

Hoch dosiertes Interferon beta-1a bei schubförmig remittierender Multipler Sklerose

Ergebnisse der EVIDENCE-Studie nach 16 Monaten

Die Wirksamkeit der Behandlung mit Interferon beta scheint bei Multipler Sklerose dosisabhängig zu sein. Das haben die Ergebnisse der EVIDENCE-Studie nahegelegt. Die nach Abschluss der gesamten Studienphase erhobenen Daten bestätigen dies. Sie wurden im «Journal of the Neurological Sciences» präsentiert.

JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES

Bei der EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy Study)-Studie handelte es sich um eine randomisierte, multizentrische Parallelgruppenstudie, in die 677 Patienten mit schubförmig remittierender MS aufgenommen wurden. Die Patienten wurden randomisiert zwei unterschiedlichen Therapieschemata mit IFN beta-1a zugeführt: 339 Patienten erhielten dreimal wöchentlich 44 µg IFN beta-1a subkutan injiziert (Rebif®), 338 Patienten bekamen einmal wöchentlich 30 µg IFN beta-1a intramuskulär gespritzt (Avonex®). Die Patienten, die alle vor der Studie noch nicht mit IFN behandelt worden waren, erreichten auf der EDSS-Skala (Expanded Disability Status Scale) Punktwerte zwischen 0 und 5,5. In den vorausgegangenen zwei Jahren hatten alle Patienten mindestens zwei MS-Exazerbationen erlitten. Nach 24 und nach 48 Wochen wurden die vordefinierten Wirksamkeitsparameter untersucht, doch die Nachbeobachtungsphase wurde verlängert, bis alle Patienten mindestens 48 Wochen abgeschlossen hatten (durchschnittliche Studiendauer: 64 Wochen). Alle drei Monate unterzogen sich die Patienten einer neurologischen Untersuchung, in der die EDSS-Scores erfasst und eventuell aufgetretene Rezidive dokumentiert wurden. Darüber hinaus erfolgte alle sechs Monate eine Kernspintomografie (MRI). Weder die bewertenden Neurologen noch

Merksätze

- Bei schubförmig remittierender Multipler Sklerose ist eine früh einsetzende Therapie wünschenswert.
- Die Behandlung mit Interferon beta-1a kann bei schubförmig remittierender MS zu einem anhaltenden Benefit führen.
- Die EVIDENCE-Studie kommt zu dem Ergebnis, dass eine hoch frequente Behandlung mit Interferon beta-1a in hoher Dosierung (3x wöchentlich 44 µg subkutan) signifikant wirksamer ist als eine niedriger dosierte Therapie (1 x wöchentlich 30 µg intramuskulär).

die Neuroradiologen wussten, welchem Therapieschema der jeweilige Patient zugeordnet war. Alle sechs Monate sowie am Ende der Studie wurde eine Untersuchung auf IFN-Antikörper (Neutralizing Antibodies, NAb) durchgeführt.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die rezidivfrei blieben. Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem die Rezidivrate, die Zeit bis zum ersten und zweiten Rezidiv, die Anzahl aktiver MRI-Läsionen sowie der Anteil der Patienten ohne aktive MRI-Läsionen definiert. Darüber hinaus erfassten die Untersucher eventuelle unerwünschte Wirkungen.

Ergebnisse

Am Ende der Vergleichsphase waren 56,3 Prozent der Patienten aus der Hochdosisgruppe (3 x 44 µg wöchentlich) schubfrei, in der Gruppe mit der niedrigeren Dosierung (1x 30 µg wöchentlich) waren 48,2 Prozent schubfrei. Dies entspricht einem Schubrisiko von 0,84 der Hochdosisgruppe im Vergleich zur Gruppe mit der niedrigeren IFN-Dosierung. Darüber hinaus fielen weitere Schubparameter zugunsten der Hochdosisgruppe aus: Es kam zu einer um 17 Prozent reduzierten jährlichen Schubrate, die Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubs war signifikant länger und der Steroidkonsum zur Schubtherapie war um 32 Prozent geringer.

Auch bezüglich der kernspintomografischen Untersuchungsbe- funde schnitt die Hochdosisgruppe signifikant besser ab als die Gruppe mit der niedrigeren Dosierung: Es wurden weniger ak- tive MRI-Läsionen beobachtet, und der Anteil der Patienten ohne aktive MRI-Läsionen nahm zu.

NAb mit einem Titer von ≥ 20 neutralisierenden Units/ml ent- wickelten sich bei 26 Prozent der Patienten aus der Hochdosis- gruppe und bei 3 Prozent der Patienten in der Gruppe mit der niedrigeren Dosierung, jedoch waren die klinischen Auswir- kungen dieser Antikörper während der Studie minimal. Bezüg- lich der MS-Schübe waren die Ergebnisse der Patienten aus der Hochdosisgruppe – unabhängig davon, ob sie NAb entwickelt hatten oder nicht – konsistent besser als diejenigen der Patien- ten, die mit der niedrigeren Dosis behandelt worden waren. NAb-negative Patienten wiesen signifikant bessere MRI-Ergeb- nisse auf als NAb-positive Patienten. Dennoch blieben die MRI- Ergebnisse bei den NAb-positiven Patienten aus der Hoch- dosisgruppe besser als diejenigen der NAb-positiven Patienten aus der Gruppe mit der niedrigeren Dosierung.

Unerwünschte Wirkungen traten in beiden Behandlungsgrup- pen ähnlich häufig auf, mit einigen wenigen Ausnahmen: So kam es in der Gruppe mit der niedrigeren Dosierung häufiger zu grippeartigen Symptomen, während in der Hochdosisgruppe häufiger lokale Reaktionen an der Injektionsstelle sowie asym- ptomatische Veränderungen der Leberwerte und des weissen Blutbildes auftraten. Im Lauf der Behandlung kam es seltener zu grippeartigen Symptomen und zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle, während sich an den Leberfunktionsstörungen und an den auffälligen Befunden des weissen Blutbildes nichts Wesentliches änderte. Schwere unerwünschte Wirkungen tra- ten nur selten und in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf. 5,6 Prozent der Patienten aus der Hochdosisgruppe und 5,3 Prozent der Patienten aus der Gruppe mit der niedrige- ren Dosierung brachen die Teilnahme an der Studie aufgrund unerwünschter Wirkungen ab.

Fazit

Ursprünglich war die EVIDENCE-Studie darauf ausgelegt, die relative Wirksamkeit einer hoch dosierten, hoch frequenten IFN-beta-1a-Therapie mit einer niedrig dosierten, niedrig fre- quenten IFN-beta-1a-Behandlung über einen Zeitraum von 24 Wochen zu vergleichen. Nachdem der vordefinierte End- punkt erfolgreich erreicht war, wurde die Studie fortgesetzt, bis alle Patienten 48 Wochen abgeschlossen hatten (mediane Zeit in der Studie: 64 Wochen).

Zwar ist die Beobachtungszeit für eine chronische Erkrankung wie die MS immer noch relativ kurz, doch zeigt die Auswertung nach 16 Monaten, dass die Hochdosistherapie signifikant wirk- samer war als die Behandlung bei niedrigerer Dosierung: Unter der hohen Dosierung konnten der erste Schub verzögert, die Schubrate verringert, aktive MRI-Läsionen reduziert und der Anteil an Patienten ohne aktive MRI-Läsionen erhöht werden. Es sei allgemein akzeptiert, dass eine frühzeitig einsetzende Behandlung der schubförmig remittierenden MS wünschens- wert ist und dass eine Verzögerung der Therapie mit IFN beta- 1a zu einem nicht wieder aufzuholenden Wirksamkeitsverlust führt, schreiben die Autoren unter Federführung von Hillel Panitch von der University of Vermont College of Medicine, Burlington, USA. Die ersten ein bis zwei Behandlungsjahre bestimmen ihrer Meinung nach ganz wesentlich die länger- fristigen Ergebnisse, weshalb es nach Ansicht der EVIDENCE- Wissenschaftler vernünftig erscheint, die Behandlung mit der wirksamsten verfügbaren Substanz zu beginnen. Allerdings gibt beispielsweise die Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft keinem der auf dem Markt befindlichen Immun- modulatoren und keiner spezifischen Dosierung grundsätzlich den Vorzug. ■

Hillel Panitch (University of Vermont College of Medicine, Neurology Health Care Ser- vice, Burlington, USA) et al.: Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: Final comparative re- sults of the EVIDENCE trial. *Journal of the Neurological Sciences* 2005; www.elsevier.com.

Andrea Wülker

Interessenlage: Die vorliegende Studie wurde von Serono Inc., Rockland, MA (USA), finanziert. Das Monitoring der Studie erfolgte durch Clinical Research Associates der Firma Serono.