

10 Jahre Interferon beta-1b bei Multipler Sklerose

Dosierung und Applikationsfrequenz bestimmen den Erfolg

PRAG – Bereits seit zehn Jahren steht das innovative Medikament Interferon beta-1b zur Behandlung der MS zur Verfügung. Neuerdings hat sich herausgestellt, dass ein möglichst früher Therapiebeginn die Behandlungserfolge weiter verbessert. Jetzt wird auch untersucht, ob die Verdopplung der Dosis den Nutzen zusätzlich steigert. Über Fortschritte bei der Interferontherapie sprach Professor Dr. Hans-Peter Hartung, Abteilung Neurologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, auf dem International Scheiring Symposium „10 Years Betaferon®“.



Professor Dr. Hans-Peter Hartung

In den USA wurde Interferon beta-1b 1993 zur Behandlung der schubförmigen MS („relapsing-remitting MS“) eingeführt. Europa folgte 1996 nach, und seit 1999

kann Interferon beta-1b auch zur Behandlung sekundär-chronischer Verlaufsformen („secondary-progressive MS“) eingesetzt werden.

Die meisten Personen, die ein erstes demyelinisierendes Ereignis (klinisch isoliertes Syndrom) durchgemacht haben, entwickeln innerhalb von fünf Jahren eine eindeutige MS. Zwei Kurzzeitstudien haben nachgewiesen, dass eine niedrig dosierte Frühtherapie mit Interferon beta-1a den zweiten Krankheitschub verzögert.

Neue Studien zur Frühtherapie und Dosisverdopplung

Wahrscheinlich kann die Frühbehandlung noch verbessert wer-

den, wenn das häufiger und in höherer Dosierung gespritzte Interferon beta-1b zur Anwendung kommt. Um diese intensivierte Form der Frühtherapie zu prüfen und um Langzeitergebnisse zu erhalten, läuft derzeit die zweijährige, randomisierte, plazebo-kontrollierte BENEFIT-Doppelblindstudie („Betaferon® in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment“) mit Weiterbehandlung während mindestens drei Jahren.

In die bislang grösste kontrollierte MS-Studie werden 2150 Patienten mit schubförmiger MS einbezogen. Das Studienakronym BEYOND („Betaferon® Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose“) deutet an, dass in dieser Studie die Wirkung der verdoppelten Interferon beta-1b-Dosis im Vergleich

10 Jahre Erfahrung und fortgesetzte Forschung

Betaferon® wurde als erstes Medikament, das eine wirksame Behandlung der schubförmigen Form der Multiplen Sklerose brachte, vor 10 Jahren zuerst in den USA eingeführt. Seither hat die Forschung wesentliche Fortschritte beim Verständnis der Krankheit und der MS-Therapie erzielt. Wichtige neue Erkenntnisse sind:

- Die Therapie sollte so früh wie möglich beginnen, da die irreversible Zerstörung der Axone bereits in einer frühen Krankheitsphase beginnt. Die Optimierung der Frühtherapie mit Interferon beta-1b ist Ziel der neuen BENEFIT-Studie.
- Häufige Applikation und hohe Dosierung sind wichtig für einen maximalen Therapieerfolg. Die INCOMIN Studie zeigte, dass Interferon beta-1b wirksamer ist als Interferon beta-1a (30 mcg 1x pro Woche) (Durelli et al. 2002).
- Die hochdosierte, hochfrequente Therapie mit Interferon beta-1b sollte auch bei stabilem Krankheitsverlauf fortgesetzt werden. Umstellung auf eine niedriger dosierte Behandlungsform mit weniger häufigen Injektionen provoziert eine Krankheitsverschlechterung (Barbero et al. 2002).
- Wahrscheinlich optimiert eine Dosiserhöhung die Wirksamkeit von Interferon beta-1b weiter (Knobler et al. 1993). In der bislang grössten MS-Studie (BEYOND) wird die Wirksamkeit der doppelten Standarddosis untersucht.
- Als bisher einziges Interferonpräparat hat sich Interferon beta-1b auch bei primär chronischer MS als signifikant wirksam erwiesen (Montalban et al. 2002).

Auch primär chronische MS spricht an

PRAG – Erstmals wies eine Pilotstudie nach, dass Interferon beta-1b auch bei der prognostisch ungünstigen, rasch fortschreitenden primär chronischen Form der MS einen therapeutischen Nutzen verspricht. Über Resultate der zweijährigen, randomisierten, plazebo-kontrollierten Phase-II-Doppelblindstudie berichtete Professor Dr. Xavier Montalban, Vall d’Hebron Universitätsspital, Barcelona.



Professor Dr. Xavier Montalban

Etwa 10 % der MS-Patienten weisen einen primär chronischen Verlauf ohne Schübe und Erholungsphasen auf („Primary-progressive MS“). Diese Form der MS beginnt meist erst nach dem 40. Geburtstag und kommt bei Männern ebenso häufig vor wie bei Frauen. Jetzt konnte Prof. Montalban nachweisen, dass Betaferon® in der üblichen Dosierung sowohl klinisch (MS-Functional-Composite-Skala) als auch im MRI (Aktivität und Gesamtlast der ZNS-Läsionen) bei primär chronischer MS signifikant wirksam ist (Montalban et al., 2002). Die Verträglichkeit beurteilte er als gut. Zur Bestätigung dieser erfreulichen Resultate ist nun eine Phase-III-Studie nötig.

Interferontherapie bei schubförmiger MS Gefährliche Dosisreduktion

PRAG – Auch bei gutem Ansprechen auf die Interferontherapie ist es bei schubförmiger MS nicht ratsam, zu einer niedriger dosierten Behandlungsform mit weniger häufigen Injektionen zu wechseln. Die Umstellung kann sich sogar gefährlich auswirken, betonte Professor Dr. Luca Durelli, Universität Turin.

ten von der Interferon beta-1b-Therapie auf eine nur einmal wöchentliche, niedriger dosierte Behandlung mit Interferon beta-1a umstellten.



Professor Dr. Luca Durelli

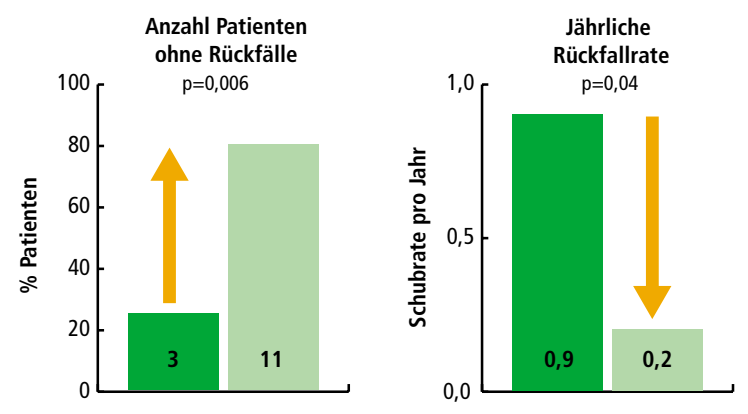
Selbst wenn der Krankheitsprozess klinisch und aufgrund der MRI-Befunde während ein paar Jahren stabil bleibt, ist es wichtig, Betaferon® in voller Dosis alle zwei Tage weiter zu spritzen. Eine in Turin durchgeführte Interferon-Dosisreduktionsstudie (Barbero et al., 2002) ergab mehr Rückfälle, häufiger Krankheitsprogressionen oder mehr Krankheitsaktivität im MRI, wenn Patien-

Der Versuch, mit einem „leichteren“ Therapieschema die Compliance zu verbessern, kann sich gefährlich auswirken. So zeigte eine am Symposium vorgestellte Rückumstellungsstudie, dass die Rückkehr zum ursprünglichen Interferon beta-1b-Therapieschema die Krankheitsaktivität innerhalb eines Jahres nicht mehr gut zu reduzieren vermochte.

mit der Standarddosis und mit einem anderen immunmodulierenden Medikament (Glatiramercetat) getestet wird. In einer Pilot-

studie wird derzeit bei 30 Patienten die Verträglichkeit der doppelten Dosis evaluiert. Ergebnisse werden demnächst vorgelegt.

Dosisreduktionsstudie mit Interferon beta (Resultat nach 1 Jahr)



Nach 36-monatiger Interferon beta-1b-Therapie und bei fehlender Krankheitsaktivität (an MRI bestätigt) wurden 13 MS-Patienten (linke Säule) auf eine reduzierte Dosis umgestellt (Interferon beta-1a einmal wöchentlich). 14 Patienten (rechte Säule) wurden unverändert mit Interferon beta-1b weiter behandelt (Injektionen jeden zweiten Tag). (nach Barbero et al., 2002)

Referenzen:
Durelli L. 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: 1453–1460.
Barbero P. et al.: Is it possible to reduce the dose of interferon (IFN) beta in MS patients with a prolonged MRI-confirmed absence of

disease activity? Neurology 2002; 58 (7 Suppl 3: A493), Abstract No S62.004.
Knobler R. L. 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: 333–340.
Montalban X. et al.: Single centre, DBPC, randomized trial of interferon beta-1b in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: An exploratory phase II study. Multiple Sclerosis 2002; 8 (Suppl 1: S62), Abstract No P134.

Kürzte Fachinformation Betaferon®. Zusammensetzung: 1 Stechampulle enthält als Wirkstoff: Interferon beta-1b ADNr (8 Mio. IU/ml nach Rekonstitution), als Hilfsstoffe Albuminum humanum, Mannitolum pro vitro. 1 Fertigspritze enthält 1,2ml 0,54% (g/v) Natriumchlorid-Lösung. **Indikationen:** Verminderung von Schubrate und Schubstärke bei gehfähigen erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS). Bei sekundär chronisch-progredienter Multipler Sklerose. **Dosierung/Anwendung:** 8 Mio IU, als Injektion alle zwei Tage subkutan. Eine einschleichende Behandlung mit der Hälfte der Dosis (d.h. 4 Mio. IU jeden 2. Tag) während der ersten zwei Behandlungswochen kann unerwünschte Wirkungen vermindern. **Kontraindikationen:** Schwangerschaft; Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder Humanalbumin; schwere depressive Erkrankungen und/oder Suizidneigung in der Anamnese; Leberinsuffizienz; nicht adäquat kontrollierte Epilepsie. **Vorsichtsmassnahmen:** Betaferon sollte mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, in deren Anamnese über Krampfanfälle oder depressive Störungen berichtet wurden; Patienten, die mit Antiepileptika behandelt werden, sowie bei Patienten mit Myelosuppression, Anämie oder Thrombozytopenie. Vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen sollten folgende Kontrollen stattfinden: vollständiges Blutbild, Differentialblutbild, übliche Laborwerte, GOT, GPT, Gamma-GT. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Schwangerschaftskategorie C. Frauen im gebärfähigen Alter sollten geeignete Kontrazeptionsmassnahmen treffen. Tritt während der Behandlung mit Betaferon eine Schwangerschaft ein oder ist eine Schwangerschaft geplant, sollte ein Abbruch der Betaferon-Behandlung empfohlen werden. Während der Stillzeit sollte entweder das Stillen oder die Behandlung mit Betaferon abgebrochen werden. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle mit Rötung, Schwellung, Verfärbung, Entzündung, Schmerz, Überempfindlichkeit, Nekrose und unspezifischen Reaktionen; Lymphadenopathie. Die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle nahm in der Regel mit der Zeit ab. Es liegen Berichte vor über: Erhöhungen der SGOT-, SGPT- und -gamma-GT-Werte (arzneimittelinduzierte Hepatitis); Thrombozytopenien, Leukopenie und Anämie; niedrige Kalzium- sowie erhöhte Harnsäurepiegel; Menstruationsstörungen; Kardiomyopathie; grippeartige Symptome. Gelegentlich Übelkeit, Erbrechen. Selten Alopezie. Starke Überempfindlichkeitsreaktionen (seltene, jedoch schwere akute Reaktionen wie Bronchospasmus, Anaphylaxie und Urticaria) können auftreten. Zentralnervensystem: Depressionen, Angstzustände, emotionale Labilität, Depersonalisation, Krämpfe, Suizidversuche und Verwirrung. Seltene Fälle von Funktionsstörungen der Schilddrüse wurden beobachtet. Muskuläre Hypertonie. **Interaktionen:** Die Auswirkung der Behandlung von MS-Patienten mit 8 Millionen IU Betaferon alle zwei Tage auf den Arzneimittelstoffwechsel anderer Medikamente ist nicht bekannt. Vorsicht ist geboten bei Einnahme von Substanzen, deren Clearance stark vom Zytochrom-p450-System abhängt, z.B. Antiepileptika und bei jeder Komedikation, die einen Effekt auf das hämatopoetische System hat. **Überdosierung:** Bei MS-Patienten liegen keine Erfahrungen mit Überdosierung vor. Bei Krebspatienten wurden dreimal wöchentlich bis zu 176 Mio. IU Interferon beta-1b ADNr intravenös injiziert, ohne dass es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kam. **Sonstige Hinweise:** Lagerung bei 2–8 °C, nicht einfrieren. Haltbarkeit des Produkts nach Rekonstitution bis zu 3 Stunden bei 2–8 °C. **Verkaufskategorie:** B. **Packungen:** Stechampullen mit Betaferon Lyophilisat plus Fertigspritzen mit 0,54% NaCl-Lösung. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz. UT: 020717-CH-d