

Interferon-beta

Avonex[®], Betaferon[®], Extavia[®], Plegridy[®], Rebif[®]

Informationen für
Patienten

Stand: April 2021

Vorwort	2
Das Medikament	4
Wirkung	6
Nebenwirkungen	16
Einnahme und Therapiekontrolle	23
Häufige Fragen	26
Autoren und Interessenkonflikte	30
Impressum	32

Anhang

Glossar	34
Weitere Informationen	50
Schlüsselpublikationen	50

Das Wesentliche in Kürze

Kleiner Entscheidungsleitfaden	52
Faktenbox Interferone – klinisch isoliertes Syndrom (KIS)	54
Faktenbox Interferone – schubförmig-remittierende MS	55
Faktenbox Interferone – sekundär progrediente MS (SPMS)	56

Interferon

Avonex[®], Betaferon[®], Extavia[®],
Plegridy[®], Rebif[®]

Informationen für Patienten

Stand: April 2021

Vorwort

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

diese Patienteninformation fasst das Wissen zu Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken einer Therapie mit Interferon-beta-Präparaten, im Weiteren als IFN β -Präparate bezeichnet, bei Multipler Sklerose (MS) zusammen. Die Daten zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen beruhen auf den Studien, die zur Zulassung von Avonex[®], Betaferon[®], Extavia[®], Plegridy[®] und Rebif[®] in Deutschland geführt haben.

Dabei orientiert sich diese Information an den Leitlinien* (siehe Glossar) zur Erstellung von Gesundheitsinformationen. Das bedeutet, sie ist verständlich geschrieben und stützt sich auf den aktuellen Stand der Wissenschaft.

Was ist das Ziel dieser Information?

Die Broschüre soll ein Baustein in Ihrem Entscheidungsprozess über eine MS-Immuntherapie sein. Dabei gibt es meistens verschiedene Behandlungsalternativen. Das Gespräch mit Ihrem behandelnden Neurologen kann diese Information in keinem Fall ersetzen. Vielmehr soll Ihnen diese Broschüre dabei helfen, sich auf ein Arztgespräch vorzubereiten, in dem eine Entscheidung über eine Therapie getroffen werden soll.

Wie ist das Handbuch aufgebaut?

Im Hauptteil der Broschüre finden Sie ausführliche Angaben zur Wirkweise, Einnahme und zu notwendigen Kontrolluntersuchungen sowie Daten zur Wirksamkeit des Medikaments und zu den Nebenwirkungen. Im Anhang finden Sie weitergehende Hintergrundinformationen. Ein kleiner Entscheidungsleitfaden mit Schlüsselfragen sowie Faktenboxen, die Informationen aus den Studien zusammenfassen, befinden sich auf den letzten Seiten dieser Broschüre.

Zum besseren Verständnis haben wir folgende Erläuterungen zum Text bereitgestellt:

- ▶ **Fußnoten** = hochgestellte Ziffern wie ¹
Wichtige Begriffe, wie Fachausdrücke, werden mit Fußnoten (hochgestellte Ziffern) erklärt.

Zum Beispiel: Gesichtsrötung (Flush¹)

- ▶ **Anhangverweise** = hochgestelltes Sternchen wie *
- Wenn es ergänzende oder weiterführende Informationen gibt, sind diese mit einem hochgestellten Sternchen gekennzeichnet. Im alphabetisch sortierten Glossar werden diese erläutert.

Zum Beispiel: Laut der Metaanalyse*

Wenn dies das erste Patientenhandbuch ist, das Sie zur Hand nehmen, kann es hilfreich sein, zuerst im Glossar den Abschnitt „*Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten*“ (Seite 34) zu lesen.

Das Medikament

Interferon-beta-Präparate – kurzgefasst

Interferon-beta (IFN β)-Präparate sind seit 1995 in Europa zugelassen. Alle Präparate müssen gespritzt werden, entweder in den Muskel (intramuskulär, i. m.) oder unter die Haut (subkutan, s. c.). Bei einem Teil der Patienten reduzieren IFN β -Präparate die Schubrate und halten die Zunahme der Behinderung auf oder verlangsamen diese. An wichtigen Nebenwirkungen treten grippeähnliche Beschwerden und Reaktionen an den Einstichstellen auf. Zur Überwachung müssen Laborkontrollen durchgeführt werden. IFN β -Präparate gibt es in Varianten und verschiedenen Darreichungsformen mit unterschiedlichen Applikationsfrequenzen:

- ▶ Interferon-beta 1a (Avonex[®]) 30 Mikrogram (μ g); 1x wöchentlich, i. m.
- ▶ Interferon-beta 1a (Rebif[®]) 22 μ g bzw. 44 μ g; 3x wöchentlich, s. c.
- ▶ Peginterferon-beta 1a (Plegridy[®]) 125 μ g; alle 2 Wochen, s. c. oder i. m.
- ▶ Interferon-beta 1b (Betaferon[®] / Extavia[®]) 250 μ g; jeden zweiten Tag, s. c.

Was sind Interferon-beta-Präparate?

Interferone* (IFN) gehören zu einer Gruppe von Eiweißen, den Zytokinen, die auch natürlicherweise bei Menschen vorkommen. Sie werden z. B. bei Virusinfekten, wie bei einer Grippe, ausgeschüttet und sind auch für einen Teil der Grippebeschwerden verantwortlich. Mittlerweile werden sie gentechnisch hergestellt. Peginterferon-beta 1a ist dabei ein durch Pegylierung* verändertes IFN, das länger wirkt.

Wie wirken Interferon-beta-Präparate?

Die Wirkungsweise von IFN β bei MS ist nicht genau geklärt. Es wird angenommen, dass IFN feinregulierend auf das Immunsystem wirken. Diese Art der Wirkung wird als Immunmodulation* bezeichnet.

Für wen sind Interferon-beta-Präparate zugelassen?

Alle IFNβ-Präparate können nach einem ersten Schub eingesetzt werden, bei solchen Patienten die Hinweise auf eine MS im MRT* (Magnetresonanztomographen) zeigen. Avonex[®], Betaferon[®], Extavia[®] und Rebif[®] können bei Patienten mit schubförmiger MS gegeben werden, die in den letzten 2 – 3 Jahren zwei oder mehr Schübe erlebt haben. Zusätzlich können Betaferon[®], Extavia[®] und Rebif[®] eingesetzt werden bei Patienten mit sekundär progredienter MS, bei der noch Schübe auftreten. Plegridy[®] wird nur zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger MS angewendet.

Eine Zulassung bei Kindern von 2 bis 17 Jahren liegt nur für Rebif[®] vor. Betaferon[®] und Extavia[®] können Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren gegeben werden, Avonex[®] ab 16 Jahren. Plegridy[®] soll unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Bei primär progredienter MS konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden (siehe Glossar *Wirkung von Interferonen bei primär progredienter MS**, Seite 49).

Wie werden Interferon-beta-Präparate verabreicht?

Avonex[®] wird mit 30 Mikrogramm einmal wöchentlich in den Muskel (intramuskulär, i. m., Oberschenkel oder Oberarm) gespritzt. Rebif[®] wird mit 8,8, 22 oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich unter die Haut (subkutan, s. c.) gespritzt. Plegridy[®] wird mit 125 Mikrogramm alle 14 Tage subkutan oder intramuskulär gespritzt. Betaferon[®] und Extavia[®] werden jeden zweiten Tag mit 250 Mikrogramm subkutan gespritzt. Für alle Interferonpräparate gibt es Injektionshilfen.

Wirkung

Für die IFN β -Präparate liegen Studien (Randomisierte kontrollierte Studien*) bei mehreren Verlaufsformen der MS vor: zum klinisch isolierten Syndrom (KIS), zur schubförmigen und zur sekundär progredienten MS. Im Folgenden werden die Daten zu diesen Formen in drei Unterkapiteln dargestellt. Mehr Informationen finden sich im Glossar (*Verlaufsformen der MS**; Seite 48).

Im Anhang finden Sie eine allgemeine Einführung in die Thematik, welche Ihnen helfen kann, die nachfolgenden Informationen zur Wirkung von Interferonen besser zu verstehen (Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten, Seite 34).*

Wie wirksam sind INF-Präparate bei KIS?

Untersuchungen beim klinisch isolierten Syndrom* mit einer MS-typischen Erstmanifestation und Nachweis von mindestens zwei Entzündungsherden im MRT wurden zu den drei Präparaten Betaferon[®], Avonex[®] und Rebif[®] durchgeführt. Der Effekt auf das Auftreten von Schüben wurde in einem Cochrane Review (Clerico et al., 2008) zusammengefasst. Für Betaferon[®] und Rebif[®] liegen Daten zur Verhinderung eines zweiten Schubes über zwei Jahre Studiendauer vor. Dafür wurden 776 Patienten in den Studien ETOMS¹ (2001) und BENEFIT² (2006) untersucht. Diese beiden Studien zeigen, dass ein zweiter Schub durchschnittlich um ca. ein Jahr (339 Tage) hinausgezögert werden konnte. Zugelassen wurde Rebif[®] allerdings erst auf Basis der REFLEX³ (2012) Studie, in der zwei Dosierungen mit einer Placebo-Gabe verglichen wurden.

Eine weitere Metaanalyse (Filippini et al., Cochrane 2017) kommt zu dem Ergebnis, dass ein sehr frühzeitiger Beginn einer Interferon-Therapie

¹ ETOMS: Effect of early Treatment On conversion to definite MS

² BENEFIT: Betaferon in Newly Emerging multiple sclerosis For Initial Treatment

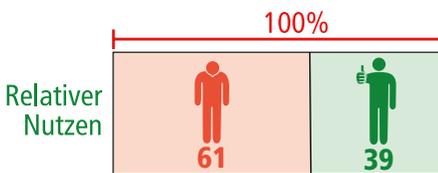
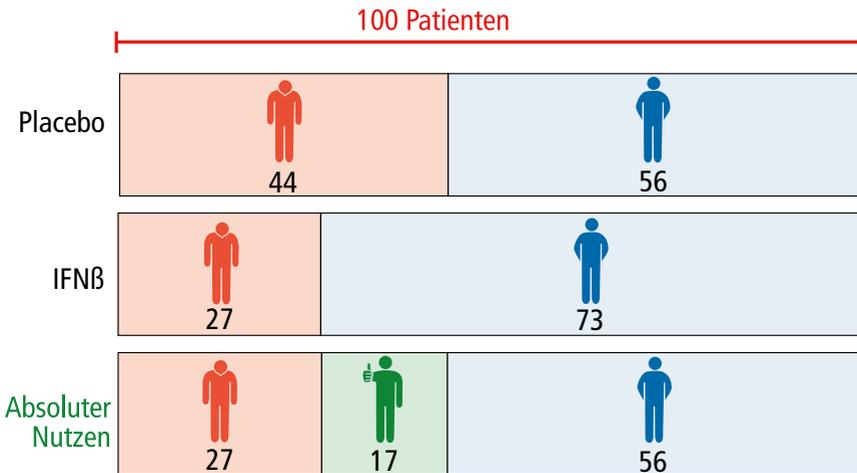
³ REFLEX: Rebif Flexible dosing in early MS

Grafik 1: Wirkung auf die Schubfreiheit bei klinisch-isoliertem Syndrom

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.

Absoluter Nutzen

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit Schüben in der IFNB-Gruppe (27) von denen mit Schüben in der Placebo-Gruppe (44) abzieht. Tatsächlich profitieren 44 - 27, also 17 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



Relativer Nutzen

Man kann die Wirkung aber auch nur bezogen auf die Patienten mit Schüben darstellen. In der Placebo-Gruppe haben 44 Patienten einen Schub, in der IFNB-Gruppe sind es 17 weniger. 17 von 44 sind in Prozent umgerechnet 39%. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).



keinen signifikant* größeren Effekt auf die Verhinderung einer Behinderungsentwicklung hat als ein 1 – 2 Jahre verzögerter Beginn.

1. Wirkung auf die Verhinderung eines zweiten Schubes ab Erstmanifestation

Die Grafik auf Seite 7 zeigt, wie viele Patienten nach zwei Jahren Therapie mit Betaferon® oder Rebif® oder Einnahme von Placebos noch schubfrei waren. Daraus kann man den absoluten Nutzen (absolute Risikoreduktion*) und den relativen Nutzen (relative Risikoreduktion*) berechnen.

2. Wirkung auf die Behinderung bei Therapie ab Erstmanifestation

Die Zunahme der Behinderung wurde in den Zulassungsstudien mit Hilfe des EDSS* gemessen, einer Behinderungsskala von 0 bis 10 (wobei 0 keiner Behinderung entspricht). Effekte auf die Behinderungszunahme sind nicht belegt.

3. Wirkung auf die MRT in den zwei Jahren ab Erstmanifestation

In der MRT treten Kontrastmittelanreicherungen^{4*} und so genannte T2-Herde^{5*} auf, die als Ausdruck der Entzündung bei MS betrachtet werden. Dabei können Herde größer werden oder ganz neu auftreten.

MRT-Befunde wurden in allen Studien unterschiedlich berichtet. In allen Studien fanden sich weniger neue T2-Läsionen. Daten zu der Anzahl von Patienten ohne oder mit neuen oder vergrößerten T2-Herden werden nur in ETOMS berichtet:

⁴ Kontrastmittelanreicherung: Kontrastmittel kann bei einer MRT-Untersuchung gespritzt werden und lagert sich bei verschiedenen Krankheiten im Gehirn ein, vor allem bei Entzündungen im Gewebe.

⁵ T2-Herde: In der so genannten T2-MRT-Sequenz sind frische und alte Entzündungsherde (Läsionen) gleichermaßen als helle Flecken im Gehirn oder Rückenmark sichtbar.

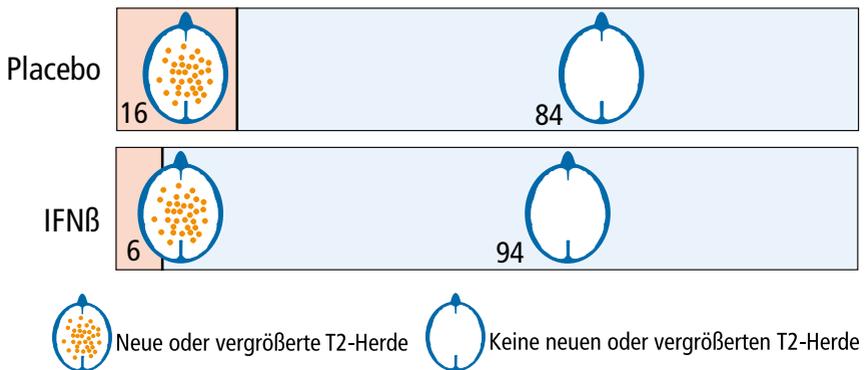
84 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 94 % in der IFN β -Gruppe waren über die Studiendauer frei von neuen oder vergrößerten T2-Herden.

In ETOMS gab es jedoch keine Unterschiede bezogen auf die Anzahl an Kontrastmittelanreicherungen.

Grafik 2: Wirkung auf die MRT

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.

Da Kontrastmittelanreicherungen nur eine Momentaufnahme sind, stellen wir nur die Entwicklung der T2-Herde im Querschnitt eines Gehirns grafisch dar. Dargestellt ist die Anzahl von 100 Patienten ohne bzw. mit neuen oder vergrößerten Herden.



Wie wirksam sind Interferon-beta-Präparate bei schubförmiger MS?

Die Wirkung von IFN β auf die Schubrate und die Zunahme der Behinderung wurde in drei Zulassungsstudien (IFN β MS Study Group 1993, MSCRG 1996 und PRISMS 1998) geprüft. Insgesamt wurden 919 Patienten mit schubförmiger MS über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die in den zwei Jahren vor Studienbeginn mindestens zwei Schübe gehabt hatten. In einer Metaanalyse der Cochrane Kollaboration (Rice et al., 2001) wurden die Ergebnisse zusammengefasst. Plegridy[®] wurde später entwickelt und hat ebenfalls Wirksamkeit in einer Placebo-kontrollierten Studie gezeigt. Die Plegridy[®]-Studie* lief allerdings nur über ein Jahr.

1. Wirkung auf die Schubfreiheit bei schubförmiger MS

Die nebenstehende Grafik zeigt, wie viele Patienten nach zwei Jahren Therapie mit Avonex[®], Betaferon[®] oder Rebif[®] oder Einnahme von Placebo noch schubfrei waren. Daraus kann man den absoluten Nutzen (absolute Risikoreduktion) und den relativen Nutzen (relative Risikoreduktion) berechnen.

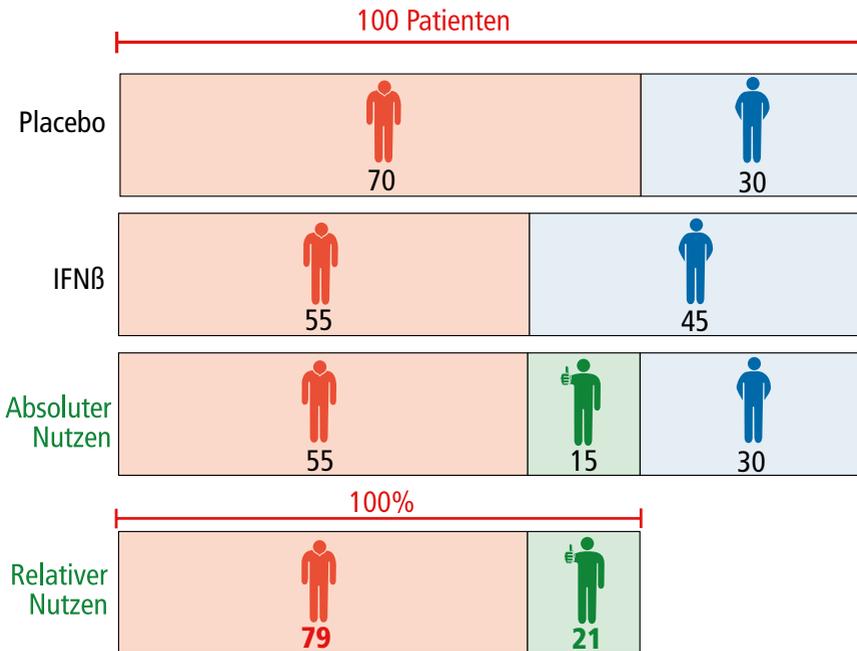
2. Wirkung auf die Anzahl der Schübe pro Jahr bei schubförmiger MS

Die jährliche Schubrate zeigt, wie viele Schübe durchschnittlich pro Jahr pro Patient auftraten. Diese Daten liegen für Betaferon[®] und Rebif[®] über zwei Jahre Studienlaufzeit vor. Die Schubrate lag in den Placebo-Gruppen bei 1,27 und 1,28 Schüben gegenüber 0,84 und 0,86 Schüben in den Interferon-Gruppen. Etwas verständlicher ausgedrückt: Die Patienten in der Placebo-Gruppe haben im Durchschnitt alle 9,5 Monate einen Schub, die Patienten in der Interferon-Gruppe alle 14 Monate.

Grafik 3: Wirkung auf die Schubfreiheit bei schubförmiger MS
Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.

Absoluter Nutzen

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit Schüben in der IFNβ-Gruppe (55) von denen mit Schüben in der Placebo-Gruppe (70) abzieht. Tatsächlich profitieren 70 - 55, also 15 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



Relativer Nutzen

Man kann die Wirkung aber auch nur bezogen auf die Patienten mit Schüben darstellen. In der Placebo-Gruppe haben 70 Patienten einen Schub, in der IFNβ-Gruppe sind es 15 weniger. 15 von 70 sind in Prozent umgerechnet 21%. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).



3. Wirkung auf die Behinderung bei schubförmiger MS

Die Zunahme der Behinderung wurde in den Zulassungsstudien mit Hilfe des EDSS* gemessen, einer Behinderungsskala von 0 bis 10 (wobei 0 keiner Behinderung entspricht). Die nebenstehende Grafik zeigt, wie viele Patienten nach zwei Jahren Therapie mit Betaferon[®], Rebif[®] oder Avonex[®] oder Einnahme von Placebo keine Zunahme der Behinderung hatten. Dargestellt ist wieder der absolute Nutzen (absolute Risikoreduktion) und der relative Nutzen (relative Risikoreduktion).

Im Glossar sind einige Angaben zum Nutzen von Medikamenten zu finden, damit Sie einen Eindruck bekommen, wie groß die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien sind (Therapieeffekte, Seite 47).*

Langzeitdaten*

Langzeituntersuchungen liegen für die Zulassungsstudie von Interferon-beta 1b (Betaferon[®]) über einen Zeitraum von 21 Jahren und für Interferon-beta 1a (Rebif[®]) über einen Zeitraum von 15 Jahren vor. Insgesamt gibt es Hinweise, dass die mäßigen Therapieeffekte vor allem bezogen auf die Schubrate anhalten. Weitere Informationen finden Sie im Glossar.

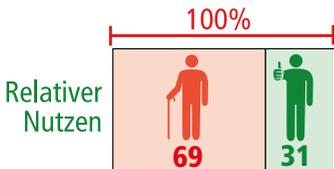
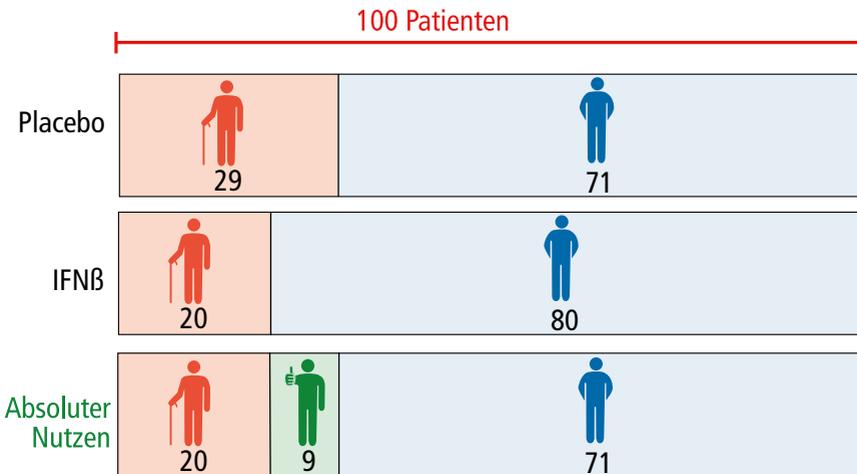
4. Wirkung auf die MRT in zwei Jahren bei schubförmiger MS

Auch wenn in allen drei Zulassungsstudien zusätzlich MRT-Untersuchungen durchgeführt wurden, so liefert keine der Studien Daten zur Anzahl der Patienten mit / ohne neuen Kontrastmittelanreicherungen bzw. zur Anzahl der Patienten mit / ohne neue T2-Läsionen. Grundsätzlich zeigen aber alle Medikamente einen Effekt auf T2-Läsionen und Kontrastmittelanreicherungen. Es wurden dafür nur andere Kennzahlen verwendet.

Grafik 4: Wirkung auf die Behinderung bei schubförmiger MS
 Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.

Absoluter Nutzen

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit einer Behinderungszunahme in der IFNβ-Gruppe (20) von denen mit einer Behinderungszunahme in der Placebo-Gruppe (29) abzieht. Tatsächlich profitieren 29 - 20, also 9 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



Relativer Nutzen

Man kann die Wirkung aber auch nur bezogen auf die Patienten mit einer Beeinträchtigungszunahme darstellen. In der Placebo-Gruppe haben 29 Patienten eine Beeinträchtigungszunahme, in der IFNβ-Gruppe sind es 9 weniger. 9 von 29 sind in Prozent umgerechnet 31%. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).



Wie wirksam sind Interferon-beta-Präparate bei sekundär progredienter MS?

Untersuchungen bei sekundär progredienter MS (**SPMS**) erfolgten mit Interferon-beta 1a und Interferon-beta 1b. Über eine drei jährige Studiendauer fanden sich bei Placebo 41 % und bei IFN β -Therapie 38 % Behinderungsprogressionen. Das Ergebnis der durchgeführten Metaanalyse (La Mantia et al., Cochrane 2012) war statistisch nicht signifikant*. Somit können IFN die Progression bei SPMS nicht aufhalten. Allerdings zeigte eine Analyse der aufgelagerten Schübe (so genannte „superponierte Schübe“), dass diese unter der Therapie seltener auftreten. Dabei sind im Unterschied zur sonstigen Darstellung in der nebenstehenden Grafik die Effekte über drei und nicht über zwei Jahre abgebildet.

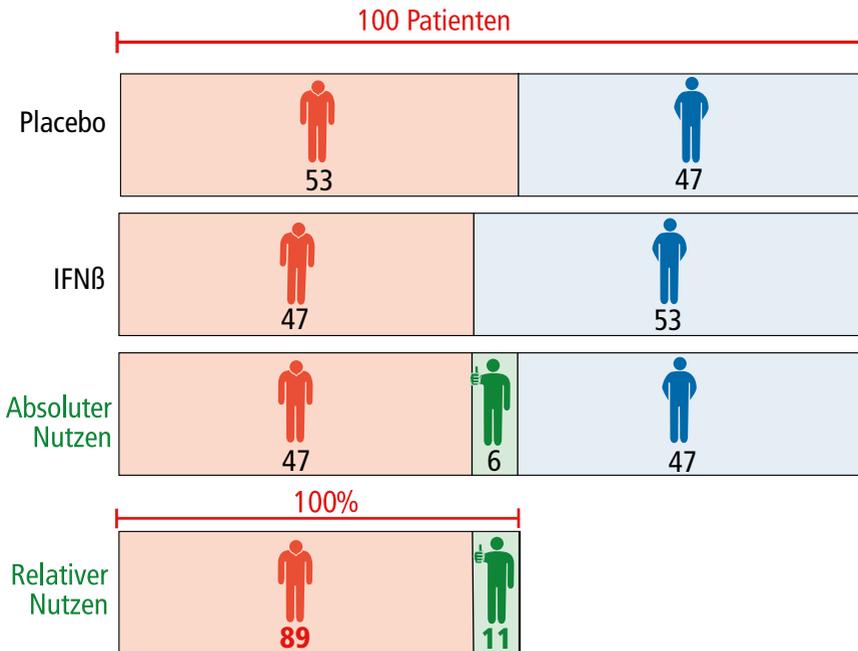
Wirkung auf die MRT

Auch wenn in allen Zulassungsstudien die Wirkung von IFN auf die MRT-Befunde zusätzlich untersucht wurde, so liefern nur IMPACT und SPECTRIMS Daten zur Anzahl von Patienten ohne T2-Aktivität (neue oder vergrößerte Läsionen). Die anderen Studien verwendeten andere Kennzahlen. Bei IMPACT waren unter Interferon-beta 1a 63 % der Patienten ohne T2-Aktivität und unter Placebo 42 %. Bei SPECTRIMS waren es unter Rebif® 44 μ g 41 % und unter Placebo 24 %.

Grafik 5: Wirkung auf die Schubfreiheit bei sekundär progredienter MS
Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.

Absoluter Nutzen

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit Schüben in der IFNB-Gruppe (47) von denen mit Schüben in der Placebo-Gruppe (53) abzieht. Tatsächlich profitieren 53 - 47, also 6 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



Relativer Nutzen

Man kann die Wirkung aber auch nur bezogen auf die Patienten mit Schüben darstellen. In der Placebo-Gruppe haben 53 Patienten einen Schub, in der IFNB-Gruppe sind es 6 weniger. 6 von 53 sind in Prozent umgerechnet 11%. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).



Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen haben Interferon-beta-Präparate?

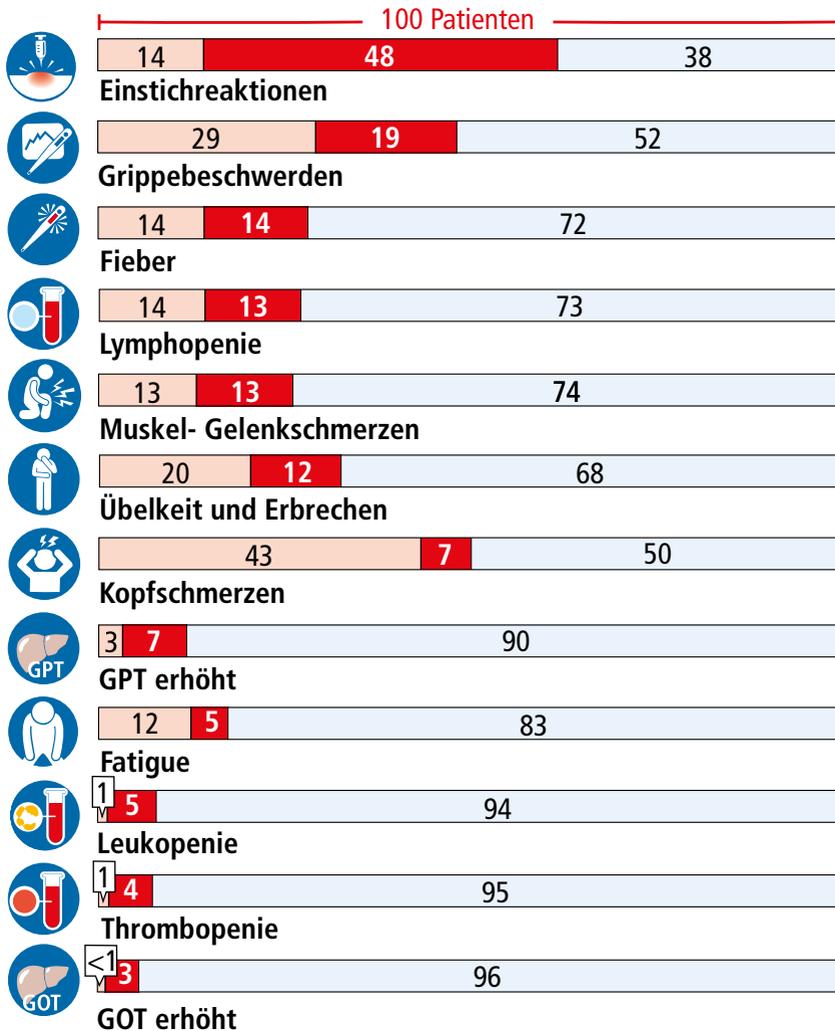
Die Gesamtzahl an Nebenwirkungen wird in den Zulassungsstudien meist nicht berichtet. Je älter die Studien, desto uneinheitlicher die Dokumentation. Deshalb lassen sich die Daten zur schubförmigen MS hier auch nicht zusammenfassen. Zur sekundär progredienten MS lassen sich Daten für fünf Studien mit 3.082 Patienten zusammenfassen, die darlegen, dass schwere Nebenwirkungen in den IFN β -Gruppen mit 12 % genauso häufig auftraten wie unter Placebo. Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen fanden sich signifikant häufiger mit IFN β (10 %) als mit Placebo (4 %). Zur Übersichtlichkeit sind im Folgenden die Nebenwirkungen aus den Studien zur schubförmigen MS zusammengefasst. Diese sind bei den KIS-Studien und bei der sekundär progredienten MS ähnlich. Mögliche Unterschiede werden im Text erwähnt.

Grundsätzlich ist wichtig zu wissen, dass Nebenwirkungen in Studien nicht nur bei den Patienten auftreten, die das Medikament erhalten, sondern auch in der Studiengruppe mit einem bekannten Medikament oder Placebo (Glossar unter Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten, Seite 34).*

Die nebenstehende Grafik bezieht sich auf 100 Patienten und basiert auf der Cochrane-Analyse (Rice et al., 2001). Es ist dargestellt, wie viel häufiger Nebenwirkungen in den IFN-Gruppen als in der Placebo-Gruppe in den Studien zur schubförmigen MS auftraten. Die Nebenwirkungen unter dem neueren pegylierten Interferon-beta 1a sind ähnlich, treten aber etwas verzögert auf und scheinen etwas seltener zu sein. Im Folgenden werden zur Übersichtlichkeit die Nebenwirkungen der nicht pegylierten Interferone dargestellt. Eine Übersicht zu den Nebenwirkungen bei sekundär progredienter MS findet sich in einer separaten Faktenbox im Anhang. Dabei werden nicht alle Nebenwirkungen in allen Studien erfasst. Minimal werden Nebenwirkungen von 383 Patienten berichtet, maximal von 1.117.

Grafik 6: Nebenwirkungen

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.



Was bedeuten die Zahlen in den Balken?

Beispiel Einstichreaktionen: In der Placebo-Gruppe hatten 14 von 100 Patienten eine Einstichreaktion, in der Interferon-Gruppe waren es hingegen 62 von 100. Das bedeutet, dass in der Interferon-Gruppe 48 Patienten mehr eine Einstichreaktion hatten als in der Placebo-Gruppe. Die Zahlen in den roten Balken stellen also den Unterschied in der Nebenwirkungshäufigkeit zwischen der Interferon- und der Placebo-Gruppe dar.

Die genaue Verteilung von Nebenwirkungen in der Placebo-Gruppe und der IFN β -Gruppe können Sie in den Faktenboxen ab Seite 54 nachsehen. Aufgrund der häufigen Akutnebenwirkungen unter IFN β wäre es sehr hilfreich mehr Informationen über die Entwicklung der Nebenwirkungen über die Zeit von mindestens zwei Jahren Therapiestudie zu haben. Diese Daten liegen leider nur sehr unvollständig vor.

Reaktionen an der Einstichstelle

Bei der Therapie mit IFN β treten Einstichreaktionen bei subkutaner Gabe mit Betaferon[®], Extavia[®], Rebif[®] und Plegridy[®] sehr häufig auf (50 % therapiebedingt). Diese bestehen aus Rötungen und können wochenlang anhalten. Bei intramuskulärer Gabe von Avonex[®] werden diese seltener berichtet. Auch schmerzhaftes Schwellungen können auftreten. In manchen Fällen geht das Auftreten von Einstichreaktionen nach und nach zurück. Offene Wunden oder auch Nekrosen* werden in den Studien bei 2 – 6 % der Patienten berichtet (Balak et al., 2012). Diese heilen wieder ab, bilden dann aber Narben. Bei langandauernder IFN-Therapie können auch ohne Nekrosen Vernarbungen oder Verhärtungen im Unterhautfettgewebe entstehen.

Grippeähnliche Beschwerden

(Fieber, Kopfschmerz, Muskelschmerz, Fatigue)

Fast die Hälfte der Patienten (48 %), die mit IFN β behandelt werden, hatte Grippesymptome. Aber auch fast 30 % der Placebo-Patienten zeigten solche Symptome. Die Beschwerden setzen meist drei bis acht Stunden nach Medikamentengabe ein und halten im Mittel 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®-Zulassungs-Studie hatten nach einem Jahr noch 8 %, bei Rebif® je nach Dosierung 5 % bzw. 21 % diese Nebenwirkungen. Auch wenn grippeähnliche Nebenwirkungen im zweiten Therapiejahr seltener berichtet werden, so finden sich nach 16 Jahren mit Betaferon® Therapie bei 1/3 der Behandelten noch berichtete grippeähnliche Beschwerden.

Einige Patienten haben den Eindruck, dass sich die Krankheit unter Einnahme des Interferons verschlechtert, denn bedingt durch die Nebenwirkungen können Müdigkeit und Spastiken 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 (Glossar unter *Nebenwirkungen, Umgang**; Seite 42). Sinnvollerweise wird das IFN abends vor der Schlafenszeit gespritzt, 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 und in Abstimmung mit dem Arzt gesteigert werden.

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen treten etwas häufiger unter IFNβ auf als bei Gabe eines Placebos (Rice et al., Cochrane 2001).

Haarausfall

Verstärkter Haarausfall wurde in zwei kleinen Studien mit insgesamt 82 Patienten bei 15 Patienten unter IFNβ und nur bei einem unter Placebo berichtet.

Leukopenie, Lymphopenie, Thrombopenie

Bei 5 von 100 Patienten entwickelt sich durch die IFN-Therapie eine Reduktion der Anzahl an weißen Blutzellen (so genannte Leukopenie*). In Einzelfällen können diese weißen Blutzellen unter 3.000 / Mikroliter (μl) fallen (Normalbereich: 3.800 – 10.500/ μl). Gelegentlich kann auch eine Verminderung der Lymphozyten*, eine sogenannte Lymphopenie*, auftreten. Nur selten können Verminderungen der Blutplättchen (Thrombopenie*) auftreten.

Leberwerterhöhungen

GPT* (heute ALT, nur in der Leber vorkommend) und GOT* (heute AST, neben Leber auch in Herz, roten Blutzellen und Muskel vorhanden) sind Enzyme des Stoffwechsels in der Leber. Bei einer Leberzellschädigung werden sie in das Blut freigesetzt und können labortechnisch festgestellt werden.

Leberwerterhöhungen unter IFN β sind sehr häufig. In einer Übersichtsarbeit wurden zur Leberwerterhöhung Daten von 2.819 Patienten unter Interferon-beta 1a ausgewertet. Innerhalb von zwei Jahren entwickelten 67 % der Patienten im Blut nachweisbare Leberwerterhöhungen, ohne jedoch dahingehende Beschwerden zu haben. Bei 15 – 20 % waren diese Werte bis zu 5-fach über dem Normalwert gegenüber 5 % der Placebo-Patienten. Die Laborwerte normalisierten sich wieder, zum Teil nach vorübergehender Dosisreduktion. Nur bei 4 von 1.000 Patienten wurde die Therapie aufgrund der Leberwerterhöhungen abgebrochen. Dieses Risiko scheint im ersten Jahr der Therapie am höchsten. Das Risiko ist erhöht, wenn zusätzlich Alkohol getrunken wird, Patienten stark übergewichtig sind oder andere Medikamente genommen werden, die die Leberfunktion beanspruchen. In Einzelfällen wurde von schweren Leberschädigungen unter IFN β berichtet.

Schwere Nebenwirkungen und Todesfälle

Durch IFN β bedingte schwere Nebenwirkungen und Todesfälle traten in den Studien nicht gehäuft auf. In der CHAMPS⁶-Studie bei KIS kam es in der IFN-Gruppe zu einem Todesfall durch einen Autounfall. In den Studien zur schubförmigen MS kam es unter Betaferon[®] zu einem Suizid, in der Rebif[®]-Studie zur schubförmigen MS (PRISMS)⁷ kam es zu je einem Todesfall unter Placebo und einem unter 22 μ g Rebif[®]. Bei den SPMS-Studien traten Todesfälle laut einer Metaanalyse (La Mantia et al., Cochrane 2012) etwas häufiger mit IFN β auf. Unter IFN β kam es zu 17 Todesfällen, vier durch Suizid, drei Lungenembolien, drei Herzstillstände, eine Krebserkrankung, eine Hirnblutung, zwei Schlaganfälle und eine schwere Harnwegsinfektion; bei zwei Fällen blieb die Ursache unklar. In den Kontrollgruppen kam es insgesamt zu sieben Todesfällen: zwei Suizide, eine Hirnblutung, eine Gefäßerkrankung (Arteriosklerose), eine Lungenentzündung, zwei unbekannte Todesursachen.

In der Fachliteratur sind Einzelfälle schwerer Nebenwirkungen beschrieben, bei denen ein Zusammenhang folgender Beschwerden mit der IFN-Gabe für wahrscheinlich gehalten wird: Blutarmut, Überaktivität der Schilddrüse, Nierenfunktionsausfall durch Verstopfung von kleinsten Blutgefäßen, so genannter thrombotischer Mikroangiopathie, allergischer Schock und epileptische Anfälle. Schwere Leberentzündungen und Muskelschädigungen sind in Einzelfällen beschrieben. Weiter finden sich vereinzelt Entzündungen im Fettgewebe der Haut und andere Hautveränderungen.

⁶ Controlled High-Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study (CHAMPS). Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. The New England Journal of Medicine, Vol. 343, 13, 2000

⁷ Prevention of Relapses and Disability by Interferon-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. The Lancet, Vol. 352, November 7, 1998

Krebserkrankungen

In den Studien wird nur bei der SPMS eine Krebserkrankung* aus einer IFN β -Gruppe beschrieben. Oft fehlt in den Studien jede Aussage zu möglichen Krebserkrankungen. Damit ist eine belastbare Risikoeinschätzung nicht möglich.

25 Jahre nach Zulassung der ersten Interferone gibt es jedoch bisher keinen Hinweis, dass Interferone Krebserkrankungen hervorrufen.

Infektionen

Infekte traten bei der Therapie mit IFN nicht gehäuft auf. Auch die Langzeitstudien zeigen keine Hinweise darauf.

Welche neuen Nebenwirkungen wurden nach Abschluss der Zulassungsstudien berichtet?

Einzelfälle von Schilddrüsenfunktionsstörungen, insbesondere Überfunktion, akutem Leberversagen sowie von einer akuten Nierenerkrankung mit Eiweißverlust nach thrombotischer Mikroangiopathie sind im Verlauf nach Zulassung der IFN β -Präparate beschrieben worden.

Einnahme und Therapiekontrolle

Wann sollten Interferone nicht eingenommen werden?

Laut Empfehlungen des Kompetenznetzes MS (KKNMS) sollten IFN β -Präparate nicht angewandt werden bei:

- ▶ Überempfindlichkeit gegen die Substanz oder einen der sonstigen Bestandteile
- ▶ Schwerer akuter Depression oder Suizidalität
- ▶ Bei Patienten mit dekompensierter Leberinsuffizienz (Betaferon[®], Extavia[®])

Wie wird die Medikamentengabe durchgeführt?

Durch die Verwendung von Injektionshilfen sowie vorheriges Erwärmen der Injektionsflüssigkeit auf Zimmertemperatur und Kühlen der Haut können Injektionsreaktionen gemindert werden. Eine Paracetamol- oder Ibuprofen-Gabe vor der Injektion kann grippeähnliche Beschwerden lindern.

Avonex[®] wird als Fertigpen oder Fertigspritze angeboten.

Betaferon[®] und Extavia[®] sind als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung erhältlich.

Rebif[®] wird als Injektionslösung in Patrone, Fertigpen oder Fertigspritze angeboten.

Plegridy[®] ist als Injektionslösung in Fertigpen oder Fertigspritze erhältlich.

Worauf ist bei Therapiebeginn zu achten?

Weil IFN β -Präparate das Immunsystem verändern, sollten vor Therapiebeginn alle Standardimpfungen durchgeführt werden, die die STIKO* (Ständige Impfkommission) für Menschen empfiehlt, deren Immunsystem teilweise blockiert werden soll.

Bei Patienten, die bereits eine Therapie erhalten haben, die das Immunsystem beeinflusst oder hemmt, müssen zeitliche Sicherheitsabstände* eingehalten werden. Diese richten sich nach der Wirkdauer der Medikamente. Eine Kurzzeitbehandlung mit Kortikosteroiden (Kortison), z. B. zur Schubtherapie, ist auch während der Behandlung möglich.

Was muss bei der Therapie kontrolliert werden?

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz MS (KKNMS) empfiehlt die in folgender Grafik dargestellten Kontrolluntersuchungen.

Grafik 7: Therapiekontrolle

Vor Therapiebeginn



Nierenwerte



Leberwerte



MRT

Nach einem Monat und dann alle 3 Monate



Nierenwerte



Leberwerte



Großes
Blutbild

Jährlich



MRT

Wie lange wird behandelt?

Eine Interferontherapie wird als Dauertherapie eingesetzt. Nutzen und Risiko der Einnahme müssen laufend überprüft werden. Ein Abschätzen des Nutzens ist oft frühestens nach einem Jahr möglich. Als Hinweise für eine Wirksamkeit werden allgemeine Schubfreiheit und das Fehlen neuer Herde in der MRT angesehen. Deshalb empfiehlt das KKNMS eine Ausgangs-MRT und eine MRT jeweils nach 12 und 24 Monaten, um Nutzen und mögliche Risiken abzuschätzen. Auf die Kontrastmittelgabe sollte verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress gibt und ein standardisiertes Ausgangs-MRT vorliegt.

Häufige Fragen

Schwangerschaft und Stillzeit

Die IFN β -Präparate Avonex[®], Betaferon[®], Extavia[®], Plegridy[®] und Rebif[®] sind in der Schwangerschaft und Stillzeit zugelassen. Die in Tierversuchen nachgewiesene erhöhte Fehlgeburtsrate konnte in Fallsammlungen von Patienten, die während der Einnahme eines IFN β -Präparates schwanger wurden, nicht bestätigt werden (Glossar unter *Schwangerschaft und Stillzeit**; Seite 45).

Impfungen

Auch unter einer Therapie mit IFN β sollten alle Standardimpfungen (Glossar unter *STIKO**; Seite 46) regelmäßig überprüft und ggf. aufgefrischt werden. Für alle MS-Patienten ist eine Grippeimpfung sinnvoll. Pneumokokken- und Windpocken-Impfung zur Vermeidung von Varizella-Zoster-Virus-Infektionen (so genannte Gürtelrose) sind für eine IFN-Therapie nicht erforderlich. Mit Blick auf mögliche Therapieeskalationen kann aber auch hier eine Impfung erwogen werden.

Bisher gibt es einige Hinweise, dass Impferfolge unter einer IFN-Therapie etwas abgeschwächt sind. Einige wenige Daten sprechen dafür, dass Standardimpfungen unter IFN wirksam bleiben.

Infektionen

Grundsätzlich müssen IFN β -Präparate beim Auftreten üblicher Infekte nicht abgesetzt werden.

Welches Interferon wirkt am besten?

Bislang liegen vier direkte Vergleichsstudien vor, die aber methodische Mängel hatten und zumeist nur zwei Substanzen miteinander verglichen. Eine nicht systematische Übersicht der nicht-pegylierten IFN β -Präparate kommt zu dem Ergebnis, dass es einige Hinweise für eine Überlegenheit höher dosierter IFN β -Präparate auf die Reduktion der Schubrate gibt.

Ein eindeutiger Beleg fehlt jedoch. Intramuskuläre Präparate führen zu weniger Hautreaktionen. Die seltenere Gabe führte zu selteneren Hautreaktionen und grippeähnlichen Beschwerden. Möglicherweise ist jedoch die Intensität der Beschwerden stärker.

Welche Bedeutung haben so genannte neutralisierende Antikörper?

IFN können im Körper die Bildung von Antikörpern hervorrufen, da sie nicht genau dem körpereigenen Interferon entsprechen. Antikörper können mit verschiedenen Methoden gemessen werden. Diese Antikörper können möglicherweise die Wirkung des IFN abschwächen oder ganz verhindern (Glossar unter *Neutralisierende Antikörper**, Seite 42). Eine grundsätzliche Testung nach frühestens vier bis sechs Monaten kann erwogen werden.

Da neutralisierende Antikörper kreuzreaktiv sind, ist ein Wechsel von einem IFN-Präparat auf ein anderes bei Therapieversagen* durch die Antikörper-Bildung vermutlich nicht sinnvoll.

Machen Interferone depressiv?

Bei 35 – 55 % aller MS-Patienten treten im Verlauf depressive Verstimmungen auf. Ein systematisches Review kommt zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit vorbekannter Depression eine IFN β -Therapie zur Depressionsverstärkung führen kann.

Welche Alternativen bestehen zu Interferon-beta-Präparaten?

IFN β ist nur eine von verschiedenen zugelassenen MS-Therapien. Eine weitere Möglichkeit ist auch, (noch) keine Immuntherapie durchzuführen. Ohne Therapie folgt die MS dem natürlichen Verlauf. Wie dieser aussieht, kann man aus den Daten der Placebo-Gruppe in der Zulassungsstudie abschätzen: Über zwei Jahre blieben in der Placebo-Gruppe 30 von 100 Patienten schubfrei und 71 von 100 ohne Zunahme der Behinderung.

Die Wirksamkeit von IFN β im Vergleich mit Glatirameracetat wurde in sechs Vergleichsstudien analysiert. Eine Metanalyse* von fünf dieser Arbeiten (La Mantia et al., 2014) kommt zu dem Ergebnis, dass die Wirkung sehr vergleichbar ist. Vergleichsuntersuchungen mit Fingolimod (Gilenya[®]), Alemtuzumab (Lemtrada[®]) und Ocrelizumab (Ocrevus[®]) zeigen, dass IFN β diesen Substanzen unterlegen sind. Weitere Informationen finden Sie im Glossar unter Vergleichsstudien*.

Im Anhang finden Sie einige Fragen, die helfen können, gemeinsam mit Ihrem behandelnden Arzt zu entscheiden, welcher Weg für Sie der richtige ist (Seite 52).

Wann sollte eine Interferon-beta-Therapie abgesetzt werden?

Für die IFN gibt es einige Daten zur Vorhersage, ob die Therapie wirkt oder nicht. Die MRT ist dafür möglicherweise hilfreich.

Bei Patienten, die unter einer Therapie mit IFN β eine nicht aktive sekundär progrediente MS entwickeln, sollte diese Therapie nicht fortgesetzt werden.

Autoren und Interessenkonflikte

Wer hat das Handbuch erstellt?

Dieses Patientenhandbuch wurde unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. Christoph Heesen und seine Mitarbeiterinnen**
Dr. med. Insa Schiffmann und Anne Schneider, Cand. Med.
Dr. med. Klarissa Stürner und Marie Toussaint, Cand. Med.
INIMS, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- ▶ **PD Dr. Clemens Warnke**
Universitätsklinikum Köln
- ▶ **Prof. Dr. Hayrettin Tumani**
Universitätsklinikum Ulm

Die vorliegenden Informationen sind mit dem Vorstand des **Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)** und den Autoren des Qualitätshandbuchs für Ärzte des KKNMS sowie mit dem Vorstand des Ärztlichen Beirats der **Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e. V.** und den Betroffenenvertretern Dr. Edeltraud Faßhauer und Dr. Jutta Scheiderbauer sowie Vertretern des **Bundesbeirats MS-Erkrankter** der DMSG abgestimmt.

Die Firmen Bayer, Biogen, Merck und Novartis hatten Gelegenheit das Handbuch zu kommentieren.

Gibt es Interessenkonflikte der Autoren?

Prof. Dr. Heesen erhielt Forschungsförderungen sowie Honorare für Vorträge von den Firmen Biogen, Genzyme, Novartis, Merck, Teva und Roche.

I. Schiffmann und A. Schneider haben keine Interessenskonflikte.

Priv.-Doz. Dr. Clemens Warnke erhielt institutionelle Honorare und Forschungsunterstützung von Novartis, Biogen, Alexion, Janssen und Roche; keine persönlichen Honorare.

Prof. Dr. Tumani erhielt Forschungsförderungen oder Honorare für Vorträge von den Firmen Alexion, Bayer, Biogen, Celgene, Fresenius, Genzyme-Sanofi, Merck, Mylan, Novartis, Roche, Siemens und Teva.

Impressum

1. Auflage April 2021

Stand der Empfehlung: 01.04.2021 (Gültig bis: 31.03.2023)

Herausgeber:

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e. V.
Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) e. V.

Redaktion: Geschäftsstelle des KKNMS, DMSG-Bundesverband

Layout: www.dietrabanten.de

Grafiken: www.idm-didaktik.com

Druck: www.walchdruck.de

Wichtiger Hinweis:

Die Informationen basieren auf dem Wissensstand und der Datenlage vom November 2020. Die Autoren haben die Inhalte mit größter Sorgfalt erarbeitet. Änderungen und Abweichungen sind in Abhängigkeit von der Entwicklung der weiteren Datenlage bzw. bei Entscheidungsänderungen der Behörden möglich. Für eventuell auftretende Druckfehler übernehmen die Herausgeber keine Gewähr. Die Anwender sind daher darauf hingewiesen, dass jede Applikation oder Dosierung in ihrer eigenen Verantwortung liegt. Sie sind angehalten, alle hier getroffenen Angaben anhand der Beipackzettel der verwendeten Präparate zu überprüfen. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

Gefördert von:



Gefördert aus der Selbsthilfeförderung nach § 20 h SGB V durch den BKK Dachverband.
Für die Inhalte dieser Veröffentlichung übernimmt der BKK Dachverband keine Gewähr.

Anhang

Glossar

A ▶ Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten:

a) Wirkungen

Die Wirksamkeit von Medikamenten wird in Zulassungsstudien ermittelt. Der Behandlungseffekt wird bestimmt, indem man die Ergebnisse der Patienten, die das Studienmedikament erhalten z. B. mit denen einer Placebo-Gruppe vergleicht (z. B. mit Blick auf die Anzahl der Schübe oder die Zunahme der Behinderung unter der Therapie). Placebo ist dabei ein Scheinmedikament. Die Patienten, die an der Studie teilnehmen, wissen nicht, ob sie das Medikament oder das Placebo bekommen.

Echte Wirkungen und Nebenwirkungen eines Medikaments sind nur die, die im Vergleich zu der Placebo-Gruppe häufiger auftreten. Bei neueren MS-Therapiestudien wird ein neues Medikament meist mit einem alten MS-Medikament und nicht mit einem Placebo verglichen. Hier kann zwar die Häufigkeit typischer Nebenwirkungen für eine der Substanzen ermittelt werden. Nebenwirkungen, die bei allen Studien-substanzen auftreten, können in der Häufigkeit aber nicht gut abgeschätzt werden, weil es keine Kontrollgruppe ohne Therapie gibt.

Grundsätzlich spricht man in Studien nicht von Nebenwirkungen, sondern von „unerwünschten Ereignissen“, weil man den Zusammenhang zum Medikament nicht sicher kennt. Ein gutes Beispiel sind die seltenen Krebserkrankungen*.

Die MS verläuft auch ohne Therapie bei einem Teil der Patienten (ca. 70 %) über einen Zeitraum von zwei bis drei Jahren stabil, d.h. die Patienten haben keine Zunahme der Behinderung*. Um überhaupt einen Behandlungseffekt gegenüber der Placebo-Gruppe nachzuweisen, müssen an den Zulassungsstudien meist mehr als 500 Patienten teilnehmen. Außerdem fallen die Therapieeffekte meist nicht sehr groß aus. Sie könnten eventuell größer werden, wenn die Medikamente länger als zwei Jahre eingenommen werden. Denn mit zunehmender Dauer der Erkrankung nimmt auch die Zahl der ohne Therapie stabilen Patienten ab. Da die Zulassungsstudien für MS-Medikamente jedoch üblicherweise auf zwei Jahre begrenzt sind, liegen hierzu keine aussagekräftigen Daten vor. Langfristige Effekte – vor allem zu Nebenwirkungen und deren Kontrolle - werden in weiterführenden Studien untersucht. Da hier meist alle Patienten behandelt werden und auch ein Teil der Patienten in der Studie nicht mehr weiter mitmacht, ist die Aussagekraft dieser Studien sehr begrenzt.

Studienergebnisse können berichtet werden, indem die Senkung des Risikos (z. B. für Schübe oder Fortschreiten der Behinderung) durch das Medikament dargestellt wird. Dies bezeichnet man als Risikoreduktion*.

b) Nebenwirkungen

Grundsätzlich spricht man in Studien nicht von Nebenwirkungen, sondern von „unerwünschten Ereignissen“, weil man den Zusammenhang zum Medikament nicht sicher kennt. Ein gutes Beispiel sind die seltenen Krebserkrankungen.

In Studien werden grundsätzlich alle Arten von Nebenwirkungen erfasst, weil man im Vorhinein nicht sagen kann, ob es sich um durch ein Medikament bedingte Nebenwirkungen handelt oder zufällige Ereignisse, die auch ohne Therapie aufgetreten wären.

Auch bei Placebo-Gabe treten solche Nebenwirkungen auf, denn schon der Glaube daran, ein Medikament zu erhalten, kann sowohl eine Wirkung als auch Nebenwirkungen hervorrufen. Bei den Nebenwirkungen spricht man dann von einem Nocebo-Effekt.

Bei Studien, die zwei Medikamente vergleichen, kann die Häufigkeit typischer Nebenwirkungen für eine der Substanzen ermittelt werden. Nebenwirkungen, die bei alle Studiensubstanzen auftreten, können in der Häufigkeit nicht gut abgeschätzt werden, weil es keine Kontrollgruppe ohne Therapie gibt.

In diesen Patientenhandbüchern werden vor allem die Nebenwirkungen berichtet, die bei einem Medikament häufiger auftraten als bei Placebo. Darüber hinaus gibt es aber seltene schwere Nebenwirkungen, die bedeutsam sein können, obwohl sie nicht statistisch signifikant häufiger oder erst nach der Zulassung gehäuft auftreten. Manchmal führen solche seltenen, aber schweren Nebenwirkungen dazu, dass ein Medikament nicht zugelassen oder wieder vom Markt genommen wird.

B ▶ Behinderung: s. EDSS

E ▶ EDSS (Expanded Disability Status Scale):

Der EDSS ist die Skala, die bei MS den Grad der Behinderung anzeigt. Seine Werte liegen zwischen 0 (keine Behinderung) und 10 (Tod durch MS). Er wird bestimmt, indem für verschiedene Einschränkungen (z. B. Gefühls-, Seh- oder Blasenstörungen) durch einen Arzt Punkte vergeben werden. Ab einem Wert von 4.0 richtet sich die Skala sehr stark nach der Gehstrecke des Patienten. Wie gut andere Funktionen (z. B. Sehen, Stimmung oder Gehirnleistung) sind, macht dann kaum einen Unterschied. Nicht immer bildet der EDSS deshalb ab, wie gut oder schlecht es einem Patienten wirklich geht. Er ist eine arztbasierte Behinderungsbeurteilung und keine patientenbasierte Behinderungsmessung.

G ▶ GPT und GOT:

GPT (heute auch als ALT bezeichnet) und GOT (heute AST) sind Enzyme des Stoffwechsels in der Leber. Bei einer Leberzellschädigung werden sie in das Blut freigesetzt und können als Parameter gemessen werden.

I ▶ Immunmodulation

Im Gegensatz zur Immunsuppression, die das Immunsystem erheblich beeinflusst stellt die Immunmodulation einen geringeren Eingriff ins Immunsystem dar. Der Effekt ist durch Tests aus dem Blut oft gar nicht messbar. Und auch Nebenwirkungen durch eine Schwächung des Immunsystems treten nicht auf.

▶ Immuntherapie:

Das Konzept der Immuntherapie wurde unter der Vorstellung entwickelt, dass es sich bei der MS vor allem um eine Erkrankung des Immunsystems handelt. Die Immuntherapie zielt darauf ab, Immunreaktionen teilweise zu unterdrücken und so das Fortschreiten der MS zu verhindern. Eine Therapie soll vor neuen Schüben und der Zunahme der Behinderung schützen.

Unter dem Ansatz, dass man am besten eine Therapie mit einem mäßig wirksamen, aber auch risikoarmen Medikament anfängt und nur bei „Nicht-Ansprechen“ zu einem stärkeren Medikament über geht, wurde das Konzept der Eskalationstherapie entwickelt. Allerdings sind so die MS-Medikamente nicht überprüft. Nur bei Alemtuzumab wurden gezielt Patienten mit Therapieversagen* untersucht. Therapien werden nach dem neuen Leitlinienkonzept in moderat wirksam, hoch wirksam und höchst wirksam unterteilt. Diese Beurteilung ist eine Expertenmeinung auf Basis der Studiendaten und Wirkmechanismen der Substanzen.

▶ **Interferone:**

Man unterscheidet unterschiedliche Interferone:

- ▶ Alpha-Interferone

- ▶ Gamma-Interferone

- ▶ Beta-Interferone (oder auch β -Interferone) –
hier unterscheidet man zwei verschiedene Typen:
 - ▷ Die 1a Beta-Interferone (oder auch Interferon-beta1a) entsprechen in ihrer Struktur vollständig der körpereigenen Substanz. Hier gibt es zusätzlich ein pegyliertes Interferon (Pegylierung*)
 - ▷ Die 1b Beta-Interferone (oder auch Interferon-beta1b) unterscheiden sich geringfügig von der körpereigenen Substanz.

Inzwischen sind vier Beta-Interferone zugelassen, zwei 1a-Beta-Interferone und ein 1b-Beta-Interferon:

- ▶ Interferon-beta 1a (Avonex[®]) 30 μ g; 1x wöchentlich, i.m.

- ▶ Interferon-beta 1a (Rebif[®]) 22 μ g bzw. 44 μ g; 3x wöchentlich, s. c.

- ▶ Peginterferon-beta 1a (Plegridy[®]) 125 μ g; alle 2 Wochen, s. c.

- ▶ Interferon-beta 1b (Betaferon[®] / Extavia[®]) 250 μ g;
jeden zweiten Tag, s. c.

Die Interferone unterscheiden sich darüber hinaus in der Dosierung und darin, ob sie in den Muskel (intramuskulär, i. m.) oder unter die Haut (subkutan, s. c.) gespritzt werden.

K ▶ Kontrastmittel / Kontrastmittelanreicherung:

Mit Kontrastmittel können Störungen der so genannten Blut-Hirn-Schranke nachgewiesen werden. Man geht davon aus, dass so aktive Entzündungsherde im Gehirn dargestellt werden können. Grundsätzlich ist das Gehirn durch die Blut-Hirn-Schranke vor Bestandteilen aus dem Blut, wie Bakterien, geschützt. Bei MS ist diese Barriere teilweise

durchlässig, so dass bestimmte Teilchen ins Hirngewebe eindringen können. Kontrastmittel enthält Partikel dieser bestimmten Größe. Wenn MS-Läsionen Kontrastmittel aufnehmen, die Blut-Hirn-Schranke also gestört ist, spricht man von einem „aktiven“ Herd. Wahrscheinlich ist dies Zeichen einer aktiven Entzündungsreaktion.

▶ **Krebserkrankungen:**

Eine systematische Übersicht aus 2018 kommt bei Zusammenfassung von Daten von mehr als 10.000 Patienten zu dem Schluss, dass es bei einer Therapie mit Interferon-beta keine Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko gibt (Christine Lebrun, Fanny Rocher, Cancer risk in patients with multiple sclerosis: potential impact of disease-modifying drugs. CNS Drugs 2018 Oct;32(10):939-949).

L ▶ **Langzeitdaten:**

Langzeitdaten richtig zu beurteilen, ist sehr schwierig. Oft werden bis zu 50 % der Studienteilnehmer nicht mehr erreicht. Unklar ist, welche Therapien sonst noch erfolgten. Ohne Kontrollgruppe ist eine Bewertung sehr schwierig. Für Betaferon® gibt es die längsten Verlaufsdaten. Hier zeigte sich nach 16 Jahren kein Unterschied in der Anzahl an Patienten, die einen EDSS-Wert von 6 erreichen oder der Anzahl an Patienten, die eine sekundäre Progression entwickeln. Nach 21 Jahren gibt es nur veröffentlichte Sterblichkeitsdaten, keine Beeinträchtigungsdaten. Bei Rebif® zeigen sich nach vier Jahren weniger Progressionen unter Rebif®, aber nicht mehr nach acht Jahren. Nach 15 Jahren werden keine Daten getrennt nach Behandlungsgruppen der Originalstudie mehr berichtet. Das Gleiche gilt für die 15-Jahresdaten zu Avonex®.

▶ **Leitlinie:**

Eine Leitlinie ist eine Behandlungsrichtlinie von medizinischen Fachgesellschaften.

Die „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation“ gibt Empfehlungen für die Erstellung von Informationsmaterialien für Patienten vor. Dazu gehört, dass zu allen Fragen, die beantwortet werden, die gesamte wissenschaftliche Literatur systematisch gesichtet wird und die Ergebnisse patientenverständlich aufbereitet werden. Das ist viel Arbeit und wird oft nicht ordentlich durchgeführt. Auch die Patientenhandbücher für MS genügen diesen Kriterien nur teilweise.

Die „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation“ wurde von einer Arbeitsgruppe der Fachrichtung Gesundheit der Universität Hamburg entwickelt und vom „Netzwerk Evidenzbasierte Medizin“ herausgegeben. Verschiedene Fachgesellschaften waren an der Entwicklung beteiligt, wie die „Arbeitsgemeinschaft für Leitlinien in der Medizin“ und das „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)“. Die Leitlinie findet sich hier:

www.leitlinie-gesundheitsinformation.de

► **Leukozyten und Lymphozyten:**

Als Leukozyten werden die weißen Blutzellen bezeichnet. Sie finden sich im Blut in einer Menge von ca. 3.000 – 10.000 Zellen pro Mikroliter (μl) und sind hauptsächlich für die Abwehr von bakteriellen Erregern zuständig. Unterhalb von 2.000 Zellen/ μl steigt das Risiko von Infekten, unterhalb von 1.000 Zellen/ μl muss eine schützende stationäre Behandlung erfolgen.

Lymphozyten sind eine Untergruppe der Leukozyten und vor allem für die Abwehr von Viren verantwortlich. Sie finden sich im Blut in einer Menge von 1.000 – 3.000 Zellen/ μl . Unterhalb von 1.000 Zellen/ μl , sicher unterhalb von 500 Zellen/ μl steigt das Risiko von Infekten. Eine genaue Grenze kann nicht angegeben werden.

▶ **Leukopenie:**

Verminderung der weißen Blutzellen (Leukozyten*).

▶ **Lymphopenie:**

Verminderung der Immunzellen zur Virenabwehr (Lymphozyten*).

M ▶ Metaanalyse:

Eine Metaanalyse ist eine systematische Übersichtsarbeit. Sie versucht, nach transparenten Kriterien alle Daten zu einer Therapie oder Diagnosemaßnahme aus verschiedenen Studien zusammenzufassen. Im besten Fall kann auch eine rechnerische Zusammenfassung zu den verschiedenen Ergebnissen (Nutzen und Nebenwirkungen) erfolgen. Der höchste wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweis einer Therapie sind mehrere hochwertige randomisiert kontrollierte Studien (RCTs, s. unten), die in einer Metaanalyse einen klaren Nutzen zeigen.

▶ **MRT bei MS (Kontrastmittelanreicherungen, T1- und T2-Sequenz):**

Die MRT (oder Kernspintomographie / Kernspin oder Magnetresonanztomographie) zeigt bei MS verschiedene Arten von Herden und Veränderungen des Hirnvolumens, die als Zeichen der Entzündungsaktivität und auch als Abbau von Hirngewebe angesehen werden. Zwei verschiedenartige MRT-Bilder, die Sequenzen genannt werden, kommen dabei häufig zum Einsatz:

1. In der T2-Sequenz sind frische und alte Entzündungsherde (Läsionen*) gleichermaßen als helle Flecken im Gehirn oder Rückenmark sichtbar.
 2. In der T1-Sequenz sind Entzündungsherde grau oder schwarz. Um nur frische Entzündungen anzuzeigen, kann ein Kontrastmittel über die Vene gespritzt werden. Es lagert sich nur in aktiven Herden ein, welche dann in der T1-Sequenz hell leuchten.
-

N ▶ Nekrose:

Untergang bzw. Absterben von Gewebe.

▶ Nebenwirkungen, Umgang:

Eine kontrollierte Studie (Reese et al., Both paracetamol and ibuprofen are equally effective in managing flu-like symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis patients during interferon beta-1a (AVONEX) therapy. *Mult. Scler.* 2002 Feb;8(1):15-8) mit 160 Patienten konnte zeigen, dass Paracetamol und Ibuprofen gleichermaßen die grippeähnlichen Nebenwirkungen lindern. Eine andere Studie (Rio et al., Corticosteroids, ibuprofen, and acetaminophen for IFNbeta-1a flu symptoms in MS: a randomized trial. *Neurology* 2004 Aug 10;63(3):525-8) verglich den Nutzen von Aspirin, Ibuprofen und einer vierwöchigen niedrigdosierten Kortison-Therapie bei 84 Patienten. Auch wenn insgesamt grippeähnliche Nebenwirkungen bei allen gleich häufig und gleich schwer auftraten, so zeigte die Gruppe mit der Ibuprofen-Einnahme am Tag der Injektion weniger Beschwerden.

▶ Neutralisierende Antikörper:

Die Antikörper entstehen meistens innerhalb der ersten 12 Monate nach dem Therapiebeginn. Die Häufigkeit unterscheidet sich bei den Präparaten: Betaferon[®] / Extavia[®] mehr als Rebif[®], mehr als Avonex[®], mehr als Plegridy[®]. Ein systematisches Review (Govindappa et al., Development of interferon beta-neutralising antibodies in multiple sclerosis – a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2015 Nov; 71(11):1287-98. doi: 10.1007/s00228-015-1921-0. Epub 2015 Aug 14.) kommt zu folgenden Raten: 2 – 19 % bei Avonex[®], 16 – 35 % bei Rebif[®] und 27 – 53 % bei Betaferon[®]. Für Plegridy[®] wurden bislang nur sehr niedrige Raten unter 1 % beschrieben. Wichtig ist, dass sowohl die Höhe der Antikörperwerte als auch das länger bestehende Vorliegen hoher Werte eine maßgebliche Rolle für den neutralisierenden Effekt

zu spielen scheinen: hohe Werte (hochtitrige), die bleiben reduzieren die Wirksamkeit.

P ▶ Pegylierung:

Das Verfahren der „Pegylierung“ wird genutzt, um therapeutisch genutzte Eiweiße zu verbessern und damit die Anwendung für den Patienten zu vereinfachen. Dies wurde bei Peginterferon-beta 1a angewendet, wodurch Verfügbarkeit des Interferons im Körper verlängert, die Ausscheidung über die Niere verlangsamt und dadurch die Anwendungshäufigkeit reduziert wurde.

▶ Plegridy®-Studie:

In der ADVANCE Studie (Calabresi et al., Lancet Neurology 2014) wurde die Wirkung von Plegridy® (Peginterferon-beta 1a) bei schubförmiger MS untersucht. Dazu wurden 1.512 Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe erhielt 125 µg Peginterferon-beta 1a s. c. alle zwei Wochen, eine Gruppe erhielt die gleiche Dosis alle vier Wochen und die dritte Gruppe bekam ein Placebo. Nach einem Jahr zeigte sich, dass die Behandlung im 2-Wochen-Rhythmus mit Peginterferon-beta 1a einen signifikanten* Effekt sowohl auf die Schubrate als auch auf die Zunahme der Behinderung hat. Zudem wurden eine signifikante Reduktion der T2-Herde und eine geringere Anzahl und Größe von kontrastmittelaufnehmenden Herden festgestellt.

R ▶ Randomisierte kontrollierte Studie (RCT):

RCT bieten die beste Möglichkeit für die Überprüfung des Nutzens und Schadens eines Medikaments. Deshalb müssen alle Zulassungsstudien nach dieser Methode durchgeführt werden. Patienten werden dabei zufällig mindestens zwei Gruppen zugeteilt, von denen eine Gruppe ein Scheinmedikament (Placebo) oder ein anderes MS-Medikament, die andere das echte bzw. zu testende Medikament erhält. Nur im Vergleich mit einer Placebo-Gruppe oder einem anderen MS-Medikament

kann die tatsächliche Wirkung eines neuen Medikaments bestimmt werden.

► **Risikoreduktion, absolute und relative:**

Diese beiden Kennzahlen sind nicht ganz einfach zu verstehen, sind aber für die Bewertung von Studienergebnissen wichtig. Dabei erscheint die relative Risikoreduktion meist deutlich höher als die absolute und wird bevorzugt eingesetzt, um Patienten und Ärzte von Medikamenten zu überzeugen. Beide beschreiben aber den gleichen Sachverhalt.

Die absolute Risikoreduktion (ARR) gibt an, wie viele Patienten einen tatsächlichen Nutzen von der Therapie haben. Hierbei werden alle Studienteilnehmer in die Berechnung einbezogen, ob mit Ereignis (z. B. Schub) oder ohne Ereignis (z. B. schubfreie Patienten). Wenn z. B. 5 von 100 Patienten in der Kontrollgruppe (Placebo) Schübe hatten, aber unter einem Medikament nur 4 von 100, dann ist die absolute Risikoreduktion bzw. der absolute Nutzen die Differenz $5 - 4$, also 1 von 100 (1 %).

Die relative Risikoreduktion (RRR) gibt den Nutzen von Studienteilnehmern mit einer Therapie, bei denen das untersuchte Ereignis (z. B. Schübe) auftrat, im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo) an. Z. B. haben 5 von 100 Patienten in der Kontrollgruppe Schübe, aber unter einem Medikament nur 4 von 100. Dann entspricht die relative Risikoreduktion der Differenz also $5 - 4 = 1$ aber nicht bezogen auf 100, sondern auf die 5 Patienten mit Schüben in der Kontrollgruppe. Damit ist die relative Risikoreduktion bzw. der relative Nutzen 1 von 5, oder auf 100 umgerechnet: 20 von 100, also 20 %.

Auf das Verhältnis kommt es an: Je seltener bestimmte Ereignisse auftreten und dann durch eine Therapie noch seltener werden, desto höher wird die RRR. Wären z. B. in der Placebo-Gruppe 2 von 100 Patienten mit Behinderungszunahme und in einer Therapiegruppe dann nur noch 1 von 100 Patienten mit Behinderungszunahme, dann wäre die absolute Risikoreduktion 1, die relative Risikoreduktion aber 50 %. Noch deutlicher wird das, wenn Ereignisse noch seltener sind: bei 2 von 10.000 Patienten mit Behinderungszunahme gegenüber 1 von 10.000 ist die ARR 0,01, die RRR bleibt 50 %. Deshalb ist die alleinige Angabe der RRR irreführend.

Was nützt mir das als Patient? Wenn in einer Studie nur sehr selten Ereignisse auftreten, die dann aber von einem Medikament verhindert werden können, ist die relative Risikoreduktion groß. Das gilt für die Schubratenreduktion in neuen MS-Studien. Die absolute Risikoreduktion wird dann aber immer kleiner.

Nur beide Zahlen zusammen liefern ein realistisches Bild über die Wirkung. Pharmafirmen werben oft mit der Angabe der relativen Risikoreduktion.

S ▶ Schwangerschaft und Stillzeit:

Interferon-beta-Präparate können in der Schwangerschaft weitergenommen oder auch begonnen werden. Eine Übersicht berichtet von 761 Schwangerschaften, die unter einer Interferon-beta-Therapie auftraten (Lu et al., Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology* 2012 Sep 11;79(11):1130-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698c64. Epub 2012 Aug 29). Dabei fanden sich zwar ein niedrigeres Geburtsgewicht und geringere Größe sowie eine erhöhte Frühgeburtslichkeit, jedoch nicht mehr Fehlgeburten oder Missbildungen als bei Schwangerschaften von Frauen, die keine Interferon-Therapie machten. Insgesamt scheint das Risiko für Schäden eines Embryos sehr gering zu sein. Eine neuere Übersicht (Hellwig et

al., Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. Journal of Neurology 2020 Feb 26. doi: 10.1007/s00415-020-09762-y) konnte bei 945 Schwangerschaften unter Interferon-beta keine Missbildungen oder Frühgeburten zeigen. Darüber hinaus sind Interferone auch in der Stillzeit zugelassen.

▶ **Sicherheitsabstände:**

Bei Patienten, die bereits eine Therapie erhalten haben, die das Immunsystem beeinflusst oder hemmt, müssen zeitliche Sicherheitsabstände eingehalten werden. Diese richten sich nach der Wirkdauer der Medikamente. Die Wartezeit beträgt nach der Behandlung mit ...

- ▶ Fingolimod und Teriflunomid mindestens 4 Wochen.

- ▶ Natalizumab mindestens 6 – 8 Wochen.

- ▶ Azathioprin, Ciclosporin A, Mitoxantron, Methotrexat mindestens 3 Monate.

- ▶ Cladribin mindestens 6 Monate.

- ▶ Alemtuzumab, Ocrelizumab und Rituximab mindestens 6 – 12 Monate.

Bei der vorherigen Verwendung von Glatirameracetat oder Dimethylfumarat müssen, solange sich etwaige Blutbildveränderungen normalisiert haben, keine Sicherheitsabstände eingehalten werden.

▶ **Signifikant:**

Der Begriff bedeutet, dass mit statistischen Rechenmethoden überprüft wurde, ob ein Effekt zufällig ist oder nicht. Signifikante Ergebnisse beruhen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf einem Zufall.

▶ **STIKO-Impfempfehlungen:**

Die Ständige Impfkommission, kurz STIKO, entwickelt Impfempfehlungen für Deutschland, die als medizinischer Standard gelten.

- ▶ Standard-Impfungen: Tetanus, Diphtherie, Pertussis (Keuchhusten), Hepatitis B, Masern, Mumps, Röteln
 - ▶ Bei Immunsuppression, z. B. durch Interferon-beta-Therapie: Grippe, Pneumokokken, Windpocken (Varizella-Zoster-Virus)
-

T ▶ T2-Herde: s. MRT bei MS

▶ Therapieeffekte:

Wie groß sind die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien? Ein solcher Vergleich ist schwierig, weil Krankheiten und Therapien, Wirkungen und Nebenwirkungen nur sehr begrenzt vergleichbar sind. Wenn durch eine Therapie bei einer Krankheit bei 100 Behandelten zwei Todesfälle verhindert werden, ist das sicher anders zu bewerten, als wenn von 100 behandelten MS-Patienten zwei schubfrei bleiben. Auch müssen die Art und die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit betrachtet werden. Im Folgenden sind zwei Beispiele aufgeführt, die einen Anhalt dafür geben, wie groß Therapieeffekte bei verschiedenen Erkrankungen sind.

Beispiel Morbus Crohn: Morbus Crohn ist eine entzündliche Darm-erkrankung, die ähnlich wie MS in Schüben verläuft. Eine Immun-therapie mit Azathioprin wird zur Verhinderung von Schüben bei Morbus Crohn-Patienten ohne akute Krankheitsaktivität angewendet. Hier haben 14 von 100 Patienten einen Nutzen von der Therapie, da bei ihnen über ein Jahr keine Schübe aufgetreten sind.

Beispiel Herzinfarkt: Eine große Studie zur Gabe von Blutfettsenkern (Statinen) zeigte, dass durch die Therapie bei weniger als 1 von 100 (0,6 auf 100) behandelten Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren ein Tod durch Herzinfarkt verhindert wurde.

▶ **Therapieversagen:**

Der Nachweis von mindestens zwei neuen T2-Läsionen oder einer Kontrastmittelanreicherung im MRT* oder mindestens ein Schub unter der Therapie wird als Hinweis für ein Therapieversagen gewertet. Eine internationale Einigkeit von MS-Experten besteht hierfür jedoch nicht.

▶ **Thrombopenie:**

Verminderung der Blutplättchen (Thrombozyten).

V ▶ **Vergleichsstudien:**

Interferon-beta-Präparate haben in mehreren Studien Gleichwertigkeit zu Copaxone® gezeigt. Belastbare Vergleiche mit Teriflunomid und Dimethylfumarat fehlen. Vergleichsstudien mit Fingolimod, Ozanimod, Alemtuzumab und Ocrelizumab haben gezeigt, dass diese Medikamente stärker wirksam sind als Interferon-beta Präparate.

▶ **Verlaufsformen der MS:**

▶ **Klinisch isoliertes Syndrom (KIS):**

Als KIS bezeichnet man die ersten Beschwerden, die auf eine MS hindeuten, also einen ersten Schub. Zusatzuntersuchungen liegen noch nicht vor oder die Ergebnisse lassen noch keine sichere MS-Diagnose zu.

▶ **Schubförmig-remitierende MS**

(RRMS, Englisch: relapsing-remitting MS):

Hier treten Beschwerden auf und klingen dann wieder ab (remittieren). Dies ist die häufigste MS-Verlaufsform. Manchmal schon früh, aber oft erst zu einem späteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf können Beschwerden aus Schüben auch bestehen bleiben. Dieser Verlauf nennt sich dann schubförmig mit Residuen. Als „aktiv“ wird die RRMS gewertet, wenn im letzten Jahr mindestens

ein Schub auftrat oder in den letzten zwei Jahren mindestens zwei Schübe. Damit ergeben sich eine **aktive und eine nicht aktive RRMS** als Unterformen.

▶ **Sekundär progrediente MS (SPMS):**

2/3 der schubförmigen Verläufe münden in einem sekundär progredienten Verlauf. Schübe treten nicht mehr auf, die Beeinträchtigung schreitet mal langsamer und mal schneller fortschreitend (progredient) voran. Wenn noch zusätzlich Schübe auftreten, spricht man von aktiver SPMS. Auch der Nachweis von neuen Kernspinherden oder Kontrastmittelanreicherungen in Kernspinherden kann als Hinweis für eine Aktivität gewertet werden. Unterteilt werden dann vier Formen: **aktiv und progredient / aktiv und nicht progredient / nicht aktiv und progredient / nicht aktiv und nicht progredient.**

▶ **Primär progrediente MS (PPMS)**

Hier ist der Verlauf von Beginn an schleichend. Oft trifft diese Form Männer um das 50. Lebensjahr. Wenn noch zusätzlich Schübe auftreten, spricht man von aktiver PPMS. Auch der Nachweis von neuen Herden im MRT oder Kontrastmittelanreicherungen in Herden kann als Hinweis für eine Aktivität gewertet werden. Unterteilt werden dann vier Formen: **aktiv und progredient / aktiv und nicht progredient / nicht aktiv und progredient / nicht aktiv und nicht progredient.**

W ▶ Wirkung von Interferonen bei primär progredienter MS (PPMS):

Nur zwei kleine Studien zur PPMS wurden in einer Metaanalyse (Ji et al., Cochrane 2010) zusammengefasst. Insgesamt wurden 123 Patienten über zwei Jahre untersucht. Es fanden sich keine Hinweise dafür, dass Interferone die Zunahme der Behinderung bei PPMS aufhält.

Weitere Informationen

1. Website des **Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)**
www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

2. Website der **Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e. V.**
www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/was-ist-ms

3. **DGN-Leitlinie zur MS**
www.dgn.org/leitlinien

4. **DECIMS-Wiki:**
Informationsplattform zu allen MS-Medikamenten
des KKNMS-Projektes DECIMS (**DE**cision **C**oaching **I**n **MS**)
<http://wiki2.kkn-ms.de/index.php/log-in>
(Zugänglich nach Beantragung von Logindaten)

Schlüsselpublikationen

- ▶ Rice GP, Incurvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Filippini G. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002002. Review.
[Systematische Übersicht zu Wirkungen aller Interferon-Studien bei schubförmiger MS bis 2001.](#)

- ▶ Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD005278
[Systematische Auswertung der Interferon- und Glatirameracetat-Studien bei Erstmanifestation der MS auf neue Schübe.](#)

- ▶ La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, Filippini G. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1:CD00518
Systematische Untersuchung aller Interferon-Studien bei sekundär chronischer MS.

- ▶ La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, Gandini A, Longobardi A, Weinstock-Guttman B, Vaona A. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 26;(7):CD009333
Systematische Analyse der Interferon-Glatirameracetat-Vergleichsstudien.

- ▶ Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, Fredrikson S, Tramacere I, Scalfari A, Salanti G. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 25;4:CD012200. doi: 10.1002/14651858.CD012200.pub2.
Systematische Analyse der Erstmanifestationsstudien und ihrer Verlängerungsstudien für das Hinauszögern einer Behinderungsentwicklung.

- ▶ Balak DM, Hengstman GJ, Çakmak A, Thio HB. Cutaneous adverse events associated with disease-modifying treatment in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler.* 2012 Dec;18(12):1705-1717. doi:10.1177/1352458512438239
Systematische Übersicht von randomisiert kontrollierten Studien, Kohortenstudien und Fallberichten zu Hautreaktionen bei Glatirameracetat und Interferon-Beta.

Kleiner Entscheidungsleitfaden

Diese Broschüre stellt nur eine der vielen möglichen Immuntherapien* bei MS vor. Alle Medikamente können MS weder heilen noch sicher zum Stillstand bringen. Die Entscheidung ob, wann und mit welchem Medikament eine Therapie begonnen wird, muss deshalb sehr individuell mit dem Arzt getroffen werden. Der Nutzen kann dabei am besten für solche Patienten abgeschätzt werden, die den Patienten in den jeweiligen Medikamentenstudien ähneln, also ähnliche Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität und Behinderung haben.

Vier Schlüsselfragen sollten Sie bei der Entscheidung immer im Hinterkopf haben:

- ▶ Welche Therapieoptionen stehen zur Auswahl?

- ▶ Was ist der mögliche Nutzen und Schaden der Therapieoptionen?

- ▶ Wie wahrscheinlich sind Nutzen und Schaden der Therapieoptionen?

- ▶ Was passiert, wenn ich nichts tue?

Diese Fragen sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, um gemeinsam eine Therapieentscheidung zu treffen.

Die Entscheidung hängt aber auch von vielen anderen Aspekten ab, wie:

- ▶ Habe ich eine gesicherte MS-Diagnose?

- ▶ Wie sieht meine persönliche Prognose aus?

- ▶ Wieviel Angst macht mir die MS?

- ▶ Wieviel Angst machen mir Nebenwirkungen?

- ▶ Wie sehr belastet es mich, durch die Therapie und Kontrollen beim Arzt regelmäßig an die MS erinnert zu werden?

- ▶ Was erwarte ich und woran erkenne ich, dass die Therapie wirkt?

- ▶ Wer hilft mir bei der Entscheidung?

- ▶ Wie setze ich die Therapie praktisch um (Rezept, Lagerung, Einnahme, Reisen, Kontrolluntersuchungen)?

- ▶ Was kann ich tun, außer Medikamente zu nehmen?

Wichtig ist:

Nehmen Sie sich Zeit für die Entscheidung und überlegen Sie, welche Informationsquellen und welche Personen Ihnen helfen könnten!

Faktenbox Interferone

zur Behandlung des klinisch isolierten Syndroms (KIS)

(Betaferon[®], Avonex[®], Extavia[®], Rebif[®])

Intaferon-beta-Präparate sind gentechnisch hergestellte körpereigene Grippeabwehrsubstanzen, die seit 1993 zur MS-Therapie eingesetzt werden. Interferon-beta-Präparate werden alle 2 Tage bis alle 2 Wochen unter die Haut oder in den Muskel gespritzt. In Interferon-beta-Zulassungsstudien wurden mehr als 5.000 Patienten behandelt. Zum KIS liegen Daten von 1.500 Patienten aus Studien mit Avonex[®], Betaferon[®] und Rebif[®] vor.

Stellen Sie sich 2 Gruppen mit jeweils 100 Personen mit einem klinisch isolierten Syndrom (z. B. dreimal wöchentlich Betaferon[®] subkutan gespritzt) vor:

- ▶ Eine Gruppe hat 2 Jahre Interferon-beta gespritzt.
- ▶ Die andere Gruppe hat 2 Jahre dreimal wöchentlich ein Placebo gespritzt.

Wie viele Personen hatten:

Nutzen	Placebo	Interferon-beta
einen zweiten Schub	44 von 100	27 von 100
Nebenwirkungen	Placebo	Interferon-beta
schwere Nebenwirkungen*	4 von 100	5 von 100
Abbruch aufgrund Nebenwirkungen*	4 von 100	<1 von 100
Grippebeschwerden	44 von 100	49 von 100
Einstichreaktionen	8 von 100	43 von 100
Fieber	8 von 100	18 von 100
Muskelschmerzen	9 von 100	17 von 100
Kopfschmerzen	17 von 100	27 von 100
Leukopenie*	4 von 100	15 von 100
Gesichtsrötung / Ausschlag	3 von 100	11 von 100
Leberwerterhöhung (GPT)	5 von 100	18 von 100
Leberwerterhöhung (GOT)	<1 von 100	6 von 100

Hinweis: Einstichreaktionen und grippeähnliche Nebenwirkungen können immer wieder auftreten.

Was gilt es zu beachten? Blutbild, Leberwerte und Schilddrüsenwerte müssen alle 3 Monate kontrolliert werden.

Placebo: Scheinanwendung oder Scheinmedikament ohne Wirkstoff.

Leukopenie: Verminderung der weißen Blutzellen.

*Nur signifikant in Betaferon-Studie (BENEFIT)

*Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

Daten nach Clerico 2008 Cochrane Review

Faktenbox Interferone

zur Behandlung bei schubförmig-remittierender MS

(Betaferon[®], Avonex[®], Extavia[®], Rebif[®], Plegridy[®])

Interferon-beta ist die erste Substanz, die zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (MS) zugelassen wurde. Je nach Präparat wird das Medikament ein- bis dreimal wöchentlich in den Muskel (i. m.) oder unter die Haut (s. c.) gespritzt. Die Wirkung von Interferonen bei schubförmiger MS wurde in 8 Studien mit insgesamt 1.301 Patienten über im Mittel zwei Jahre untersucht.

Stellen Sie sich 2 Gruppen mit jeweils 100 Personen mit einer schubförmigen MS vor:

- ▶ Eine Gruppe hat 2 Jahre ein Interferon-beta-Präparat (z. B. dreimal wöchentlich Betaferon subkutan) gespritzt.
- ▶ Die andere Gruppe hat 2 Jahre dreimal wöchentlich ein Placebo gespritzt.

Wie viele Personen hatten:

Nutzen	Placebo	Interferon-beta
Zunahme der Behinderung	29 von 100	20 von 100
mindestens ein Schub	70 von 100	55 von 100
Nebenwirkungen	Placebo	Interferon-beta
Nebenwirkungen insgesamt	keine Daten	keine Daten
Abbruch aufgrund Nebenwirkungen*	6 von 100	12 von 100
Einstichreaktionen	14 von 100	61 von 100
Grippebeschwerden	29 von 100	48 von 100
Fieber	14 von 100	28 von 100
Lymphopenie	14 von 100	27 von 100
Übelkeit und Erbrechen	20 von 100	32 von 100
Leberwerterhöhung (GPT)	3 von 100	9 von 100
Fatigue	12 von 100	17 von 100

Hinweis: Einstichreaktionen und grippeähnliche Nebenwirkungen können immer wieder auftreten.

Was gilt es zu beachten? Blutbild, Leberwerte und Schilddrüsenwerte müssen alle 3 Monate kontrolliert werden.

Placebo: Scheinanwendung oder Scheinmedikament ohne Wirkstoff.

*Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

Daten nach Rice 2001 Cochrane Review

Faktenbox Interferone

zur Behandlung bei sekundär progredienter MS (SPMS)

(Betaferon[®], Extavia[®], Rebif[®])

Intaferon-beta ist zur Therapie der sekundär progredient verlaufenden MS zugelassen, wenn noch Schübe auftreten. Die Wirkung von Interferon-beta bei sekundär progredienter MS wurde in 5 Studien mit insgesamt 3.082 Patienten über im Mittel 3 Jahre untersucht.

Stellen Sie sich 2 Gruppen mit jeweils 100 Personen mit sekundär progredienter MS vor:

- ▶ Eine Gruppe hat 3 Jahre ein Interferon-beta-Präparat (z. B. dreimal wöchentlich Betaferon subkutan) gespritzt.
- ▶ Die andere Gruppe hat 2 Jahre dreimal wöchentlich ein Placebo gespritzt.

Wie viele Personen hatten:

Nutzen	Placebo	Interferon-beta
eine Zunahme der Behinderung*	41 von 100	38 von 100
mindestens einen Schub	53 von 100	47 von 100
Nebenwirkungen	Placebo	Interferon-beta
schwere Nebenwirkungen*	11 von 100	13 von 100
Abbruch aufgrund Nebenwirkungen	4 von 100	10 von 100
Einstichreaktionen	24 von 100	45 von 100
Grippebeschwerden	36 von 100	49 von 100
Kopfschmerzen	41 von 100	52 von 100
Leukopenie	16 von 100	27 von 100
Hautnekrose	<1 von 100	6 von 100
Myalgie (Muskelschmerz)	20 von 100	25 von 100
Fatigue	43 von 100	52 von 100
Allergie / Ausschlag	15 von 100	25 von 100
Psychiatrische Erkrankungen	22 von 100	28 von 100

Hinweis: Einstichreaktionen und grippeähnliche Nebenwirkungen können immer wieder auftreten.

Was gilt es zu beachten? Blutbild, Leberwerte und Schilddrüsenwerte müssen alle 3 Monate kontrolliert werden.

Placebo: Scheinanwendung oder Scheinmedikament ohne Wirkstoff.

Leukopenie: Verminderung der weißen Blutzellen.

*Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

Daten nach La Mantina 2012 Cochrane Review



Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V.

Mendelstraße 7 | 48149 Münster

Telefon +49 251 83-35447

E-Mail info@kkn-ms.de

www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.

Krausenstraße 50 | 30171 Hannover

Telefon +49 511 9 68 34-0

E-Mail dmsg@dmsg.de

www.dmsg.de