

Frühtherapie der multiplen Sklerose

Weniger Lokalreaktionen mit neuer Interferon-Formulierung

Bei der schubförmigen multiplen Sklerose sind Beta-Interferone als Basistherapie etabliert. Unangenehm, und oft auch Triebfeder für einen Therapieabbruch, sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Mit einer neuen Formulierung von Interferon beta-1a sind Juckreiz, Schmerzen und Brennen nach dem Einstich deutlich seltener.

Wie wichtig ein früher Therapiebeginn bei multipler Sklerose (MS) ist, zeigte unter anderem die ETOMS (Early treatment of multiple sclerosis)-Studie: Patienten, die nach einer ersten klinischen Episode und der Verdachtsdiagnose „MS“ mit Interferon beta-1a (Rebif®) behandelt wurden, entwickelten innerhalb der nächsten zwei Jahre deutlich seltener eine klinisch gesicherte multiple Sklerose als unter Placebo (35% versus 45%). Die Therapie sollte nicht aufgeschoben werden, da es schon sehr früh im Krankheitsverlauf zu einer axonalen Schädigung kommt. Dementsprechend konnte in der ETOMS-Studie auch gezeigt werden, dass die Hirnatrophie unter Beta-Interferon-Gabe geringer ist. Schon die PRISMS-Studie (PRISMS = Prevention of relapses and disability by interferon-beta 1a, rebif, subcutaneously in multiple sclerosis), die der Zulassung vorangegangen war, hatte unter anderem gezeigt, dass sich bei Placebo-Patienten, die nach zwei Jahren auf Verum umgestellt werden, der Vorteil des frühen Therapiebeginns nicht mehr aufholen lässt.

Neue Formulierung – weniger Schmerzen an der Injektionsstelle

Allerdings klagten Patienten gerade innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate über grippeähnliche Symptome, Muskelschmerzen und Müdigkeit sowie über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Lokalreaktionen gehören zu den sieben häufigsten Gründen für einen Abbruch der Behandlung. Mit einer neuen Formulierung von Interferon beta-1a (Rebif® Neue Formulierung), die bereits seit August EU-weit zugelassen und ab Januar 2008 auch in Deutschland

verfügbar ist, lässt sich die Rate lokaler Nebenwirkungen deutlich reduzieren. So kommt es unter dem neuen Präparat lediglich bei 30,8% der Patienten zu Schmerzen, Rötungen, Brennen, Juckreiz oder Schwellungen. Das entspricht einer Reduktion um 64% im Vergleich mit den Daten der EVIDENCE (Evidence of interferon dose-response: European North American comparative efficacy)-Studie, in der von 339 Patienten 85,8% über lokale Unverträglichkeiten berichteten. Auch Hautausschläge waren mit der neuen Formulierung seltener. Der Grund: Rebif® Neue Formulierung ist das erste MS-Therapeutikum, das beim gesamten Herstellungsprozess ohne Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs auskommt, und weist eine geringere Immunogenität auf.

REGARD: Vorteil für weniger vorgeschädigte Patienten

Neben Beta-Interferonen wird in der Basistherapie der schubförmigen mul-

Multiple Sklerose

Glatirameracetat ebenso wirksam wie die Beta-Interferone

Beta-Interferone sind Glatirameracetat (Copaxone®) in der Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose nicht überlegen. Zu diesem einmütigen Ergebnis kamen drei randomisierte Studien, in denen Glatirameracetat mit Beta-Interferonen direkt verglichen wurde.

Zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) werden vier Basistherapeutika empfohlen, Glatirameracetat und die Beta-Interferone (Interferon beta-1a s.c. [Rebif®], Interferon beta-1a

tiplen Sklerose auch Glatirameracetat (Copaxone®) eingesetzt. Die Daten der kürzlich publizierten direkten Vergleichsstudie REGARD (Rebif versus glatirameracetat in relapsing remitting disease)-Studie zeigen nun, dass weniger vorgeschädigte Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose von einer Therapie mit Interferon beta-1a deutlich mehr profitieren. In der randomisierten, Untersucher-verblindeten Studie wurden 734 Patienten mit diagnostizierter multipler Sklerose, mehr als einem Schub innerhalb der letzten zwölf Monate und einem EDSS (Expanded disability status scale) zwischen 0 und 5,5 entweder mit Interferon beta-1a (44 µg s.c. 3-mal/Woche) oder Glatirameracetat (20 mg s.c. 1-mal/Tag) über 96 Wochen behandelt. Die beiden Regimes zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Zeit bis zum ersten Schub (primärer Endpunkt). In der Subgruppe von Patienten mit einem EDSS-Score von maximal 2 dauerte es allerdings unter Interferon beta-1a signifikant länger bis zum ersten Schub. Auch die Entzündungsaktivität (T1 Gd⁺-Läsionen) lag deutlich niedriger.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med Andrew Chan, Bochum, Dr. Norbert Zessack, Unterschleißheim, interaktives MS-Symposium „Innovation und Erfahrung“, München, 17. November 2007, veranstaltet von Merck Serono.

Dr. Beate Fessler,
München

Diese Situation hat sich grundlegend geändert. Ende 2007 wurden drei randomisierte Studien präsentiert, in denen Glatirameracetat prospektiv und parallel mit Beta-Interferonen verglichen wurde. In diesen Studien, die von Herstellern der Beta-Interferone gesponsert wurden, sollte die Hypothese überprüft werden, dass Beta-Interferone Glatirameracetat in der Wirksamkeit übertreffen.

Kein signifikanter Unterschied in den primären Endpunkten

In keiner Studie waren Glatirameracetat und Beta-Interferone hinsichtlich der primären Wirksamkeitsparameter zu unterscheiden.

In der BEYOND (Betaferon efficacy yielding outcomes of a new dose)-Studie, mit 2444 Patienten der bis dato größten Therapiestudie bei multipler Sklerose, wurde Glatirameracetat mit Interferon beta-1b in einfacher und doppelter Standarddosierung verglichen. Im Verlauf der 2-jährigen Behandlung sank die Schubrate in der Glatirameracetat-Gruppe im Vergleich zur basalen Schubrate um 79%, in den beiden Beta-Interferon-Gruppen um 78% und 79% [1]. Mit einem vergleichbaren Ergebnis endete die REGARD (Rebif versus glatiramer acetate in relapsing MS disease)-Studie, in der sich die Patienten des Glatirameracetat-Arms von den mit Interferon beta-1a s.c. behandelten Patienten nach 96-wöchiger Studiendauer in der Dauer bis zum ersten Schub nach Studienbeginn nicht signifikant unterschieden ($p=0,643$, **Abb. 1** [2]). Im Gegensatz zu BEYOND und REGARD wurde in der BECOME (Betaseron vs. Copaxone in MS with triple-dose gadolinium and 3-T MRI endpoints)-Studie bei 75 Patienten als primärer Endpunkt ein kernspintomographischer Parameter untersucht: Glatirameracetat und Interferon beta-1b waren in ihrem Einfluss auf die Zahl neuer Läsionen pro Scan vergleichbar ($p=0,67$ [3]).

Prof. Ralf Gold, Bochum, zog aus diesen Ergebnissen folgendes Resümee: Glatirameracetat und Beta-Interferone sind gleich wirksam. Die Entscheidung ist daher für beide Therapien gleich gut vertretbar.

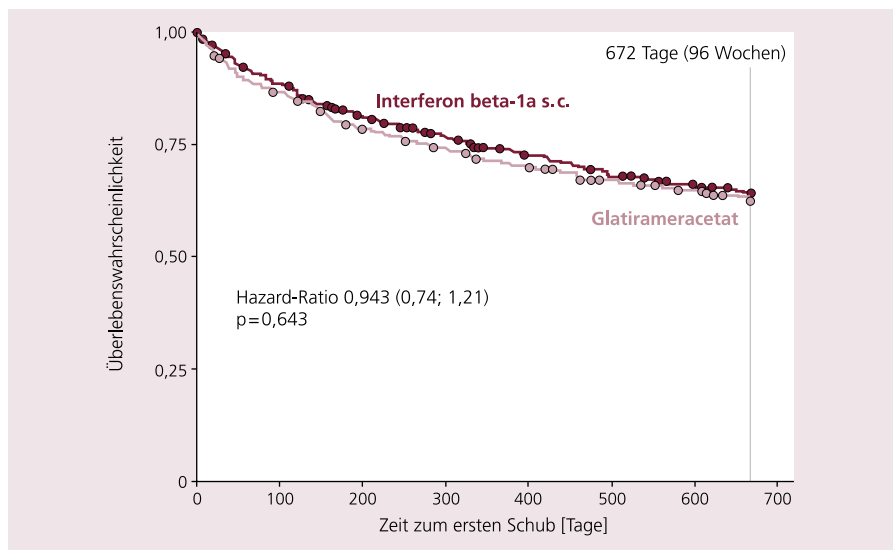


Abb. 1. Zeit bis zum ersten Schub bei MS-Patienten nach Beginn einer Behandlung mit Glatirameracetat oder Interferon beta-1a s.c. (REGARD-Studie [4])

Vorteile in der Verträglichkeit

Prof. Judith Haas, Berlin, erzielte in einer offenen Langzeitstudie, die sie an ihrer Klinik mit 308 Patienten durchführte, mit Glatirameracetat bessere Ergebnisse als mit Beta-Interferonen. Nach 12 und 24 Monaten war die Schubratenreduktion mit Glatirameracetat signifikant stärker ($p<0,001$) als mit den Beta-Interferonen [4], und auch nach 48 und 72 Monaten zeigte sich in der Glatirameracetat-Gruppe eine deutlich niedrigere Schubrate. Für die Langzeittherapie ist besonders wichtig, dass mit Glatirameracetat behandelte Patienten die Therapie wesentlich seltener abbrechen. Nach zwei Jahren hatten bereits 30 bis 40% der Patienten die Behandlung mit Beta-Interferonen abgebrochen, aber weniger als 20% die Behandlung mit Glatirameracetat.

Glatirameracetat und Beta-Interferone unterscheiden sich in der Verträglichkeit. Unter den Nebenwirkungen der Beta-Interferone werden vor allem die oft massiven und lang anhaltenden grippeähnlichen Beschwerden als negativ empfunden, ebenso der Anstieg der Körpertemperatur, der mit einer Verstärkung der MS-Symptome einhergehen kann.

In der PreCISE-Studie wurde mittlerweile auch die Wirksamkeit einer Frühtherapie mit Glatirameracetat bewiesen. Diese Studie, in der Glatirameracetat mit Placebo verglichen wurde, wurde

auf Anraten des Data Safety Monitoring Boards Ende 2007 vorzeitig beendet, weil zu diesem Zeitpunkt aufgrund der eindeutigen Überlegenheit des Verums eine Weiterbehandlung mit Placebo nicht mehr zu verantworten war. Glatirameracetat verzögerte den Eintritt des zweiten Schubs auf 722 vs. 336 Tage.

Quellen

1. Bayer Schering Press Release (October 29, 2007). <http://www.reuters.com/article/healthSP/idUSL2923113720071029>
2. Mikol D, et al. The REGARD trial: a randomised assessor-blinded trial comparing interferon beta-1a and glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007;13(Suppl 2):269.
3. Wolansky L, et al. Betaseron vs. Copaxone in MS with triple-dose gadolinium and 3-T MRI endpoints (BECOME): announcement of final primary study outcome. *Multiple Sclerosis* 2007;13(Suppl 2):58.
4. Haas J, Firzcliff M. Twenty-four-months comparison of immunomodulatory treatments – a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone®). *Eur J Neurol* 2005;12:425–31.
5. Prof. Dr. med. Ralf Gold, Bochum, Prof. Dr. med. Judith Haas, Berlin, Fachpresse-Roundtable „MS-Therapie: Drei Vergleichsstudien zeigen keine Überlegenheit gegenüber Copaxone®“, München, 4. Dezember 2007, veranstaltet von Sanofi-Aventis und TEVA Pharma.

Dr. Günter Springer,
Darmstadt