



Bayer HealthCare  
Bayer Vital



**3**

Referenzreihe Multiple Sklerose

# Eine Einführung in die moderne MS-Therapie

5. Auflage



Mein **3** BETAPLUS®  
...das Plus an Unterstützung

Die moderne MS-Therapie hat das Leben von tausenden Betroffenen weltweit verbessert. Während Kortikosteroide eingesetzt werden, um plötzlich auftretende Symptome (Schübe) zu behandeln, können die etablierten immunmodulierenden Wirksubstanzen wie z. B. Beta-Interferone den natürlichen Verlauf der Krankheit positiv beeinflussen. In dieser Broschüre werden die Wirkmechanismen und die Schutzwirkung der Beta-Interferone auf die Nervenzellen erklärt und alternative Therapiekonzepte vorgestellt.

Diese Broschüre gehört zur Referenzreihe Multiple Sklerose, die in mehreren Teilen die Grundlagen, die Diagnose und die Therapie der MS behandelt. Für Informationen über Therapien, die sich zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses für diese Ausgabe (s. Rückseite) noch in der klinischen Testphase befinden, verweisen wir Sie auf Quellen der jeweiligen Hersteller.

Herausgeber:  
**BETAPLUS<sup>®</sup>-Serviceteam**  
Geiststr. 1 · 37073 Göttingen

**Telefon (geb.frei):** 0800 - 2 38 23 37  
**Im Internet:** [www.ms-gateway.de](http://www.ms-gateway.de)  
**Email:** [serviceteam@betaplus.net](mailto:serviceteam@betaplus.net)

©2010

## Inhaltsverzeichnis

<b>Moderne MS-Therapie</b>	<b>4</b>
<b>Kortikosteroide bei Schüben</b>	<b>5</b>
<b>Immunmodulierende Medikamente</b>	<b>6</b>
<b>Beta-Interferone</b>	<b>7</b>
• Aufbau von Beta-Interferonen	7
• Übersicht der Beta-Interferone	8
• Wirkmechanismen von Beta-Interferon	10
• Schutz von Myelin und Axonen	12
• Kontrollierbare Nebenwirkungen	14
<b>Alternativen zur Therapie mit Beta-Interferonen</b>	<b>15</b>
• Glatiramerazetat	15
• Immunglobuline	16
• Azathioprin	17
<b>Die Eskalationstherapie</b>	<b>18</b>
• Natalizumab	19
• Mitoxantron	20
• Cyclophosphamid	20
<b>Glossar</b>	<b>22</b>

## Moderne MS-Therapie

Bisher ist die MS nicht heilbar. Jedoch stehen eine Reihe von hochwirksamen Medikamenten zur Linderung des Krankheitsverlaufs zur Verfügung: Als Basistherapie werden immunmodulierende Medikamente eingesetzt. Sie können die Anzahl und die Schwere von MS-Schüben verringern und das Ausmaß der zurückbleibenden Behinderung lindern. Plötzliche Symptome (Schübe) werden mit Kortikosteroiden behandelt.

*MS wird gemäß der individuellen Situation eines Betroffenen behandelt:*

- *Schübe werden mit Kortikosteroiden behandelt.*
- *Immunmodulierende Substanzen werden zur positiven Beeinflussung des natürlichen Verlaufs der Krankheit eingesetzt.*
- *Besonders aktive und weit fortgeschrittene Krankheitsstadien können mit Chemotherapeutika behandelt werden.*

## Kortikosteroide bei Schüben

Kortikosteroide sind die Medikamente, die standardmäßig bei akuter Krankheitsaktivität (Schübe) verabreicht werden. Sie verringern die Dauer und die Intensität dieser Attacken. Kortikosteroide (auch als Glukokortikosteroide oder einfach Steroide bezeichnet) leiten sich vom Kortison ab, einem im Körper produzierten Hormon. Die verabreichten Kortikosteroide unterscheiden sich geringfügig vom körpereigenen Kortison, haben aber den gleichen Effekt und können mittels Infusionen oder oral über einige Tage hinweg verabreicht werden.

Kortikosteroide haben viele positive Auswirkungen im Falle eines Schubes. Die wichtigste davon ist die Unterdrückung des Immunsystems (entzündungshemmender Effekt). Entzündungen und Wasseransammlungen (Ödeme) im ZNS werden vermindert und die Funktion der schützenden Blut-Hirn-Schranke wieder hergestellt.

Akute und kurzzeitige Behandlungen sind im Allgemeinen gut verträglich. Kortikosteroide eignen sich jedoch nicht für Langzeitbehandlungen. Sie unterstützen lediglich die Erholung von einem akuten Schub. Eine Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden kann Nebenwirkungen wie z. B. Osteoporose hervorrufen.

Genauere Informationen erhalten Sie von Ihrem Arzt oder Apotheker.

## Immunmodulierende Medikamente

Bei der MS sind bestimmte Reaktionen des Immunsystems fehlgeleitet, und es kommt zum Angriff auf körpereigenes Gewebe (Autoimmunreaktion). Diese Reaktionen gilt es zu beeinflussen. Medikamente, die das tun, nennt man immunmodulierend. Diese Medikamente verändern (modulieren) bestimmte Aktionen fehlgeleiteter Abwehrzellen. Das Immunsystem wird damit wieder in Richtung des ursprünglichen Zustands gelenkt – bevor dieser von einer Krankheit wie der MS verändert wurde.

Es existieren zwei Arten von immunmodulierenden Medikamenten: Beta-Interferone und Nicht-Interferone.

Eine Übersicht über die Beta-Interferone finden Sie auf den Seiten 8 und 9.

## Beta-Interferone

Interferone umfassen eine Familie von Eiweißen, die im Körper von bestimmten Abwehrzellen produziert werden, um das Immunsystem zu jedem Zeitpunkt der aktuellen Situation (z. B. Infektion) anzupassen. Man unterscheidet zwischen Alpha-, Beta- und Gamma-Interferonen. Sie spielen unterschiedliche Rollen im Rahmen der natürlichen Abwehrfunktion des Immunsystems.

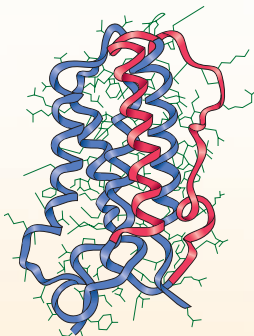
Typ I-Interferone (Alpha- und Beta-Interferone) wirken Entzündungen und viralen Infektionen entgegen; Typ II-Interferone (Gamma-Interferon) wirken entzündungssteigernd und werden bei MS verstärkt produziert. Beta-Interferone sind „Gegenspieler“ des Gamma-Interferons und werden als Immunmodulatoren in der MS-Therapie eingesetzt.

Die moderne Biotechnologie ermöglicht es, diese natürlichen Eiweiße in ausreichender Menge herzustellen und sie als Medikamente zu nutzen.

### Aufbau von Beta-Interferonen

Künstliche Beta-Interferone sind dem menschlichen Beta-Interferon sehr ähnlich (Abb. 1). Sie werden entweder von Bakterien oder von Hamsterzellen produziert und seit vielen Jahren erfolgreich in der MS-Therapie eingesetzt.

*IFN beta-1b*



*Abb. 1: Interferone haben eine definierte Molekülstruktur.*

## Übersicht zugelassener Beta-Interferone zur MS-Behandlung

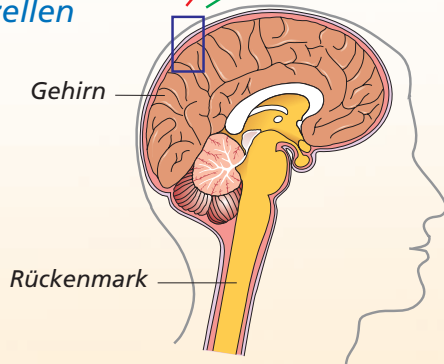
Präparat	Betaferon®	Rebif® 44
Hersteller	Bayer Schering Pharma AG	Merck Serono
Wirkstoff	Interferon beta-1b	Interferon beta-1a
Darreichungsform	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Fertigspritze
Applikationsweg	subkutan	subkutan
Applikationsfrequenz	jeden 2. Tag	3 x wöchentlich
Einzel dosis in µg	250	44
Wochendosis in µg	875	132
pH-Wert	7.0	3.5 - 4.5
Humanes Serum-Albumin	+	-
Mannitol	+	+
Sonstige Hilfsmittel	keine	Benzylalkohol, L-Methionin, Poloxamer 188, Essigsäure, Natriumhydroxid, Natriumazetat
Lösungsmittel	Kochsalz 0,54%, Wasser	Wasser
Lagerung	max. 24 Monate bei max. 25 °C	lichtgeschützt, max. 18 Monate, im Kühlschrank (2 - 8 °C)

Rebif® 22	Avonex®-Inj.lösung	Avonex®-Pulver
Merck Serono	Biogen Idec	Biogen Idec
Interferon beta-1a	Interferon beta-1a	Interferon beta-1a
Fertigspritze	Fertigspritze	Pulver und Spritze mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
subkutan	intramuskulär	intramuskulär
3 x wöchentlich	1 x wöchentlich	1 x wöchentlich
22	30	30
66	30	30
3.5 - 4.5	4.8	7.3
-	-	+
+	-	-
Benzylalkohol, L-Methionin, Poloxamer 188, Essigsäure, Natriumhydroxid, Natriumazetat	Argininhydrochlorid, Essigsäure, Polysorbat 20, Natrium-Azetat trihydrat	Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid
Wasser	Wasser	Wasser
lichtgeschützt, max. 18 Monate, im Kühlschrank (2 - 8 °C)	max. 24 Monate im Kühlschrank (2 - 8 °C); max. 1 Woche bei max. 30 °C, lichtgeschützt	max. 24 Monate

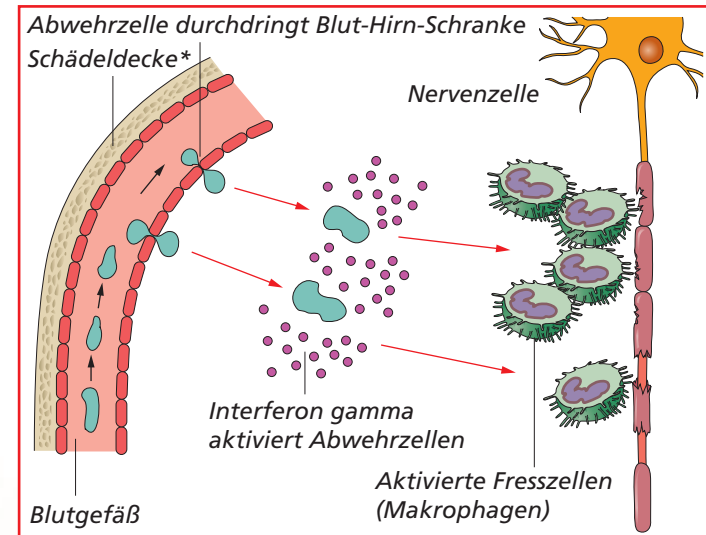
### Wirkmechanismen von Beta-Interferon

Das Modul 1 der Referenzreihe Multiple Sklerose erklärt, wie das Immunsystem irrtümlich körpereigenes Gewebe als Feind „erkennt“ und wie Abwehrzellen die normalerweise verschlossene Blut-Hirn-Schranke (BHS) überwinden und das Myelin angreifen (Autoimmunreaktion). Die Behandlung mit Beta-Interferon kann die Funktion der BHS wieder normalisieren und damit eine wichtige Quelle für die Entzündung des Gehirns unterbinden. Durch diese immunregulatorischen Eigenschaften kann Beta-Interferon entzündliche Prozesse vermindern und helfen, die fehlgeleitete Immunreaktion wieder unter Kontrolle zu bringen (Abb. 2).

Beta-Interferon vermindert die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für fehlgeleitete Immunzellen



### Ohne Interferon beta-Behandlung



\*Abbildung nicht maßstabsgetreu

### Mit Interferon beta-Behandlung

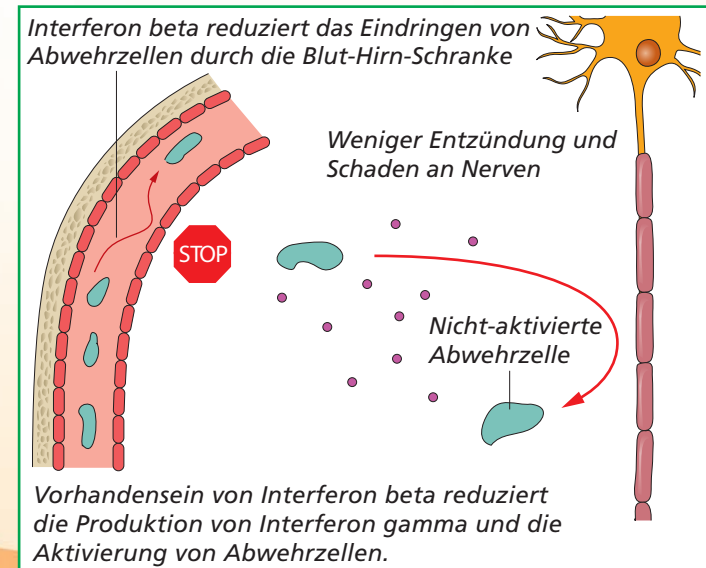


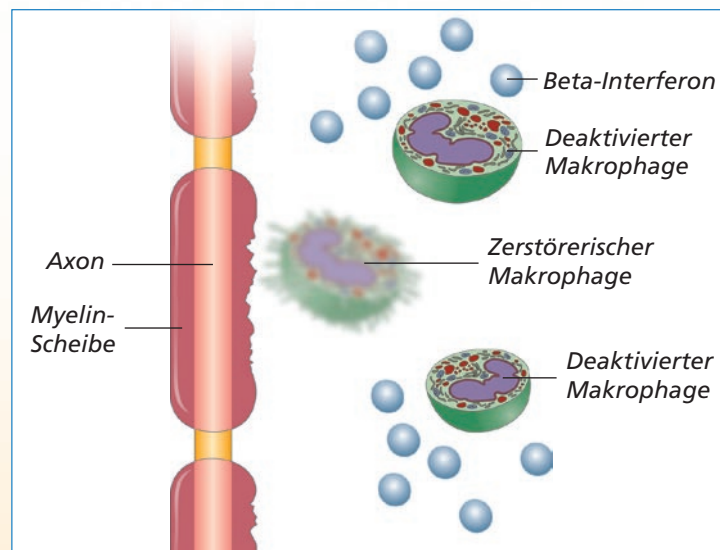
Abb. 2: Angenommener Wirkmechanismus von Interferon beta

### Schutz von Myelin und Axonen

Durch die Hemmung zerstörerischer Makrophagen schützt Beta-Interferon die Myelinscheiden und Axone vor weiteren Schäden.

Unser Gehirn ist in der Lage, Nervenschädigungen in einem gewissen Umfang durch Umlagerung und Remyelinisierung auszugleichen.

*Der Verlust von Nervenfasern tritt schon in frühen MS-Stadien auf, und die Schädigung beschränkt sich nicht auf sichtbare Läsionen in MRT-Aufnahmen, sondern ist auch in noch normal erscheinender weißer Substanz des zentralen Nervensystems vorhanden.*



**Abb. 3:**  
Beta-Interferon vermindert die Anzahl von aktiven Makrophagen.

Wenn aber Entzündungen das Myelin und die Axone andauernd (chronisch) angreifen, versagen diese Ausgleichsmechanismen. Die Schäden die entstehen sind nicht mehr rückgängig zu machen. Darum können Behandlungen, die Entzündungen vermindern, bleibenden Schäden an den Nervenzellen entgegenwirken. Beta-Interferone werden also u. a. zur Vorbeugung einer permanenten, irreparablen Schädigung des ZNS durch die MS eingesetzt.

*Bei einer frühzeitigen Behandlung von MS mit den dafür zugelassenen Beta-Interferonen konnte eine Verlangsamung der Nervenschädigung gezeigt werden. MS ist jedoch eine variable Krankheit, und Ihr Arzt wird Ihnen die Therapieoption vorschlagen, die Ihrem MS-Typ (s. Modul 1 dieser Referenzreihe) gerecht wird. Manchmal muss in sehr aktiven Erkrankungsphasen auch zu Chemotherapeutika gegriffen werden.*

Dass dies gerade auch in der Frühphase der Erkrankung wichtig ist, haben neuere Studien gezeigt. Demnach ist die MS-typische Entzündung am Anfang der Erkrankung besonders aktiv und der Verlust an Nervenzellen schreitet recht schnell voran. Zwei der zugelassenen Beta-Interferone haben zeigen können, dass ein Einsatz sofort nach dem ersten MS-Schub das Ausbrechen der MS (= 2. Schub) signifikant hinauszögern kann.

Verschiedene Verlaufsbeobachtungen ergaben Hinweise auch auf eine anhaltende Wirksamkeit der Beta-Interferone in der Langzeitanwendung bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und Sicherheit.

### **Kontrollierbare Nebenwirkungen**

Bekannte Nebenwirkungen von Beta-Interferonen sind z.B. grippeähnliche Symptome nach der Injektion und z.B. Hautreaktionen an der Einstichstelle.

Diese können durch geeignete Maßnahmen zumeist kontrolliert bzw. gelindert werden. Sie treten in der Regel in den ersten Wochen oder Monaten nach Beginn der Therapie auf, denn der Körper muss sich erst an die ungewohnt hohen Mengen Beta-Interferon gewöhnen. Sollten Nebenwirkungen über diesen Zeitraum anhalten oder sich verstärken, ist in jedem Fall der behandelnde Arzt zu kontaktieren. Ihr Arzt oder Apotheker, aber auch die Gebrauchsinformationen („Beipackzettel“) der einzelnen Präparate informieren Sie ausführlicher.

Alle Hersteller bieten die Unterstützung durch erfahrene MS-Schwester und spezielle Therapiebegleitprogramme mit individuell auf Ihre Bedürfnisse zugeschnittenen Informationen und Hilfestellungen an.

## **Alternativen zur Therapie mit Beta-Interferonen**

### **Glatiramerazetat**

Diese Behandlungsform zählt ebenfalls zu den immunmodulatorischen Therapien. Beim Glatiramerazetat handelt es sich um ein chemisches Eiweißprodukt, das durch Polymerisation aus vier verschiedenen Aminosäuren hergestellt wird. Es ähnelt einem Eiweißbruchstück des Myelins und soll speziell die Immunzellen blockieren, die das Myelin schädigen. Glatiramerazetat wirkt immunmodulierend, indem es das Immunsystem anregt, entzündungshemmende Immunzellen zu bilden. So wird die Entzündungsaktivität im ZNS vermindert. Wie die Beta-Interferone verringert auch Glatiramerazetat die Häufigkeit von Schüben. Jedoch konnte eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs bisher nicht zweifelsfrei belegt werden. Daher ist das Präparat auch nicht wie einige Beta-Interferone für den sekundär chronisch progredienten MS-Verlauf zugelassen.

Aus klinischen Studien sind Reaktionen an den Injektionsstellen und unmittelbare Post-Injektions-Reaktionen als häufigste Nebenwirkungen von Glatiramerazetat bekannt.

Glatiramerazetat muss täglich unter die Haut gespritzt werden.



### **Immunglobuline**

Immunglobuline sind körpereigene Eiweiße mit unterschiedlichen Funktionen. Die einen beispielsweise markieren Eindringlinge (z. B. Bakterien), damit die Fresszellen sie als fremd erkennen und vernichten. Andere „schädliche“ Immunglobuline können dies aber auch mit körpereigenem Gewebe tun und es so schädigen. Man geht davon aus, dass die Gabe „gesunder“ Immunglobuline die „schädlichen“ Immunglobuline binden und vernichten kann. In Deutschland sind Immunglobuline (IVIG) wegen nicht eindeutig positiver Studienergebnisse nicht zur MS-Behandlung zugelassen. Einzelne Patienten können jedoch sehr gut auf Immunglobuline ansprechen.

Nach den aktuellen Empfehlungen können Immunglobuline sinnvoll während Schwangerschaft und Wochenbett eingesetzt werden, wenn andere Medikamente nicht gegeben werden dürfen.

### **Azathioprin**

Azathioprin ist ein Immunsuppressivum und wird vor allem in der Krebstherapie, zur Vorbeugung von Organabstoßungen nach Transplantationen und zur Therapie verschiedener Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Azathioprin bremst die Vermehrung von Immunzellen und vermindert so die Autoimmunreaktion bei MS. Azathioprin ist als Tablette erhältlich. Engmaschige Kontrollen von Blutbild und Leberwerten gehören zu jeder Azathioprin-Therapie. Wegen des erhöhten Risikos, nach mehrjähriger Therapie an Krebs zu erkranken, wird Azathioprin heute nur noch selten bei MS eingesetzt.

Nach den aktuellen Empfehlungen können Immunglobuline sinnvoll während Schwangerschaft und Wochenbett eingesetzt werden, wenn andere Medikamente nicht gegeben werden dürfen.

## Die Eskalationstherapie

Die bisher beschriebenen Medikamente werden nach Expertenmeinung als „Basistherapeutika“ bezeichnet und zur Vorbeugung von Schüben und der Behinderungszunahme bei MS eingesetzt. Reicht deren Wirksamkeit nicht aus, können Chemotherapeutika oder Natalizumab eingesetzt werden. Dies bezeichnet man auch als „Eskalationstherapie“.

Die Eskalationstherapie mit Chemotherapeutika wird in der Regel nur vorübergehend eingesetzt, bis sich die Erkrankung stabilisiert.

### Natalizumab

Der Wirkstoff Natalizumab gehört zu den monoklonalen Antikörpern. Das sind Eiweißstoffe, die im Labor aus einem einzelnen Zell-Klon synthetisiert werden können und sehr spezifisch bestimmte Eiweißstrukturen im Körper erkennen. Natalizumab blockiert bestimmte Rezeptoren auf der Oberfläche von Immunzellen, die für deren Übertritt aus den Blutgefäßen in Entzündungsregionen von Bedeutung sind.

Das Medikament wird einmal monatlich per Infusion verabreicht. Die Infusion dauert ca. 1 Stunde, an die sich eine einstündige Nachbeobachtungsphase auf Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion anschließt. In den Studien traten bei 4 % der Infusionen Überempfindlichkeitsreaktionen auf, die in ca. 1 % der Fälle schwerer ausgeprägt waren.

Das Auftreten einer schwerwiegenden Komplikation (der sogenannten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), einer seltenen, lebensbedrohlichen Virusinfektion des ZNS) hatte im Februar 2005 zur Marktrücknahme von Natalizumab in den USA geführt. Im Juni 2006 hat die Europäische Zulassungsbehörde Natalizumab unter strengen Auflagen für eng gestellte MS-Indikationen zugelassen.

Natalizumab kommt nur für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta oder für Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender MS in Frage.

Die Anwendung von Natalizumab darf nur als Monotherapie und nur von speziell ausgerüsteten Arztpraxen oder im Krankenhaus durchgeführt werden.

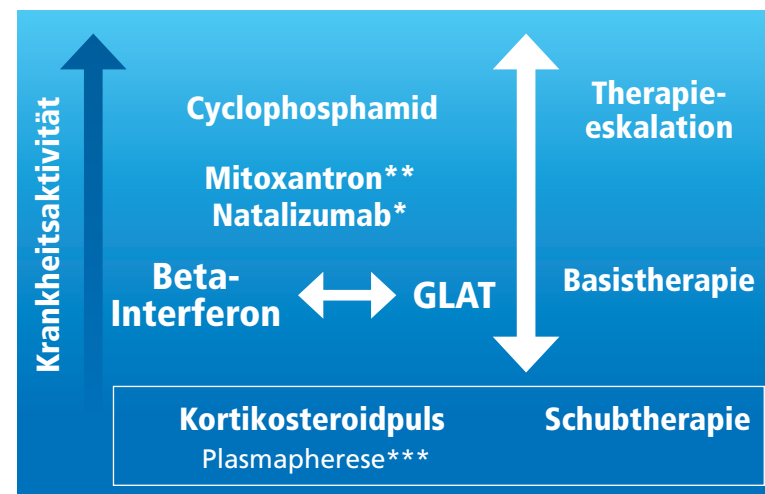
### Mitoxantron

Bei Mitoxantron handelt es sich um ein Chemotherapeutikum, das in der Regel alle drei Monate stationär per Infusion in eine Vene gegeben wird. Je nach Schweregrad der Erkrankung können Zeitabstand und Dosis variieren. Die Dosis ist wegen möglicher Schädigung des Herzens auf einen Lebenshöchstwert beschränkt.

### Cyclophosphamid

Als Reserve(chemo)therapeutikum steht Cyclophosphamid zur Verfügung.

Die Anwendung der üblicherweise in der Krebsbehandlung eingesetzten Chemotherapeutika zur MS-Therapie erfordert viel Erfahrung und gehört unbedingt in Expertenhand. Bitte fragen Sie Ihren behandelnden Arzt, welche Therapie für Sie am besten geeignet ist.



\* Bei > 2 schweren Schüben pro Jahr auch als Primärtherapie möglich

\*\* Therapiewechsel auf dieser Eskalationsstufe noch nicht erprobt

\*\*\* Option bei schweren Steroid-resistenten Schüben

Aus: Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen (September 2006), Nervenarzt 2006 77:1506–1518

Abb. 4: Immunmodulatorische Stufentherapie der schubförmigen MS-Update 2006 (GLAT: Glatiramerazetat; IVIG: i.v.-Immunglobuline)

## Glossar

**Autoimmunkrankheit (z. B. Autoimmun-Diabetes, rheumatoide Arthritis, MS):** Krankheit, bei der das Immunsystem des Körpers körpereigenes Gewebe fälschlicherweise als fremd erkennt und demzufolge angreift.

**Axon:** Fortsatz einer Nervenzelle, der Signale transportiert.

**Blut-Hirn-Schranke (BHS):** Eine natürliche Barriere, die das Gewebe des Gehirns vom Blutgefäßsystem (oder Blutkreislauf) trennt.

**Demyelinisierung:** Zerstörung der Myelinscheide

**Kortikosteroide (Kortikoide; Glukokortikosteroide):** Medikamente, die vom körpereigenen Kortison abstammen und entzündungshemmende Wirkung haben. Bei der MS zur Therapie von Schüben eingesetzt. Nicht zur Dauertherapie geeignet.

**Immunmodulation:** Medikamentöser Eingriff in ein gestörtes Immunsystem mit dem Ziel, fehlgeleitete Immunfunktionen zu normalisieren.

**Immunmodulator:** Medikament (z. B. Beta-Interferon) zur Basistherapie der MS. Verringert die Entzündungsaktivität im Gehirn und verlangsamt den natürlichen Verlauf der Krankheit.

**Interferon:** Körpereigene Substanz, die eine wichtige Rolle bei Entzündungen spielt.

**Läsion:** Areal im Gehirn, in dem Entzündung oder Demyelinisierung auftreten.

**Magnetresonanztomographie (MRT):** Bildliche Darstellung des Körpers mit Hilfe eines starken Magnetfeldes. Das Gewebe kann am Bildschirm scheinbar in Scheiben zerlegt werden (so genannte Schnittbilder), so dass Größe, Lage und Form von Veränderungen genau erkannt werden können.

**Makrophage:** Fresszelle, die sich durch Körpergewebe bewegen kann und Krankheitserreger und abgestorbene Körperzellen vernichtet.

**Myelin:** Aus Fett bestehendes Isoliermittel von Nerven; wird von Oligodendrozyten gebildet.

**Myelinscheide:** Aus Myelin bestehende Isolierschicht von Axonen, ohne die Nervensignale nicht richtig und nicht schnell genug übertragen werden können.

**Neuron:** Nervenzelle

**Schub (Attacke; Episode):** Bei MS ein plötzliches Auftreten neuer oder Wiederaufflammen alter Symptome mit anschließender Remission.

**Remission:** Deutliche Besserung von Symptomen. Diese kann vollständig oder teilweise sein. (Gegenteil: Verschlechterung).

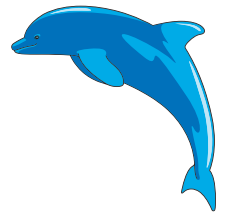
**ZNS (zentrales Nervensystem):** Kommandozentrale des Körpers, bestehend aus Gehirn und Rückenmark.



Bayer HealthCare  
Bayer Vital

**Jeder braucht mal  
Unterstützung.  
Besonders am Anfang.**

82542591 L.DE.SM.11.2009.0019 Stand 12-2009



Engagierte MS-Therapiebegleitung von Anfang an.  
Internet [www.ms-gateway.de](http://www.ms-gateway.de) | Serviceteam 0800 - 2 38 23 37

Mein **3** BETAPLUS®  
...das Plus an Unterstützung