandelten Patienten Schübe.

Der mittlere EDSS lag nach durchschnittlich 5 Jahren bei 1,7 in der Therapiegruppe und bei 3,4 in der Kontrollgruppe, in der nur akute Schübe mit Kortison behandelt wurden. Hierbei kam es regelmäßig zu leichten, bei 2 von 43 Teilnehmern der Kortisongruppe auch zu schweren Nebenwirkungen (Osteoporose, Entwicklung einer Nierenentzündung). Als wesentliche Einschränkung der Studie ist zu bedenken, dass es keine Scheinmedikamentgruppe gab. Die beobachteten Effekte könnten damit zumindest teilweise auf die Betreuung und das Wissen der Patienten und der Ärzte bezüglich der Therapiezugehörigkeit zurückzuführen sein.

● Mitoxantron bei SRMS

Mitoxantron scheint insbesondere bei Patienten wirksam, die noch eine Schubaktivität haben. Zwei Studien^{82,83} sind mehrheitlich mit Patienten mit sehr aktiver SRMS durchgeführt worden. Nur die Millefiorni-Studie⁸⁷ behandelte ausschließlich Patienten mit SRMS. Hier zeigte sich bei 51 Patienten, die ein Jahr lang mit monatlichen Gaben von 8mg/m² Mitoxantron behandelt wurden, nach 2 Jahren Beobachtungszeit ein deutlicher Effekt hinsichtlich der Senkung der Schubrate.

Unter Mitox waren 19 von 27 Patienten schubfrei gegenüber 6 von 24 unter Plazebo. 2 von 27 Mitox-Patienten hatten eine Beeinträchtigungszunahme gegenüber 9 von 24 unter Plazebo. Die Kernspinparameter waren nicht eindeutig beeinflusst. Problematisch bei nur einjähriger Therapie-Dauer ist die Gabe hoher Dosen innerhalb eines kurzen Zeitraumes. 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 S. 65ff).

● Cyclophosphamid bei SRMS

Gezielte Studien zur SRMS gibt es nicht. Angesichts der Nebenwirkungen (siehe S. 72) 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- β .⁸⁴ Bislang liegen Daten zu Nebenwirkungen dieses Konzepts vor, die die Verträglichkeit einer solchen Therapie zu zeigen scheinen.

Die Interferon-Therapie hat bei Patienten mit SPMS einen eher geringen Nutzen. Hinsichtlich der Beeinträchtigungszunahme profitieren nur 5 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. Diese waren 2 Studien mit Betaferon®: EUropean-SPMS Study Group (EUSPMS)^{85,86} und die amerikanische SPMS-Studie⁸⁷, eine Studie Rebif®: Secondary-Progressive-Efficacy-Clinical-Trial of Recombinant Interferonβ-1A in MS (SPECTRIMS)⁸⁸ und eine Studie mit Avonex®: International MS Secondary Progressive Avonex® Controlled Trial (IMPACT).⁸⁹

Insgesamt wurden 2.185 Patienten über 2-3 Jahre behandelt. Mittlerweile sind allerdings lediglich die Daten von 3 Studien^{85,88,89} mit insgesamt 1.822 Patienten veröffentlicht. Nur die EUSPMS-Studie konnte einen sicheren Effekt auf die Beeinträchtigung, gemessen mit dem EDSS (siehe Kap. 18), 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: Teilnehmerzahlen der Interferonstudien zur SPMS

● 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 sicher gezeigt werden. Die gemeinsame Analyse der Studiendaten aller beteiligten Patienten zeigt einen Nutzen für 8 von 100 Behandelten.

Aus den drei veröffentlichten Studien mit 1.822 Patienten lassen sich die in den folgenden Grafiken dargestellten Ergebnisse berechnen.

Zur Veranschaulichung sind die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen abgebildet. Dabei

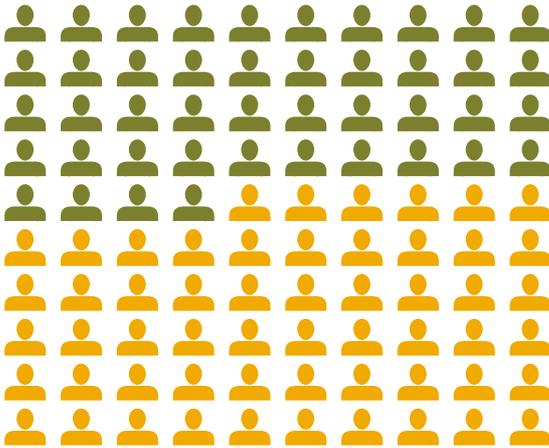
wird der Verlauf der Patientengruppe mit Therapie (Therapiegruppe) neben dem Verlauf der Patientengruppe mit einem Scheinmedikament (Plazebogruppe) gezeigt. In einer dritten Grafik werden dann die Ergebnisse beider Gruppen zusammengeführt, um den effektiven Gewinn durch die Therapie zu zeigen. Dieser 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 $39 - 34 = 5$ von 100 Patienten, die von der Therapie profitieren.

Wirkung auf die Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren Therapie

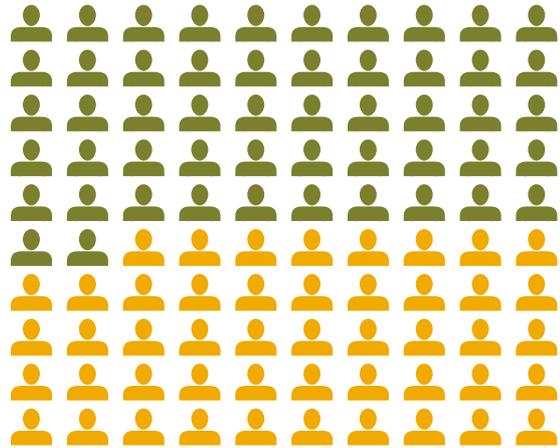
Eine Zunahme der Beeinträchtigung wurde bei allen 3 Studien über den EDSS-Wert definiert, welcher zur Bestätigung 3 Monate später noch immer gleichwertig sein musste. (Zur Darstellungsform in der Grafik siehe S.6 ff)

 stabile Patienten

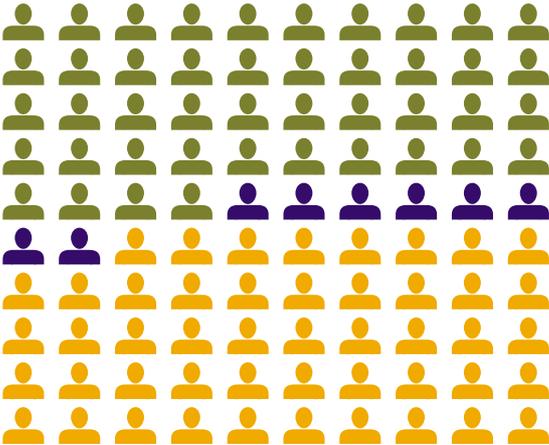
 Patienten, bei denen die Beeinträchtigung zunimmt



Plazebo: Bei 56  von 100 Patienten nimmt die Beeinträchtigung in zwei Jahren zu.



Interferon: Bei 48  von 100 Patienten nimmt die Beeinträchtigung in zwei Jahren zu.



8 von 100 Patienten () profitieren von der Therapie

92 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.⁸⁷ 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. Der Grund dafür könnte darin 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 µg (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 35 Patienten (10%) konnte demnach die Gehfähigkeit durch die Interferontherapie erhalten werden. Für die anderen Studien gibt es solche Daten nicht.

Ergebnisse des sogenannten 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 deutliche Effekte der Therapie auf drei Größen im Kernspinbild: neue/vergrößerte Läsionen, kontrastmittel-speichernde Läsionen und Gesamtläsionslast. 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 Zunahme der Beeinträchtigung 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 S. 38ff).

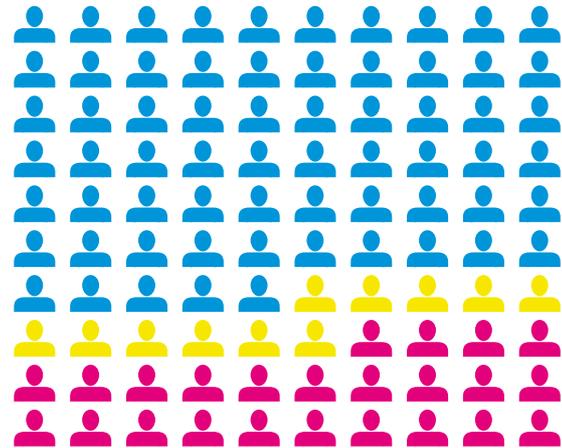
Leider gibt es bislang keine Studien, die die Entwicklung der Nebenwirkungen über längere Zeit darstellen. Meist wird nur das mindestens einmalige Auftreten bestimmter Nebenwirkungen angegeben. Wichtig wäre jedoch, den Wirkungen nach 2 Jahren Therapie diejenigen Nebenwirkungen gegenüberzustellen, die 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; aus der Avonex®-Studie wird 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 Teilnehmer 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. In den andere 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.

Seltene Nebenwirkungen

Seltene und schwere Nebenwirkungen traten in den Studien nicht auf.

● Wieviele Patienten müssen behandelt werden, damit ein Behandler 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 SRMS 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:

- Von 4 Studien konnte nur eine ein positives Ergebnis bezogen auf die Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS 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 möglicherweise mehr unter Nebenwirkungen zu leiden haben als SRMS-Patienten durch die Zunahme der Spastik.
- Der Effekt bei SPMS scheint davon abhängig zu sein, ob bei den Patienten noch zusätzlich aufgelagerte Schübe auftreten (siehe S. 61).
- Insofern sollten gemäß den Empfehlungen der MSTKG auch nur die Patienten die noch Schübe haben mit Interferonen behandelt werden.¹

● 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. 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, die derzeit noch nicht publiziert ist, zeigen keine Wirksamkeit des Medikaments. 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 sogenannte „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 Patienten, die mit Interferon behandelt wurden, zu verzeichnen. (Siehe S. 41)

Welche Bedeutung haben die sogenannten 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 S. 41)

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 S. 42

Welche Wechselwirkungen gibt es mit anderen Medikamenten?

Siehe S. 42

Wie erfolgt die Durchführung der Interferon-Therapie?

Siehe S. 42

Mitoxantron bei SPMS

Insgesamt wurden 3 randomisierte Studien mit Mitoxantron bei MS durchgeführt.^{82,83,90} Die Studien sind schwer vergleichbar. Insbesondere unterscheiden sie sich in der Verabreichungsweise des Mitoxantrons, in den Eigenschaften der Studienteilnehmer sowie zusätzlichen Kortisontherapien. Nur eine Studie (MIMS = Mitoxantrone in MS⁹⁰) behandelte Patienten mit deutlicher Zunahme der Beeinträchtigung (mit oder ohne aufgelagerte Schübe). Die amerikanische Therapiekommission der Selbsthilfverbände kommt in einer kürzlich erschienenen Publikation 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 Medikamentes in Deutschland. 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/m² Körperoberfläche) des Mitoxantron.

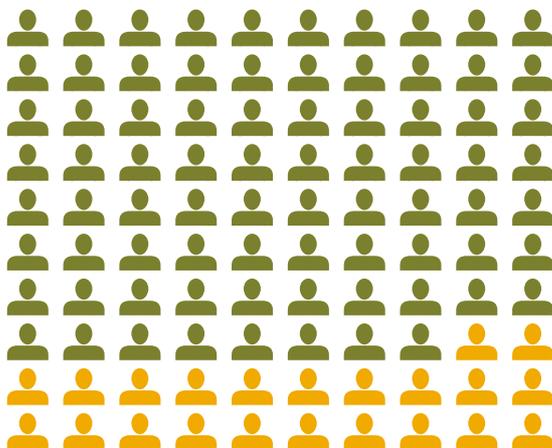
Wirkungen

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.

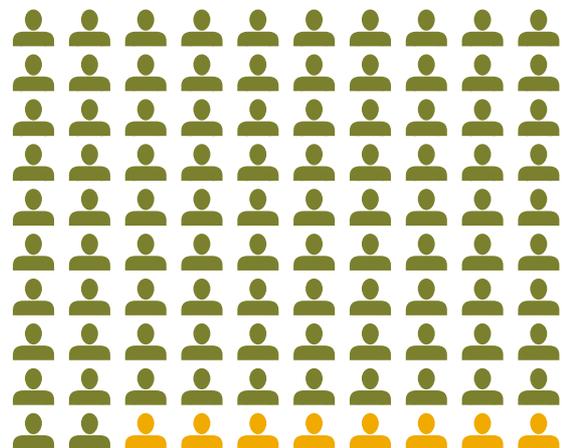
Ziel der Studie war es, die Wirkung von Mitoxantron hinsichtlich der Zunahme der Beeinträchtigung, gemessen auf der EDSS-Skala, zu erfassen. In den folgenden Grafiken wird die Anzahl der Patienten, bei denen es im Verlauf von 2 Jahren zu keiner Zunahme der Beeinträchtigung kommt, dargestellt. Einschränkend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

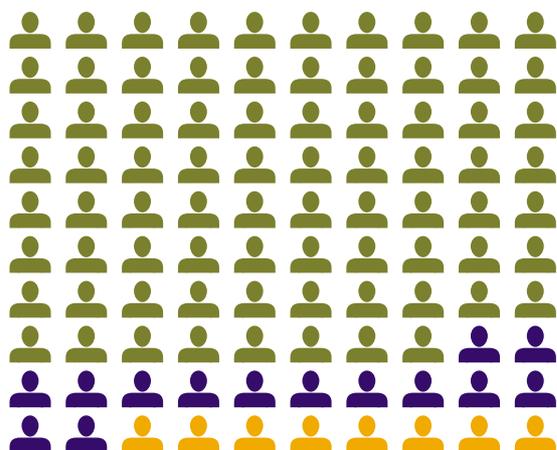
-  Patienten mit stabiler oder geminderter Beeinträchtigung
-  Patienten, bei denen die Beeinträchtigung zunimmt



Placebo: 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 Placebogruppe verschlechterte sich der durch 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.⁹⁰

Schubzahl und Schubrate

Unter Mitoxantron waren 57% der Patienten ohne Schübe, gegenüber 36% unter Placebo, also ergibt sich eine therapiebedingte Reduktion um 21% (57 - 36 = 21). Auch die 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 Placebo. 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 Placebo.

Krankenhausaufenthalte

In der Placebogruppe 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 sogenannten T-2-Läsionen nahm unter Placebo deutlich zu, ebenso die Menge neuer Läsionen.

Nebenwirkungen der Mitoxantrontherapie

Bei 56 von 100 Patienten tritt eine therapiebedingte Übelkeit auf, bei 18 von 100 kommt es zu einem teilweisen Haarausfall. Bei 35 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 2 von 100 Patienten pro Dosierungsgruppe zu Funktionsstörungen des Herzens im Ultraschall.

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. Alle Angaben zu Nebenwirkungen sind dementsprechend verlaufsunabhängig.

Nebenwirkung	X von 64 Patienten in der Placebogruppe	X von 65 Patienten unter Mitoxantron (12 mg)	Differenz (% , bezogen auf 65 Patienten)
Übelkeit	13 (20%)	47 (76%)	34 (56%)
Teilweiser Haarausfall	20 (31%)	38 (61%)	18 (30%)
Blasenentzündung	8 (13%)	19 (29%)	11 (16%)
Zyklusstörung*	8 (26%)	17 (61%)	9 (35%)
Ausbleibende Regel* ^o	0	5 (25%)	5 (25%)

* bezogen auf Frauen ^o > 6 Monate

Tab. 4: Häufige Nebenwirkungen unter Mitoxantron

Die Menstruation blieb bei 5 von 25 Frauen auch noch ein Jahr nach Beendigung der Studie aus. 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 19% der mit 12 mg Mitox behandelten Patienten kam es zu einer Verminderung der weißen Blutzellen, in der Kontrollgruppe gab es keinerlei derartige Blutbild-Veränderungen. Die Veränderungen der Leukozytenwerte bedürfen aber in der Regel keiner besonderen Therapiemaßnahme.

Erhöhung des Leberwerts Gamma-GT

Bei 19% der mit 12mg behandelten Patienten kam es zu einer Erhöhung des Leberwertes Gamma-GT gegenüber 3% in der Kontrollgruppe. Auch diese Veränderungen erfordern im Grunde 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. Je 2 Patienten in der 5mg- und der 12 mg-Mitoxantrongruppe entwickelten eine Verminderung der Auswurfmenge, um mehr als 50%. Fühlbare Beschwerden traten jedoch nicht auf.

Langzeitnebenwirkungen

Herzschädigung

Unter Mitoxantron kann eine sogenannte Kardiomyopathie entstehen, das heißt eine zunehmende Schwäche des Herzmuskels. Aus Studiendaten der Krebstherapie weiß man, dass ab einer Gesamtdosis von ca. 140 mg/m² (= 12mg – alle drei Monate – über einen Zeitraum von 2-3 Jahren) das Risiko deutlich steigt. Treten erst einmal Beschwerden auf, so sind diese

wohl auch nicht wieder rückläufig. In einer Metaanalyse der Mitoxantronstudien⁹¹ 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 entwickelten eine Minderung der Funktion des Herzens um mehr als 50%. Wenn die Gesamtdosis höher als 100 mg/m² 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, bei drei auch nach Absetzen des Medikamentes die Werte auffällig blieben. Einzelfallberichte deuten darauf hin, dass auch einzelne Patienten bei Dosierungen unter 100 mg/m² 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.⁹² In einer Metaanalyse aller Mitoxantronstudien zur MS mit insgesamt 1378 Patienten⁹³ wurde ein Patient mit einer am ehesten therapiebedingten Blutkrebskrankung 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 generell jedoch nicht 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.

Wieviele Patienten müssen behandelt werden, damit ein Behandler 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/m²-Gruppe lag bei 0,36 gegenüber Placebo und war somit 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 glichen, 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%	10%

* 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 schon länger krank waren und eine größere Beeinträchtigung hatten. Dieses Ergebnis relativiert den Unterschied in der Wirksamkeit von 8% gegenüber 14% bezogen auf eine Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS: Der härtere Endpunkt (*Glossar*) Rollstuhlpflichtigkeit verweist ebenfalls auf eine Tendenz zugunsten des Mitox. 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 Mitoxantrontherapie

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/m² 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 Mitoxantron 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, wozu 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 Vorerkrankung 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/m² reduziert werden. Liegt

der Wert unter 3.000 mcl, sollte die Dosis auf 6 mg/m² reduziert werden (MIMS-Studie). Bei Werten unter 2.000/mcl sollte keine Therapie erfolgen. Auch bei Reduktion der Blutplättchen unter 75.000/mcl sollte eine entsprechende Reduktion; bei Werten unter 50.000 ein Aussetzen erfolgen. Zumindest ab einer Gesamtdosis von 100 mg/m² sollte vor jeder weiteren Gabe eine Ultraschalluntersuchung des Herzens erfolgen. Die Dauer der Kurzinfusion sollte mindestens 5 Minuten betragen.

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.

Wie häufig und wieviel Mitoxantron sollte gegeben werden?

In der Zulassungsstudie wurde Mitoxantron mit 12mg und 5mg /m² Körperoberfläche alle 3 Monate eingesetzt. Andere Studien haben Mitoxantron mit 8 und 10 mg/m² maximal sogar monatlich gegeben. Daten für eine Wirksamkeit gibt es nicht für Abstände größer als 3 Monate (z.B. halbjährlich). Insofern sollte die Gabe zumindest alle 3 Monate erfolgen. Inzwischen gibt es in Deutschland sehr verschiedenen 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)
- zusätzlichen Begleittherapien
- den Endpunkten der Studien.

In 4 Studien wurden neben schubförmigen auch primär und sekundär chronisch progrediente Patienten untersucht.^{61,62,94,95} In der Studie von Mertin⁶⁰ war ein Schub in den letzten 3 Jahren Einschlusskriterium. Zur Beeinträchtigungszunahme vor Beginn der Studie werden keine Aussagen gemacht. In der englisch-dänischen Studie hatten aber nur 20% der Patienten einen SPMS-Verlauf ohne zusätzliche Schübe. In der Studie von Ellison⁶² 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 Ellison⁶² wurden nur 98 Patienten behandelt. Die Untersuchung von Ghezzi⁹⁵ liegt nur als Publikation in einem Fachbuch vor.

Aus diesen Gründen lassen sich die Zahlen der Patienten mit Zunahme der Beeinträchtigung nur aus einer Studie ableiten.⁶²

● Wirkungen

Für Azathioprin besteht wohl ein geringer Nutzen bezogen auf die Zunahme der Beeinträchtigung sowie die Schubrate, der aber die möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen nicht rechtfertigt.

1991 wurden in einer Übersichtsuntersuchung (Metaanalyse) die Studien zur Wirksamkeit von Azathioprin zusammengefasst⁵⁹. Im Folgenden werden die 2 Hauptstudien^{62,94} kurz dargestellt.

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

Wirksamkeit auf die Beeinträchtigung über 3 Jahre Therapie

In der britischen und dänischen 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 bedeutsam.

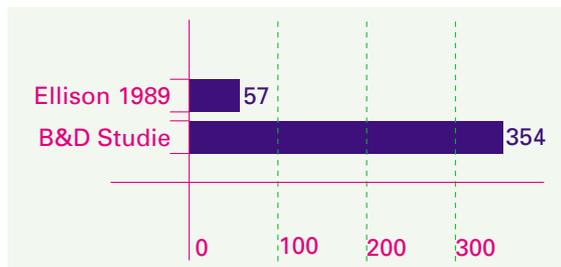


Abb. 11: Patientenzahlen der Azathioprinstudien zur chronischen MS

Schubrate

Die mit Azathioprin behandelten Patienten hatten 0,11 weniger Schübe als die Patienten der Kontrollgruppe.⁹⁴ In der Ellison-Studie hatten die Patienten der Behandlungsgruppe 0,24 Schübe weniger. Beide Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtstudiendauer von 3 Jahren.

● Nebenwirkungen

Vor allem bei Therapiebeginn traten Übelkeit und Erbrechen bei den mit Azathioprin behandelten Patienten viermal so häufig auf. Darüber hinaus hatten ca. 6% der mit Azathioprin behandelten Patienten therapiebedingte 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

Hauptsächlich zu Therapiebeginn traten Übelkeit und Erbrechen auf. Im ersten Jahr der Therapie trat bei 29 von 174 mit Azathioprin behandelten Patienten Appetitverlust auf (Kontrollgruppe: 10 von 180 Patienten) und bei 21 von 174 Behandelten Erbrechen (Kontrollgruppe: 7 von 180).⁹⁴ Insgesamt berichteten 19 von 174 Patienten der Behandlungsgruppe von Magen-Darm-Störungen, verglichen mit 5 von 180 in der Kontrollgruppe.

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 Therapieeffekts. 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 Placebo auf.⁹⁴ 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-Studie⁶² 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 nicht häufiger bei Azathioprin als bei Placebo. 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.

 In teilweiser Haarausfall wurde bei ca. 50% der Patienten beschrieben, die eine Nierentransplantation erhalten hatten und mit Azathioprin und Kortison behandelt wurden. Bei über 80% der Patienten 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 (Blutbild, inklusive Blutplättchen) sollten während der ersten 8 Wochen wöchentlich durchgeführt werden. Bei hohen Dosen oder schweren Nieren- oder Leberschäden sollte regelmäßiger kontrolliert werden. Später sollte mindestens alle 3 Monate eine Kontrolle erfolgen. 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 sehr 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 Azathioprin zu höheren Konzentrationen des Medikaments im Blut führen kann, was das Auftreten von Nebenwirkungen begünstigen kann. 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 Studien zur Azathioprin-Therapie

Ein statistisch überzeugender Effekt konnte in keiner Studie nachgewiesen werden. Dies kann einerseits an einer zu geringen Studiengröße und anderen konzeptionellen Unzulänglichkeiten der Studien selbst liegen, 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. Vor allem lassen sich daher 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 anderen 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

Besteht ein erhöhtes Krebsrisiko unter Azathioprin?

Bislang konnte eine Erhöhung des Krebsrisikos nicht sicher belegt werden. Nach zehn Jahren Therapie könnte es möglicherweise erhöht sein.^{96,97} 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.⁹⁸

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. Deshalb sollten auch Solarien nicht aufgesucht werden.

In bestimmten Situationen kann es notwendig sein, das Medikament abzusetzen bzw. die Dosis zu verringern, so beispielsweise bei einer niedrigen Anzahl von Blutzellen oder bei Infekten.

U 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

Gichtmittel (Allopurinol), 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 Azathioprin und Interferon- β .⁹⁹ 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 Analyse der Patienten mit SPMS ist aus den veröffentlichten Daten nicht möglich. Verschiedene Studien haben Cyclophosphamid bei chronischen Verläufen der MS untersucht. Nur bei einer kanadischen Studie²⁴ wurden ausreichend viele Teilnehmer untersucht (insgesamt 168), um einen statistisch signifikanten Wirksamkeitsnachweis erbringen zu können. Die Therapie erfolgte in dieser Studie allerdings nur durch einmalige Medikamentengabe.

● Wirkungen

Hauptendpunkt war hier die Untersuchung der Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS in einem Zeitraum von sechs Monaten. Dabei zeigte sich, dass die Patienten, die einmalig mit Cyclophosphamid behandelt wurden, eine größere Zunahme der Beeinträchtigung aufwiesen als die unbehandelten Teilnehmer aus der Placebogruppe. Bezogen auf jeweils 100 Patienten mit bzw. ohne Therapie haben 19 mit Cyclophosphamid Behandelte demnach eine Zunahme der Beeinträchtigung, die sie ohne Therapie nicht hätten. In einer Folgestudie¹⁰⁰ wurde untersucht, ob gegenüber einer einmaligen Therapie regelmäßige Nachbehandlungen im zweimonatigen Rhythmus einen Vorteil haben. Nach einem Jahr zeigte sich kein Unterschied zwischen den behandelten Gruppen. Nach zwei Jahren Therapie konnte ein Unterschied zwischen den behandelten Patientengruppen nachgewiesen werden, der nach drei Jahren wiederum nicht mehr erkennbar war. Allerdings hat diese Studie gravierende methodische Mängel. Aus den Ergebnissen der Studie kann nicht von einem sicheren Therapieeffekt ausgegangen werden. Eine prospektive, doppelblinde Studie zur Behandlung mit Cyclophosphamid bei SPMS liegt derzeit nicht vor. Ebenfalls fehlen Daten zum Effekt auf den Befund im Kernspintomogramm.

● Nebenwirkungen

Hier werden zum einen die Daten nach einmaliger Gabe des Cyclophosphamids,²⁴ aber auch die Folgen einer fortgesetzten Therapie im zweimonatigen Rhythmus¹⁰⁰ dargestellt.

Übelkeit und Erbrechen

Nur in der Weiner-Studie¹⁰⁰ wird bei 16 von insgesamt 127 Patienten in der Dauertherapie schweres wiederholtes 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 Placebo behandelten Patienten. In der Weiner-Studie¹⁰⁰ hatten alle Patienten einen kompletten Haarausfall zu Beginn der Therapie. Der weitere Verlauf wird nicht berichtet.

Zyklusstörungen

Bei 42% der Frauen unter Cyclophosphamid blieb in der kanadischen Studie²⁴ die Regel aus (bei 24% anhaltend) im Vergleich zu 11% unter Placebo (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 hämorrhagischen 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 sanken die weißen Blutzellen unter einen kritischen Schwellenwert von 2.000/mcl. In der Weiner-Studie wird für 11% der Behandelten das gemeinsame Auftreten von Fieber und niedrigen Blutzellwerten (weniger als 700/mcl) beschrieben.

Schwere Nebenwirkungen

Als schwere Nebenwirkungen traten in der kanadischen Studie auf: zwei blutige Blasenent-

zündungen, sowie drei Blutvergiftungen. In der Weiner-Studie kam es zu 14 Blasenentzündungen. Drei Patienten hatten blutigen Urin, ein Patient Wunden im Rachenraum sowie 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-Studie¹⁰⁰ 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 Medikamentes empfohlen. Auch bei akuten Infektionen darf Cyclophosphamid nicht genommen werden.

Wie sollte Cyclophosphamid gegeben werden?

Da nahezu jede Studie ein andere Dosierung untersuchte, kann hier keine generelle Empfehlung gegeben werden. Insgesamt ist davon auszugehen, dass das Medikament je nach Dosierung alle 4-8 Wochen 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. Eine erste kleinere Studie erfolgte 1993.¹⁰¹ Zwei Jahre später wurde eine randomisierte, plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie vorgestellt¹⁰² auf die sich die folgende Darstellung bezieht. Eingesetzt wurde Methotrexat als 7,5 mg-Tablette. Die Studie lief über zwei Jahre. 60 Patienten wurden behandelt, davon wiesen 18 eine PPMS auf und 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. 17). 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 sogenannte T2-Läsionen (*Glossar*).

● Nebenwirkungen

In der Goodkin-Studie¹⁰² fanden sich unter MTX nicht häufiger Nebenwirkungen als unter Placebo. Dies steht im Gegensatz zu Studien bei rheumatoider Arthritis.¹⁰³ 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 bestimmter Blutwerte (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 sogenannten 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, einmalig 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 niedrigem 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 hoch- mit einer niedrigdosierten Gabe bei 102 Patienten über zwei Jahre verglichen hat.¹⁰⁴

● Immunglobuline bei SPMS

Immunglobuline wurden in zwei großen Studien zur Therapie der SPMS untersucht. Die Ergebnisse wurden bislang nur auf Kongressen vorgestellt. Beide Studien zeigten keinen Vorteil der Therapie hinsichtlich der Verhinderung einer Beeinträchtigungszunahme im EDSS. Damit ist ein Nutzen dieses Konzeptes unwahrscheinlich.

● Cladribin bei SPMS

Die bisherige Datenlage ist unzureichend, 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,^{105,106} wurde eine größere

Studie durchgeführt.¹⁰⁷ In dieser Studie mit 159 Patienten mit PP (30%) oder SPMS (70%) waren die Unterschiede in der Beeinträchtigungszunahme zwischen zwei verschiedenen Cladribin-Dosierungen und Placebo nicht statistisch signifikant.

Eine Zunahme ihrer Beeinträchtigung hatten 33% (18 von 54) der Teilnehmer aus der Placebogruppe 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 hatte die Studie zu wenig Teilnehmer untersucht, um einen Effekt der Therapie nachzuweisen zu können.

● Nebenwirkungen

Patienten unter Cladribin zeigten gegenüber Placebo-Behandelten geringfügig häufiger Infektionen der oberen Luftwege sowie Muskelschwäche und Hautausschläge. Wie erwartet kam es zu einem Abfall der weißen Blutzellen (insbesondere der Lymphozyten). Bei hohen Dosierungen kann Cladribin zu Schädigungen des Nervensystems führen (in Form einer sogenannten 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.¹⁰⁸ 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 Studie¹⁰⁹ wurden 554 PPMS- und SPMS-Patienten behandelt. Insgesamt hatten 44% Teilnehmer der Cyclosporin-Gruppe

und 32% Teilnehmer der Placebogruppe 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 Rollstuhlabhängig zu werden, war verringert.

● Nebenwirkungen

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

10. THERAPIE DER PRIMÄR CHRONISCH-PROGRE-DIENTEN MS (PPMS)

● Interferone bei PPMS

Insgesamt liegen zwei kleine publizierte Studien vor, die die Wirkungen von Interferonen bei PPMS untersucht hatten. In der ersten Studie¹¹⁰ konnte kein Effekt im EDSS bei 50 Patienten mit Interferon- β 1A (Avonex®) belegt werden. Untersucht wurden zwei Dosierungen (30 μ g und 60 μ g). Bezüglich des Stecktests (*Glossar*) und der Gehzeit auf der 8m-Distanz zeigte sich kein Unterschied. Die Kernspinn-effekte waren widersprüchlich. Allerdings war die Studiengruppe mit 15 Patienten je Therapiegruppe und 20 mit Placebo zu klein, um eine Aussage treffen zu können.

In der zweiten Studie von Montalban, die bislang nur auf Kongressen vorgestellt wurde,¹¹¹ erhielten 73 Patienten Interferon- β 1 b (Betaferon®) oder Placebo. Hier zeigten 10 von 37 Patienten (28%) unter Interferon eine Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS gegenüber 13 von 35 unter Placebo (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 eingeschlossen wurden, die auch zusätzlich Schübe hatten. Die Nebenwirkungen waren mit denen vergleichbar, wie bei Interferontherapie anderer Formen der MS bereits berichtet (siehe S.38, 61). Insgesamt kann aus diesen Daten die Wirkung von Interferonen bei PPMS nicht abschließend beurteilt werden.

● Copaxone® bei PPMS

In einer großen Studie mit mehr als 700 Patienten, die dieses Jahr erstmals vorgestellt wurde¹¹², konnte keine Wirksamkeit von Copaxone® bei PPMS gezeigt werden. Die Daten sind bislang unveröffentlicht.

● 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.69 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, S.76.

● 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 ¹⁸). Auch aus negativen Studien lassen sich bisweilen wichtige Schlussfolgerungen für das Verständnis der MS und die Durchführung von Studien ziehen. Diese erscheint 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. In zwei Studien zeigte sich eher eine Zunahme der Beeinträchtigung unter Therapie mit Antikörpern gegen TNF (Infliximab®, Lenercept®). Interessanterweise war ein positiver Effekt auf den im Kernspin dargestellten Befund nachzuweisen.

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

Linomid

Linomid ist ein sogenanntes Immunsuppressivum. Nachdem zwei kleinere Studien positive Ergebnisse gezeigt hatten, wurde eine große Studie begonnen. Diese musste aufgrund schwerer Nebenwirkungen (Gefäßentzündungen des Herzens) abgebrochen werden.

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 fand sich nach 18 Monaten eine Wirksamkeit auf die Rate der Schübe, 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 und wird bei Transplantationen eingesetzt. Eine europäische Studie zeigte keinen Effekt der Therapie auf ein Aufhalten der Beeinträchtigungszunahme.

Diese Studie wurde nie veröffentlicht. Deshalb gibt es immer wieder Patienten, die nach DSG fragen. Einige Betroffene führen die Therapie auf eigene Kosten durch.

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 S. 22). Eine große Studie konnte keinen Effekt der Myelintherapie nachweisen. Auch diese Studie wurde bislang nicht publiziert. Möglicherweise war die Dosierung des Medikamentes 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 Verabreichungsart sind nicht ausreichend untersucht, um Aussagen über die Wirksamkeit von Myelin treffen zu können.

Orales Copaxone®

Die bislang größte MS-Studie wurde mit einer Tablettenform des Copaxone® in zwei unterschiedlichen Dosierungen begonnen. Hier ließ sich kein Effekt auf die Schubrate nach zwei Jahren Behandlung belegen. Möglicherweise war die Dosierung zu gering. Eine Pilotstudie mit einer höheren Dosis ist derzeit in Planung.

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 (Daten der Firma Mucos, Geretsried). 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.

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 großer Bedeutung ist ferner die Entwicklung von schützenden und Reparatur-fördernden Therapien, da der Entzündungsprozess nur einen Teil der Krankheitsfaktoren bei MS ausmacht.

12. THERAPIEN IN ENTWICKLUNG

Veränderte Peptidliganden

Diese Eiweiße (oder: Peptide) setzen sich an die Bindungsstellen von bestimmten Entzündungszellen, den sogenannten 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 sogenannte CTLA4-Molekül den Verlauf der MS positiv beeinflussen. Studien mit Antikörpern gegen ein anderes Molekül, CD40L, wurden kürzlich aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen abgebrochen.

Hemmung von weißen Blutzellen

Mit einem Antikörper gegen ein Oberflächenmolekül der weißen Blutzellen (Campath-1H oder Alemtuzumab) konnte zwar bei SPMS eine Hemmung entzündlicher Läsionen im Kernspinebefund gezeigt werden, die degenerativen Komponenten der MS wurden dabei aber nicht beeinflusst. Ein früherer Therapiebeginn könnte möglicherweise hilfreich sein.

Hemmung von T-Zellen

Mit einem Antikörper gegen die Bindungsstelle eines wichtigen Aktivierungsmoleküls, den Interleukin-2-Rezeptor (Daclizumab, Zenapax®), zeigten sich erste erfolversprechende Ergebnisse.¹¹³

Der T-Zell-Rezeptor ist wesentlich für die Erkennung einer Substanz und die Auslösung einer Abwehrreaktion verantwortlich. Mit der Gabe von Rezeptorbestandteilen kann nun eine Abwehrantwort gegen den Rezeptor ausgelöst werden. Erste Studien mit einem Gemisch von drei Eiweißen (Neurovax®) konnten zeigen, dass das Medikament gut vertragen wird.

Hemmung von B-Zellen

B-Zellen produzieren Antikörper. Diese spielen auch bei der Entwicklung der MS eine Rolle. In einer Vorstudie wird gegenwärtig die Verträglichkeit eines Antikörpers gegen einen Aktivierungsmarker (*Glossar*) (Rituximab, Rituxan®) untersucht.

Hemmung der Anlagerung von Zellen an die Hirngefäße

Natalizumab (Antegren®) blockiert als Antikörper die Anbindung von Entzündungszellen an Blutgefäße. Zwei große Studien finden gegenwärtig statt, die die Wirksamkeit der Substanz prüfen. Die Substanz wird hier einmal im Monat als Infusion gegeben. Eine Vorstudie mit 213 Patienten hatte über 6 Monate Therapie deutliche Effekte mit einer Reduktion der Schubzahl gezeigt.¹¹⁴

Hemmung von Chemokinen

Chemokine sind Substanzen, die die Wanderung von bestimmten Entzündungszellen in Entzündungsherde beeinflussen. Hier konnte eine Substanz entwickelt werden, die die Chemokinproduktion hemmt (Chemokin Rezeptor-1 Antagonist). Gegenwärtig wird die Verträglichkeit in Vorstudien geprüft.

Hemmung von Entzündungsenzymen

Die sogenannten Matrixmetalloproteinasen (MMP) sind wichtig für die Entwicklung von Entzündungsprozessen im Gehirn. Eine bestimmte Antibiotikagruppe, die Tetracykline, haben einen hemmenden Effekt auf die MMPs gezeigt. Hier findet derzeit eine erste Studie mit Minocyclin in Tablettenform statt.

Schützende und Reparaturfördernde Therapien

Sogenannte 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.

Erste 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 atropischer Prozesse. Rilutek® hemmt insbesondere die Bildung einer in höheren Konzentrationen nervenschädigenden Aminosäure (Glutamin).

Stammzelltransplantation

Erste Studien untersuchen die Transplantation von patienteneigenen Zellen, die Nervenscheiden bilden können. Hierzu wurden die sogenannten „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.

Knochenmarkstransplantation (KMT)

Kerngedanke bei der KMT ist, das komplette Immunsystem vorübergehend auszuschalten. Dabei werden zuerst Stammzellen des Knochenmarks stimuliert, durch Blutentnahme gewonnen und konserviert (eingefroren). Anschließend findet eine massive Immuntherapie statt, um dem Patienten dann die eigenen Stammzellen wieder zuzuführen. Einige kleine Untersuchungen deuten einen positiven Effekt an. Dennoch besteht das Risiko erheblicher Nebenwirkungen, unter anderem mit einer Todesrate von 5-8 von 100. Gegenwärtig findet eine große multizentrische Studie statt, die KMT mit Mitoxantron vergleicht.

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.

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 eingesetzt 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 hat. Laquinomod wird gegenwärtig in einer großen multizentrischen Studie untersucht. Es stellt eher einen Immunmodulator als ein generell Immunsystem-hemmendes Medikament dar. Rolipram und Mesopram in Tablettenform hemmen bestimmte Übertragungssubstanzen in der Zelle, die an Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Beide werden gegenwärtig in kontrollierten Studie untersucht.

Statine oder „Fettsenker“

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die sogenannten 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. Eine Studie mit 30 Patienten hat über 6 Monate eine deutliche Abnahme von Entzündungsherden im Kernspin gezeigt.¹¹⁵ Größere Studien stehen bislang aus.

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. 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 (sogenannte Virostatika) in der Therapie untersucht. Eine Studie mit Valacyclovir (Valtrex®) zeigte keine klare Wirksamkeit auf Schubrate oder Beeinträchtigung. Eine weitere Studie wird derzeit durchgeführt.

Antibiotika

Die MS wird möglicherweise auch durch bakterielle Infekte ausgelöst. Vor diesem Hintergrund wird gegenwärtig eine Studie mit 2 Antibiotika, Rifampicin und Azithromycin durchgeführt.

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

13. ALTERNATIVE ODER KOMPLEMENTÄRE THERAPIEN

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass eine große Diskrepanz zwischen der Anwendung von sogenannten 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 sogenannte 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.¹¹⁶ Ob auch eine therapeutische Wirksamkeit besteht, muss offen bleiben.

Enzymtherapie

Siehe S. 56

Sauerstoffüberdrucktherapie

Sauerstoffüberdrucktherapie ist in verschiedenen Studien untersucht worden. Eine Metaanalyse¹¹⁷ hat die Ergebnisse zusammengefasst. Ein langfristiger Nutzen kann hier nicht nachgewiesen werden. Im Gegenteil zeigt die größte kontrollierte Studie¹¹⁸ sogar einen eher negativen Einfluss auf die Leitungsfähigkeit des Sehnervs.

Feldenkraistherapie und Massage

Diese (physiotherapeutischen) Methoden wirken sich positiv auf depressive Verstimmung, Ängstlichkeit und vermindertes Selbstwertgefühl aus.¹¹⁹ Hinweise für eine positive Beeinflussung des Erkrankungsverlaufs liegen derzeit nicht vor.

Magnetfeldtherapie, Fußreflexzonen und Neuraltherapie

Diese Methoden scheinen Symptome wie Spastik und Blasenstörungen kurzzeitig positiv zu beeinflussen.¹¹⁹ 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.¹²⁰ Hinweise für eine Beeinflussung des Erkrankungsverlaufs gibt es nicht. Es bleibt, weitere Ergebnisse aus kontrollierten Studien abzuwarten.

Yoga

Eine neue Studie zeigte bei 57 Patienten mit einer Yoga-Therapie über 6 Monate eine Besserung von MS-bedingter Müdigkeit, aber keine Veränderung in anderen Bereichen der Lebensqualität, der Stimmung oder geistiger Funktionen.¹²¹

14. HILFEN ZUR ENTSCHEIDUNGS- FINDUNG

Wenn Sie nun wissen, ob generell bei Ihrer 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 kriegen“

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.

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 Einweiße (sogenante Proteine) zusammengesetzt sind.

Antikörper:

Vom Körper gebildete Eiweißkörper, die sich speziell an Fremdstoffen, z.B. Viren lagern 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 schädlicher weiterer Produkte verhindern.

Aufgelagerte Schübe

Schübe, die zusätzlich auftreten bei einem ansonsten chronischen Verlauf.

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. Diesen nennt man 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 beeinflusst.

D

Degenerativ (in Bezug auf MS)

Nervengewebe wird auch ohne Entzündungsreaktion zerstört

Doppelblind

Patient und Arzt wissen nicht, wer die wirksame Substanz in einer Studie erhält (siehe S.16).

DNS

Desoxyribonucleinsäure. Auf dieser ist unsere Erbsubstanz gespeichert.

E

EDSS

Expanded Disability Status Scale, erweiterte Beeinträchtigungsskala, die Einordnung erfolgt durch eine neurologische Untersuchung (siehe S.18).

Einschlusskriterien

Bestimmte Eigenschaften, die ein Patient haben muß, um an einer Studie teilzunehmen.

Entzündungszellen

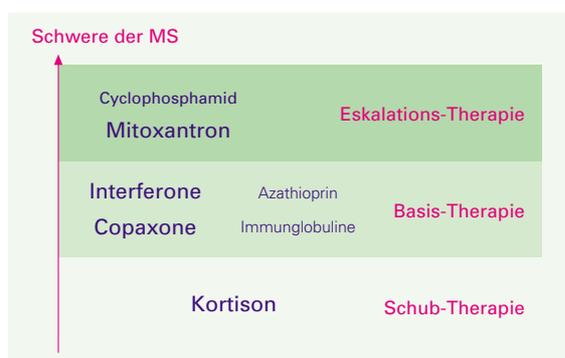
Zellen des Blutes, die Entzündungsreaktionen auslösen und damit vor allem fremde Substanzen (Bakterien, Viren) abwehren sollen. Dies sind vor allem die weißen Blutzellen.

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. Das heißt aber nicht unbedingt auch hohe 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 „fatig“. Ein Gefühl der großen Müdigkeit oder Ermüdbarkeit, kann sowohl körperlich als auch geistiger Art sein. 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 S. 17).

Heilversuch

Behandlungsversuch im Einzelfall mit einem Medikament ohne erwiesene Wirksamkeit für die vorliegende Erkrankung. Rechtlich möglich, aber zunehmend von 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 sogenannter „Pen“, in den eine Spritze gesteckt wird), um sich selbst Injektionen (Spritzen) zu geben.

Intention-to-treat-Analyse

siehe S.17.

Intramuskulär

= i.m.: auf deutsch: 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 Moleküle im Körper ausgerichtet. Gemessen wird dann nach Ausschaltung des Magnetfeldes, wie die Moleküle in ihren Grundzustand zurückschwingen. Dieser Prozess kann auf unterschiedliche Arten analysiert werden. Meist werden sogenannte T1- und T2-gewichtete Aufnahmen gemacht. In T1 lassen sich besser bleibende Schäden, als sogenannte 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.

Kontrastmittel:

(Gadolineum) wird in den Läsionen nur bei akuter Entzündung gespeichert.

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, weshalb ein bestimmtes Medikament nicht gegeben werden darf.

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 S.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 (m²).

L

Langzeitstudie/Langzeitnebenwirkungen

Studie, die über längere Zeit Wirkungen und Nebenwirkungen versucht 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 unterhalb der Normgrenze.

M

Metaanalyse

Systematische Übersichtsarbeit, siehe S.17.

Magnetresonanztomogramm (MRT):

siehe Kernspintomogramm

McDonald-Kriterien

2001 eingeführte Diagnosekriterien, die vorwiegend auf dem Kernspintomogramm 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 S.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 (= selbsterstörenderischen) 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 selten“ 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 damit Gedächtnis und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit misst.

Phase-1/-2/-3/-4 Studie

Siehe S.16.

Pilotstudie

eine Vorstudie oder auch Phase-1/2-Studie mit der erste Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit eines Medikamentes erhoben werden.

Plasmaferese

alle nicht-zellulären Bestandteile des Blutes 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 S.30).

Primär chronisch–progrediente MS (PPMS)

siehe S. 13.

Progression

Zunahme der Beeinträchtigung.

prospektive Studie

Erst wird eine Studie geplant worauf nach einem Plan Daten erhoben werden, 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 S.16

RCT

Randomised Controlled Trial = randomisiert kontrollierte Studie, siehe S.16.

S

Schubförmig-remittierende MS (SRMS)

siehe S.12.

Schubrate

Anzahl von Schüben über eine bestimmte Zeit, meist pro Jahr oder pro 2 Jahre.

Sekundär chronisch progrediente MS (SPMS)

siehe S.13.

Sicherheitsstudie

Entspricht einer Phase-1 oder Phase-2-Studie (siehe S.16). Hier geht es vor allem darum, die Verträglichkeit eines Medikamentes 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 S.46.

Subgruppenanalyse

Auswertung von Untergruppen von Patienten einer Studie, siehe S.17.

Subkutan

auf deutsch: „ unter der Haut“, meist bezogen auf die Gabe von Spritzen.

T

Thrombozyten

heißen die sogenannten 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 sogenannten T1-gewichteten Kernspinnbildern.

T2-Läsionen

Entzündungsherde in sogenannten T2-gewichteten Kernspinnbildern, 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 um sicher zu stellen, dass Patienten und Ärzte nicht wissen, wer das wirk-same Medikamente bekommt und wer das Scheinmedikament, siehe S.16.

Verumgruppe

Patientengruppen, die die „wahre“ (verum = wahr) Substanz bekommt.

Vorstudie

siehe Pilotstudie.

W

X

Y

Z

Zielpunkt (primär und sekundär)

siehe Hauptendpunkt und S.17.

Zulassungsstudie

Studie, die angelegt ist, um eine Zulassung für ein Medikament von den Gesundheits-behörden zu bekommen. Mit der Zulas-sung wird das Medikament auch erstat-tungspflichtig für die Krankenkasse.

16. SCHLAGWORTVERZEICHNIS

- Alemtuzumab 79
- Antegren® 79
- Antibiotika 81
- Antioxidantien 82
- Azathioprin 22, 23, 25, 49, 69, 76
 - Krebsrisiko 71
 - Medikamentengabe 71
 - PPMS 76
 - Schwächen 50, 70
 - SRMS 49
 - Vergleich 50
- Beeinträchtigung 18
- Bewertung von Therapien 5
- Campath-1H 79
- Cannabis 82
- Cellcept® 80
- Cladribin 23, 24, 26, 74
- Copaxone® 22, 23, 25, 43, 76
 - Nebenwirkungen 45
 - Oral 78
 - Schwächen 46
 - SRMS 43
 - Vergleich 46
- Cyclophosphamid 22, 24, 26, 58, 72, 76
 - Nebenwirkungen 72
 - PPMS 76
 - Schwächen 73
 - SPMS 72
 - SRMS 58
- Cyclosporin 24, 26, 75
- Cyclosporin A 23
- Daclizumab 79
- Desoxypergualin 77
- Dexrazoxan 80
- EDSS 11, 18
- Endpunkt 17
- Enzymtherapie 78
- Erstmanifestation 12
- Evidenz-basierten Medizin 16
- Evidenzgrad 5
- Feldenkraistherapie 82
- Fettsenker 80
- Frühtherapie 33
- Fußreflexzonen 82
- Hormone 81
- Immunglobuline 22, 24, 26, 52, 74
 - Nebenwirkungen 53
 - SRMS 52
 - Schwächen 54
 - SPMS 74
- Interferone 22, 23, 25, 76
 - Alpha-Interferone 22
 - Beta-Interferone 22
 - Erstmanifestation 30
 - Gamma-Interferone 22
 - Nebenwirkungen 32, 38, 42, 61
 - neutralisierende Antikörper 41
 - PPMS 76
 - SRMS 35
 - Schwächen 40, 62
 - SPMS 59
 - Vergleich 33, 40, 62

Kernspin 14, 19, 33
 MS-Verlauf 33

Klinische Relevanz 17

Knochenmarkstransplantation 80

Kombinationstherapien 58, 72, 80

Kortison 22, 24, 25, 27, 57, 76

Krankheitsaktivität 14

Linolensäure 23, 24, 26, 56

Linomid 77

Magnetfeldtherapie 82

Matrixmetalloproteinasen 80

Medikamente 23
 Einsatz 23
 Einschränkungen der Wirksamkeit 25

Metaanalyse 17

Methotrexat 23, 26, 73
 Nebenwirkungen 74
 Schwächen 74
 SPMS 73

Mitoxantron 22, 24, 25, 57, 64, 76
 Nebenwirkungen 65
 PPMS 76
 Schwächen 67
 SPMS 64
 SRMS 57

MS 11
 Verlauf 11, 12, 33

MSFC 19

Multiple Sclerosis Functional Composite 19

Mycophenolatmofetil 80

Myelin 77

Natalizumab 79

Neuraltherapie 82

PASAT 19

Pixantron 80

Plasmaferesetherapie 27

primär-chronisch progredienter (PP) Verlauf 13

RCT 16

Rituximab 79

Sauerstoffüberdrucktherapie 82

schubförmig-remittierender (SR) Verlauf 13

sekundär-chronisch progredienter (SP) Verlauf 13

signifikant 16

Simvastin 80

Sirolimus 80

Stammzelltransplantation 80

Statine 80

Studien 16, 18
 Schwächen 18

Sulfasalazin 77

TNF-Antagonisten 77

Verlaufsformen 5

virushemmende Substanzen 81

Vitamin 82

Wirksamkeit 5

Yoga 82

Zocor® 80

Zugelassene Medikamente 21, 24

17. LITERATUR

1. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose: 1. Ergänzung: Dezember 2000. *Nervenarzt* 2001;72:150-7.
2. Rieckmann P, Toyka KV. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose: Neue Aspekte und praktische Umsetzung; März 2002. *Nervenarzt* 2002;73:556-63.
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- β 1A therapy. *Mult.Scler.* 2002;8:89.
7. Ebers G. Natural history of MS. In: Compston A, Ebers G, Lassmann, McDonald WI, Matthews, Wekerle. *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 3rd edition ed. London: Churchill Livingstone, 1998.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1999;53:457-65.
17. 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.
18. Wiendl H, Neuhaus O, Kappos L, Hohlfeld R. Aktuelle Übersicht zu fehlgeschlagenen und abgebrochenen Therapiestudien. *Nervenarzt* 2000;71:597-610.
19. 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.
20. Rice GP, Incurvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2001.
21. Filippini G, Brusaferrri 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. 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.
23. 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.
24. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1991;337:441-6.
25. 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002;59:998-1005.
30. 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.
31. 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.
32. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995;45:1277-85.
33. 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.
34. 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.
35. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43:655-61.
36. 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.
37. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352:1498-504.
38. 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.
39. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology* 1999;53:679-86.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Frederiksen JL, Jensen K et al. Antibodies to IFN-beta: the Danish National IFN-beta Project. *Neurology* 2003;61:S27-S28.
46. Pachner AR. Anti-IFN β antibodies in IFN β -treated MS patients: Summary. *Neurology* 2003;61:1-5.
47. Bertolotto A. Neutralizing antibodies to interferon beta: implications for the management of multiple sclerosis. *Curr.Opin.Neurol.* 2004;17:241-6.
48. Maurer M, Gold R, Toyka KV, Rieckmann P. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with recombinant interferon-beta preparations. *Nervenarzt* 2001;72:108-16.
49. 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.
50. Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K. Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression A prospective investigation. *J.Neurol.* 2002;249:815-20.
51. Borrás 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2004;CD004678.
56. 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.
57. Comi G, Moiola L. Glatiramer acetate. *Neurologia* 2002;17:244-58.

58. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, Garbern JY, Lewis RA, Lisak RP. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing—remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. *Mult.Scler.* 2001;7:349-53.
59. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;338:1051-5.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:20-5.
64. Palace J, Rothwell P. New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* 1997;350:261.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2003;CD002936.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Paty DW. Double-blind trial of linoleic acid in multiple sclerosis. *Arch.Neurol.* 1983;40:693-4.
79. Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, Weightman D. Polyunsaturated fatty acids in treatment of acute relapsing multiple sclerosis. *Br.Med.J.* 1978;2:1390-1.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Lus G, Romano F, Scutto 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.
85. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998;352:1491-7.
86. Goodkin, D. The North American study of IFNβ in SPMS. 2001. Schering Research and Development.
87. 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.
88. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-504.
89. 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.
90. 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.

91. **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.
92. **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.
93. **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.
94. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. *Lancet* 1988;2:179-83.
95. **Ghezzi A.** Clinical controlled randomised trial of azathioprine in multiple sclerosis. In: Gonsette RE, Delmotte. Recent advantages in multiple sclerosis. Amsterdam: Elsevier, 1989.
96. **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.
97. **Confavreux C, Saddinger 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.
98. **Polifka JE, Friedman JM.** Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002;65:240-61.
99. **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.
100. **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.
101. **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.
102. **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.
103. **Beyeler C.** Methotrexatbehandlung der rheumatoiden Arthritis. *Schweiz.Med.Wochenschr.* 1996;126:703-12.
104. **Goodkin DE, Kinkel RP, Weinstock-Guttman B, VanderBrug-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.
105. **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.
106. **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.
107. **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.
108. **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.
109. 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.
110. **Leary SM, Thompson AJ.** Interferon beta-1a in primary progressive multiple sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 2003;206:215-6.
111. **Montalban X.** Effects of IFN β in PPMS. *Mult.Scler.* 2003;9:S18.
112. **Wolinsky JS PLSZBKSLD.** Primary progressive MS: what can we learn from the PROMISE trial? *Mult.Scler.* 2003;9:38.
113. **Bielekova B, Richert N, Howard T, Blevins G, Markovic-Plese S, McCartin J et al.** Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon (beta). *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2004;101:8705-8.
114. **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.
115. **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.
116. **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.
117. **Bennett M, Heard R.** Treatment of multiple sclerosis with hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb.Med.* 2001;28:117-22.
118. **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.
119. **Huntley A, Ernst E.** Complementary and alternative therapies for treating multiple sclerosis symptoms: a systematic review. *Complement Ther.Med.* 2000;8:97-105.
120. **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.
121. **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.
122. **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.
123. **Coulter A, Entwistle V, Gilbert D.** Sharing decisions with patients: is the information good enough? *Br.Med.J.* 1999;318:318-22.
124. **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.
125. **Edwards A, Elwyn G, Mulley A.** Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *Br.Med.J.* 2002;324:827-30.

18. WEITERE INFORMATIONEN

Bei allen weiteren Informationsquellen haben wir die Qualität nicht beurteilt. Die Quellen sind den Informationen der Selbsthilfverbände und der Website der Stiftung Lebensnerv entnommen. Die wenigsten Quellen liefern evidenzbasierte Informationen.

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

Selbsthilfverband 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: <http://www.erlangen.netsurf.de/msnews/myelin.html>

Initiative Selbsthilfe Multiple Sklerose Kranker (M.S.K.): <http://www.multiple-sklerose-e-v.de>

HaMster Multiple Sklerose Selbsthilfegruppe, Limburg: <http://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: <http://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: <http://www.ifmss.org.uk>

Das Mental Health Net bietet umfangreiche Informationen zu unterschiedlichen Erkrankungen und hält eine Liste von durch BesucherInnen bewerteten Links zu englischsprachigen Webseiten bereit: <http://mentalhelp.net/guide/multiple.html/>

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 Erfahrungsbereich - 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 €.

19. QUALIFIKATION UND INTERESSENSKONFLIKT DER AUTOREN



PD Dr. med. Christoph Heesen

ist Facharzt für Neurologie und seit 1995 Leiter der MS-Ambulanz an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf. Habilitation für Neurologie zu Stressregulationssystemen bei Multipler Sklerose.

Yvonne Schwickert

ist Designerin, freie Texterin und MS-Betroffene.

Dr. phil. Dipl. Psych. Jürgen Kasper

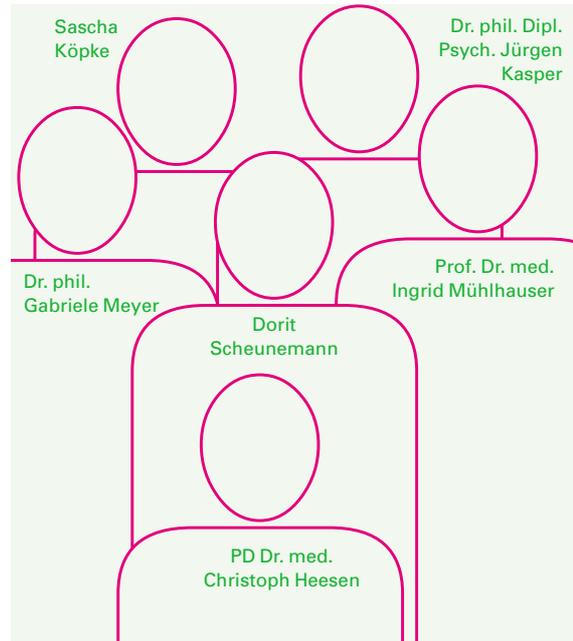
ist psychologischer Psychotherapeut und wissenschaftlicher Mitarbeiter der Neurologischen Klinik und der Fachwissenschaft Gesundheit, Universität Hamburg, mit langjähriger Erfahrung in der Versorgung chronisch Kranker.

Dorit Scheunemann

ist Krankenschwester und MS-Betroffene.

Sascha Köpke

ist Krankenpfleger, Absolvent des Studienganges Lehramt an der Oberstufe/Berufliche



Schulen für Gesundheitsfachberufe (1. Staats-examen) und wissenschaftlicher Mitarbeiter der Fachwissenschaft Gesundheit der Universität Hamburg mit langjähriger Erfahrung in der Versorgung neurologischer Patienten.

Dr. phil. Gabriele Meyer

ist Krankenschwester, Absolventin des Studienganges Lehramt an der Oberstufe/Berufliche Schulen für Gesundheitsfachberufe (1. Staats-examen) und wissenschaftliche Mitarbeiterin der Fachwissenschaft Gesundheit der Universität Hamburg.

Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser

ist Koordinatorin des Studienganges Gesundheit 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).

Diese Broschüre wurde nach den Kriterien einer evidenzbasierten Patienteninformation erarbeitet wie sie von O'Connor,¹²² Coulter¹²³ und Holmes-Rovner¹²⁴ gefordert werden und mittels des Bewertungsinstruments Discern (www.discern.de) geprüft werden können. Die Darstellung von Daten erfolgte nach dem bei Edwards¹²⁵ diskutierten Konzept. C. Heesen hat den Grundtext geschrieben, der von den Koautoren überarbeitet wurde.

C. Heesen wird in seiner Tätigkeit als Leiter der MS-Ambulanz am Universitäts Krankenhaus Eppendorf durch verschiedene Drittmittel von der Industrie unterstützt. Dabei beteiligt sind die Firmen Aventis Pharma, Biogen, Schering, Serono und Teva. Alle anderen Beteiligten wurden ausschließlich aus Mitteln des BMGS finanziert.

Dank

an die zahlreichen Patienten, die bei den Lesbarkeitstests und Rechtschreibprüfungen geholfen haben.

ABKÜRZUNGEN

- ☺ Beschreibung der Wirkungen
- Beschreibung der Nebenwirkungen
- Wieviele Patienten müssen mit einem Medikament behandelt werden, damit einer einen Nutzen haben wird?
- Methodische Schwächen der Studien
- Vergleich mit anderen Medikamenten
- ❓ Häufige 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)

DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDSS	Expanded-Disability-Status-Scale
IVIg	intravenöses Immunglobulin
KMT	Knochenmarkstransplantation
ml	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



Neurologische Klinik
und Poliklinik



Fachrichtung Gesundheit



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) erstellt.

Gestaltung: Boris Brackrock, Dörte Dosse, unimak Hamburg

Nächste, geplante inhaltliche Überarbeitung:
Dezember 2006

