

Interferone zur Behandlung der schubförmig, remittierenden Multiple Sklerose. Eine Meta-Analyse

Frage:

Primäre Fragestellung:

Reduzieren rekombinante Interferone effektiver als Placebo die Anzahl der Schübe bei Patienten mit einer schubförmigen, remittierenden Multiple Sklerose (RRMS), die klinischen Verschlechterungen und einer krankheitsbezogenen Progression unterliegen?

Sekundäres Ziel:

Die Beurteilung der Leistung von rekombinanten Interferonen bezüglich der Notwendigkeit von Cortisonbehandlungen und stationären Aufenthalten, den Effekt von Interferonen auf cerebrale Läsionen, (gemessen durch regelmäßige MRT-Untersuchungen), sowie die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen.

Epidemiologischer Hintergrund:

Rekombinante Interferone wurden von vielen nationalen Gesundheitszentren für die Behandlung der RRMS eingesetzt, nachdem klinische Studien nachgewiesen haben, dass Interferon beta-Präparate die Krankheitsaktivität reduzieren. Interferon beta-1b ist nun auch zugelassen für die sekundär-progrediente Multiple Sklerose und Interferon beta-1a für die Behandlung von Patienten, die einen einzigen Schub hatten. Interferone wurden für die Behandlung der RRMS für eine Dekade genutzt, frei von Zweifeln in vielen Gesundheitszentren. Dennoch bleiben Zweifel bzgl. ihrer Effektivität, insbesondere, ob sie wirklich die Krankheitsprogression verhindern und ferner ob der Effekt über die Zeit bestehen bleibt. Zudem stellt sich die Frage, ob der positive Effekt gering oder nicht existent sein könnte in Relation zu den Nebenwirkungen und den hohen Kosten.

Einschlusskriterien:

Die Meta-Analyse berücksichtigt ausschließlich veröffentlichte, randomisierte, placebo-kontrollierte Doppel-Blind-Studien, die alpha- oder betarekombinante Interferone mit Placebo im Zeitraum zwischen 1993 und 2002 bei Patienten mit schubförmig-remittierende MS.

Ausschlusskriterien:

Studien, in denen andere Medikamente, etwa immunsuppressive Medikamente, untersucht wurden, fanden keine Berücksichtigung.

Studiendesign:

Cochrane Collaboration methodology (www.cochrane.org)

Studienorte:

USA, Kanada, Italien, Deutschland, Niederlande, Österreich, Schweden, Finnland, Belgien, Schweiz, Israel, Frankreich und Norwegen. (ebd.: 546)

Einbezogene Studien:

Studie	Interventionen	Anzahl der Probanden	Studiendauer (Monate)
IFNB	1,6 MIU Interferon beta-1b	125	24
	8,0 MIU Interferon beta-1b	124	
	Placebo	123	
MSCRG	6,0 MIU Interferon beta-1a	158	24
	Placebo	143	
Knobler	0,8 MIU Interferon beta-1b	6	6
	4,0 MIU Interferon beta-1b	6	
	8,0 MIU Interferon beta-1b	6	
	16,0 MIU Interferon beta-1b	6	
	Placebo	7	
Durelli	9,0 MIU Interferon alpha-2a	12	6
	Placebo	8	
PRISMS	6,0 MIU Interferon beta-1a	189	24
	12,0 MIU Interferon beta-1a	184	
	Placebo	187	
OWIMS	6,0 MIU Interferon beta-1a	95	12
	12,0 MIU Interferon beta-1a	98	
	Placebo	100	
Myhr	4,5 MIU Interferon alpha-2a	32	12
	9,0 MIU Interferon alpha-2a	32	
	Placebo	33	

(ebd.: 546)

Endpunkt:

Primär: Anzahl der Patienten, die einen oder mehrere Schübe während der Behandlung hatten.

Sekundär: Notwendigkeit einer Cortisontherapie, eines Krankenhausaufenthaltes während der Studie und in der Folgezeit und Nebenwirkungen der Interferontherapie.

Resultat:

Für das erste Behandlungsjahr sind die Daten von fünf Studien verfügbar, die insgesamt 667 Patienten einschließen (55%). In diesem Behandlungszeitraum betrug das relative Risiko (RR) im Durchschnitt 0.73, was einer relativen Reduktion der Schubrate um 27% entspricht.

Für das zweite Behandlungsjahr stehen die Daten von drei Studien mit 919 Patienten (76%) zur Verfügung, um den Therapieeffekt zu beurteilen. Das Gesamtergebnis induziert einen Vorteil für die Interferontherapie. Dieser ist jedoch davon abhängig, was mit den Patienten passiert ist, die randomisiert wurden und im Zuge der Studie die Therapie – mit einem Interferon oder mit einem Placebo – abgebrochen haben. Nimmt man das sog. »worst-case scenario« an, d.h. dass alle Abbrecher der Interferongruppe aber keiner der Kontrollgruppe einer Krankheitsprogression unterlagen, so lässt sich kein Vorteil für eine Interferontherapie nachweisen.

Im Hinblick auf das sekundäre Ziel kommen die Autoren zu folgenden Ergebnissen:

1. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe hat sich die Anzahl der Patienten aus der Interferon-Gruppe, die im ersten Jahr eine Cortison-Therapie erhalten haben, nicht signifikant reduziert. Dieses Ergebnis basiert allerdings nur auf zwei kleinen Untersuchungen.

Die Notwendigkeit einer Cortisonbehandlung während der ersten zwei Jahre ist nur von einer Studie (371 Probanden) bekannt. Hier war die Notwendigkeit einer Cortisonbehandlung in der Interferon-Gruppe seltener als in der Placebo-Gruppe.

2. Die Notwendigkeit von stationären Aufenthalten während der ersten zwei Jahre wurde in zwei Studien (391 Probanden) untersucht. Hier zeigt sich kein eindeutiges Ergebnis bzgl. der Reduktion der stationären Aufenthalte in der Interferon-Gruppe, verglichen mit der Placebo-Gruppe.
3. Die MRT-Resultate der in den Review einbezogenen Studien lassen sich nicht adäquat analysieren, da die MRT-Kriterien zwischen den Studien als auch der Zeitpunkt der Untersuchungen in den Studien variiert und die MRT-Technologie sich in der letzten Dekade substantiell verändert hat.
4. In allen Studien traten in der Interventionsgruppe pathologische Nebenwirkungen häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Von Hautnekrosen an der Injektionsstelle wurde in zwei Studien berichtet, die bei 1-3% der Patienten auftraten. In zwei Studien wurde von Haarverlust bei 36% der Interferongruppe und bei 2,5% der Placebogruppe berichtet. Patienten, die mit einem Interferon behandelt wurden, hatten häufiger eine Blutbildveränderung verglichen mit den Patienten der Kontrollgruppe. Depressionen oder depressive Symptome waren in den sechs Studien, in denen dieses Symptom berücksichtigt wurde, kein vorrangiges Problem bei der Behandlung mit einem Interferon.

Schlussfolgerung:

Rekombinante Interferone reduzieren leicht die Anzahl der Schübe, die Patienten im ersten Jahr der Behandlung haben. Ihr klinischer Effekt jenseits eines Jahres ist unsicher und neue Studien sind notwendig.

MS-Journal-Club**Unsere Meinung:**

Die Autoren der Meta-Analyse kommen auf der Basis eines sehr heterogenen Studienkollektives zu ihrem Ergebnis. Sie weisen gleichsam auf eine Studienlücke hin, die nur durch umfangreiche Langzeitstudien zu schließen ist. Patienten, die bereits eine Interferontherapie erhalten, sollten ihre Krankheitsentwicklung aufmerksam beobachten und sich bei einer erhöhten Krankheitsaktivität ggf. für einen Therapiewechsel einsetzen. Ein Therapieversuch mit einem Interferon kann trotz der unsicheren Datenlagen sinnvoll sein. Zu fordern sind umfassendere Langzeitstudien. Ein Vorschlag wäre, die Patienten, die eine Interferontherapie bekommen, studienmäßig zu beobachten (inkl. Abbruchraten und Abbruchgründen).

Jeder sollte für sich eventuellen Nutzen und Risiken (Nebenwirkungen) gegeneinander abschätzen und sich auf dieser Grundlage entweder für oder auch gegen eine Interferontherapie entscheiden.

Literatur:

Fillipini, Graziella u. a. 2003: Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review; in: The Lancet; Vol. 361, S.545-552.