

Langzeitnutzen einer frühen Interferon-beta-1b-Therapie bei Multipler Sklerose: geringere Krankheitsaktivität, Verzögerung der Behinderungsprogression, längeres Überleben

Weilersbach, N.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Multiple Sklerose (MS) beginnt oft im frühen Erwachsenenalter und verläuft danach typischerweise über mehrere Jahrzehnte. Die üblichen 1- bis 3-jährigen klinischen Therapiestudien erfassen die Effekte von Medikamenten auf diesen Langzeitverlauf jedoch nur unzureichend. Im Gegensatz dazu hat im klinischen Entwicklungsprogramm von Betaferon® (Interferon-beta-1b, IFNβ-1b) die Langzeitbeobachtung der Patienten auch nach Abschluss der Zulassungsstudien besondere Aufmerksamkeit erhalten.

Für die Zulassung von IFNβ-1b wurden seinerzeit drei große, placebokontrollierte Studien durchgeführt: a) bei Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS), b) bei Patienten mit einem ersten MS-verdächtigen klinischen Ereignis (CIS) und c) bei Patienten mit sekundär progressiver MS (SPMS). Für die CIS- und die SPMS-Studien liegen inzwischen 8-Jahres-Nachbeobachtungsdaten vor. Für die RRMS-Studie wurden nach 16 Jahren die Wirksamkeit und die Sicherheit der IFNβ-1b-Therapie erneut analysiert und nach 21 Jahren Mortalitätsdaten erhoben.

In der 8 Jahres-Nachbeobachtungsstudie zeigte sich der Nutzen einer früh eingeleiteten IFNβ-1b-Therapie (innerhalb von 60 Tagen nach CIS) in einer geringeren Inzidenz einer klinisch definitiven Multiplen Sklerose (CDMS) im Vergleich zur verzögert eingeleiteten Behandlung (=ursprüngliche Placebogruppe; 55,5 % vs. 65,8 %). Außerdem war über die gesamten 8 Jahre eine niedrigere Schubrate (0,20 vs. 0,26 pro Jahr) zu beobachten. Bei SPMS-Patienten verzögerte die frühe IFNβ-1b-Therapie über 6 Jahre die Behinderungsprogression signifikant, über 8 Jahre ergab sich hinsichtlich dieses Parameters immer noch ein starker Trend.

Ergebnis der 16-Jahresdaten: Eine frühe IFNβ-1b-Therapie der RRMS (250 µg subkutan jeden 2. Tag) ist sicher und verzögert in einem korrelativen Modell die Behinderungsprogression. Die 21-Jahresdaten zeigen darüber hinaus eine signifikante Mortalitätsreduktion gegenüber der ursprünglichen Placebogruppe um beinahe die Hälfte (Hazard Ratio: 0,532, 95% Konfidenzintervall: 0,314–0,902, p=0,0137).

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die für IFNβ-1b methodisch sorgfältig geplanten und durchgeführten Langzeitnachbeobachtungen bei MS-Patienten bestätigen auch nach 8, 16 und 21 Jahren den anhaltenden Nutzen einer frühen IFNβ-1b-Therapie.

Schlüsselwörter: Interferon-beta-1b · Multiple Sklerose · Langzeitmortalität · Langzeitsicherheit · Langzeitverträglichkeit · RRMS · CIS · SPMS · Schubrate · Krankheitsprogression

EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die meist im frühen Erwachsenenalter beginnt, über mehrere Jahrzehnte verläuft und häufig zu chronischen Behinderungen führt.¹ Die MS wirkt sich zwar nicht unmittelbar auf die Mortalität der

Patienten aus, doch epidemiologische Langzeitdaten sprechen für eine Verkürzung der Lebenserwartung um etwa 7 – 10 Jahre.^{1,2} Der Sterblichkeits-Unterschied zur Normalbevölkerung zeigt sich 15 – 20 Jahre nach MS-Diagnose und steigt mit zunehmender Dauer der Erkrankung weiter an.² Eine norwegische populationsbasierte Studie dokumentierte

eine signifikante Lebensverkürzung ab MS-Diagnose von 8 Jahren (41 vs. 49 Jahre in der gleichaltrigen gesunden Normalbevölkerung).¹

Die verkürzte Lebenserwartung stellt bei der frühen MS-Behandlung aber oft nur einen Nebenaspekt dar. Familienplanung, Arbeit, Beruf und Krankheitsprogression stehen im Mittelpunkt der ärztlichen Bemühungen, und die Hauptaufmerksamkeit gilt der Reduktion inflammatorischer Prozesse. Allerdings nimmt – nicht zuletzt aufgrund der hohen MS-Folgekosten – der Stellenwert der Langzeitbehandlungsergebnisse und -folgen für Neurologen, Patienten und Kostenträger zu.

Inwieweit krankheitsmodifizierende MS-Therapieoptionen den Langzeitverlauf beeinflussen, ist noch nicht vollständig geklärt, da randomisierte, kontrollierte Studien in der Regel nur für Zeiträume von 1 – 3 Jahren geplant werden. Kontrollierte Studien, die das gesamte weitere Leben von MS-Patienten ab der Diagnose erfassen, sind aus praktischen und ethischen Gründen nicht möglich. Man kann z. B. Patienten der Placebogruppe bei nachgewiesener Unterlegenheit das Verum nicht länger vorenthalten. Außerdem beenden Patienten aus unterschiedlichen Gründen die Studienbehandlung, bei anderen ist aus medizinischer Sicht eine Behandlungseskalation erforderlich und auch die Kosten sind ein erhebliches Hindernis für Langzeitstudien.

Endpunkte klinischer Studien bei MS sind in der Regel die Schubrate, die MS-Progression, die Zunahme von Behinderungen und die mit der Magnetresonanztomographie (MRT) ermittelte Krankheitsaktivität. Mithilfe dieser Endpunkte lassen sich bereits nach relativ kurzer Zeit Unterschiede zur Vergleichstherapie oder zu Placebo aufzeigen, die die Basis für statistische Berechnungen und arzneimittelrechtliche Zulassungen sein können. Um den Gesamtnutzen einer Therapie zu bewerten, ist es jedoch erforderlich, die langfristigen Auswirkungen der Studienbehandlung auf patientenrelevante Parameter wie z. B. Mortalität, Behinderungsprogression und Lebensqualität auch nach Abschluss der randomisierten kontrollierten Behandlungsphase weiter zu analysieren.

Bei der Entwicklung von IFN β -1b für die MS wurde bereits früh die Generierung von Langzeitergebnissen geplant. Deshalb wurde den Patienten nach Beendigung der randomisierten Behandlungsphase aller drei großen Zulassungsstudien nicht nur die weitere Behandlung mit IFN β -1b angeboten, sondern sie wurden auch systematisch weiter beobachtet (Tabelle 1).

Zum Beispiel erfolgte bei Patienten mit einem ersten MS-verdächtigen klinischen Ereignis (CIS) die erste, prospektiv geplante Phase der Nachbeobachtung unter Beibehaltung der Verblindung für die bisherige Studienbehandlung (BENEFIT-Studie) und mit speziellen Behandlungsvorgaben (z. B. Fortsetzung der IFN β -1b-Therapie). Erst nach Abschluss dieser Phase erfolgte eine reine Beobachtung ohne Therapievorgaben.

Ein positives Ergebnis dieser aufwändigen Langzeitbeobachtungen ist die Generierung von Daten nach Zeiträumen, die für klinische Studien ungewöhnlich lang sind. Die Beeinflussung der Entwicklung von Patienten mit einem ersten MS-verdächtigen Ereignis (CIS) durch eine frühe IFN β -1b Therapie wurde mittlerweile über 8 Jahre beobachtet, und die 21-Jahres-Mortalitätsdaten der Patienten der IFN β -1b-Zulassungsstudie für die Indikation „schubförmig-remittierend verlaufende MS“ (RRMS) liegen in hoher Qualität vor (98,4 % der Patienten identifiziert). Auch an die Zulassungsstudie für sekundär progressive MS (SPMS) schloss sich eine Verlängerungsphase an, sodass auch für diese Indikation 8-Jahresdaten vorliegen.

Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist eine Analyse der IFN β -1b-Langzeitdaten. Im Mittelpunkt stehen die Effekte einer früh eingeleiteten IFN β -1b-Therapie auf die langfristige MS-Krankheitsprogression und die Mortalität.

1. Schubförmig-remittierende MS

Randomisierte, placebokontrollierte Zulassungsstudie

Die IFN β -1b-Zulassungsstudie zeigte als erste Studie, dass eine immunmodulatorische Behandlung den Verlauf der schubförmig-remittierenden MS (RRMS) positiv beeinflussen kann.³ 372 Patienten mit wenigstens zwei Schüben in den beiden vorausgegangenen Jahren und einem EDSS zwischen 0 und 5,5 wurden randomisiert mit 250 μ g IFN β -1b (n=124), 50 μ g IFN β -1b (n=125), oder Placebo (n=123) behandelt. Primäre Endpunkte waren die jährliche Schubrate und der Anteil schubfreier Patienten.

Nach zwei Jahren wurde allen Patienten eine Fortsetzung der doppelblinden Behandlung für weitere drei Jahre angeboten. Ein Jahr später erfolgte in den USA die Zulassung von IFN β -1b 250 μ g subkutan für die Indikation RRMS. Daraufhin wurde die doppelblinde Therapie nach drei Behandlungs-

Tabelle 1: Übersicht über die Langzeiterhebungen mit IFN β -1b

Patientenpopulation	Erhebung	Name der klinischen Studie	Langzeitbeobachtung
CIS	358/468 (76 %) 284/468 (61 %)	BENEFIT-5-Jahresdaten BENEFIT-Extensionsstudie	5 Jahre ¹ 8 Jahre ^{2,3}
RRMS	328/372 (88 %) 366/372 (98 %)	16-jährige Langzeitnachbeobachtung 21-jährige Langzeitnachbeobachtung	16 Jahre ^{4,5,6,7,8} 21 Jahre ⁹
SPMS	233/340 (69 %)	EU-SPMS Langzeitnachbeobachtung	8 Jahre ¹⁰

jahren beendet und alle Patienten auf 250 µg IFNβ-1b subkutan jeden zweiten Tag umgestellt.

In den ersten zwei Studienjahren waren die jährlichen Schubraten in beiden IFNβ-1b-Gruppen signifikant niedriger als mit Placebo, mit 250 µg IFNβ-1b um etwa ein Drittel. Placebo-Patienten hatten 1,27 (95 % Konfidenzintervall [CI]: 1,12 – 1,43) Schübe pro Jahr, bei 50 µg IFNβ-1b nur 1,17 (95 % CI: 1,03 – 1,33) Schübe ($p=0,01$) und bei 250 µg IFNβ-1b nur 0,84 (95 % CI: 0,72 – 0,97) Schübe ($p=0,007$). Die Zahl der schubfreien Patienten betrug in den 3 Gruppen 16,1, 20,7 bzw. 31,3 %. Die Zeit bis zum ersten und zu folgenden Schüben war in der 250 µg-IFNβ-1b-Gruppe ebenfalls signifikant länger als mit Placebo.

Die hohe IFNβ-1b-Dosis wirkte sich direkt auf den MRT-Befund aus. Das mittlere MRT-Läsionsareal vergrößerte sich in der Placebogruppe im ersten Jahr um 12,2 % (+20,0 % nach 2 Jahren), nahm in der IFNβ-1b-Niedrigdosis-Gruppe um 4,1 % (+10,5 % nach 2 Jahren) zu, sank aber um 1,1 % (-0,1 % nach 2 Jahren) in der Hochdosisgruppe. Nach drei Jahren betrug die entsprechenden Werte +17,1 %, +1,1 % bzw. -6,2 %. Signifikant mehr Hochdosispatienten als Placebopatienten blieben während der Studie läsionsfrei (keine aktive Läsion).

16-Jahresdaten

Die 11 Zentren der RRMS-Zulassungsstudie identifizierten 16 Jahre nach Beginn der Studie 328 der ursprünglichen 372 Teilnehmer (88,2 %) für eine Langzeitanalyse der Sicherheit und Effektivität von IFNβ-1b bei RRMS. Da 40 Patienten die Teilnahme verweigerten und 35 verstorben waren, wurden 260 Patienten (einschließlich 7 Verstorbener) in die detaillierten Auswertungen eingeschlossen.

Diese Patienten und die komplette Originalstudienpopulation hatten ein vergleichbares mittleres Alter bei Krankheitsbeginn (27,3 Jahre vs. 27,4 Jahre) und eine ähnliche durchschnittliche Schubrate in den beiden Jahren vor Studienbeginn 1,68 (Standardabweichung [SD]: 0,80) bzw. 1,67 (SD: 0,77).⁶ Der Ausgangs-EDSS (extended disability status scale [erweiterte Behinderungsstatus-Skala]) betrug in beiden Gruppen 2,9 (SD: 1,3).

Die 16-Jahres-Auswertung analysierte die klinischen Befunde, die MRT-Ergebnisse, den kognitiven Status, die Lebensqualität, den Ressourcenverbrauch und die Laborparameter entsprechend der ursprünglichen Randomisierung. Zu IFNβ-1b randomisierte Patienten erhielten bis zu 5 Jahre lang unter Studienbedingungen Verum, zu Placebo randomisierte maximal 3 Jahre Placebo und anschließend 2 Jahre 250 µg IFNβ-1b.

Danach, während der Beobachtungsphase, erfolgte bei allen Patienten eine normale medizinische Versorgung nach ärztlicher Anweisung. Die Patienten erhielten in dieser Zeit durchschnittlich 1,6 verschiedene MS-Therapien.⁶ Die Mehrheit der Patienten (59,2 %) bekam nur eine Behandlung, 25,4 % der Patienten zwei, 10,4 % drei und 3,8 % vier Behandlungen. 85,8 %

der Patienten wurden zumindest für einige Zeit IFNβ-1b verordnet, die mediane IFNβ-1b-Behandlungsdauer betrug unter Berücksichtigung der randomisierten Phase 7,9 Jahre. 11 % der Patienten bekamen 12,8 Jahre und länger IFNβ-1b. Während der Beobachtungsphase betrug die Gesamt-IFNβ-1b-Expositions-dauer 1.784 Patientenjahre verglichen mit 623 Expositions-jahren unter anderen MS-Therapien.

Niedrigere Mortalität

Nach 16 Jahren waren mehr Placebo-Patienten verstorben (16,3 %) als unter 50 µg IFNβ-1b- (7,2 %; $p=0,044$) oder 250 µg IFNβ-1b-Patienten (4,8 %; $p=0,003$).⁶ Die überwiegende Mehrheit der Todesfälle ereignete sich ab dem 10. Jahr nach Beginn der Studie und ab dem 20. Jahr nach MS-Beginn (Abbildung 1).⁷

Die Behinderungsprogression unterschied sich in den Behandlungsgruppen nicht signifikant.⁷ 45,6 % der Placebo-Patienten, 38,8 % der 50 µg IFNβ-1b- und 45,8 % der 250 µg IFNβ-1b-Patienten erreichten einen EDSS von 6,0. Die mediane Dauer vom Beginn der klinischen Symptome bis zu einem EDSS von 6,0 betrug 14,5 Jahre (Placebo), 12,8 Jahre (50 µg IFNβ-1b) und 16,1 Jahre (250 µg IFNβ-1b).

Dauer der IFNβ-1b-Therapie korreliert mit Therapieerfolg

Eine vorab geplante, nach Dauer der IFNβ-1b-Therapie stratifizierte Analyse < 1,6 Jahre IFNβ-1b (d.h. weniger als 10 % der 16-jährigen Nachbeobachtungszeit) vs. ≥ 1,6 Jahre – 12,8 Jahre IFNβ-1b (10 – 79 % der Nachbeobachtungszeit) vs. ≥ 12,8 Jahre IFNβ-1b (≥ 80 % der Nachbeobachtungszeit) ergab einen Trend zu einem niedrigeren Anteil von Patienten mit einem EDSS von 6,0 bei längerer IFNβ-1b-Behandlungsdauer (Tabelle 2).⁷ Auch die Zeit bis zu einem EDSS von 6,0 war bei ≥ 12,8 Jahren IFNβ-1b-Behandlungsdauer tendenziell länger. Anhand eines korrelativen Modells, in dem der Patient mit der längsten IFNβ-1b-Therapiedauer gegenübergestellt worden ist, konnte gezeigt werden, dass die IFNβ-1b-Therapie die Progression bis zu einem EDSS von 6,0 um durchschnittlich 4,7 Jahre verzögern kann ($p=0,016$).⁸

Die Zeit bis zur Progression zur sekundär progressiven MS (SPMS) korrelierte nicht signifikant mit der Dauer der IFNβ-1b-Therapie, und Patienten, die ≥ 12,8 Jahre IFNβ-1b erhalten hatten, entwickelten tendenziell seltener eine SPMS.⁷ Auch hier zeigte das korrelative Modell eine Verlängerung der Zeit bis zur Entwicklung einer SPMS um 6,6 Jahre unter IFNβ-1b im Vergleich zu unbehandelten Patienten ($p=0,003$).⁸

Unerwünschte Ereignisse

Während der insgesamt 2.000 IFNβ-1b-Behandlungsjahre umfassenden Nachbeobachtung wurden keine neuen, mit der

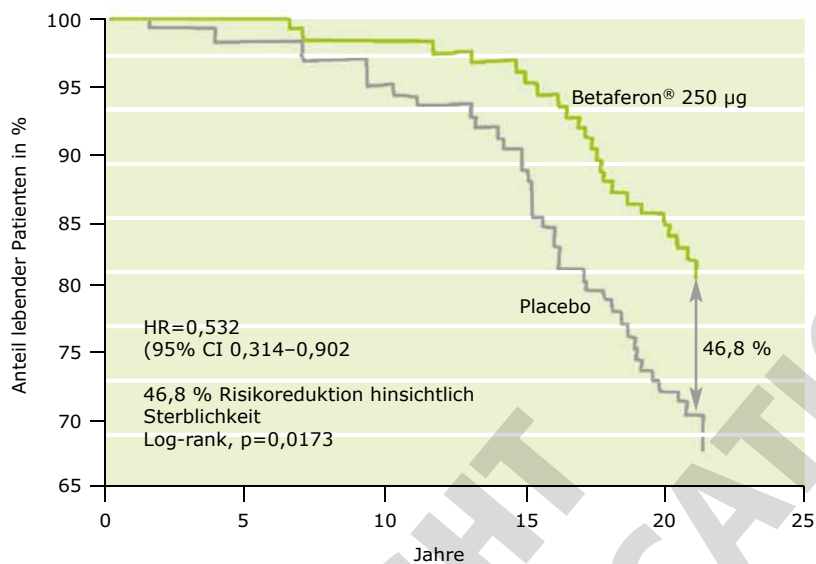


Abbildung 1: Langzeitüberlebensrate der Patienten der RRMS-Zulassungsstudie (21-Jahres-Nachbeobachtungsdaten der RRMS-Studie (modifiziert nach 9))

IFN β -1b-Langzeittherapie assoziierten unerwünschten Ereignissen beobachtet.⁵ Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle (81,2 %), Depressionen (42 %) und grippeartige Symptome (31,9 %). Es wurde über keine Hautnekrosen berichtet, und kein Patient entwickelte eine chronische Lebererkrankung.

Neutralisierende Antikörper bilden sich zurück

Neutralisierende Antikörper (NAb) gegen IFN β -1b bildeten sich bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten (75 von 181; 41,4 %) zurück, und der Antikörper-Status hatte keine Auswirkungen auf klinische und MRT-Langzeitergebnisse. Nur bei 9 von 80 Patienten der 250 μ g IFN β -1b-Gruppe (11,3 %) wurden nach 16 Jahren NAb nachgewiesen. In einer Analyse der 250 μ g IFN β -1b-Patienten (44 von 96 mit NAb; 45,8 %) beeinflusste der NAb-Status weder EDSS (mit und ohne NAb je 6,0 nach 16 Jahren), noch die EDSS-Progression (jeweils plus 2,5), noch den Multiple Sclerosis Functional Composite Score (MSFC; -0,5 vs. -0,43).

21-Jahres-Mortalität

Median 21,1 Jahre nach Einschluss der Teilnehmer in die RRMS-Zulassungsstudie erfolgte eine weitere, primär auf den Mortalitätsstatus ausgerichtete Analyse.⁹ Dabei konnte von 366

der 372 Patienten (98,4 %) ermittelt werden, ob sie noch am Leben oder inzwischen verstorben waren. Die 6 nicht identifizierten Studienpatienten verteilten sich gleichmäßig auf die drei ursprünglichen randomisierten Behandlungsgruppen (je zwei Placebo-, 50 μ g IFN β -1b- und 250 μ g IFN β -1b-Patienten).

Langzeitmortalität fast halbiert

Beide IFN β -1b-Dosen halbierten nahezu die Sterblichkeit jeder Ursache im Vergleich zu Placebo. Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Für die 250 μ g IFN β -1b-Dosis versus Placebo betrug die Hazard Ratio [HR] 0,532 (95% CI: 0,314–0,902, p=0,0173), was einer Mortalitäts-Reduktion von 46,8 % entspricht. Die HR für die 50 μ g IFN β -1b-Dosis betrug 0,54 (95% CI: 0,318–0,915, p=0,202). Bei 69 von 81 verstorbenen Patienten (85,2 %) wurde die MS für den Tod verantwortlich gemacht.¹⁰

Signifikant mit einem längeren Überleben assoziierte, prädiktive Marker waren Randomisierung zu 250 μ g IFN β -1b (HR: 0,533; 95 % CI: 0,314 – 0,904; p=0,0195), Randomisierung zu 50 μ g IFN β -1b (HR: 0,537; 95 % CI: 0,317 – 0,910; p=0,0209), niedrigerer EDSS-Ausgangs-Score (HR: 0,628; 95 % CI: 0,399 – 0,989; p=0,0449), niedrigere T2-Läsionslast (HR: 0,424; 95 % CI: 0,264 – 0,682; p=0,0004) und geringere

Tabelle 2: IFN β -1b-Therapiedauer und EDSS-Scores sowie Progression zur SPMS nach 16 Jahren bei den Patienten der RRMS-Zulassungsstudie⁷

IFN β -1b-Therapiedauer	EDSS > 6,0	Dauer bis zum EDSS > 6,0	Progression zur SPMS	Dauer bis zur SPMS
< 1,6 Jahre	38,6 %	8,3 Jahre	34,3 %	11,4 Jahre
1,6 – 12,8 Jahre	46,9 %	10,5 Jahre	44,4 %	13,4 Jahre
≥ 12,8 Jahre	35,7 %	13,6 Jahre	28,6 %	13,8 Jahre

Ventrikelgröße im MRT (HR: 0,576; 95 % CI: 0,353 – 0,940; $p=0,0272$). Bei Analyse der Daten ab dem Beginn der klinischen Symptome (statt ab Randomisierung) senkten beide Dosen (50 μg und 250 μg IFN β -1b) die Gesamt-Mortalität im Vergleich mit Placebo ebenfalls signifikant.

2. Langzeitnutzen bei CIS – die BENEFIT-Studie

Randomisierte, placebokontrollierte Phase der BENEFIT-Studie (2-Jahresdaten)

Die BENEFIT-Studie verglich hoch frequentes IFN β -1b (250 μg jeden zweiten Tag subkutan, $n=292$) mit Placebo ($n=176$) bei 18 bis 45 Jahre alten Patienten mit einem ersten Multiple Sklerose-verdächtigen neurologischen Ereignis (CIS) und wenigstens zwei stillen, mindestens 3 mm großen MRT-Läsionen. Das MS-verdächtige Symptom musste für mehr als 24 Stunden bestanden haben, und ihm konnten sowohl eine neurologische Läsion (monofokal) als auch mehrere Läsionen (multifokal) zugrunde liegen. Randomisierung und Beginn von IFN β -1b bzw. Placebo-Gabe erfolgten innerhalb von 60 Tagen nach Auftreten des CIS. Die Studienbehandlung wurde 2 Jahre lang oder bis zur Progression zu einer klinisch definitiven Multiplen Sklerose (CDMS) durchgeführt.¹¹

Während der randomisierten kontrollierten Phase entwickelte beinahe die Hälfte der Placebo-Patienten (45 %) eine CDMS (primärer Endpunkt), und etwa fünf Sechstel (85 %) erfüllten die McDonald-Kriterien, im Vergleich zu 28 % (CDMS) bzw. 69 % (McDonald-Kriterien) in der IFN β -1b-Gruppe. Diese Verzögerungen des Krankheitsverlaufs durch IFN β -1b waren statistisch signifikant (CDMS, HR: 0,50; 95 % CI: 0,36 –

0,70; $p < 0,0001$; McDonald-Kriterien, HR: 0,54; 95 % CI: 0,43 – 0,67; $p < 0,00001$). Bereits nach 255 Tagen hatte ein Viertel der Placebo-Patienten eine CDMS, in der IFN β -1b-Gruppe verzögerte sich dies auf 618 Tage. Die „Number needed to treat“ (NNT) zur Verhinderung einer CDMS betrug 5,9, die NNT für McDonald-MS 6,3. Die Überlegenheit von IFN β -1b war in allen analysierten Subgruppen signifikant (monofokale Läsionen, multifokale Läsionen, ohne Gd+-Läsionen, mit Gd+-Läsionen, < 9 T2-Läsionen, ≥ 9 T2-Läsionen).

5-Jahresdaten

Im Anschluss an die randomisierte, kontrollierte Studie erhielten alle Patienten prospektiv geplant IFN β -1b bis zu einer Gesamtbehandlungsdauer von 5 Jahren.¹² Zusätzliche MS-Medikamente waren in dieser Phase nicht zulässig und die Verblindung der Patienten und Prüfarzte in Bezug auf die ursprüngliche Studienbehandlung wurde weiter aufrechterhalten. Prospektive geplante primäre Endpunkte waren die Zeit bis zur Entwicklung einer CDMS, die Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS) und die Lebensqualität (FAMS-TOI: funktioneller Index für die Beurteilung von MS-Studienergebnissen). Die Analyse der primären Endpunkte erfolgte nach dem „Intention-to-treat“-Prinzip.

Die 5-jährige Behandlung schlossen 235 Patienten (80 %) der ursprünglichen IFN β -1b-Gruppe (frühe Behandlung) ab sowie 123 Patienten (70 %), die anfangs Placebo erhalten hatten (verzögerte Behandlung). Da in der Placebo-Gruppe alle Patienten, die eine CDMS entwickelten, sofort auf IFN β -1b umgestellt wurden, betrug die durchschnittliche Placebo-Behandlungsdauer 1,4 Jahre, gefolgt von 3,6 Jahren IFN β -1b.

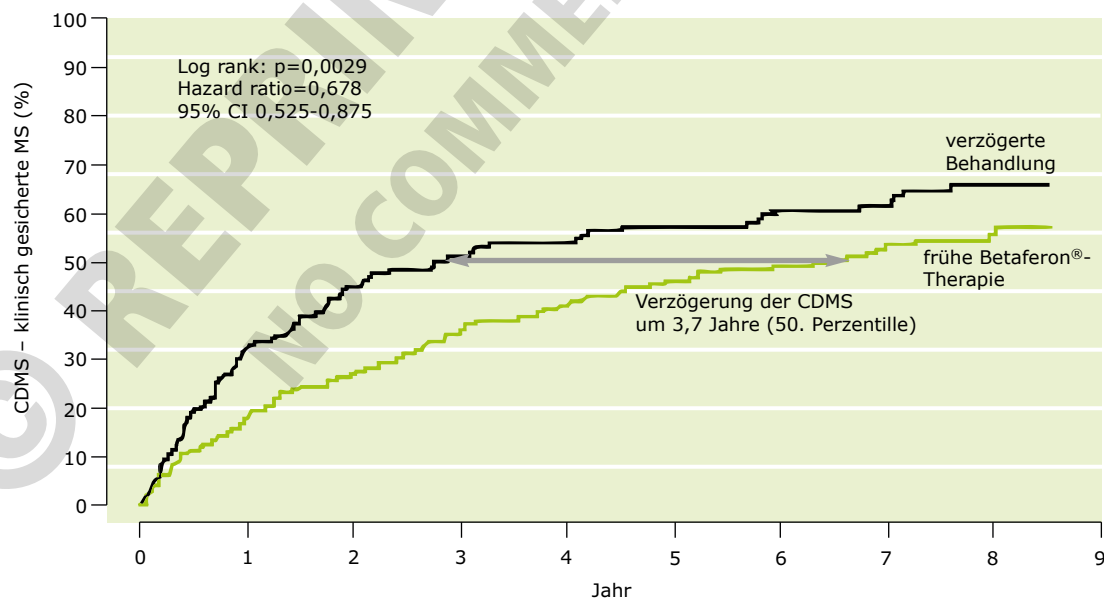


Abbildung 2: Zeit von CIS bis zur klinisch gesicherten MS (CDMS) (nach ¹³)

Die früh eingeleitete MS-Behandlung mit hoch frequentem subkutanen IFN β -1b reduzierte nach 5 Jahren das CDMS-Risiko relativ um 37 % im Vergleich zur verzögerten IFN β -1b-Therapie (HR: 0,63; 95 % CI: 0,48 – 0,93; p=0,003). Die Zeit bis zur Entwicklung einer CDMS wurde um 750 Tage verlängert (auf der 40. Perzentile). Die NNT betrug 9. Das Risiko einer bestätigten EDSS-Progression betrug 25 % (frühe Behandlung) bzw. 29 % (verzögerte Behandlung; p=0,177). Die FAMS-TOI-Scores blieben in beiden Gruppen ab Studienbeginn über die beobachteten 5 Jahre hoch und unterschieden sich nicht signifikant.

Mehr als die Hälfte der früh behandelten Patienten blieben im Laufe der 5 Jahre komplett schubfrei. Von den 127 früh behandelten Patienten hatten 44 % MS-Schübe (insgesamt 277 Schübe), von den 98 verzögert behandelten Patienten hatten 56 % MS-Schübe (insgesamt 176; p=0,014). Die jährliche Schubrate war im ersten Jahr signifikant niedriger und war ab dem 2. Jahr kontinuierlich nominell geringer. Früh behandelte Patienten entwickelten weniger neue aktive MRT-Läsionen (neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen oder Gadolinium-anreichernde Läsionen) während der 5 Studienjahre (p=0,006). Das Volumen der T2-Läsionen nahm bei den meisten Patienten beider Gruppen während der ersten 12 Monate ab und blieb danach stabil.

Die frühe IFN β -1b-Behandlung verbesserte die kognitive Funktion (paced auditory addition test [PASAT]) stärker als eine verzögerte Therapie (Jahr 3: p=0,064; Jahr 5: p=0,005).

8-Jahresbeobachtungsstudie

Im Anschluss an die 5 Studienjahre gab es keine Therapievorgaben mehr und die Behandlung legte ausschließlich der behandelnde Arzt fest. Nach 8 Jahren (maximale Beobachtungsdauer 8,7 Jahre) erfolgte eine weitere Analyse.¹³ Endpunkte waren die Zeit bis zur CDMS, die jährliche Schubrate, der longitudinale Krankheitsverlauf und die Dauer der Basis- und der Eskalationstherapie. MRT-Befunde wurden nicht analysiert, da zu wenige Untersuchungen durchgeführt wurden, um eine valide Auswertung zu ermöglichen

Für die Analyse standen die Daten von 284 Patienten (frühe Behandlung: 178 [61 % der ursprünglichen IFN β -1b-Patienten]; verzögerte Behandlung: 106 [60 % der Placebo-Patienten]) zur Verfügung. Früh mit IFN β -1b behandelte Patienten hatten auch nach 8 Jahren ein niedrigeres Risiko eine CDMS zu entwickeln, als Patienten, die verzögert IFN β -1b erhielten (55,5 % vs. 65,8 %; Abbildung 2). Die Risikoreduktion betrug im Verlauf der Studie 32,2 % (HR: 0,678; 95 % CI: 0,525 – 0,875; p=0,0029). Die frühe IFN β -1b-Therapie verlängerte die Zeit bis zur Entwicklung einer CDMS um 3,7 Jahre (auf der 50. Perzentile) und reduzierte die Schubrate signifikant (p=0,0012). Die jährliche Schubrate war bei früh behandelten Patienten während der gesamten 8 Jahre um 22,9 % niedriger (0,20 vs. 0,26, RR: 0,771 95% CI: 0.659-0.903; p=0,0012). Der EDSS

blieb niedrig und war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (median: 1,5). Patienten mit frühem IFN β -1b schnitten darüber hinaus beim PASAT signifikant besser ab und zeigten einen nachhaltigeren Lerneffekt (p=0,0453).

Für die Effektivität der frühen IFN β -1b-Therapie spricht auch, dass nur 6,6 % der Patienten eine Eskalationstherapie erhielten (u.a. Natalizumab) und 77,6 % ausschließlich mit IFN β -1b behandelt wurden. Der frühe Behandlungsbeginn vermied also bei der Mehrzahl der Patienten den Wechsel auf eine Eskalationstherapie.

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse lag innerhalb des bekannten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von IFN β -1b. Unerwartete Sicherheitssignale wurden nicht registriert. Die BENEFIT-Langzeitergebnisse unterstützen den frühen Beginn der MS-Therapie unmittelbar nach Auftreten des ersten klinisch verdächtigen Ereignisses.

3. Sekundär progressive MS (SPMS)

Zulassungsstudie

Eine randomisierte multizentrische, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie verglich bei 718 Patienten mit sekundär progressiver Multipler Sklerose (SPMS) die Applikation von 250 μ g IFN β -1b (jeden zweiten Tag s.c.) mit Placebo.¹⁴ Die Behandlung erfolgte bis zu drei Jahre lang. Alle Patienten hatten bei Studienbeginn eine klinisch oder labormäßig gesicherte definitive MS-Diagnose und einen EDSS zwischen 3,5 und 6,5. Die sekundäre Progression war definiert als von Schüben unabhängige mindestens 6 Monate andauernde Verschlechterung gefolgt von einer schubförmig-remittierenden MS-Periode. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (1,0 Punkte im EDSS für mindestens 3 Monate, oder 0,5 Punkte bei einem Ausgangs-EDSS von 6,0 oder 6,5). Nach 2 Jahren erfolgte eine prospektiv geplante Zwischenanalyse der Sicherheit und Wirksamkeit.

358 Patienten wurden zu Placebo, 360 zu IFN β -1b randomisiert. 178 der 358 Placebo-Patienten (49,8 %) entwickelten innerhalb von drei Jahren eine bestätigte Behinderungsprogression verglichen mit 140 der 360 IFN β -1b-Patienten (38,9 %; p=0,0008). Der Anteil progressionsfreier Patienten war mit IFN β -1b ebenfalls signifikant größer als mit Placebo.

IFN β -1b verzögerte die Zeit bis zur Rollstuhlpflichtigkeit (EDSS 7,0) signifikant (bis zu 9 Monate; Odds Ratio: 0,66; 95 % CI: 0,47 – 0,93). Nach drei Jahren war der Anteil der rollstuhlpflichtigen Patienten unter IFN β -1b um ein Drittel niedriger: 24,6 % der Placebo-Patienten verschlechterten sich auf einen EDSS von 7,0, aber nur 16,7 % der IFN β -1b-Patienten (p=0,0277).

Zusätzlich reduzierte IFN β -1b die jährliche Schubrate um 30 % (Placebo: 0,64; IFN β -1b: 0,44; p=0,002). Die mediane Zeit bis zum ersten Schub verlängerte sich um etwa 8 Monate (644 vs. 403 Tage mit Placebo; p=0,003). Die Behandlung mit

IFN β -1b führte außerdem zu einer signifikanten Reduktion des T2-Läsionsvolumens im MRT (5 % Abnahme vs. 8 % Zunahme mit Placebo).

Wichtige unerwünschte Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle und grippeartige Symptome. Weitere in der IFN β -1b-Gruppe häufigere unerwünschte Ereignisse waren Muskelhypertonie (41 % vs. 31 %) und Hypertonie (4 % vs. 2 %).¹⁵

8-Jahresnachbeobachtung

Auf die Zulassungsstudie folgte eine 5-jährige offene Beobachtungsstudie, in deren Rahmen die Patienten alle 6 Monate klinisch untersucht wurden.¹⁶ Die Auswertung erfolgte anhand der Dokumentation des behandelnden Neurologen (Medikation, klinische Daten z. B. EDSS).

An der Langzeitnachbeobachtung beteiligten sich 16 der 35 Studienzentren, die 340 der 718 der ursprünglichen Patienten der doppelblinden Studienphase eingeschlossen hatten, 233 der 340 Patienten (69 %) starteten die Langzeitphase. Nach 8-Jahren wurden noch 137 Patienten (69 zu IFN β -1b randomisierte Patienten, 68 zu Placebo randomisierte Patienten). Initial zu IFN β -1b randomisierte Patienten dieser Gruppe hatten am Ende der offenen Studienbehandlung eine signifikant niedrigere EDSS-Progression als Placebo-Patienten (Mittlere EDSS-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert 0,29 vs. 0,76; $p=0,0028$). Nach 8 Jahren wurde immer noch ein tendenziell geringere EDSS-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert registriert, allerdings war der Unterschied nicht mehr statistisch

signifikant (0,91 vs. 1,19; $p = 0,053$). Zwischen IFN β -1b-Behandlungsdauer und EDSS-Veränderung bestand eine signifikante negative Korrelation (je länger behandelt wurde, desto geringer war die EDSS-Veränderung; $r=-0,387$; $p < 0,01$).

DISKUSSION

Wegen des chronischen jahrzehntelangen Verlaufs der MS kann aus Ergebnissen relativ kurzer Studien nur eingeschränkt auf den Langzeiteffekt einer Intervention geschlossen werden. Ein positiver Effekt kann im Laufe der Zeit wieder verloren gehen oder Langzeitnebenwirkungen können kurzfristige Wirkungen überkompensieren. Aus diesen Gründen ist die Analyse des weiteren Krankheitsverlaufs früherer MS-Studienteilnehmer von großer Bedeutung. Nur so ist es möglich, die dringend benötigte Langzeitevidenz zu generieren. Mit IFN β -1b wurde beispielhaft demonstriert, wie sich Langzeitnachbeobachtungen durchführen lassen und welche wichtigen Erkenntnisse sie liefern können.

Die Durchführung methodisch einwandfreier Langzeitstudien, die in der Lage sind, valide Ergebnisse zu liefern, ist eine Herausforderung für die Arzneimittelforschung. Eine prospektive Datenerhebung über mehrere Jahrzehnte ist sehr schwierig bis unmöglich, sodass retrospektive Elemente (wie z. B. die retrospektive Auswertung von Patientenakten) in solche Untersuchungen integriert werden müssen. Außerdem lässt sich die Aufrechterhaltung der Randomisierung über Jahrzehnte ethisch und medizinisch nicht vertreten. Langzeitstudien sind deshalb

Expertenkommentar

Prof. Dr. Rieckmann, Klinikum am Bruderwald, Neurologische Klinik, Bamberg

Die Ergebnisse kürzlich abgeschlossener oder bereits publizierter Studien zur immunmodulatorischen Therapie der schubförmigen MS suggerieren, dass ein weiterer Fortschritt in der Behandlung dieser schwerwiegenden chronisch-neurologischen Erkrankungen junger Erwachsener unmittelbar vor der Tür steht. Da mag es auf den ersten Blick fast wie ein Anachronismus erscheinen, sich ausführlich den Studiendaten einer bereits seit über 20 Jahren im Gebrauch befindlichen Therapie mit Interferon-beta-1b (Betaferon[®]) zuzuwenden. Bei genauer Betrachtung zeigen die hier dargestellten Daten aber eine für die Behandlung von MS-Patienten enorm wichtige Evidenz an, die erst sorgfältige Langzeitbeobachtungen zutage bringen; dass nämlich eine frühe, für chronische Erkrankungen so wichtige kontinuierliche Therapie über viele Jahre wahrscheinlich mit anhaltender Wirksamkeit, und auch mit guter Verträglichkeit verbunden ist und von daher als sicher empfohlen werden kann.

Die Erkenntnis, dass eine immunmodulatorische Therapie mit Betaferon[®] sich sogar positiv auf die Lebenserwartung auswirken kann, ist sicher das bedeutsamste Ergebnis der 21-Jahre-Nachbeobachtung der pivotalen Studie aus den frühen 90-iger Jahren des vorigen Jahrhunderts.

Führt diese Auswertung zusammen mit kürzlich veröffentlichten epidemiologischen Studien zur Lebenserwartung der MS uns doch vor Augen, dass wir unseren Behandlungsauftrag nicht nur in der Reduktion von Schüben, MR-Aktivität und Verminderung der EDSS-Progression sehen dürfen, sondern das Thema der Lebenserwartung bei MS in unseren Entscheidungen zu Zeitpunkt, Intensität und Dauer der Therapie eine mindestens ebenso wichtige Rolle spielen sollte, wie die frühen Effekte der Behandlung, die sich aus prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien herauskristallisieren, aber gerade bei neueren Präparaten immer auch mit potenziellen schwerwiegenden Spätwirkungen verbunden sein können.

Es bleibt zu hoffen, dass wir in naher Zukunft qualitativ ähnlich hochwertige Daten aus Langzeitbeobachtungen anderer Präparate, die bei MS zum Einsatz kommen, erhalten werden, um die Evidenzbasierten Empfehlungen zur immunmodulatorischen Therapie hier entsprechend anpassen zu können.

meist reine Beobachtungsstudien, deren Ergebnisse durch Therapieumstellungen und -unterbrechungen verzerrt werden können. Zusätzlich bereitet die Identifikation früherer Studienpatienten oft große organisatorische Schwierigkeiten.

Vor diesem Hintergrund kann eine beinahe 70 %ige Rekrutierungsrate, wie in der 16-Jahres-Nachbeobachtung der RRMS-Zulassungsstudie, als sehr gut angesehen werden.⁶ Für die Validität dieser Langzeiterhebung sprechen auch die sehr geringen demographischen Unterschiede zwischen ursprünglicher Gesamtstudien- und 16-Jahrespopulation. Ausgangs-EDSS, mittleres Alter bei Krankheitsbeginn und durchschnittliche jährliche Schubrate vor Beginn der randomisierten Phase sind in beiden Gruppen beinahe identisch.

Trotzdem können Verzerrungen der Ergebnisse durch Therapieunterbrechungen oder Umstellungen auf Eskalationstherapien nicht völlig ausgeschlossen werden. Allerdings sind diese Effekte vermutlich klein, da IFN β -1b auch während der Langzeitbeobachtungsphase die bei Weitem wichtigste MS-Therapie war. Weiterhin gilt es zu berücksichtigen, dass kein 16-Jahres-Vergleich zwischen IFN β -1b und Placebo durchgeführt werden konnte, da nach dem Wirksamkeitsnachweis und der Zulassung von IFN β -1b für die Indikation RRMS allen Patienten aus ethischen Gründen die wirksame Verumtherapie angeboten wurde. Es ist deshalb lediglich ein Vergleich der Krankheitsverläufe der Patienten mit früher IFN β -1b-Therapie und der Patienten mit verzögerter IFN β -1b-Therapie möglich.

Die Ergebnisse der Analyse zeigen, dass der Effekt der ursprünglichen randomisierten IFN β -1b-Behandlung über viele Jahre anhalten kann. Die frühe IFN β -1b-Therapie verzögerte in einem korrelativen Modell die Behinderungsprogression um durchschnittlich 4,7 Jahre, es dauerte 6,6 Jahre länger bis zur Entwicklung einer SPMS und die 16-Jahresmortalität war geringer.⁸ Außerdem wurde ein tendenzieller, jedoch nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der IFN β -1b-Therapie während der 16 Jahre und der Krankheitsentwicklung beobachtet: Patienten, die länger als 12,8 Jahre IFN β -1b erhielten (≥ 80 % der Gesamtzeit), entwickelten tendenziell später eine SPMS und erreichten tendenziell seltener einen EDSS von 6,0.⁷

Die Mortalitätsdaten der 16-Jahresanalyse sind jedoch nicht sehr belastbar, da der Endpunkt Mortalität nicht prospektiv festgelegt worden war, viele Patienten nicht identifiziert werden konnten und die Zahl verstorbener Patienten insgesamt gering war. Diese Kritikpunkte lassen sich gegen die 21-Jahresanalyse nicht vorbringen:⁹ Diese Auswertung wurde primär als Mortalitätsanalyse geplant, für den überwiegenden Teil (98,4 %) der ursprünglichen Studienpatienten konnte ermittelt werden, ob sie noch am Leben oder verstorben waren. Auch war die Zahl der verstorbenen Patienten deutlich höher als in der 16-Jahresanalyse. Vor diesem Hintergrund kann die signifikante Reduktion der 21-

Jahres-Mortalität (47 %) bei der frühen IFN β -1b-Therapie im Vergleich zu Patienten mit ursprünglicher Placebo-Behandlung als starker Beleg zugunsten von IFN β -1b angesehen werden. Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass die 21-Jahresdaten die längste bislang publizierte Nachbeobachtung von MS-Patienten darstellen, die im Rahmen klinischer Studien behandelt wurden.

Die Qualität der 5- und 8-Jahresdaten der BENEFIT-Studie kann ebenfalls als valide bezeichnet werden.^{12,13} Die Nachbeobachtung wurde prospektiv geplant. Patienten und Prüfarzte waren über die randomisierte, kontrollierte Studienphase hinaus insgesamt 5 Jahre verblindet (Ausnahme: 12 Placebo-Patienten ohne Krankheitsaktivität). Die MRT-Auswerter waren ebenfalls verblindet, und es wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, um möglichst viele Patienten für eine ITT-Analyse in der Studie zu halten. Dies hatte zur Folge, dass nach 5 Jahren die Daten von ca. 80 % der ursprünglichen Patienten und nach 8 Jahren von mehr als 60 % für die Auswertung zur Verfügung standen. Außerdem wurde die statistische Auswertung vorab, ohne Kenntnis der Ergebnisse der placebo-kontrollierten Phase, geplant.

Das Hauptergebnis der BENEFIT-Langzeitanalysen kann deshalb als valide angesehen werden: Die signifikante Reduktion des Progressionsrisikos zur CDMS durch die frühe, innerhalb von 60 Tagen nach dem ersten MS-verdächtigen Ereignis eingeleitete IFN β -1b-Therapie. Die Nachbeobachtung sowohl nach 5 als auch nach 8 Jahren zeigt, welche große Bedeutung der frühe Behandlungsbeginn für die künftige Krankheitsentwicklung (weniger CDMS) und Schubrate von Patienten mit früher MS (CIS) hat. Die von Patienten berichtete Lebensqualität war zu Baseline, über 2, 3,5 und 8 Jahre Betaferon[®]-Therapie unverändert hoch.

Bei SPMS hat der frühe IFN β -1b-Behandlungsbeginn ebenfalls einen erheblichen Langzeitnutzen.^{14,16} Der Vorteil der frühen IFN β -1b-Therapie blieb über 72 Monate signifikant gegenüber Placebo erhalten, über 84 und 96 Monate konnte ein starker Trend gefunden werden: IFN β -1b verlangsamte 8 Jahre lang tendenziell die Progression der Behinderungen und eine längere IFN β -1b-Behandlungsdauer war mit einer geringeren EDSS-Zunahme assoziiert.¹⁶

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die methodisch sorgfältig geplanten Langzeitnachbeobachtungen von MS-Patienten bestätigen auch nach 8, 16 und 21 Jahren den anhaltenden Nutzen einer frühen IFN β -1b-Therapie. IFN β -1b kann langfristig die Krankheitsprogression verzögern und die gegenüber der Normalbevölkerung erhöhte Langzeitmortalität von MS-Patienten reduzieren. Eine früh eingeleitete IFN β -1b-Therapie senkt kann außerdem die CDMS-Progressionsrate von CIS-Patienten senken und verzögert die Behinderungsprogression bei SPMS verzögern.

Fazit für die Praxis

Die Langzeitnachbeobachtungen der IFN β -1b-Zulassungsstudien sprechen für den anhaltenden Nutzen einer IFN β -1b-Behandlung bei CIS, RRMS und SPMS. Die wichtigsten Ergebnisse lauten

- Die IFN β -1b-Therapie sollte unmittelbar nach einem ersten demyelinisierenden Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess eingeleitet werden.
- Die frühe Behandlung kann das Risiko von CIS-Patienten, eine CDMS zu entwickeln, senken und die jährliche Schubrate reduzieren.
- Die Langzeitbehandlung mit IFN β -1b kann die Krankheitsprogression reduzieren.
- Die Langzeitsicherheit und -Verträglichkeit von IFN β -1b bei RRMS ist gut.
- Nach Beobachtung über 21 Jahre ist die IFN β -1b-Therapie mit einer signifikant niedrigeren Langzeitmortalität assoziiert (47 %).
- Patienten mit SPMS können auch noch nach 8 Jahren von der IFN β -1b-Therapie mit einem geringeren Behinderungsgrad im Vergleich zu Patienten, die ursprünglich Placebo erhielten, profitieren.
- Nach 8 Jahren wurde ein starker Trend zu einer geringeren Behinderungsprogression dokumentiert.

Literatur

- 1 Torkildsen NG, Lie SA, Aarseth JH, Nyland H, Myhr KM. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 2008; 14: 1191-1198
- 2 Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 844-850
- 3 The IFN β Multiple Sclerosis Study group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 655-661
- 4 Paty DW, Li DKB, the UBC MS/MRI study group et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-667
- 5 Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A et al. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon- β -1b for relapsing-remitting MS. *Neurology* 2010; 74: 1877-1885
- 6 Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A et al. Long-term follow-up of the original interferon β 1b trial in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study. *Clin Ther* 2009; 31: 1724-1736
- 7 Ebers GC, Traboulsee A, Li D et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFN β -1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 907-912
- 8 Goodin DS, Ebers G, Traboulsee A et al. ANA 2006, Chicago, USA, Oct 8-11, Poster M-3
- 9 Goodin DS, Reder AT, Ebers GC et al. Survival in MS: A randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. *Neurology* 2012; 78: 1315, published online before print April 11, 2012
- 10 Kappos L, Polman CH, Freedman MS et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-1249
- 11 Kappos L, Freedman MS, Polman CH et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 987-997
- 12 Edan G, Kappos L, Montalban X et al. Long-Term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive for multiple sclerosis: 8-year observational extension of the phase 3 BENEFIT trial. 5th joint triennial congress of the European and American committees for treatment and research in multiple sclerosis, Amsterdam, 2011, October 19-22
- 13 European Study Group in interferon β -1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497
- 14 Kuhle J et al.ECTRIMS 2003, Milano, Italy, September 17-20, Poster 572
- 15 Betaferon® 250 Mikrogramm/ml Fachinformation, Stand Mai 2012
- 16 Kuhle J, Hartmeier M, D'Hooghe M et al. 8 year follow-up of the European study of interferon beta-1b (EUSPMS) in secondary progressive multiple sclerosis. ECTRIMS 2003, Milano, Italy, September 17-20, Poster 572.