

Aus der Bayer Schering Pharma AG Berlin,
Abteilung für Klinische Entwicklung,
Bereich Zentrales Nervensystem

DISSERTATION

Thema: Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von
Interferon-beta-1b bei Kindern und Jugendlichen mit Multipler
Sklerose

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lilien Schelensky

aus Waren

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. Dr. med. I. Antonijevic
2. Prof. Dr. med. L. Harms
3. Prof. Dr. med. A. Bitsch

Datum der Promotion: 5. Juni 2011

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	DEFINITION DER MULTIPLER SKLEROSE.....	1
1.2	INZIDENZ UND PRÄVALENZ.....	1
1.3	DEMOGRAPHISCHE CHARAKTERISTIKA	1
1.4	GESCHICHTE DER MS.....	3
1.4.1	<i>Geschichte der MS bei Kindern und Jugendlichen</i>	3
1.5	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	4
1.5.1	<i>Genetische Faktoren und Umweltfaktoren</i>	4
1.5.2	<i>Histopathologie und Pathomechanismen</i>	5
1.5.3	<i>Kinder und Jugendliche</i>	6
1.6	KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD UND VERLÄUFE	7
1.6.1	<i>Klinik und Verlauf bei Kindern und Jugendlichen</i>	8
1.7	DIAGNOSE DER MS	9
1.7.1	<i>Diagnose und Differentialdiagnosen bei Kindern und Jugendlichen</i>	11
1.8	THERAPIE DER MS	12
1.8.1	<i>Schubtherapie</i>	13
1.8.2	<i>Verlaufsmodifizierende Therapie</i>	13
1.8.3	<i>Symptomatische Therapie</i>	15
1.8.4	<i>Therapie bei Kindern und Jugendlichen</i>	16
1.9	MEDIKAMENTE UND IHRE ZULASSUNG FÜR KINDER UND JUGENDLICHE	17
2	HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG	18
2.1	BETA-INTERFERONE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON INTERFERON-BETA-1B (INF β -1B).....	18
2.1.1	<i>Nachgewiesene erwünschte Wirkungen</i>	18
2.1.2	<i>Unerwünschte Wirkungen und Laborwertveränderungen</i>	20
2.2	BETA-INTERFERONE BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT MS	21
2.3	AUFGABENSTELLUNG UND WEITERE ZIELE	22
3	METHODEN	22
3.1	ALLGEMEINES	22
3.2	TEAMS UND AUFGABEN.....	24
3.3	EINSCHLUSSKRITERIEN	25
3.4	CASE REPORT FORM (CRF)	26
3.4.1	<i>Entwicklung und Verfahrensweise</i>	26
3.4.2	<i>Struktur und Inhalt</i>	27
3.5	DEFINITIONEN	29
3.5.1	<i>Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events)</i>	29
3.5.2	<i>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events)</i>	30
3.5.3	<i>Intensität von Adverse Events und Serious Adverse Events</i>	31
3.5.4	<i>Beziehung zu INFβ-1b bei Adverse Events und Serious Adverse Events</i> ..	31
3.5.5	<i>Adverse Events, die Laborparameter betreffen (Laboratory AEs)</i>	33
3.5.6	<i>Neu aufgetretene Schübe und Schub-Klassifikation nach mono- oder polysymptomatischem Erscheinungsbild</i>	33
3.5.7	<i>Kurzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)</i>	34
3.5.8	<i>Weitere Festlegungen</i>	35
3.5.8.1	Referenzdatum	35
3.5.8.2	Volle Dosis	35

3.5.8.3	Andere, über INF β -1b hinaus verabreichte Medikamente.....	35
3.6	AUSWERTUNG.....	36
3.6.1	<i>Arbeitshypothese</i>	36
3.6.2	<i>Verfahrensweise</i>	36
3.6.3	<i>Zielgrößen</i>	37
3.6.3.1	Klinisches Erscheinungsbild der MS bei Kindern und Jugendlichen.....	37
3.6.3.2	Sicherheit und Verträglichkeit von INF β -1b.....	37
3.6.3.3	Effektivität von INF β -1b.....	38
3.6.3.4	Nicht ausgewertete Daten.....	38
4	ERGEBNISSE	39
4.1	ZENTREN UND EXPERTEN.....	39
4.2	PATIENTENKOLLEKTIV UND PATIENTENGRUPPEN.....	39
4.3	DEMOGRAPHIE.....	40
4.4	ERSTE KLINISCHE MANIFESTATION DER MS- ODER MS-ÄHNLICHEN SYMPTOMATIK ...	42
4.4.1	<i>Mono- und Polysymptomatik</i>	42
4.4.2	<i>Betroffene neurologische Funktionen</i>	42
4.4.3	<i>Residuen</i>	44
4.5	ZEIT BIS ZUM BEGINN DER INF β -1B-BEHANDLUNG.....	44
4.5.1	<i>Letzter EDSS-Wert vor Beginn der INFβ-1b-Behandlung</i>	44
4.5.2	<i>Schübe und jährliche Schubrate vor Beginn der INFβ-1b-Behandlung</i>	45
4.6	CHARAKTERISTIKA DER INF β -1B-BEHANDLUNG.....	46
4.6.1	<i>Alter der Patienten zu Behandlungsbeginn</i>	46
4.6.2	<i>Dauer der Behandlung</i>	46
4.6.3	<i>Applizierte Dosen</i>	47
4.6.4	<i>Behandlungsunterbrechungen und Dosisreduktionen</i>	48
4.7	SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON INF β -1B.....	49
4.7.1	<i>Serious Adverse Events (SAEs)</i>	49
4.7.2	<i>Adverse Events (AEs)</i>	50
4.7.2.1	Arten und Häufigkeit.....	50
4.7.2.2	Maximale Intensität.....	51
4.7.2.3	Beziehung zu INF β -1b.....	52
4.7.3	<i>Adverse Events, die Laborparameter betreffen</i>	54
4.7.3.1	AST und ALT.....	54
4.7.3.2	Leukozyten.....	59
4.8	FORTFÜHRUNG ODER ENDE DER INF β -1B-BEHANDLUNG.....	59
4.8.1	<i>Gründe für das Ende der INFβ-1b-Behandlung</i>	61
4.9	ANDERE IMMUNMODULATORISCHE UND -SUPPRESSIVE MEDIKAMENTE.....	62
4.10	ENDE DER BEOBACHTUNG.....	63
4.10.1	<i>Letzter EDSS-Wert nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung</i>	64
4.10.2	<i>Schübe und jährliche Schubrate nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung</i>	64
4.11	MÖGLICHE EFFEKTIVITÄT VON INF β -1B.....	65
4.11.1	<i>Veränderungen des EDSS-Wertes</i>	66
4.11.2	<i>Veränderungen der jährlichen Schubrate</i>	67
5	DISKUSSION	69
5.1	ALLGEMEINES.....	69
5.2	KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD DER MS BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN.....	70
5.2.1	<i>Demographische Größen</i>	71
5.2.2	<i>Erstes, sich klinisch manifestierendes demyelinisierendes Ereignis</i>	72

5.2.3	<i>Klinischer Verlauf bis zum Beginn der INFβ-1b-Behandlung</i>	74
5.3	SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON INF β -1B BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT MS	76
5.3.1	<i>INFβ-1b</i>	76
5.3.2	<i>INFβ-1a (i.m./ s.c.) und Glatirameracetat</i>	80
5.3.3	<i>INFβ-1b bei Erwachsenen mit MS</i>	84
5.4	EFFEKTIVITÄT VON INF β -1B BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT MS	85
5.5	REGULATORISCHE IMPLIKATIONEN DIESER UND ÄHNLICHER ARBEITEN	88
6	ZUSAMMENFASSUNG	91
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	93
8	TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	94
9	LITERATURVERZEICHNIS	96
10	TABELLARISCHER LEBENS LAUF	105
11	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	106

1 Einleitung

1.1 Definition der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS, Syn. Enzephalitis disseminata) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit unterschiedlicher Ausprägung von Demyelinisierung und axonalen Schäden. Sie ist die häufigste neurologische Erkrankung nicht traumatischer Genese, die im jungen Erwachsenenalter zu bleibender Behinderung und vorzeitiger Berentung führt [1]. Weltweit sind Schätzungen zufolge ca. 2,5 Millionen Menschen betroffen [2].

1.2 Inzidenz und Prävalenz

Die MS tritt geographisch ungleich verteilt auf. Entsprechend unterschiedlich sind ihre Inzidenz- und Prävalenzraten. Allgemein gilt, dass die Erkrankung in Äquatornähe selten auftritt und in Richtung der Pole zunimmt. So sind in Gebieten Südamerikas oder in Zentralafrika weniger als 5 Erkrankungsfälle pro 100 000 Einwohner zu verzeichnen. Im Mittleren Osten oder den südlichen USA hingegen treten bereits bis zu 30 Erkrankungsfälle pro 100 000 Einwohner auf. Hochprävalenzgebiete mit mehr als 30 Erkrankungsfällen pro 100 000 Einwohner sind Europa, der mittlere Teil Nordamerikas (mittlere und nördliche USA, südliches Kanada) und Südaustralien. Innerhalb Europas werden die höchsten Raten gemessen in Skandinavien und Großbritannien mit bis zu über 200 Erkrankungsfällen pro 100 000 Einwohner [2]. Für Deutschland ergab eine Studie aus dem Jahr 2000 eine ebenfalls hohe Prävalenzrate von 149 Erkrankungsfällen pro 100 000 Einwohner, was zu diesem Zeitpunkt einer Gesamtzahl von ca. 122 000 MS-Patienten entspricht [3].

1.3 Demographische Charakteristika

Die MS-Erkrankung manifestiert sich bei der Mehrzahl der Patienten zwischen dem 20.-40. Lebensjahr. Diagnostische Kriterien wie die von Schumacher et al. [4] oder Poser et al. [5] forderten bis in die 80er Jahre hinein einen Krankheitsbeginn zwischen dem 10. und 50. bzw. 59. Lebensjahr. Inzwischen ist anerkannt, dass die Krankheit auch deutlich früher oder später beginnen kann [6, 7] und sich das Manifestationsalter der MS über nahezu das gesamte Alterspektrum mit einem mittleren Erkrankungsgipfel um

das 30. Lebensjahr herum erstreckt [2, 8]. Für Kinder sind hierbei Erkrankungsfälle bekannt, deren Beginn zurückreicht bis ins Säuglings- oder Kleinkindalter [7, 9]. Die Erkrankungsfälle bis zum 10. Lebensjahr jedoch machen in den meisten Beobachtungsstudien weniger als 1% [10-17], nur vereinzelt 2-3% [18, 19] der MS-Gesamtpopulation aus. Anders gestaltet sich dies für den Zeitraum bis zum 16. Lebensjahr. Hier ergeben sich in den Beobachtungsstudien bereits Anteile an der jeweiligen MS-Gesamtpopulation von 1,7–10,8% [10-16, 18, 19], wobei der gemittelte Wert der hier einbezogenen Studien 5% beträgt. Die zunehmende Erkenntnis darüber, dass bereits Kinder und Jugendliche an MS erkranken, war ein wichtiger Beweggrund für den Beginn der vorliegenden Arbeit.

Mit einem Verhältnis von etwa 2:1 ist das weibliche Geschlecht allgemein häufiger von MS betroffen. In Untersuchungen zur MS bei Kindern und Jugendlichen zeigte sich allerdings wiederholt, dass sich dieses Verhältnis bei Patienten mit einem Erkrankungsbeginn zwischen dem 11. und 16. Lebensjahr stärker ausprägt und sich dann auf ca. 3:1 und mehr belaufen kann. Unter MS-Patienten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 10. Lebensjahr hingegen wird ein eher ausgewogenes Geschlechterverhältnis von etwa 1:1 beobachtet [10, 13, 19-22]. Dass das weibliche Geschlecht zur Zeit der Pubertät häufiger als sonst von MS betroffen ist, lässt auf hormonelle Faktoren schließen, die eine Rolle in krankheitsauslösenden Prozessen spielen [23].

Ethnische Heterogenitäten stellen sich ebenfalls als bedeutsam für die MS dar. Vor allem die weiße Bevölkerungsgruppe ist von MS betroffen. In dieser jedoch gibt es Populationen wie z.B. die Skandinavier, die besonders empfänglich für MS zu sein scheinen, im Gegensatz zu anderen Populationen wie z.B. den norwegischen Lappen, die eine relative Resistenz gegenüber MS aufweisen, obwohl sie in Hochprävalenzgebieten leben [24]. Poser warf in dem Zusammenhang die These auf, dass die MS-Verteilung assoziiert sein könnte mit den Eroberungszügen der Wikinger im Mittelalter [25]. Im Vergleich zu Kaukasiern erkranken Schwarzafrikaner und Orientalen nur sehr selten an MS. Schwarzamerikaner in den USA hingegen weisen ein höheres MS-Risiko auf, welches jedoch unter dem von in den USA lebenden Weißen liegt [2].

1.4 Geschichte der MS

Während sich historische Krankheitsfälle möglicherweise schon im Mittelalter finden lassen [25, 26], stammen die ersten Fallbeschreibungen, die nach heutigen Kriterien klar für eine MS sprechen, aus der ersten Hälfte des 19. Jh. [27]. Ebenfalls aus dieser Zeit stammen bereits die ersten Zeichnungen des makroskopischen Erscheinungsbildes von MS-Plaques, angefertigt von Robert Carswell (1793 – 1857) und Jean Cruveilhier (1791 – 1874), beide Professoren für pathologische Anatomie in London bzw. Paris [28]. Klinisch beschrieben wurde die MS erstmals vom deutschen Internisten Friedrich Theodor Frerichs (1819-1885), der 1849 seinen Aufsatz „Ueber Hirnsklerose“ [29] veröffentlichte und dieser wichtige klinische Charakteristika zuordnete wie das verstärkte Betroffensein junger Erwachsener oder den schubförmigen Verlauf [27]. Eduard Rindfleisch (1836 – 1908) brachte im Weiteren die Erkenntnisse zur MS durch histologische Studien voran und stellte vor allem die chronisch-entzündliche Komponente der Erkrankung heraus [27]. Jean Martin Charcot (1825 – 1893) schließlich gelang 1868 an der Salpêtrière in Paris die maßgebende Beschreibung der MS [30], indem er die Erkenntnisse seiner Vorgänger zusammentrug und die „Sclérose en plaque“ gegenüber anderen neurologischen Erkrankungen abgrenzte [28]. Als einen auf MS hinweisenden, jedoch nicht spezifischen Symptomkomplex beschrieb er die Symptomentrias Nystagmus, Intentionstremor und skandierende Sprache (Charcot-Trias).

1.4.1 Geschichte der MS bei Kindern und Jugendlichen

Auch für Kinder und Jugendliche gibt es sehr frühe Fallbeschreibungen, die zu einer MS-Erkrankung passen würden. Im historischen Fall der Lidwina von Schiedam beispielweise begann die Krankheit im Alter von 15 Jahren [26]. Dennoch konnte die Diagnose MS für Kinder und Jugendliche erst in den letzten Jahrzehnten zunehmend eingekreist und gesichert werden, was verschiedene Ursachen hatte [31]: So waren Ende des 19. Jh. wichtige Differentialdiagnosen, insbesondere die aus dem Formenkreis der Leukodystrophien, noch nicht erkannt. Andere historische Fallbeschreibungen würden nach heutigen Kriterien eher akuten post- oder parainfektösen Enzephalomyelitiden inklusive der akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis (ADEM) zugeordnet werden. Frühere Autoren gebrauchten den

Begriff „Multiple/ Diffuse Sklerose“ somit für verschiedene Krankheitsbilder. Krabbe z.B. berichtete 1916 von der „New familial, infantile form of diffuse brain-sclerosis“ und beschrieb damit das spätere Krabbe-Syndrom (Syn. Globoidzellen-Leukodystrophie) [32]. Darüber hinaus mangelte es lange an einer klaren Altersabgrenzung zwischen kindlicher und Erwachsenen-MS. Heute gilt als eine der ersten repräsentativen Veröffentlichungen zur MS bei Kindern und Jugendlichen die von Duquette et al. aus dem Jahr 1987 [12], die auf Grundlage spezifischer diagnostischer Kriterien von 125 MS-Patienten mit einem Krankheitsbeginn vor dem 16. Lebensjahr berichtete.

1.5 Ätiologie und Pathogenese

1.5.1 Genetische Faktoren und Umweltfaktoren

Die Ätiologie der MS konnte bis heute nicht geklärt werden. Belegt ist jedoch, dass genetische Faktoren mit dem Risiko, an MS zu erkranken, in Zusammenhang stehen. In Familienstudien wurde hierbei für eineiige Zwillinge ein bis zu 300fach höheres Erkrankungsrisiko festgestellt als für die Normalbevölkerung. Für Verwandte 1. Grades ist das Risiko 20-40fach erhöht [33]. Genetisch wird ein komplexer Erbgang unter Beteiligung einer Vielzahl von Genen angenommen (polygenetische Vererbung). Hinzu kommt, dass die beteiligten Gene in unterschiedlichen Populationen variieren (Heterogenität). Aufgrund dieser Phänomene konnte bisher kein spezifisches MS-Gen herausgestellt werden. Sehr wahrscheinlich allerdings ist, dass auch der Verlauf der MS-Erkrankung (Alter des Erkrankungsbeginns, Schwere des Verlaufs) sowie das Ansprechen auf bestimmte Therapien mitbestimmt werden von der genetischen Disposition des Patienten [34].

Neben den unterschiedlichen, sich in bestimmten Regionen zudem verändernden, in anderen wiederum konstant haltenden Prävalenz- und Inzidenzraten führen auch Migrationsstudien, die zeigten, dass sich das Risiko, an MS zu erkranken, durch ein Umsiedeln von einem Hochprävalenz- in ein Niedrigprävalenzgebiet vor dem 15. Lebensjahr erniedrigt und umgekehrt erhöht, bei einer Umsiedelung im Erwachsenenalter jedoch dasselbe bleibt [35], zu der Annahme, dass Umweltfaktoren am Aquirieren der Erkrankung beteiligt sind. Untersucht wurden in diesem Zusammenhang insbesondere Infektionen mit Viren wie dem Epstein-Barr-Virus (EBV), dem Humanen-Herpes-Virus 6 (HHV6) oder dem Masernvirus. Ebenfalls unter Verdacht

standen Bakterien (z.B. Chlamydia pneumoniae), Vakzine oder auch nicht-infektiöse Faktoren wie Sonnenlichtexposition und damit verbundene Vitamin-D-Bildung oder Rauchen. Für keinen dieser Faktoren konnte bisher jedoch ein kausaler Zusammenhang bewiesen werden [36, 37].

1.5.2 Histopathologie und Pathomechanismen

Die MS führt vorwiegend in der weißen Substanz des ZNS zu demyelinisierenden Läsionen. Bevorzugt liegen die Herde periventrikulär in enger Beziehung zu kleinen Blutgefäßen. Die Nervi optici, der Hirnstamm sowie Kleinhirn und Rückenmark sind weitere häufige Läsionslokalisationen. Generell jedoch können die Herde disseminiert im gesamten ZNS auftreten [38]. Akute Läsionen sind dabei im Sinne einer akuten Entzündung charakterisiert durch eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, ein lokales Ödem, demyelinisierte Axone, aktivierte Mikroglia und Infiltration von Immunzellen [39]. Histopathologisch können verschiedene Läsionsmuster und Subtypen unterschieden werden, von denen sich bestimmte mit einem guten Behandlungserfolg bei Immuntherapeutika oder Plasmaphereseanwendungen, andere mit Sonderformen der MS wie der konzentrischen Sklerose (Syn. Baló-Krankheit) oder der Neuromyelitis optica (Syn. Devic-Syndrom) in Verbindung bringen lassen. Die heterogenen histopathologischen Befunde legen dabei insgesamt nahe, dass der MS möglicherweise verschiedene Pathomechanismen und Ätiologien zugrunde liegen [39, 40].

Seitdem es gelang, durch die Injektion von Zellen, die gegen körpereigenes Myelin sensibilisiert waren, eine MS-ähnliche Erkrankung bei Labortieren hervorzurufen (Experimentelle allergische Enzephalomyelitis, EAE), wird neben der Infektionstheorie auch der Theorie von MS als einer Autoimmunkrankheit nachgegangen. Allgemein wird eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion angenommen, die eine Kaskade entzündlicher und neurodegenerativer Prozesse hervorruft [39]. Dabei laufen in den MS-Läsionen neben destruktiven Veränderungen auch, allerdings in ihrer Effektivität interindividuell schwankend, reparative Vorgänge (z.B. Remyelinisierung) ab. Im progredienten Stadium der Erkrankung kommt es infolge eines chronischen Abbauprozesses unter rückläufiger Entzündungsaktivität zu verstärkter Atrophie von Gehirn und Rückenmark [40, 41].

Entgegen früheren Vorstellungen, wonach die MS als eine entzündliche Entmarkungserkrankung des ZNS ohne primär axonale Schädigung erachtet wurde, belegen neuere Studien, dass axonale Schäden häufig und schon im frühen Krankheitsverlauf, hier am ausgeprägtesten im ersten Jahr der Erkrankung, auftreten [42, 43]. Da der Untergang von Axonen als ursächlich in der Entwicklung bleibender Behinderungen gesehen wird [41], ist bereits an dieser Stelle zu schlussfolgern, dass eine Therapie der MS so früh wie möglich einsetzen sollte.

1.5.3 Kinder und Jugendliche

Wie für die Erwachsenen-MS sind die Ursachen für MS im Kindes- und Jugendalter bisher unbekannt. Ein möglicher Kausalzusammenhang zwischen einer Infektion oder einer Impfung konnte bis heute nicht bewiesen, aber auch nicht ausgeschlossen werden [44]. Erst unlängst wurde für Kinder und Jugendliche mit MS eine signifikant höhere Seroprävalenz von EBV-Antikörpern ermittelt als in der Kontrollgruppe [45]. Auch wurde für Kinder, die elterlichem Rauchen passiv ausgesetzt sind, ein höheres MS-Risiko festgestellt [46].

Bereits zu Beginn der 90er Jahre wurde in Magnetresonanz-spektroskopischen Untersuchungen MS-kranker Kinder sowohl in MS-Plaques als auch in angrenzender grauer Substanz eine deutliche Reduktion von N-Acetylaspartat, einem Marker für vitales Nervengewebe, gefunden [47]. Mit den späteren Erkenntnissen zum frühen Auftreten axonaler Transsektionen bei MS [42, 43] ist daher anzunehmen, dass auch bei Kindern und Jugendlichen schon in frühem Krankheitsstadium irreversible axonale Schäden auftreten und in Korrelation dazu irreversible neurologische Funktionsverluste einsetzen können. Unter diesem Gesichtspunkt ist somit auch bei Kindern und Jugendlichen eine frühestmögliche Therapie der MS angezeigt. Da das Krankheitsbild und die Erkenntnisse zur MS bei Kindern und Jugendlichen erst in neuerer Zeit zunehmend in den Blickpunkt gerückt sind und lange eine Unsicherheit bestand, ob man auch Kinder und Jugendliche mit den für Erwachsene zur Verfügung stehenden Therapieoptionen behandeln könne, liegen Daten zur Therapieanwendung und -effektivität bei Kindern und Jugendlichen in nur limitiertem Umfang vor. Zu einer Veränderung dieser Situation beizutragen, war ein Anliegen der vorliegenden Arbeit.

1.6 Klinisches Erscheinungsbild und Verläufe

Das klinische Erscheinungsbild der MS ist sehr variabel, da die entzündlichen MS-Herde überall im ZNS auftreten können. Zentrale Visusminderungen, Parästhesien, spastische Paresen oder Extremitäten- und Gangataxien sind typische Symptome. Ein Symptom, das MS-spezifisch wäre, gibt es jedoch nicht. Eine Untersuchung Posers, die von 1594 MS-Patienten aufzeichnete, wie häufig die unterschiedlichen neurologischen Funktionsbereiche initial und im Gesamtverlauf der Erkrankung betroffen waren, veranschaulicht die Vielfalt des klinischen Bildes der MS (Abbildung 1) [48]:

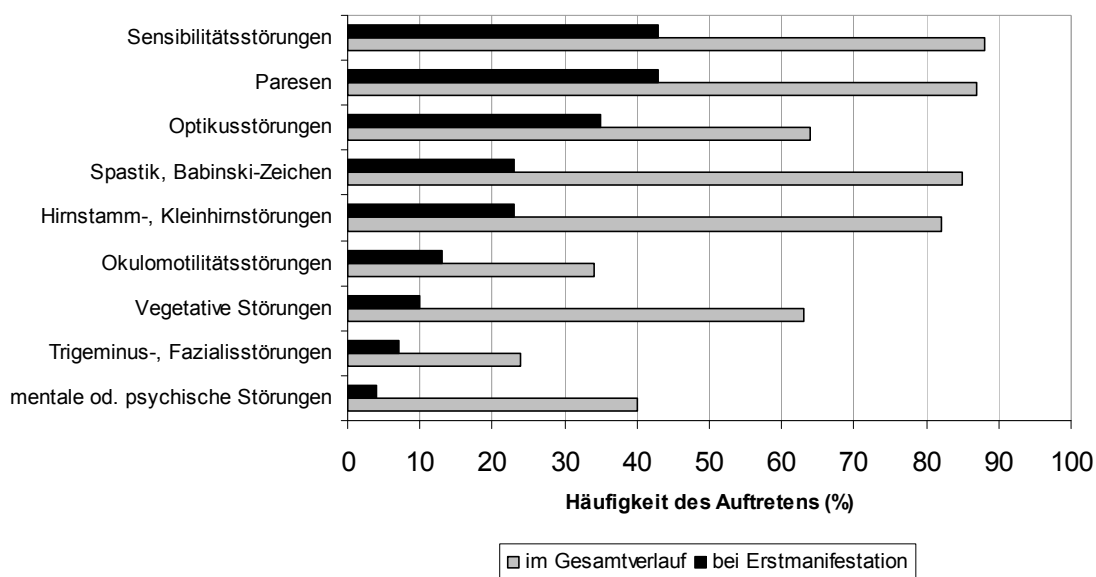


Abbildung 1: Betroffene neurologische Funktionsbereiche bei MS nach Poser [48]

Auch der Krankheitsverlauf der MS ist sehr variabel. Das Spektrum reicht von unauffälligen Verläufen (Zufallsbefunde bei Autopsien) über einen singulären Schub ohne gravierendes neurologisches Defizit bis hin zu rasch eintretender und sich progredient entwickelnder schwerer Behinderung [49]. Nach Lublin und Reingold [50] werden hauptsächlich drei Verlaufsformen unterschieden:

- 1) Der schubförmige Verlauf ist charakterisiert durch klar voneinander abgrenzbare Schübe, die vollständig remittieren oder Residuen hinterlassen. In den Intervallen ist keine Krankheitsprogression zu verzeichnen. Initial betrifft diese Form als häufigste Verlaufsform ca. 80-90% der Patienten.
- 2) Der primär chronisch-progrediente Verlauf ist charakterisiert durch eine progrediente Verschlechterung von Krankheitsbeginn an, wobei gelegentliche Plateaus und

geringfügige Verbesserungen möglich sind. Als Krankheitsverlauf mit ungünstiger Prognose betrifft er ca. 10-15% der MS-Patienten.

- 3) Der sekundär chronisch-progrediente Verlauf folgt dem initial schubförmigen Verlauf. Er beschreibt eine progressive Verschlechterung mit oder ohne gelegentlichen Schüben, geringfügigen Remissionen oder Plateaus. Bei ca. 30-40% der Patienten geht nach durchschnittlich 10-15 Krankheitsjahren die schubförmige Verlaufsform über in die sekundär chronisch-progrediente [49].

Um das Ausmaß des neurologischen Defizits, das sich unter MS entwickelt, zu erfassen, werden Evaluationsskalen angewendet, unter denen die „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) von Kurtzke [51] den Goldstandard darstellt. Diese Skala wurde auch in unserer Datenanalyse verwendet und findet daher ihre genauere Erläuterung im Methodenteil (↑ Kap. 3.5.7). Da die Kurtzke-Skala verstärkt das motorische System, weniger jedoch kognitive und psychische Störungen eines Patienten abbildet, wurde 1999 der „Multiple Sclerosis Functional Composite“ (MSFC) als ein weiteres Verlaufserfassungsinstrument eingeführt, das derzeit z.B. in klinischen Studien als Ergänzung zur EDSS miterhoben wird [52].

Für die Abschätzung der Prognose eines Patienten werden unterschiedliche Faktoren diskutiert. Sensibilitätsstörungen oder Optikusneuritiden als Initialsymptome, ein monosymptomatisches Erstereignis oder weibliches Patientengeschlecht stehen im Allgemeinen für einen eher günstigen Verlauf [53-55]. Ein polysymptomatischer Beginn, frühe zerebelläre und motorische Funktionseinschränkungen, eine hohe anfängliche Schubrate oder ein später Krankheitsbeginn (> 40. Lebensjahr) hingegen gelten als Anzeichen für einen eher ungünstigen Verlauf [53, 56, 57].

1.6.1 Klinik und Verlauf bei Kindern und Jugendlichen

Bei der MS im Kindes- und Jugendalter können im Vergleich zu Erwachsenen Unterschiede in der Frühsymptomatik und im Verlauf beobachtet werden. Wie bei Erwachsenen kann sich das initiale Erscheinungsbild bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls mono- oder polysymptomatisch in Visus- oder Sensibilitätsstörungen, oder auch in motorischen, zerebellären oder Hirnstammstörungen äußern [10-16, 18-22, 58-61]. Hanefeld weist an dieser Stelle darauf hin, dass Hirnstammsymptome bei Kindern

in Form von Doppelbildern, Schluck- und Atemstörungen schwerwiegend sein können [44]. Auch kann die Erstmanifestation einer MS im Kindesalter insbesondere mit zerebralen Symptomen wie einer Enzephalopathie einhergehen [9, 15, 62, 63]. Als bedeutsam für Kinder und Jugendliche stellen sich zudem kognitive Beeinträchtigungen dar, die sich im Rahmen einer MS früh manifestieren und folgenreich für die weitere Entwicklung der Patienten sein können [64].

Weitere Unterschiede im Vergleich zur Erwachsenen-MS lassen sich im Krankheitsverlauf feststellen. Studien zeigten, dass Kinder und Jugendliche anfangs größtenteils (bis zu 98%) einem schubförmig-remittierenden und seltener einem primär chronisch-progredienten MS-Verlauf unterliegen. Auch schlägt die schubförmige Form im Vergleich zu Erwachsenen erst nach längerer Zeit um in die sekundär chronisch-progrediente [10, 15, 44, 58]. Somit kann angenommen werden, dass sich die Prognose der MS im Kindes- und Jugendalter positiv unterscheidet zu der von Erwachsenen. Gezeigt wurde jedoch auch, dass die MS mit Beginn im Kindes- und Jugendalter insgesamt zwar langsamer voranschreitet, bestimmte Stufen des neurologischen Defizits aber im Vergleich zur MS mit Beginn im Erwachsenenalter von den Patienten zu einem früheren Alterszeitpunkt erreicht werden [10, 15, 19]. So wird durchschnittlich bereits im Alter von 30-35 Jahren ein EDSS-Wert von 4,0ⁱ (↑ Kap. 3.5.7) erreicht, was bei Patienten mit MS-Beginn im Erwachsenenalter erst etwa 10 Jahre später der Fall ist [15, 19]. Erneut wird damit deutlich, dass die Therapie einer MS bei Kindern und Jugendlichen frühestmöglich einsetzen sollte, um der vergleichsweise vorzeitigen Entwicklung einer Behinderung bestmöglich entgegenzuwirken.

1.7 Diagnose der MS

Bei der MS werden traditionell diagnostische Kriterien angewendet. Die Diagnose MS wird dabei zunächst anhand klinischer Kriterien unter weiterer Hinzuziehung paraklinischer Befunde gestellt. Im Zentrum der Diagnostik steht der Nachweis von Entmarkungsherden in ihrer zeitlichen und räumlichen Dissemination.

ⁱ EDSS-Wert 4,0 entspricht einem ohne Hilfe für mind. 500 m gehfähigen Patienten mit schwerer Behinderung in einem funktionellen neurologischen System (\geq Grad 4) kombiniert mit leichteren Behinderungen in anderen funktionellen neurologischen Systemen.

Die 1968 veröffentlichten Schumacher-Kriterien [4], mit denen die Diagnose MS noch anhand rein klinischer Parameter gesichert wurde, bildeten den ersten internationalen Goldstandard. Ende der 70er Jahre bot die Diagnostik zunehmend neue Möglichkeiten wie Liquoruntersuchungen, evozierte Potentialableitung und neuronale Bildgebung (Computertomographie) [65]. Diesem Punkt Rechnung tragend erschienen 1983 die Poser-Kriterien [5], welche insbesondere den Nachweis einer autochthonen IgG-Synthese und oligoklonarer Banden im Liquor als diagnostisches Merkmal einbezogen. Nach Poser lassen sich folgende MS-Kategorien einteilen:

- klinisch sichere MS
- laborchemisch gestützte sichere MS
- klinische mögliche MS
- laborchemisch gestützte mögliche MS

Nachdem Young et al. 1981 die Magnetresonanztomographie (MRT) in die MS-Diagnostik eingeführt hatten [66], gewann insbesondere die kraniale Kernspintomographie für die MS-Diagnostik an Bedeutung. Da dies wiederum neue, auch kraniale MRT-Befunde berücksichtigende Diagnosekriterien notwendig machte, veröffentlichte das „International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis“ unter der Leitung von Ian McDonald 2001 die McDonald-Kriterien [67]. Nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen führen nach diesen der klinische Befund allein, oder wenn dieser nicht ausreicht, zusätzliche Befunde aus MRT-, Liquor- und/ oder VEP (visuell evozierte Potentiale)-Untersuchungen zur Einteilung der MS in:

- MS
- mögliche MS
- keine MS

Die mit den McDonald-Kriterien einhergehende wichtigste Neuerung war, dass sie auch bei erst- und einmaligen Ereignissen angewendet werden konnten, da sich die Läsionsdissemination durch das MRT nach definierten Kriterien sowohl in der Zeit als auch im Raum nachweisen ließ. Damit fiel das bis dahin bestehende Dogma des zur Diagnose notwendigen zweiten Schubes. Mit den McDonald-Kriterien wurde die MS somit frühzeitiger diagnostizierbar und damit frühzeitiger behandelbar, denn Voraussetzung für eine früh einsetzende Therapie ist eine frühe und zeitnahe Diagnosestellung [68]. Eine Untersuchung zeigte, dass im Vergleich zu den früheren Poser-Kriterien nach den McDonald-Kriterien mehr als dreimal so viele Patienten ein Jahr nach einem ersten demyelinisierenden Ereignis (clinically isolated syndrome, CIS)

als Fälle einer MS diagnostiziert wurden, wobei sich die Diagnose in 80% der Fälle bei einer mittleren Beobachtungszeit von 49 Monaten klinisch durch einen zweiten Schub bestätigte [69]. Somit bilden die Mc-Donald-Kriterien heute eine wichtige Voraussetzung dafür, dass sehr viel mehr MS-Patienten frühzeitig einer Therapie, hier insbesondere einer immunmodulatorischen Basistherapie, bei der sich ein früher Beginn nachgewiesen günstig auf den Behandlungserfolg auswirkt (↑ Kap. 1.8.2), zugeführt werden können und bei diesen Patienten frühest- und damit bestmöglich der Entwicklung einer möglichen Behinderung entgegengewirkt werden kann.

Auch wenn die McDonald-Kriterien durch eine Revision 2005 weiter optimiert und vereinfacht wurden und mit ihnen nunmehr bereits 31 Tage nach Auftreten einer ersten klinischen Symptomatik die Diagnose MS gestellt werden kann [70, 71], so bleibt dennoch ein fortbestehender Nachteil der Kriterien, dass die notwendigen diagnostischen Voraussetzungen nur in hochentwickelten westlichen Ländern und spezialisierten Zentren vorhanden sind. Ohne vorhandene Zusatzdiagnostik können weltweit daher viele Patienten nur als Fälle einer „möglichen MS“ eingeordnet werden [68, 71].

1.7.1 Diagnose und Differentialdiagnosen bei Kindern und Jugendlichen

Die MS-Diagnosekriterien für Kinder und Jugendliche lehnen sich an die Kriterien für Erwachsene an. Für Kinder und Jugendliche sind diese jedoch nicht validiert. Eine Untersuchung von 2004 ergab für 20 Kinder und Jugendliche, die alle die Poser-Kriterien für eine „klinisch gesicherte MS“ erfüllten, dass auf diese die MRT-Kriterien nach McDonald nur zu 53% beim klinischen Erstereignis und zu 67% beim zweiten Schub zutrafen [72]. Dabei konnten insbesondere die MRT-Kriterien für die Läsionsdissemination im Raum nicht erfüllt werden, da bei Kindern häufig weniger Läsionen, jedoch mit größerer Ausdehnung, einem markanten periläsionalem Ödem und anderer Verteilung im ZNS gefunden werden. Vermutet wird, dass einer der Gründe dafür in der im Kindesalter noch nicht abgeschlossenen Myelinogenese liegt und dies die Erscheinung, Größe und Verteilung der Läsionen beeinflusst. Festgestellt wurde auch, dass aktive Läsionen bei Kindern weniger dazu neigen, Gadolinium anzureichern [72, 73]. Diese sich darstellenden Unterschiede im MRT erschweren insbesondere bei Kindern unter 10 Jahren stark die Abgrenzung zu anderen akuten

demyelinisierenden Syndromen wie ADEM, einer sehr häufigen Differentialdiagnose im Kindesalter. Da es zudem auch an klaren und eindeutig abgrenzbaren Definitionen von kindlicher MS zu wichtigen anderen monophasischen oder chronischen demyelinisierenden Erkrankungen im Kindesalter mangelte, veröffentlichte die International Pediatric MS Study Group 2007 Definitionsvorschläge inklusive MRT-Charakteristika für „pädiatrische MS“, ADEM (monophasisch, rekurrent oder multiphasisch), Neuromyelitis optica und CIS [74]. Diese Definitionen werden derzeit in ihrer klinischen Anwendung erprobt [75]. MS-Diagnosekriterien, die für Kinder und Jugendliche validiert sind, bleiben jedoch weiter wünschenswert.

Differentialdiagnostisch sind im Kindes- und Jugendalter neben den o.g. wichtigen Differentialdiagnosen (ADEM, Neuromyelitis optica, CIS) von wesentlicher Bedeutung die genetisch determinierten Leukodystrophien, eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen der weißen Substanz mit variablem pathogenetischen Hintergrund, klinischem Verlauf und paraklinischem Befundmuster. Darüber hinaus kommen differentialdiagnostisch wie auch bei Erwachsenen aufgrund der vielfältigen klinischen Symptome und unterschiedlichen Verläufe zahlreiche weitere Erkrankungen in Betracht. Bei Kindern und Jugendlichen sind dies u.a. infektiöse Gehirnerkrankungen (z.B. Neuroborreliose, HIV-Enzephalitis), Neoplasmen (z.B. Astrozytom), vaskulitische Erkrankungen (z.B. Antiphospholipidsyndrom) oder auch metabolisch-toxische Erkrankungen (z.B. toxische Enzephalopathie im Rahmen von Drogenmissbrauch) [76].

1.8 Therapie der MS

Gegenwärtig ist weder eine heilende noch eine kausale Therapie für MS verfügbar. Die Behandlung der MS zielt daher vorrangig auf die Vorbeugung neuer Krankheitsschübe, die vollständige und zügige Rückbildung der im Schub aufgetretenen Symptomatik, die Verhinderung der Entwicklung eines dauerhaften neurologischen Defizits und die Stabilisierung einer möglichen Behinderung auf möglichst niedrigem Niveau [1]. Um dies zu erreichen, werden drei Therapieansätze kombiniert angewendet (multimodales Therapiekonzept):

1.8.1 Schubtherapie

Da nach Gabe hochdosierten Methylprednisolons in randomisierten, kontrollierten und somit Klasse-I-Evidenz-Studienⁱ [77] eine raschere Rückbildung der Schubsymptomatik ohne Auswirkung auf den Langzeitverlauf der Erkrankung nachgewiesen wurde [78], besteht die Therapie im akuten Schub, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, in der intravenösen (i.v.) Applikation von 1 g Methylprednisolon über 3-5 Tage mit wahlweise oralem Ausschleichen. Bei kleineren Schüben kann auch eine hochdosierte orale Methylprednisolon-Therapie erfolgen. Remittieren die Symptome nach zwei Wochen nur unzureichend, wird eine erneute i.v. Pulstherapie empfohlen, ggf. mit erhöhter Dosis. Bildet sich die Symptomatik auch hierunter nur unzureichend zurück, sollte im Weiteren eine Plasmapherese in einem auf die Behandlung von MS-Patienten spezialisierten Zentrum oder bei schweren, protrahiert verlaufenden Schüben eine frühzeitige immunsuppressive Therapie mit Mitoxantron in Betracht gezogen werden [1, 79].

1.8.2 Verlaufsmodifizierende Therapie

Für die verlaufsmodifizierende Therapie der schubförmigen MS sind verschiedene Präparate zugelassen. Mittel der ersten Wahl in der immunmodulatorischen Basistherapie sind die rekombinanten Beta-Interferon-Präparate Interferon-beta-1a (INF β -1a) und Interferon-beta-1b (INF β -1b) sowie Glatirameracetat (GA), ein synthetisches Oligopeptid aus vier Aminosäuren. Für diese sich in ihrer Applikationsform und -frequenz unterscheidenden Präparate (Tabelle 1) wurde ebenfalls in Klasse-I-Evidenz-Studien für die schubförmige Verlaufsform der MS eine signifikante Reduktion nachgewiesen in der Schubfrequenz und in der kernspintomographisch nachweisbaren Krankheitsaktivität (T2-Läsionslast, aktive T2-Läsionen) als den wesentlichen Effektivitätsparametern [80-85]. Für INF β -1a (i.m./ s.c.) konnte ferner eine verminderte Krankheitsprogression gemessen an der EDS-Skala gezeigt werden [82, 84].

ⁱ Evidenzklasse I = Evidenz aufgrund einer oder mehrerer hoch qualitativer randomisierter, kontrollierter Studien; Evidenzklasse II = Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten, nicht-randomisierten oder einer quasi-experimentellen Studie; Evidenzklasse III = Evidenz aufgrund gut angelegter nicht experimenteller, deskriptiver Studien; Evidenzklasse IV = Evidenz aufgrund von Expertenberichten, -meinungen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischen Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Wirkstoff (Handelsname)	Anwendung
INF β -1a (Avonex®)	1 x wöchentlich 30 mcg/ 0,5 ml intramuskulär (i.m.)
INF β -1a (Rebif®)	3 x wöchentlich 22 od. 44 mcg/ 0,5 ml subkutan (s.c.)
INF β -1b (Betaferon®, Betaseron®)	jeden 2. Tag (e.o.d.) 250 mcg (8 M.I.U.)/ ml s.c.
Glatirameracetat (Copaxone®)	1 x täglich 20 mg/ ml s.c.

Tabelle 1: Verlaufsmodifizierende MS-Basistherapeutika der 1.Wahl

In folgenden Klasse-I-Evidenz-Studien wurde des Weiteren gezeigt, dass die Anwendung eines Beta-Interferons unmittelbar nach einem ersten demyelinisierenden Ereignis das Voranschreiten zu einer klinisch gesicherten MS verzögert und eine direkt nach einem klinischen Erstereignis einsetzende Beta-Interferon-Behandlung sich auch noch nach mehreren Jahren nachweisbar positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt [86-90]. Eine immunmodulatorische Therapie ist daher, wie auch in den Empfehlungen der Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (MSTKG) verankert, möglichst frühzeitig nach Diagnosestellung einer schubförmigen MS mit aktivem Verlauf bzw. nach einem erstmaligen demyelinisierenden Ereignis mit hohem Risiko für die Entwicklung einer klinisch gesicherten MS angezeigt [1, 79].

Beta-Interferone als potentiell immunogene Substanzen können die Bildung neutralisierender Antikörper (NAB) hervorrufen, die die Wirkung abschwächen und ggf. ein Absetzen oder Umstellen der Therapie auf ein anderes Wirkprinzip (z.B. Copaxone) erforderlich machen. Reservemittel der immunmodulatorischen Basistherapie, die im Fall von Kontraindikationen, Begleiterkrankungen oder einer ablehnenden Haltung des Patienten gegenüber Injektionen eingesetzt werden können, stellen Azathioprin und intravenöse Immunglobuline (IVIg) dar. Ob Kombinationstherapien (z.B. Beta-Interferon plus Azathioprin) im Vergleich zu Monotherapien zu einem größeren Therapieeffekt führen, wird noch diskutiert. Ob das Umstellen eines Beta-Interferons auf ein Präparat mit höherer Applikationsfrequenz und Dosierung möglicherweise zu einem besseren Behandlungserfolg führt, steht ebenfalls noch in der Diskussion [1, 79, 91].

Über eine Eskalation der Therapie ist zu entscheiden, wenn unter einer begonnenen Basistherapie die Krankheitsaktivität anhält oder zunimmt. Hierfür stehen die Präparate Natalizumab, Mitoxantron und Cyclophosphamid zur Verfügung. Dabei stellt das 2006 erneut zugelassene Natalizumab (Tysabri®) als monoklonaler Antikörper die neueste

Therapieoption dar. Aufgrund der aufgetretenen Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) und noch fehlender Langzeiterfahrung jedoch sollte Natalizumab nur als Monotherapie und unter erhöhter Pharmakovigilanz bei Patienten mit hoch aktiver, schubförmig remittierender MS angewendet werden. Von der MSTKG wird es als eine Alternative in der Eskalationstherapie der schubförmigen MS empfohlen [91].

Für Patienten mit sekundär-progredienter Verlaufsform kommen bei fortbestehender entzündlicher Krankheitsaktivität ebenfalls Beta-Interferone oder bei rascher Progredienz Mitoxantron zum Einsatz. Für die primär-progrediente Verlaufsform der MS ist bisher keine gesicherte immunmodulatorische Therapie verfügbar [1, 79].

Als naheliegender nächster Schritt in der Verbesserung der immunmodulatorischen Therapie von MS-Patienten werden Therapeutika gesehen, die oral anzuwenden sind. Während Studien mit den gegenwärtig zugelassenen immunmodulatorischen Präparaten hier erfolglos blieben [92], zeigten jüngst klinische Studien der Phase 2 und 3 mit den oral zu verabreichenden Präparaten Fingolimod und Cladribine sehr positive, allerdings noch in ihrem Nutzen-Risiko-Profil weiter zu explorierende Ergebnisse [93-95]. Aufgrund des wirkungsstarken Vorbildes von Natalizumab richtet sich die Forschung im Weiteren auch auf monoklonale Antikörper sowie auf neuroprotektive Medikamente, die vor Myelinverlust und axonalen Schäden schützen [96]. Das große Ziel der Zukunft jedoch ist, mit zunehmender Kenntnis der unterschiedlichen Pathomechanismen, die zu MS führen, individualisierte Therapiekonzepte zu entwickeln und damit eine in ihrer Effektivität optimale Therapie für jeden einzelnen Patienten bereitzustellen.

1.8.3 Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie der MS beinhaltet die Behandlung von krankheitsassoziierten Symptomen wie Spastik, Ataxie, Dysarthrie, Schmerzen, Blasenfunktionsstörungen, gesteigerte Ermüdbarkeit (Fatigue), kognitive Störungen oder Depressionen. Durch einen multidisziplinären Therapieansatz, in dem medikamentöse, physio-, ergo-, psychotherapeutische bis hin zu invasiven Behandlungsformen ineinandergreifen, soll erreicht werden, dass die funktionellen

Fähigkeiten und die Lebensqualität der Patienten bestmöglich erhalten bleiben. Die Behandlung der wichtigen und häufigen Symptome bei MS orientiert sich derzeit an ebenfalls von der MSTKG 2004 herausgegebenen Leitlinien [97].

1.8.4 Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Klasse-I-Evidenz-Studien für die Behandlung von MS im Kindes- und Jugendalter gibt es bisher nicht. Die Therapie orientiert sich daher erneut an den Richtlinien für Erwachsene. Dabei wird der Einsatz der immunmodulatorischen Basistherapeutika bei Kindern und Jugendlichen mit MS in den letzten Jahren zunehmend gestützt durch publizierte Ergebnisse aus pro- oder retrospektiven Behandlungsstudien (Evidenzklasse III-IV). Unter Verweis auf die häufig bessere Prognose der kindlichen MS und auf die noch unbekanntenen Risiken einer Langzeit-Immunsmodulation wird in den aktuellen Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie (Stand 12/ 2008) [98] indes keine generelle Therapieempfehlung zur immunmodulatorischen Basistherapie ausgesprochen. Angesichts des möglichen Auftretens irreversibler axonaler Läsionen schon im frühen Krankheitsverlauf wird jedoch bei Schubhäufung und/ oder paraklinischen Hinweisen auf eine verstärkte entzündliche Aktivität die Einleitung einer immunmodulatorischen Dauertherapie mit den unter 1.8.2 genannten Substanzen empfohlen. Bei mangelndem Therapieerfolg sollte individuell über eine Therapie mit Mitoxantron oder Cyclophosphamid entschieden werden. – Diese Therapieempfehlung stellt eine Denkwende dar im Vergleich zu den 90er Jahren, wo noch erhebliche Zweifel daran bestanden, ob man Kindern und Jugendlichen mit MS parenterale Medikamente wie die immunmodulatorischen Basistherapeutika samt ihren Nebenwirkungen zumuten kann. Zu einer Änderung dieser Einstellung kam es, indem sich das Krankheitsbild der MS im Kindes- und Jugendalter mehr und mehr etablierte und erkannt wurde, dass sich physische wie auch kognitive Defizite bereits im frühen Krankheitsverlauf manifestieren können (↑ Kap. 1.5.3, ↑ Kap. 1.6.1) mit möglicherweise weitreichenden Folgen für die persönliche Entwicklung, soziale Integration, Lernfähigkeit und damit für den schulischen und beruflichen Werdegang der jungen Patienten. Erste Berichte gibt es indes über den Einsatz von Natalizumab bei Kindern und Jugendlichen mit MS [99].

Während schubtherapeutisch insbesondere bei Kindern beachtet werden muss, dass die Methylprednisolon-Dosis ggf. an das Körpergewicht des Kindes anzupassen ist [98],

geht die symptomatische Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit MS in ihrer Zielsetzung über die von Erwachsenen hinaus. Neben der Aufgabe, mögliche funktionelle Störungen zu verringern und zu beseitigen sowie die Lebensqualität der Patienten bestmöglich zu erhalten, ist es besonders wichtig, dem Kind bzw. Jugendlichen eine weitestgehend ungestörte motorische, geistige, emotionale und intellektuelle Entwicklung zu ermöglichen. In der Physiotherapie kommt es dabei beispielsweise nicht nur darauf an, verloren gegangene funktionelle Fähigkeiten des Patienten wieder zu erlangen, sondern auch, ausgehend vom Entwicklungsstand des Kindes, Fertigkeiten zu üben, die dem aktuellen Alter entsprechen (z.B. Schreiben, Fahrradfahren) [100].

1.9 Medikamente und ihre Zulassung für Kinder und Jugendliche

Zahlreiche Medikamente und therapeutische Verfahren sind für Kinder und Jugendliche nicht geprüft und daher nicht dezidiert für diese Altersgruppe zugelassen. In einer europaweiten Untersuchung wurden auf pädiatrischen Stationen durchschnittlich fast die Hälfte aller eingesetzten Medikamente außerhalb der Zulassung (Off-label-use) verwendet und zwei Drittel der Patienten damit behandelt [101]. Auch alle im vorangegangenen Kapitel genannten immunmodulatorischen und –suppressiven Medikamente sowie eine Reihe von Medikamenten, die zur symptomatischen Therapie der MS eingesetzt werden (z.B. Botulinumtoxin bei spastischem Syndrom), gehören zu diesen Medikamenten. Kindern und Jugendlichen jedoch können trotz ihres besonderen Schutzbedürfnisses aus rechtlicher Sicht die sich bietenden und am wissenschaftlichen Fortschritt orientierten therapeutischen Chancen nicht vorenthalten werden. Auch aufgrund der ethischen Notwendigkeit, Kinder und Jugendliche bestmöglich zu behandeln, setzen Ärzte diese Medikamente daher im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit und eines individuellen, nur Heilzwecken dienenden Heilversuchs ein, was bei hinreichender Aufklärung sowohl des betroffenen Kindes bzw. Jugendlichen als auch der Eltern als rechtlich unbedenklich gilt [102]. Mit der neuen, seit 2007 gültigen EU-Verordnung zu Kinderarzneimitteln [103], die für jede Neuzulassung eines Medikaments auch einen pädiatrischen Prüfplan fordert, wurde die Voraussetzung dafür geschaffen, diese unbefriedigende Situation in nächster Zukunft wirksam zum Positiven hin zu verändern.

2 Herleitung der Aufgabenstellung

2.1 Beta-Interferone unter besonderer Berücksichtigung von Interferon-beta-1b (INFβ-1b)

Interferon als solches wurde 1957 von Issacs und Lindenmann entdeckt [104]. Später erfolgte die weitere Differenzierung in die unterschiedlich wirkenden Alpha-, Beta- und Gamma-Interferone. Dabei gelang es 1979 Charles Weissmann, menschliche Interferon-Gene in Bakterien zu übertragen, was es ermöglichte, Interferon in beliebigen Mengen herzustellen (rekombinantes Interferon). Als körpereigene Glykoproteine, die von Leukozyten, Fibroblasten und T-Lymphozyten gebildet werden, lösen Interferone als physiologische Signalstoffe, die der Körper auf einen Reiz hin bildet, in sehr geringen Konzentrationen vielfältige Effekte aus. Der genaue Wirkmechanismus für die Beta-Interferone bei MS ist dabei nicht eindeutig geklärt. Verschiedene Effekte werden für die klinische Wirksamkeit als bedeutsam angenommen (z.B. Reduktion der Expression von MHC-II-Molekülen auf Makrophagen, Hemmung der Expression von Adhäsionsmolekülen auf T-Lymphozyten, Hemmung der Synthese proinflammatorischer Zytokine (INF γ , TNF α)) [105].

Unter den Beta-Interferonen war INFβ-1b 1993 das erste der heute zur Verfügung stehenden vier selbst-injizierbaren immunmodulatorischen Basistherapeutika, das von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen wurde zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit primär-schubförmig verlaufender MS [106]. INFβ-1b war damit zugleich das erste Medikament, mit dem sich der Verlauf der MS beeinflussen ließ. Von der European Medicines Agency (EMA) erhielt INFβ-1b seine Zulassung für den europäischen Raum im November 1995 [107].

Aktuelle Daten von 2008 zeigen, dass in Deutschland derzeit mehr als 70% der MS-Patienten verlaufsmodifizierend behandelt werden. Mehr als die Hälfte dieser Patienten erhalten ein Beta-Interferon-Präparat [17].

2.1.1 Nachgewiesene erwünschte Wirkungen

Für INFβ-1b wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und plazebo-kontrollierten Studie (Klasse-I-Evidenz) an 372 erwachsenen Patienten mit

schubförmig-remittierender MS für die Patienten, die INF β -1b erhielten, über eine Beobachtungszeit von vier Jahren ein Rückgang der Schubhäufigkeit um 30% nachgewiesen. Die Häufigkeit mittelschwerer bis schwerer Schübe verminderte sich um 50%. Auch verlängerte sich das schubfreie Intervall, die Schwere der klinischen Schübe war vermindert, und es kam zu einer verminderten Anzahl von krankheitsbedingten Krankenhausaufenthalten. In der parallelen jährlichen Auswertung der MRT-Bilder zeigte sich eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität in Form einer Abnahme aktiver Läsionen und neu auftretender Läsionen im Vergleich zur Placebogruppe [80, 81]. Ähnliche Resultate erbrachten die Zulassungsstudien für INF β -1a (s.c./ i.m.), in denen zusätzlich auch eine verzögerte Behinderungszunahme gezeigt werden konnte [82, 84].

Für Patienten mit sekundär-progredientem MS-Verlauf und fortbestehender Krankheitsaktivität konnte eine Verminderung in der Schubfrequenz und zum Teil ein vermindertes Risiko für eine EDSS-Progression durch INF β -1b gezeigt werden [108-110]. INF β -1b ist daher in Europa auch für Patienten mit sekundär-progredienter MS im aktiven Krankheitsstadium, hier insbesondere bei weiterem Auftreten von Schüben, zugelassen.

Wie für INF β -1a (i.m./ s.c.) [86-88] konnte inzwischen auch für INF β -1b der Nachweis geführt werden, dass eine unmittelbar nach einem erstmaligen, demyelinisierenden und auf MS hinweisenden Ereignis einsetzende Behandlung mit INF β -1b das Voranschreiten zu einer klinisch gesicherten MS verzögert [90]. Nach dreijähriger Beobachtungszeit konnte im Vergleich zu den Patienten, die anfänglich ein Placebo erhalten hatten, ein um etwa 40% reduziertes Risiko sowohl für die Entwicklung einer klinisch gesicherten MS wie auch für eine fortschreitende Behinderungsentwicklung berichtet werden [89]. Die 5-Jahres-Daten zeigten im Vergleich zu der anfangs mit einem Placebo behandelten Gruppe keinen signifikanten Unterschied im Fortschreiten des Behinderung, doch erneut die etwa 40%ige Verminderung des Risikos, eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln [111]. INF β -1b ist daher bereits nach einem ersten, auf MS hinweisenden, demyelinisierenden Ereignis mit aktiv entzündlichem Prozess indiziert.

2.1.2 Unerwünschte Wirkungen und Laborwertveränderungen

Beta-Interferone rufen eine Reihe von unerwünschten Wirkungen hervor, wobei sich die Spektren der unerwünschten Ereignisse, die für die einzelnen Präparate aus den klinischen Studien für Erwachsene und der klinischen Anwendung bekannt sind, sehr ähneln [112-114]. Die meisten unerwünschten Ereignisse treten in unmittelbarer Beziehung zu den Injektionen auf. Wie für INF β -1a (i.m./ s.c.) wurden auch für INF β -1b bis heute, 15 Jahre nach Markteinführung, keine unerwünschten Langzeiteffekte (z.B. Auswirkungen auf die Fertilität, verändertes Karzinomrisiko) außerhalb der bereits aufgezeichneten möglichen Risiken und Wechselwirkungen bei der Anwendung von INF β -1b festgestellt. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unerwünschte Ereignisse mit sehr geringer Inzidenz möglicherweise noch beobachtet werden.

Um die Verträglichkeit von INF β -1b allgemein zu verbessern, wird eine Auftitrung von INF β -1b zu Beginn einer Therapie empfohlen. Die am häufigsten und wichtigsten zu beobachtenden unerwünschten Ereignisse unter einer INF β -1b-Therapie sind [114]:

- Grippeähnliche Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen, Unwohlsein, Schwitzen, Kopf- und/ oder Muskelschmerzen: Sie treten meist einige Stunden nach der INF β -1b-Injektion auf. Durch die prophylaktische Einnahme eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums (z.B. Ibuprofen) lassen sie sich gut behandeln. Im Verlauf der Behandlung können die Symptome rückläufig sein.
- Reaktionen an der Injektionsstelle wie Rötung, Schwellung, Entzündung, Schmerzen und/ oder Parästhesien bis hin zu Nekrosen an der Injektionsstelle: Reaktionen an der Injektionsstelle entwickeln sich meist nach mehrmaliger INF β -1b-Applikation. Sie lassen sich vorbeugen bzw. vermindern durch das Verwenden eines Autoinjektors, durch regelmäßiges Wechseln der Injektionsstelle und durch eine aseptische Injektionstechnik.
- Laborwertveränderungen: Die INF β -1b-Behandlung kann zu einem meist transienten Anstieg der Glutamatpyruvattransaminase (GPT), der Glutamatoxalacetattransaminase (GOT) und der Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) sowie zu einer Leukopenie, Lymphopenie und Thrombopenie führen. Aufgrund dieser möglichen Laborwertabweichungen sind regelmäßige Blutbildkontrollen einschließlich der Bestimmung der Leukozyten (differentiell), Thrombozyten und Leberparameter angezeigt.

- Depressionen: Diese treten bei Patienten mit MS und INF β -1b-Behandlung vermehrt auf. Patienten mit depressiver Vorgeschichte müssen daher engmaschig beobachtet werden. Bei schweren Depressionen und Suizidneigung ist INF β -1b kontraindiziert.

Weitere, unter INF β -1b zu beobachtende, unerwünschte Ereignisse sind u.a.:

- Asthenie
- Erbrechen, Übelkeit
- Hautausschlag
- Menstruationsstörungen

Seltene, jedoch mögliche unerwünschte Ereignisse unter INF β -1b sind u.a.:

- Anaphylaktische Reaktionen
- Krampfanfälle

2.2 Beta-Interferone bei Kindern und Jugendlichen mit MS

Zum Einsatz von Beta-Interferonen bei Kindern und Jugendlichen mit MS liegen nur wenige Studien mit geringen Fallzahlen vor, die aber zeigen, dass Kinder und Jugendliche immunmodulatorische Therapeutika erhalten.

Von Adams et al. wurde 1999 erstmals von einem 7jährigen Jungen mit schubförmig-remittierender MS berichtet, der drei Jahre lang erfolgreich mit INF β -1b behandelt worden war. Die Behandlung wurde initiiert, da sich der Zustand des Jungen schubweise mehr und mehr verschlechterte und Steroide während der Schübe nicht mehr hinreichend wirksam waren [115]. Weitere Publikationen folgten 2001 von Mikaeloff et al. [116] und Tenenbaum et al. [117], in denen bereits von insgesamt 48 Kindern und Jugendlichen mit MS berichtet wurde, die INF β -1a (i.m./ s.c.), INF β -1b oder Glatirameracetat erhielten. Mit diesen Publikationen wurde nunmehr offiziell darauf verwiesen, dass Beta-Interferone entgegen der Zulassung auch bei Kindern und Jugendlichen mit MS eingesetzt wurden und dies geschah trotz der vielfältigen, von Erwachsenen her bekannten unerwünschten Effekte und trotz der unbekannt Risiken, die für Kinder und Jugendliche aufgrund der dieser Altersgruppe innewohnenden Besonderheiten (z.B. noch nicht ausgereiftes Immunsystem, andere Verteilungsvolumina) erwartet werden mussten.

2.3 Aufgabenstellung und weitere Ziele

Aufgrund der genannten Anhaltspunkte sah sich die Schering AG (SAG), jetzt Bayer Schering Pharma AG (BSP), als vertreibender Hersteller von INF β -1b in der Pflicht, weiter zu erfragen, in wieweit INF β -1b entgegen der Zulassung bei Kindern und Jugendlichen mit MS eingesetzt wurde. Erkannt wurde, dass dies weitaus häufiger als in den publizierten Fällen der Fall war. Die SAG nahm sich daher im nächsten Schritt dieses Dilemmas an und leitete für sich daraus die Notwendigkeit ab, INF β -1b zu allererst auf seine Sicherheit und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen mit MS anhand bereits existierender Daten zu untersuchen, um anschließend eine Empfehlung für weitere Studien geben zu können oder aber sich gegen eine Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit INF β -1b auszusprechen. Die primäre Aufgabe der Untersuchung bestand somit darin, weltweit möglichst viele Fälle von stattgefundenen INF β -1b-Behandlungen bei Kindern und Jugendlichen zu eruieren und anhand dieser alle unerwünschten Ereignisse, die unter INF β -1b aufgetreten waren, detailliert zu erfassen und auszuwerten. Im nächsten Schritt erschien es wünschenswert, die Analyseergebnisse auch dem bekannten INF β -1b-Nebenwirkungsprofil von Erwachsenen gegenüber zu stellen. Darüber hinaus bestand insbesondere aus klinischer Sicht das Interesse, das erste, sich klinisch manifestierende demyelinisierende Ereignis wie auch den weiteren Krankheitsverlauf der Kinder und Jugendlichen so weit wie möglich zu analysieren und eventuell vorsichtige Aussagen über eine mögliche Effektivität von INF β -1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS zu formulieren.

3 Methoden

3.1 Allgemeines

Für das geplante Projekt mit dem Ziel, bereits existierende Daten über stattgefundene INF β -1b-Behandlungen bei Kindern und Jugendlichen mit MS in Hinsicht auf deren Sicherheit und Verträglichkeit zu prüfen und auszuwerten, wurden international anerkannte Neuropädiater und Neurologen in insgesamt acht, auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit MS spezialisierte Zentren in Europa, Nord- und

Südamerika angesprochen. Alle Experten begrüßten das Vorhaben und sagten ihre Mitarbeit zu.

Die Datenanalyse erfolgte retrospektiv. Innerhalb der Analyse dienten die Zeiträume vor und nach Beginn der INF β -1b-Behandlung als Kontrollzeiten. Die Analyse insgesamt jedoch erfolgte ohne das Vorhandensein einer Kontrollgruppe. Es handelte sich somit um eine internationale, multizentrische, retrospektive und unkontrollierte Datenuntersuchung.

Alle Genehmigungen, die in den einzelnen Zentren von den zuständigen Ethikkommissionen (Independent Ethics Committees, IEC) oder den institutsinternen Wissenschaftskommissionen (Institutional Review Boards, IRB) für die Durchführung des Projektes erforderlich waren, wurden, nachdem das Protokoll der geplanten Datenuntersuchung den Kommissionen vorgelegt worden war, von den Kommissionen erteilt und vor Beginn der Datenuntersuchung schriftlich eingeholt.

Eine Einverständniserklärung der Patienten selbst oder die Erlaubnis der Eltern, an der Datensammlung teilnehmen zu dürfen, wurde im Vorfeld nicht eingeholt. In der Diskussion mit den Experten wurde dies als nicht notwendig eingeschätzt, da vereinbart wurde, dass die Investigatoren die Identität der Patienten zu keinem Zeitpunkt preisgeben. Die Vertraulichkeit der persönlichen Informationen der Patienten wurde dabei vonseiten der SAG gewährleistet, indem keine Verifizierung der Daten vorgenommen und alle Daten anonym erfasst wurden, was bedeutete, dass die persönlichen Daten der Patienten für die SAG unbekannt blieben. Weder der Name noch die Initialen oder das Geburtsdatum der Patienten wurden im Case Report Form (CRF, Klinischer Prüfbogen) vom Investigator vermerkt. Dort angegeben wurden lediglich das Alter des Patienten zum Zeitpunkt des ersten Auftretens der MS- oder MS-ähnlichen Symptomatik sowie das Datum zu diesem Zeitpunkt. Die Identität der Patienten innerhalb der Datensammlung wurde gewährleistet durch eine konsekutive Nummernzuteilung in Verbindung mit der Nummer des Zentrums, aus dem der Patient stammte.

Die Experten verpflichteten sich im Vorfeld der Datensammlung schriftlich dazu, dass alle die von ihnen zur Verfügung gestellten Informationen in den entsprechenden

Patientenakten dokumentiert und eruierbar sind. Sie sicherten außerdem zu, innerhalb eines Patientenfalls keine Informationen zu übergehen oder hinzuzufügen. Im Rahmen der engen Kooperation mit der SAG garantierten sie damit die Echtheit der Daten. Die Experten verpflichteten sich im Vorfeld auch dazu, Auskunft über alle Patienten zu geben, die im definierten Zeitraum irgendwann einmal in ihrem Zentrum mit INFβ-1b behandelt worden waren. Dadurch wurde ein möglicherweise positiver oder negativer Selektionseffekt vermieden, der hätte zustande kommen können, wenn von den Experten z.B. nur bestimmte Patienten für die Analyse ausgewählt worden wären.

3.2 Teams und Aufgaben

Die Datensammlung und –analyse basierte auf der Zusammenarbeit zweier Teams:

1. dem Experten-Team
2. dem SAG-Team

Das Experten-Team findet seine ausführliche Vorstellung im anschließenden Ergebnisteil (↑ Kap. 4.1). Die Aufgabe der Experten bestand in erster Linie darin, die Daten für die Analyse zu liefern und bei der Interpretation der Analyseergebnisse mitzuwirken. Im Weiteren blieben sie verbindliche Ansprechpartner für die bereitgestellten Patientenkasus und unterstützten mit ihrem Spezialwissen und ihren umfangreichen klinischen Erfahrungen die schrittweise Umsetzung des Projektes.

Das SAG-Team bestand aus:

- PD Dr. Irina Antonijevic (MD, PhD), Abteilung für Klinische Entwicklung, Bereich ZNS: Als Ideengeberin oblag ihr die Leitung des Projektes.
- Lilien Schelensky, Abteilung für Klinische Entwicklung, Bereich ZNS und Abteilung für Globales Datenmanagement: Als Doktorandin entwickelte ich zuerst den CRF in Aufbau und Design, baute dann die Datenbank auf, sichtete die Daten und stellte notwendige Rückfragen an die Experten. Im Weiteren wählte ich die primären Analysevariablen aus, erstellte einen Analyseplan und wertete besondere Sachverhalte manuell aus. Ich stellte die Ergebnisse zu Präsentationen zusammen und arbeitete schließlich mit beim Gestalten des Projektposters, beim Schreiben des Medizinischen Abschlussberichtes und beim Erstellen der Publikation für die Fachzeitschrift „Neurology“.

Am Projekt waren weiterhin beteiligt:

- Dr. Jens Reinhold, Abteilung für Versuchsplanung: Bereitstellen der CRFs und der leeren Datenbank
- Mitarbeiter der Abteilung für Globale Medikamentensicherheit: Beratung in der Dokumentation von Unerwünschten Ereignissen (Adverse Events, AEs) und in der Verfahrensweise mit möglicherweise aufgetretenen Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (Serious Adverse Events, SAEs)
- Lutz Hoffmann, Abteilung für Globales Datenmanagement: Hilfe beim Aufbau und bei der Finalisierung der Datenbank, Programmieren von Plausibilitätschecks, Entladen der Datenbank, Listenerstellung; Hans Fuhrmann: Kodierungen
- Karola Beckmann, Sabine Singer und Gabriele Hoffmann, Abteilung für Biometrie: kontinuierliche Begleitung des Projektes und Beratung in allen biometrischen Fragestellungen, wichtige Empfehlungen für eine sinnhafte Auswertung der eher ungewöhnlichen Daten, Bereitstellen der Ergebnisse entsprechend dem statistischen Analyseplan, Bereitstellen von Grafiken
- Dr. Walter Seiler, Abteilung für Medizinische Dokumentation: Verfassen des Medizinischen Abschlussberichtes

3.3 Einschlusskriterien

In die vorliegende Datenanalyse wurden einbezogen:

1. alle Patienten mit Symptomen, die zum Zeitpunkt des Beginns der INF β -1b-Behandlung vereinbar waren mit der Diagnose MS
- und
2. alle Patienten, die mindestens eine Injektion mit INF β -1b erhalten haben und zu diesem Zeitpunkt noch nicht das 18. Lebensjahr erreicht hatten.

Das erste Einschlusskriterium trug der Schwierigkeit Rechnung, die Diagnose MS, insbesondere bei Kindern, zu Krankheitsbeginn eindeutig stellen zu können. Durch das zweite Einschlusskriterium wurde verhindert, dass kein Patient ausgeschlossen wurde, der nach der ersten Dosis INF β -1b aus Gründen der Sicherheit oder Verträglichkeit keine weitere INF β -1b-Injektion erhalten hat. Dies war für die vorliegende Datenanalyse von entscheidender Bedeutung, da die Analyse auf die Sicherheit und Verträglichkeit von INF β -1b zielte und grundsätzlich angenommen werden musste, dass Kinder und

Jugendliche mit MS anders auf INF β -1b reagieren als erwachsene MS-Patienten. Indem das zweite Einschlusskriterium auch forderte, alle mit INF β -1b behandelten Patienten einzuschließen, wurde erneut einem möglicherweise zustande kommenden Selektionseffekt durch Negativ – oder Positivauswahl vonseiten der Investigatoren entgegengewirkt. Insgesamt wurden die Einschlusskriterien bewusst nur an diese beiden Punkte gekoppelt, um ein möglichst großes Patientenkollektiv zu erhalten, den Datensatz nicht unnötig zu limitieren und damit so viele Daten wie möglich zu jungen MS-Patienten, die mit INF β -1b behandelt worden waren, zusammentragen zu können.

Die erste INF β -1b-Injektion musste vor dem 1. Januar 2004 appliziert worden sein. Diese Begrenzung sollte die potentielle Gefahr umgehen, dass möglicherweise durch die Analyse konsekutiv ein verändertes Verhalten in der Häufigkeit der Anwendung und Verschreibung von INF β -1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS ärztlicherseits hätte einsetzen können. Die Datenanalyse erfolgte somit streng retrospektiv. Kein Patient wurde mit INF β -1b behandelt, um dadurch mit in die Datenanalyse einbezogen werden zu können. Um nach einem einheitlich gesetzten Enddatum mit der Analyse der Daten beginnen zu können, sollten alle zu erfassenden Daten nicht später datiert sein als auf den 31. August 2004. Rückwirkend wurde der Untersuchungszeitraum dabei nicht begrenzt, wiederum mit dem Ziel, so viele Daten wie möglich zu gewinnen. Indirekt limitierte sich dieser Zeitraum allerdings von selbst, da INF β -1b 1993 erstmalig in den USA zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender MS zugelassen worden war.

3.4 Case Report Form (CRF)

3.4.1 Entwicklung und Verfahrensweise

Um die Datensammlung soweit wie möglich zu standardisieren und eine optimale Grundlage für die spätere Auswertung zu schaffen, wurden Case Report Forms (CRFs, Klinische Prüfbögen) entwickelt, die eng angelehnt worden waren an die CRFs, die auch in klinischen, kontrollierten, prospektiven Studien der SAG verwendet wurden. Die CRFs sollten gleichzeitig alle wichtigen Aspekte der MS bei Kindern und Jugendlichen erfassen, in allen Zentren sicher zu erheben sein und der Individualität jedes Einzelfalls in optimaler Weise genügen. Sie wurden daher in enger Zusammenarbeit mit den

Experten entworfen, die bereits an dieser Stelle ihre umfassenden klinischen Erfahrungen mit einbrachten.

In den CRFs wurden alle Daten der Patienten von den Investigatoren schriftlich fixiert. Die CRFs wurden anschließend zur SAG gesendet und dort mit Hilfe des Computerprogramms Clintrial (Version 4.3) erfasst. Dabei wurden alle erhaltenen Daten auf Plausibilität geprüft und im Zweifelsfall im persönlichen Kontakt oder via E-Mail nachgefragt und mit den Experten geklärt. Alle Änderungen, die sich dabei im Vergleich zu den ursprünglich dokumentierten Daten in den CRFs ergeben haben, wurden sowohl in der Clintrial-Datenbank als auch auf Kopien der Original-CRFs dokumentiert.

3.4.2 Struktur und Inhalt

Der CRF bestand aus sieben Abschnitten mit insgesamt 28 Seiten:

1. Krankengeschichte (S.1-5):

- demographische Daten des Patienten (Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit)
- erstes MS- oder MS-ähnliches Ereignis:
 - o Datum des Beginns und Alter zu diesem Zeitpunkt (↑ Kap. 3.5.8.1)
 - o Mono- oder Polysymptomatik (↑ Kap. 3.5.6)
 - o Hospitalisation
 - o verabreichte Medikamente
 - o betroffene neurologische Funktionen: Optik, Hirnstamm/-nerven, pyramidale Funktionen, Zerebellum, Sensorik, Blasen- und Darmfunktion, Symptome einer zerebralen Beteiligung wie Enzephalopathie oder Krämpfe
 - o maximaler EDSS-Wert
 - o Genesungsdauer und Residuen
- Krankheits- und Familienanamnese

2. Visiten vor Beginn der INF β -1b-Behandlung (S.6-13, repetierender Seitenblock):

- allgemeinphysische Untersuchung (Datum, Vitalzeichen, abnormale Befunde)
- Laborwerte, u.a. ASAT/ GOT, ALAT/ GPT, Gamma-GT, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten
- Liquoruntersuchung (falls durchgeführt)
- Neurologische Untersuchung unter Erhebung der Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke (↑ Kap. 3.5.7):

- Optische Funktionen (Sehschärfe, Sehfeld, Skotomata; Grad 0-6)
 - Hirnstammfunktionen (Hirnnerven, Nystagmus, Sprachstörungen, Schluckstörungen; Grad 0-5)
 - Pyramidale Funktionen (Para-, Hemiparesen, Mono-, Hemi-, Tetraplegie, Spastiken; Grad 0-6)
 - Zerebelläre Funktionen (Ataxie, Tremor, Romberg-Test; Grad 0-5)
 - Sensorische Funktionen (Vibrations-, Berührungs-, Schmerzempfinden, Propriozeption; Grad 0-6)
 - Vegetative Funktionen (Harnverhalt, Urininkontinenz, Konstipation; Grad 0-6)
 - Zerebrale Funktionen (Stimmungsschwankungen, Erschöpfung, Wesensveränderungen, Demenz; Grad 0-5)
 - Gehstrecke, die der Patient ohne oder nur mit Hilfe bewältigt
 - Bestimmung des EDSS-Wertes entsprechend vorangegangener Evaluierung
3. Visiten nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung (S.14-18, repetierender Seitenblock):
- entspricht vom Inhalt her dem CRF-Teil 2
 - Aufgrund der begonnenen INFβ-1b-Behandlung waren ab hier alle abnormalen Befunde als Unerwünschte Ereignisse im CRF-Teil 5 zu dokumentieren.
4. Neu aufgetretene Schübe (S. 19-20, repetierender Seitenblock) (↑ Kap. 3.5.6):
- entspricht vom Inhalt her der Dokumentation des Initialereignisses im CRF-Teil 1
 - Alle im gesamten Beobachtungszeitraum nach Erstmanifestation neu aufgetretenen Schübe waren hier zu dokumentieren.
5. Unerwünschte Ereignisse (S.21-22, repetierender Seitenblock) (↑ Kap. 3.5.1):
- Diagnose/ Symptombeschreibung
 - Beginn- und Enddatum
 - Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (↑ Kap. 3.5.2)
 - Beziehung zur Indikation von INFβ-1b
 - Beziehung zu INFβ-1b (↑ Kap. 3.5.4)
 - maximale Intensität des Ereignisses (↑ Kap. 3.5.3, ↑ Kap. 3.5.5)
 - Dauer und zeitliches Muster der Symptomatik
 - Änderungen in der INFβ-1b-Behandlung
 - Symptomatisch verabreichte Medikamente/ Behandlungen
6. Medikamententafeln zu INFβ-1b und allen weiteren Medikamenten (S.23-26):

- Darstellung des INF β -1b-Behandlungsverlaufes: erste Applikation, Applikationsmenge, folgendes Regime, Dosis- und Regimeänderungen, Unterbrechungen/ Abbrüche, Gründe (\uparrow Kap. 3.5.8.2)
- Angaben über alle im Weiteren verabreichten immunmodulatorischen, symptomatischen oder sonstigen Medikamente (\uparrow Kap. 3.5.8.3)

7. Ende der Beobachtung (S.27-28)

- Bestätigung der MS-Diagnose nach Poser und/ oder McDonald
- Datum und Grund für das Ende der INF β -1b-Behandlung
- Datum und Grund für das Ende der Beobachtung des Patienten
- Verbleib des Patienten

3.5 Definitionen

3.5.1 Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events)

Jede nach Beginn der Behandlung mit INF β -1b aufgetretene Veränderung im Gesundheitszustand des Patienten war als ein Adverse Event (AE) zu benennen und so detailliert wie möglich zu beschreiben. Die genaue, dem Projekt zugrunde liegende Definition für ein AE folgte dabei den ICH-GCP-Richtlinien (International Conference on Harmonization-Good Clinical Practice-Guidance) von 1996 [118]: *„Ein AE ist jedes unerwartete medizinische Ereignis bei einem Patienten oder einem klinischen Untersuchungssubjekt, dem ein pharmazeutisches Produkt verabreicht wurde und das nicht notwendigerweise in kausaler Beziehung mit dieser Behandlung steht. Ein AE kann deshalb jedes nachteilige und unbeabsichtigte Zeichen (inklusive eines abnormalen Laborbefundes), Symptom oder jede Krankheit zeitlich assoziiert mit der Anwendung eines medizinischen (Untersuchungs-) Produktes sein, unabhängig davon, ob es mit dem medizinischen (Untersuchungs-) Produkt in Beziehung steht oder nicht.“*

Da der Hauptfokus der Datensammlung auf die Sicherheit und Verträglichkeit von INF β -1b gerichtet war, war die Dokumentation der AEs von entscheidender Bedeutung. Mit dem Project Outline, dem Dokument, das Ziele, Vorgehensweise und Vereinbarungen des Projektes enthielt, wurde den Experten eine Übersicht der bisher am häufigsten unter der Behandlung mit INF β -1b zu beobachtenden Unerwünschten Ereignisse zur Verfügung gestellt. Diese Liste jedoch wurde bewusst nicht, beispielsweise als Tickbox,

mit in den CRF integriert, um damit auch die Erfassung anderer, unerwarteter, seltenerer oder bisher noch nicht bekannter Nebenwirkungen zu ermöglichen.

3.5.2 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events)

Entsprechend der ICH-GCP-Richtlinie [118] und dem Guidance for Clinical Safety Data Management (Definitions and Standards for Expedited Reporting) [119] war ein Adverse Event als ein Serious Adverse Event (SAE) einzustufen, sobald, ungeachtet eines möglichen kausalen Zusammenhangs zu INF β -1b, ein unerwartetes medizinisches Ereignis unter der Behandlung mit INF β -1b

- zum Tode führt
- lebensbedrohlich ist (d.h. dass der Patient im Moment des Auftretens einem hohen Risiko ausgesetzt war, daran zu sterben.)
- eine Krankenhauseinweisung erforderlich machte oder ein bestehender Krankenhausaufenthalt dadurch verlängert werden musste
- zu einer persistierenden oder signifikanten Behinderung führte
- eine kongenitale Abnormalität oder einen Geburtsmissbildung hervorrief
- jedes andere bedeutende medizinische Ereignis herbeiführte (d.h. Ereignisse, die ein interventionelles Eingreifen erforderlich machten, um eine lebensbedrohliche Situation für den Patienten zu verhindern, wie z.B. allergischer Bronchospasmus, epileptischer Anfall, Tumorbildung oder Suchtentwicklung).

Für den Fall, dass ein SAE aufgetreten ist, waren die Experten aufgefordert, zusätzlich zu den AE-Seiten den jedem Investigator separat zum CRF vorliegenden SAE-Bogen so genau und ausführlich wie möglich auszufüllen. Wichtige Bestandteile dessen waren u.a. die genaue Darstellung des Ereignisverlaufs, die Einschätzung eines möglichen Kausalzusammenhangs zur INF β -1b-Behandlung und möglicherweise vorliegende Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen des Patienten. Da die Datensammlung eine retrospektive war, war davon auszugehen, dass jedes möglicherweise aufgetretene SAE in der Vergangenheit aufgetreten ist. Wie sonst in klinischen Studien üblich, gab es hier daher nicht die Notwendigkeit, den SAE-Bogen sofort an die SAG zu faxen, sondern es wurde hierfür der normale Postweg vereinbart. Innerhalb von SAG jedoch wurde eine sofortige Weiterleitung an die Abteilung für Globale Medikamentensicherheit festgelegt.

3.5.3 Intensität von Adverse Events und Serious Adverse Events

Für die vorliegende Studie wurde die Intensität eines AEs oder SAEs wie folgt definiert:

- Mild: Der Patient nimmt Zeichen und Symptome wahr, toleriert diese jedoch leicht.
- Moderat: Die Zeichen und Symptome, die der Patient aufweist, schränken ihn in seinen gewohnheitsmäßigen Handlungen ein, verhindern diese jedoch nicht.
- Schwer: Der Patient ist unfähig, seinen gewohnheitsmäßigen Handlungen nachzugehen.

3.5.4 Beziehung zu INFβ-1b bei Adverse Events und Serious Adverse Events

Der Einschätzung, ob bzw. inwieweit das Auftreten des AEs oder SAEs mit der INFβ-1b-Behandlung in Beziehung gestanden hat, lagen folgende Definitionen zugrunde:

- keine Beziehung: Der zeitliche Verlauf des Verabreichens von INFβ-1b und das Auftreten/ die Verschlechterung des AEs/ SAEs schliessen eine kausale Beziehung aus und/ oder eine andere Ursache ist bestätigt, und es gibt keinen Anhalt dafür, dass INFβ-1b in das Auftreten/ die Verschlechterung des AEs/ SAEs in irgendeiner Form involviert ist.
- Unwahrscheinlich: Der zeitliche Verlauf des Verabreichens von INFβ-1b und das Auftreten/ die Verschlechterung des AEs/ SAEs machen eine kausale Beziehung unwahrscheinlich und/ oder die bekannten Effekte von INFβ-1b oder dessen Substanzklasse stellen keine Indikation für eine Einbeziehung des Medikaments in das Auftreten/ die Verschlechterung des AEs/ SAEs bereit und ein anderer adäquat erklärender Grund für das AE/ SAE ist bekannt und/ oder bezüglich des Auftretens/ der Verschlechterung des AEs/ SAEs kann eine Kausalkette von den bekannten Effekten von INFβ-1b oder dessen Substanzklasse hergeleitet werden, doch ein anderer Grund ist sehr viel wahrscheinlicher und/ oder eine andere Ursache ist bestätigt und eine Einbeziehung von INFβ-1b in das Auftreten/ die Verschlechterung des AEs/ SAEs ist unwahrscheinlich.

- Möglich: Bezüglich des Auftretens/ der Verschlechterung des AEs/ SAEs kann aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von INF β -1b oder dessen Substanzklasse eine plausible Kausalkette hergeleitet werden, doch auch ein anderer bekannter Grund ist in das Auftreten/ die Verschlechterung des AEs/ SAEs involviert und ist ebenso wahrscheinlich oder die pharmakologischen Eigenschaften von INF β -1b oder dessen Substanzklasse liefern zwar keinen Anlass für eine Einbeziehung in das Auftreten/ die Verschlechterung des AEs/ SAEs, doch auch kein anderer Grund liefert eine adäquate Erklärung.
- Wahrscheinlich: Die pharmakologischen Eigenschaften von INF β -1b oder dessen Substanzklasse und/ oder der Verlauf des AEs/ SAEs nach Absetzen und, wenn anwendbar, nach Wiederansetzen und/ oder spezifische Tests (z.B. positiver Allergietest, Antikörper gegen INF β -1b oder dessen Metaboliten) weisen auf eine Einbeziehung von INF β -1b in das Auftreten/ die Verschlechterung des AEs/ SAEs hin, obwohl eine andere Ursache nicht ausgeschlossen werden kann.
- Sicher: Die pharmakologischen Eigenschaften von INF β -1b oder dessen Substanzklasse und der Verlauf des AEs/ SAEs nach Absetzen und, wenn anwendbar, nach Wiederansetzen und spezifische Tests (z.B. positiver Allergietest, Antikörper gegen INF β -1b oder dessen Metaboliten) zeigen eine Einbeziehung von INF β -1b in das Auftreten/ die Verschlechterung des AEs/ SAEs an, und keine Indikation einer anderen Ursache existiert.
- Unklassifizierbar: Die vorhandenen Informationen reichen nicht aus, um eine kausale Einschätzung abzugeben.

AEs und SAEs, die in einer möglichen, einer wahrscheinlichen oder einer sicheren Beziehung zu den INF β -1b-Administrationen standen, wurden in der Auswertung allgemein als „in Beziehung stehend“ (= related) eingestuft.

3.5.5 Adverse Events, die Laborparameter betreffen (Laboratory AEs)

Im Vorfeld der Datenanalyse wurde mit den Experten besprochen, welche Laborwertabweichungen klinisch als am bedeutsamsten einzuschätzen waren. Ausgehend davon, dass diese Parameter daher auch in allen Zentren erhoben worden waren, war es das Ziel, diese Größen unter besonderem Aufwand möglichst umfangreich und detailliert zu erheben. Vonseiten der Experten wurde hierbei besonderes Gewicht gelegt auf Abweichungen in den Leberenzymwerten, da diese bei Kindern als möglicherweise bedenklich eingestuft wurden. Um diese als auch andere, Laborparameter betreffende AEs in ihrer Abweichung vom Normbereich einheitlich hinsichtlich ihrer Intensität einzuschätzen, wurde der Bewertung die Laboratory Toxicity Scale der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 des National Cancer Institutes (NCI) [120] zugrunde gelegt. Die graduierten Abweichungen der für die Datenanalyse entscheidenden Laborparameter lauteten danach wie folgt (Tabelle 2):

Parameter	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
GOT/ AST ⁱ	>ULN ⁱⁱ -2,5 x ULN	>2,5-3 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
GPT/ ALT ⁱⁱⁱ	>ULN-2,5 x ULN	>2,5-3 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
Gamma GT ^{iv}	>ULN-2,5 x ULN	>2,5-3 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
Leukozyten	<LLN ^v – 3,0 x 10 ⁹ /l	<3,0 – 2,0 x 10 ⁹ /l	<2,0 – 1,0 x 10 ⁹ /l	<1,0 x 10 ⁹ /l

Tabelle 2: Abweichungsgrade ausgewählter Laborparameter nach CTCAE (Version 3.0)

Das Abweichen eines Laborwertes war als „mild“ einzustufen bei einer Abweichung im Bereich von Grad 1, als „moderat“ im Bereich von Grad 2 und als „schwer“ in den Bereichen von Grad 3 und 4.

3.5.6 Neu aufgetretene Schübe und Schub-Klassifikation nach mono- oder polysymptomatischem Erscheinungsbild

Mit den Experten wurde im Vorfeld der Datenerhebung vereinbart, sowohl alle Ereignisse, die eindeutig in Beziehung zur zugrunde liegenden MS- oder MS-ähnlichen

ⁱ GOT/ AST = Glutamat-Oxalacetat-Transferase/ Aspartat-Glutamat-Aminotransferase

ⁱⁱ ULN = upper limit of normal (obere Normbereichsgrenze)

ⁱⁱⁱ GPT/ ALT = Glutamat-Pyruvat-Transferase/ Alanin-Glutamat-Aminotransferase

^{iv} Gamma-GT = Gammaglutamyltransferase

^v LLN = lower limit of normal (untere Normbereichsgrenze)

Erkrankung standen, als auch Hospitalisierungen, die aufgrund dieser Ereignisse erfolgten, nicht als AE oder SAE, sondern entweder als neu aufgetretener Schub oder als neu durchgeführte neurologische Visite im CRF zu dokumentieren. Ein neu aufgetretener Schub war dabei im Konsens mit den Experten definiert als ein Auftreten von neurologischen Symptomen oder Zeichen, die unter Abwesenheit einer anderen bekannten zwischenzeitlich aufgetretenen Erkrankung mindestens 24 Stunden lang anhielten. Als Mindestzeitintervall zwischen zwei Schüben wurde ein Abstand von 30 Tagen bestimmt. Die Festlegungen folgten damit den klassischen Schub-Kriterien nach Schumacher et al. [4].

Sowohl das MS- oder MS-ähnliche Initialereignis als auch spätere, neu aufgetretene Schübe sollten klassifiziert werden danach, ob es sich um ein mono- oder um ein polysymptomatisches Ereignis handelte. Ein Ereignis war dabei als polysymptomatisch einzuschätzen, wenn es Symptome aufwies, die nur durch mehrere, verschiedene ZNS-Anteile betreffende Herde, als monosymptomatisch hingegen, wenn diese durch einen Herd erklärbar waren. Ausgeschlossen werden konnte dabei allerdings nicht, dass ein polysymptomatisches Erscheinungsbild möglicherweise mit nur einer singulären Läsion assoziiert war und umgekehrt.

3.5.7 Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Zur Beschreibung des neurologischen Status der Patienten wurde die Expanded Disability Status Scale (EDSS) von Kurtzke angewendet [51]. Diese beruht auf einer standardisierten Untersuchung von acht neurologischen Funktionssystemen und einer Wegstreckenbestimmung (↑ 3.4.2, CRF-Teil 2). Jedes neurologische System wird dabei in seiner Betroffenheit auf einer Skala von 0 bis 5 oder 6 (0 = normal, 1 = abnorme Zeichen ohne Behinderung, 2 = leichte Behinderung, 3 bis 6 = mäßig bis schwere Behinderung) bewertet. Im zweiten Schritt leitet sich aus diesen Einzelbewertungen der Gesamt-EDSS-Wert zwischen 0 und 10 ab. Der Wert 0 ist dabei gleichzusetzen mit einem normalen neurologischen Untersuchungsbefund. EDSS-Werte von 1,0 bis 3,5 bezeichnen gehfähige Patienten, die primär eine Beeinträchtigung in einem der Funktionssysteme aufweisen. EDSS-Werte von 4,0 an aufwärts sind von einer zunehmenden Einschränkung im Gehvermögen geprägt. Ein EDSS-Wert von 7,5

bezeichnet Rollstuhl gebundene, der Wert 9,0 hilflose, weitgehend bettlägerige Patienten. Der Maximalwert 10,0 entspricht einem Tod infolge von MS.

Um zu gewährleisten, dass der EDSS-Wert so einheitlich wie möglich erhoben wurde, waren die Definitionen der einzelnen EDS-Skalenwerte im CRF an entsprechender Stelle aufgeführt. Den Experten wurden außerdem separat detaillierte Richtlinien zur Erhebung der Kurzke EDS-Skala zur Verfügung gestellt.

3.5.8 Weitere Festlegungen

3.5.8.1 Referenzdatum

Da das Geburtsdatum der Patienten der Anonymitätswahrung wegen unbekannt blieb, dienten das Datum des ersten Auftretens der MS- bzw. MS-ähnlichen Symptomatik sowie das Alter des Patienten zu diesem Zeitpunkt als Referenzpunkt. Alle im Weiteren vorgenommenen Alterskalkulationen, beispielsweise das Alter des Patienten zu Beginn der INFβ-1b-Behandlung, sowie alle zu berechnenden Zeiträume wurden zu diesen Angaben in Bezug gesetzt vorgenommen.

3.5.8.2 Volle Dosis

Als volle Dosis wurde die für Erwachsene übliche Dosis von 250 µg (Mikrogramm) INFβ-1b (= 8 Million International Units, M.I.U.) in subkutaner Injektion (s.c.) jeden zweiten Tag (every other day, e.o.d.) bezeichnet. Ausgegangen wurde jedoch davon, dass insbesondere bei Kindern häufig mit einer niedrigeren Dosis begonnen und die volle Erwachsenenendosis nur selten erreicht würde.

3.5.8.3 Andere, über INFβ-1b hinaus verabreichte Medikamente

Es gab keinerlei Einschränkungen hinsichtlich vorherig, begleitend oder nachfolgend verabreichter anderer Medikamente bzw. angewendeter Therapien.

3.6 Auswertung

3.6.1 Arbeitshypothese

Als Arbeitshypothese diente die Annahme, dass sich das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von INF β -1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS unterscheidet zu dem bereits von Erwachsenen her bekannten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, da zu vermuten war, dass Kinder und Jugendliche im Gegensatz zu Erwachsenen INF β -1b schlechter tolerieren würden. Im Vorfeld des Projektes wurde ein Kollektiv von etwa 50 Patienten von den Spezialisten der Biometrie als hinreichend eingeschätzt, um zu einer deskriptiven Einschätzung der Sicherheit und Verträglichkeit von INF β -1b bei Kindern und Jugendlichen zu gelangen und die Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse mit den bekannten Häufigkeiten im Erwachsenenalter vergleichen zu können.

3.6.2 Verfahrensweise

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SAS (Statistical Analysis System) entsprechend dem vorab erstellten statistischen Analyseplan. In gegenseitiger Absprache wurden dabei bestimmte Regeln für die Programmierung festgelegt. So wurde beispielsweise der 15. des Monats eingesetzt, wenn bei einem Blutentnahme-Datum der Tag nicht bekannt war. Zusammenhänge, die einer zu aufwendigen Programmierung unterlägen hätten, jedoch erstrebenswert waren dargestellt zu werden, wurden manuell ausgewertet.

Zu allen auszuwertenden Sachverhalten wurden eine deskriptive Mengenanalyse durchgeführt und die Lage- und Streuungsmaße (Mittelwert, Medianwert, Standardabweichung, Minimum- und Maximumwert) ermittelt. Je nach Zielgröße wurden der Analyse dabei die Daten zweier unterschiedlicher Patientengruppen zugrunde gelegt:

1. alle in die Datenuntersuchung eingeschlossene Patienten
2. alle Patienten mit nach Poser- und/ oder McDonald-Kriterien bestätigter MS-Diagnose (↑ Kap. 1.7, ↑ Kap. 3.4.2 CRF-Teil 7)

Der Analyseteil, der die Sicherheit und Verträglichkeit von INF β -1b betraf, wurde für alle Patienten durchgeführt, die die Einschlusskriterien erfüllten und somit in die

Datenuntersuchung eingeschlossen worden waren. In den Analyseteil, der das klinische Erscheinungsbild und den Verlauf von MS bei Kindern und Jugendlichen sowie die Effektivität von INF β -1b untersuchte, wurden die Daten nur der Patienten einbezogen, bei denen die Diagnose MS bestätigt werden konnte. Je nach Betrachtungsgegenstand wurde die Auswertung zusätzlich vorgenommen unterteilt nach Patientengeschlecht, partizipierten Zeiträumen und/ oder Zugehörigkeit zu den Altersgruppen „ \leq 10 Jahre“ und „ $>$ 10 bis 17 Jahre“. Aufgrund der Empfehlung der Experten orientierte sich die Altersgruppenunterteilung an der Abgrenzung von „Kind“ zu „Jugendlichem“ bei einem Alter von 10 Jahren durch die WHO (World Health Organization) und wich damit ab von der seitens der EMEA gezogenen Grenze bei einem Alter von 11 Jahren [121].

3.6.3 Zielgrößen

Infolge der Retrospektivität der Datenanalyse war zu erwarten, dass nicht alle im CRF erfragten Daten für jeden Patienten lückenlos bereitgestellt und ergänzt werden konnten. Mit den Experten wurde daher eine Auswahl der wichtigsten Variablen besprochen, auf die die Analyse dann vorrangig gerichtet war. Die Daten wurden in diesen Punkten unter besonderer Anstrengung so detailliert und vollständig wie möglich erhoben.

3.6.3.1 Klinisches Erscheinungsbild der MS bei Kindern und Jugendlichen

Der Fokus wurde hier gesetzt auf die Analyse der demographischen Daten und auf das erste sich klinisch manifestierende MS- oder MS-ähnliche Ereignis, welches ausführlich analysiert wurde. Die Parameter für den weiteren klinischen Verlauf bildeten die jährliche Schubrate (Anzahl Schübe pro Jahr) und die letzten, innerhalb von sechs Monaten vor INF β -1b-Behandlungsbeginn und vor Beobachtungsende sowie außerhalb einer Schubsymptomatik gemessenen EDSS-Werte.

3.6.3.2 Sicherheit und Verträglichkeit von INF β -1b

Den Hauptschwerpunkt der Datenanalyse bildend erfolgte hier die detaillierte Auswertung aller AEs und Lab-AEs. Hinsichtlich der zusammen zu tragenden Laborwertdaten wurde der Schwerpunkt gelegt auf die Leukozytenzahl und auf die Leberenzyme ASAT/ GPT und ALAT/ GOT, die im gemeinsamen Konsens als klinisch

relevanteste Parameter eingestuft wurden. Die Experten legten aufgrund ihrer klinischen Erfahrung dabei besonderes Gewicht auf alle die Abweichungen, die mehr als das Zweifache des upper limit of normal (ULN) betrug. Vonseiten der SAG wurden zusätzlich auch die Abweichungen als AE erfasst, die innerhalb der ein- bis zweifachen Abweichung vom ULN lagen.

Um die einzelnen AEs zu kategorisieren und dadurch AEs mit unterschiedlichen Beschreibungen (z.B. „abnormal liver function test“ und „elevated ALT and AST“), jedoch demselben zu erfassenden Sachverhalt (abweichende Leberenzymwerte) zusammenfassen zu können, wurden alle AEs einer Kodierung nach HARTS (Hoechst Adverse Reaction Terminology System©, Aventis, 1992) unterzogen.

3.6.3.3 Effektivität von INFβ-1b

Vor allem aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe konnte auf Analysedaten zur Wirksamkeit und Effektivität von INFβ-1b nur mit äußerster Vorsicht geschlossen werden. Schwer und unsicher beurteilbar waren diese daher von nur untergeordneter Bedeutung. Als Messgrößen der Effektivität diente der Vergleich der jährlichen Schubraten und der Vergleich der EDSS-Werte jeweils gemessen vor und nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung.

3.6.3.4 Nicht ausgewertete Daten

Einige Parameter wurden keiner biometrischen Analyse unterzogen, da die vorhandenen Angaben nicht vollständig genug waren, um daraus aussagekräftige und zu verallgemeinernde Schlüsse ziehen zu können. Folgende Daten wurden daher lediglich gelistet und in dieser Form gesichtet und auf Auffälligkeiten hin überprüft:

- Angaben zur Krankheits- und Familienanamnese
- Vitalzeichen (systolischer und diastolischer Blutdruck)
- Körpergröße und Gewicht zum Zeitpunkt der einzelnen Visiten
- Über Leberenzyme und Leukozytenzahl hinaus erhobene Laborwerte
- Ergebnisse einer eventuell durchgeführten Liquoruntersuchung
- Prophylaktisch und symptomatisch verabreichte Medikamente

4 Ergebnisse

4.1 Zentren und Experten

Für das der Arbeit zugrunde liegende Projekt gelang es der SAG, aus sechs verschiedenen Ländern acht Experten auf dem Gebiet der Neuropädiatrie, alle mit einschlägiger Expertise in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit MS, für eine Kooperation zu gewinnen. Tabelle 3 stellt die Länder, Zentren und Experten vor. Die Zentren sind in der Reihenfolge genannt, in der sie zu Beginn der Datensammlung frei und ohne weitere Vorüberlegungen nummeriert wurden:

Zentrum-Nr.	Land/ Ort/ Zentrum	Experte/ Investigator
1	Kanada/ Toronto/ Hospital for Sick Children	Prof. Brenda Banwell
2	Russland/ Moskau/ Medical University	Prof. Alexej Boiko
3	Türkei/ Istanbul/ Faculty of Medicine Istanbul	Prof. Mefkure Eraksoy
4	Kanada/ Ottawa/ Ottawa General Hospital	Prof. Mark Freedman
5	USA/ Stony Brook/ Pediatric MS Center	Prof. Lauren Krupp
6	Deutschland/ Göttingen/ Universitätsklinik	Prof. Daniela Pohl
7	USA/ Chicago/ University of Chicago Hospital	Prof. Anthony Reder
8	Argentinien/ Buenos Aires/ Hospital de Pediatria	Prof. Silvia Tenenbaum

Tabelle 3: Länder, Zentren und Experten

Als anerkannte Spezialisten auch in der Behandlung von Erwachsenen mit MS bildeten Prof. Freedman und Prof. Reder eine Brücke zwischen den Experten in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit MS und dem großen medizinischen Feld der Erwachsenen-MS.

4.2 Patientenkollektiv und Patientengruppen

In die Datenanalyse wurden insgesamt 43 Patientenⁱ (Pat.) eingeschlossen. Bei 39 Patienten konnte die Diagnose MS entsprechend den Poser- und/ oder McDonald-Kriterien (↑ Kap. 1.7, ↑ Kap. 3.4.2 CRF-Teil 7, ↑ Kap. 3.6.2) bestätigt werden. Tabelle 4 schlüsselt dies für die einzelnen Zentren auf:

ⁱ Zwei Patienten (PID 106 und PID 706), zu denen CRFs bei der SAG eingegangen sind, konnten nicht in die Datenanalyse einbezogen werden, da bei diesen Patienten die erste INFβ-1b-Applikation nach deren 18. Geburtstag stattgefunden hat und somit eins der beiden Einschlusskriterien nicht erfüllt war.

Zentrum Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	gesamt
Pat. eingeschlossen	6	3	3	1	10	2	10	8	43
Pat. mit bestätigter Diagnose	6	3	3	1	9	2	10	5	39

Table 4: Zentren und Patientenzahlen

Folgende Diagnosen wurden für die vier Patienten mit nicht bestätigter MS-Diagnose gestellt:

- PIDⁱ 503ⁱⁱ: Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) mit wiederholt auftretender Ataxie, Fieber und Enzephalopathie mit ZNS-Demyelinisierung
- PID 806: Devic-Syndrom aufgrund wiederholt auftretender Demyelinisierung der Nervi optici und des Rückenmarks
- PID 807: Antiphospholipid-Syndrom mit klinisch wiederholt auftretenden peripheren Thrombosen und laborchemischem Antikörpernachweis
- PID 808: Disseminiertes Hirnstamm-Astrozytom, das durch eine Hirnbiopsie entdeckt und histologisch bestätigt wurde

Wie im Kapitel 3.6.2 bereits erläutert werden somit die Sachverhalte der folgenden Ergebnisdarstellungen je nach Gegenstand entweder für das gesamte Patientenkollektiv von 43 Patienten betrachtet oder für die Patientengruppe mit nur 39 Patienten, bei denen sich nach Auftreten der Erstsymptomatik die Diagnose MS nach den Poser- und/ oder McDonald-Kriterien bestätigte.

4.3 Demographie

Da die demographischen Charakteristika Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Alter zum Zeitpunkt des ersten, sich klinisch manifestierenden, demyelinisierenden Ereignisses bei der MS von Bedeutung sind, wurden diese Größen einer genauen Analyse unterzogen. Tabelle 5 stellt die genannten demographischen Charakteristika für beide Patientengruppen dar. Aus der Differenz der beiden Spalten ergeben sich die demographischen Daten der vier Patienten mit nicht bestätigter MS-Diagnose:

ⁱ PID = patient identification, Patienten-Identifikationsnummer

ⁱⁱ Bei der PID-Nummer zeigt die erste Ziffer die Nummer des Zentrums an, aus dem der Patient stammte (↑ Tabelle 3). Die dann folgenden beiden Ziffern geben die dem Patienten konsekutiv zugeordnete Nummer aus diesem Zentrum wieder.

Charakteristikum	n = 43 (100 %)	n = 39 (100 %)
Geschlecht (n (%))		
• männlich	16 (37,2)	15 (38,5)
• weiblich	27 (62,8)	24 (61,5)
Ethnische Zugehörigkeit (n (%))		
• kaukasisch-weiß	17 (39,5)	16 (41,0)
• afrikanisch-schwarz	11 (25,6)	11 (28,2)
• hispanisch	12 (27,9)	9 (23,1)
• andere	3 (7,0)	3 (7,7)
Alter zum klinischen Initialereignis (Jahre, Mittelwert \pm SDⁱ (Med., Min.-Max.ⁱⁱ), (n (%))		
	10,9 \pm 3,6 (11,0, 3-17)	11,3 \pm 3,5 (12,0, 3-17)
\leq 5 Jahre	3 (7,0)	3 (7,7)
> 5 Jahre und \leq 10 Jahre	14 (32,6)	10 (25,6)
> 10 Jahre und \leq 15 Jahre	23 (53,5)	23 (59,0)
> 15 Jahre	3 (7,0)	3 (7,7)

Tabelle 5: Demographische Daten (n = 43 und n = 39)

Es zeigte sich ein deutliches Überwiegen der weiblichen Patienten sowie ein im Vergleich zu den Kaukasiern hoher Anteil auch an schwarzafrikanischen und hispanischen Patienten, der sich durch die Multinationalität und -zentrität der Studie erklärte. Differenzierte man das Alter zum ersten, sich klinisch manifestierenden, demyelinisierenden Ereignis nach Patientengeschlecht, so fiel auf, dass die männlichen Patienten häufiger in der jüngeren Altersgruppe vertreten waren, die weiblichen hingegen häufiger später erkrankten (Tabelle 6):

	n _{gesamt} = 43		n _{gesamt} = 39	
	Pat. \leq 10 J. ⁱⁱⁱ (n=17)	Pat. > 10 J. (n= 26)	Pat. \leq 10 J. (n=13)	Pat. > 10 J. (n=26)
Männliche Pat.	8 (47,1 %)	8 (30,8 %)	7 (53,9 %)	8 (30,8 %)
Weibliche Pat.	9 (52,9 %)	18 (69,2 %)	6 (46,2 %)	18 (69,2 %)

Tabelle 6: Alter bei Erstmanifestation, stratifiziert nach Patientengeschlecht (n = 43 und n = 39)

ⁱ SD = standard deviation, Standardabweichung

ⁱⁱ Med. = Medianwert, Min. = Minimumwert, Max. = Maximumwert

ⁱⁱⁱ J. = Jahre

4.4 Erste klinische Manifestation der MS- oder MS-ähnlichen Symptomatik

Die Analyse der das Initialereignis betreffenden Parameter wurde für beide Patientengruppen durchgeführt. Im Vergleich ergaben sich dabei keine gravierenden Unterschiede. Da es sich rückblickend bei den vier Patienten mit nicht bestätigter MS-Diagnose sehr wahrscheinlich auch nicht um ein Initialereignis im Sinne von MS gehandelt hat, werden die folgenden Analyseergebnisse für die Patientengruppe dargestellt, bei der die Diagnose MS bestätigt werden konnte (n = 39). Da die betroffenen neurologischen Funktionen bei Erstmanifestation und die Klassifikation nach mono- oder polysymptomatischem Erscheinungsbild (↑ Kap. 3.5.6) als Faktoren mit prognostischer Relevanz für den späteren Krankheitsverlauf diskutiert werden und auch Unterschiede zum Erscheinungsbild bei Erwachsenen verzeichnet werden können, wurde das Initialereignis umfassend untersucht.

4.4.1 Mono- und Polysymptomatik

Die überwiegende Mehrheit der Patienten wies bei der Erstmanifestation ein polysymptomatisches Erscheinungsbild auf (Tabelle 7):

Klassifikation des Initialereignisses	monosymptomatisch	polysymptomatisch
Anzahl Patienten (%)	11/ 39 (28,2)	28/ 39 (71,8)

Tabelle 7: Mono-/ Polysymptomatik bei Erstmanifestation (n = 39)

Mehr als die Hälfte der Patienten wurde aufgrund des ersten, sich klinisch manifestierenden, demyelinisierenden Ereignisses hospitalisiert (61,5 %) und medikamentös behandelt (69,2 %).

4.4.2 Betroffene neurologische Funktionen

Tabelle 8 stellt geordnet nach der Häufigkeit ihres Auftretens dar, welche neurologischen Funktionen während des Initialereignisses betroffen waren.

Betroffene neurologische Funktion	Pat.anzahl (n = 39)	Prozent (100 %)
Optische Funktionen	22	56,4 %
Pyramidalfunktionen	19	48,7 %
Hirnstamm/ Hirnnerven	16	41,0 %
Zerebelläre Funktionen	16	41,0 %
Sensorik	15	38,5 %
Zerebrale Funktionen:	7	17,9 %
• Enzephalopathie	5	12,8 %
• Meningismus	3	7,7 %
• Andere Symptome	3	7,7 %
• Fieber	2	5,1 %
• Kognition	1	2,6 %
• Krämpfe	1	2,6 %
Blasen- und Darmfunktion	1	2,6 %

Table 8: Betroffene neurologische Funktionen bei Erstmanifestation (n = 39)

Unter dem Aspekt der nur kleinen Fallzahlen zeigte die Häufigkeitsverteilung in den betroffenen neurologischen Funktionen stratifiziert nach Patientengeschlecht und nach mono- und polysymptomatischem Erscheinungsbild keine unerwartet großen Unterschiede. In der Stratifizierung nach Alter zum ersten, sich klinisch manifestierenden, demyelinisierenden Ereignis jedoch war auffallend, dass neben Störungen in den zerebellären Funktionen insbesondere zerebrale Funktionseinschränkungen wie Enzephalopathie oder Meningismus bei ≤ 10 jährigen Patienten häufiger auftraten als bei > 10 jährigen Patienten. Sensorische Funktionseinschränkungen hingegen wurden häufiger verzeichnet bei den > 10 jährigen Patienten (Tabelle 9):

Betroffene neurologische Funktion ⁱ	Pat. ≤ 10 Jahre (n=13)	Pat. > 10 Jahre (n=26)
Zerebrale Funktionen:	5 (38,5 %)	2 (7,7 %)
• Enzephalopathie	4 (30,8 %)	1 (3,8 %)
• Meningismus	2 (15,4 %)	1 (3,8 %)
• Fieber	2 (15,4 %)	- (0 %)
• Krämpfe	1 (7,7 %)	- (0 %)
Zerebelläre Funktionen	7 (53,8 %)	9 (34,6 %)

ⁱ Nicht genannte neurologische Funktionsbereiche zeigten Differenzen von $< 10\%$.

Sensorische Funktionen	3 (23,1 %)	12 (46,2 %)
------------------------	------------	-------------

Tabelle 9: Betroffene neurologische Funktionen bei Erstmanifestation, stratifiziert nach Alter zum ersten, sich klinisch manifestierenden, demyelinisierenden Ereignis (n = 39)

Einen Eindruck von der Ausprägung des neurologischen Defizits, unter dem die Patienten während des Initialereignisses litten, gibt der im Ereignis gemessene maximale EDSS-Wert: Mittelwert 3,5 + SD 1,95 (Med. 3,0, Min. 1,0 – Max. 8,5).

4.4.3 Residuen

Bei etwa drei Viertel der Patienten bildeten sich die Symptome des ersten, sich klinisch manifestierenden, demyelinisierenden Ereignisses vollständig zurück. Knapp ein Viertel der Patienten litt unter fortbestehenden Residuen (Tabelle 10):

Patientenanzahl gesamt (%)		39 (100 %)
Vollständige Rückbildung der Symptome	≤ 1 Monat	12 (30,8 %)
	> 1 Monat	18 (46,2 %)
Unvollständige Rückbildung der Symptome und Residuenbildung		9 (23,1 %)

Tabelle 10: Rückbildung der Symptome und Residuen (n = 39)

4.5 Zeit bis zum Beginn der INFβ-1b-Behandlung

Für das Gesamtkollektiv von 43 Patienten wurde die INFβ-1b-Behandlung im Durchschnitt zwei Jahre nach Erstmanifestation initiiert, wobei die interindividuelle Spannweite dieser Zeit groß war (Tabelle 11):

Zeit von Erstmanifestation bis Beginn der INFβ-1b-Behandlung [Monate]	
n = 43	Mittelwert 25,4 ± SD 25,6 (Med. 15,0, Min. 0 - Max. 110)

Tabelle 11: Zeitdauer von Erstmanifestation bis Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 43)

4.5.1 Letzter EDSS-Wert vor Beginn der INFβ-1b-Behandlung

Für die Gruppe der 39 Patienten mit bestätigter MS-Diagnose wurde innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der INFβ-1b-Behandlung und außerhalb eines Schubes im Mittel ein EDSS-Wert von 2,7 gemessen (Tabelle 12). Von acht Patienten

konnte dabei kein EDSS-Wert verwendet werden, da in demselben Zeitraum (± 30 Tage) auch ein neuer Schub dokumentiert wurde.

Letzter vor Beginn der INF β -1b-Behandlung und außerhalb eines Schubes gemessener EDSS-Wert	
n = 31	Mittelwert 2,66 \pm SD 1,83 (Med. 2,5, Min. 0 – Max. 8,0)

Tabelle 12: Letzter EDSS-Wert vor Beginn der INF β -1b-Behandlung (n = 39)

20 der 31 Patienten (65 %) lagen mit ihrem EDSS-Wert unter 3,0ⁱ. Dies bedeutet, dass die meisten der Kinder und Jugendlichen unmittelbar vor bzw. zu Beginn der INF β -1b-Behandlung unter keinen schwerwiegenden neurologischen Einschränkungen litten.

4.5.2 Schübe und jährliche Schubrate vor Beginn der INF β -1b-Behandlung

Tabelle 13 macht deutlich, wie viele Schübe die Patienten unabhängig von der Länge des Beobachtungszeitraumes bis zum Beginn der INF β -1b-Behandlung erlebten:

Schubanzahl	1	2	3	4	5	7	8	11	gesamt
Pat.anzahl	9	9	14	2	2	1	1	1	39
Prozent	23,1%	23,1%	35,9%	5,1%	5,1%	2,6%	2,6%	2,6%	100%

Tabelle 13: Anzahl aufgetretener Schübe bis zum Beginn der INF β -1b-Behandlung (n = 39)

Für 24 Patienten betrug der Beobachtungszeitraum zwischen Erstmanifestation und Beginn der INF β -1b-Behandlung ≥ 12 Monate. Für diese Patienten lag die jährliche Schubrate im Mittel bei 1,5 Schüben pro Jahr (Tabelle 14).

Pat. mit Beobachtungszeit ≥ 12 Mon. ⁱⁱ	Jährliche Schubrate [Schübe pro Jahr]
n = 24	Mittelwert 1,5 \pm SD 0,8 (Med. 1,3, Min. 0,3 – Max. 2,9)

Tabelle 14: Jährliche Schubrate vor Beginn der INF β -1b-Behandlung (n = 39)

Die Patienten, die vor Behandlungsbeginn < 12 Monate beobachtet wurden, wurden nicht in die Berechnung der jährlichen Schubrate einbezogen, da es in diesem Fall notwendig gewesen wäre, die Anzahl der aufgetretenen Schübe auf ein Jahr

ⁱ EDSS 3,0 bezeichnet voll gefähige Patienten, die in einem funktionellen System eine mäßiggradige oder in drei bis vier funktionellen Systemen eine leichte Behinderung aufweisen (\uparrow Kap. 3.5.7).

ⁱⁱ Mon. = Monate

hochzurechnen. Diese Hochrechnung jedoch wäre nicht repräsentativ, da Schübe innerhalb der MS-Erkrankung in nicht vorkalkulierbaren Zeiträumen auftreten.

4.6 Charakteristika der INFβ-1b-Behandlung

4.6.1 Alter der Patienten zu Behandlungsbeginn

Entsprechend der durchschnittlichen Beobachtungszeit zwischen Erstmanifestation und INFβ-1b-Behandlung veränderte sich das Alter der Patienten zu Beginn der INFβ-1b-Behandlung im Vergleich zum Alter bei Erstmanifestation um durchschnittlich zwei Jahre. Insgesamt 9 Patienten (7 davon mit bestätigter MS-Diagnose) wechselten dadurch von der Gruppe der ≤ 10jährigen Patienten in die Gruppe der > 10jährigen. Tabelle 15 veranschaulicht die Altersstruktur und die Größe der Altersgruppen für das gesamte Patientenkollektiv (n = 43) und für die Gruppe der Patienten mit bestätigter MS-Diagnose (n = 39) zu Beginn der INFβ-1b-Behandlung:

	n = 43 (100 %)	n = 39 (100 %)
Mittelwert (± SD, Median, Min. – Max.) (Jahre)	13,0 (± 3,0, 13,0, 6 – 17)	13,3 (± 2,8, 13,0, 8 – 17)
Klassifizierung nach Altersgruppen		
• ≤ 10 Jahre	8 (18,6 %)	6 (15,4 %)
• > 10 Jahre	35 (81,4 %)	33 (84,6 %)

Tabelle 15: Alter zu Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 43 und n = 39)

4.6.2 Dauer der Behandlung

Die Analyse der Zeit unter INFβ-1b zielte in erster Linie auf die Sicherheit und Verträglichkeit von INFβ-1b, weshalb in diesen Analyseteil die Daten aller Patienten einfließen und sich die nachfolgenden Darstellungen auf das gesamte Patientenkollektiv (n = 43) beziehen.

Die Patienten erhielten INFβ-1b durchschnittlich über einen Zeitraum von 2,4 Jahren (29,2 Monate). Die mittlere Beobachtungszeit der Patienten nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung betrug 2,8 Jahre (33,8 Monate). Die Patienten wurden somit durchschnittlich noch 4,6 Monate nach Ende der INFβ-1b-Behandlung weiter beobachtet (Tabelle 16):

n = 43 (100 %)	
Dauer der INFβ-1b-Behandlung [Monate]	
Mittelwert 29,2 ± SD 22,3 (Med. 23,0, Min. 1 – Max. 93)	
Dauer der Beobachtung nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung [Monate]	
Mittelwert 33,8 ± SD 28,6 (Med. 25,0, Min. 2 – Max. 100)	
Dauer der INFβ-1b-Behandlung, stratifiziert nach Behandlungszeiträumen	
• < 6 Monate	6 (14,0 %)
• 6 – 12 Monate	3 (7,0 %)
• 12 – 24 Monate	14 (32,6 %)
• > 24 Monate	20 (46,5 %)

Tabelle 16: INFβ-1b-Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 43)

Aus Tabelle 16 geht hervor, dass fast vier Fünftel der Patienten (79,1 %) > 12 Monate mit INFβ-1b behandelt wurden und nahezu die Hälfte der Patienten (46,5 %) > 24 Monate INFβ-1b tolerierte.

4.6.3 Applizierte Dosen

Bei ca. einem Drittel der Patienten (34,9 %), alle diese Patienten waren > 10 Jahre, wurde die INFβ-1b-Therapie direkt mit der vollen Dosis (250 mcg bzw. 8 M.I.U. e.o.d. s.c.) begonnen. Da die Daten retrospektiv erhoben wurden und dadurch einige Behandlungen relativ lange zurücklagen, entsprach dieser Sachverhalt noch nicht der sich in den letzten Jahren durchgesetzten Empfehlung einer schrittweisen Auftitrierung. Bei den verbleibenden zwei Dritteln der Patienten (65,1 %) wurde die Behandlung mit 25 oder 50 % der vollen Dosis begonnen und nachfolgend aufdosiert. Die volle Dosis tolerierten schließlich alle Patienten außer zwei der ≤ 10jährigen (95,3 %). Von diesen beiden Patienten stand ein Patient zum letzten Einschlussdatum der Analyse in fortgesetzter Behandlung und befand sich mit 75 % der vollen Dosis (187,5 mcg) lediglich noch in der Aufdosierungsphase. Bei der anderen Patientin wurde die Behandlung nach mehreren Monaten aufgrund mangelnder Kompliance innerhalb der Aufdosierung bei 187,5 mcg beendet. Tabelle 17 zeigt diese Informationen gesammelt in einer Übersicht:

Alter zu Beginn der INFβ-1b-Behandlung	≤ 10 Jahre n = 8 (100 %)	> 10 Jahre n = 35 (100 %)	gesamt n = 43 (100 %)
Volle Dosis erreicht			
bei 1. Applikation	-	15 (42,9 %)	15 (34,9 %)
im späteren Verlauf	6 (75,0 %)	20 (57,1 %)	26 (60,5 %)
Volle Dosis INFβ-1b nicht erreicht			
	2 (25,0 %)	-	2 (4,7 %)

Tabelle 17: Applizierte INFβ-1b-Dosen (n = 43)

4.6.4 Behandlungsunterbrechungen und Dosisreduktionen

Bei 11 von 43 Patienten (25,6 %) wurde die INFβ-1b-Behandlung zeitweise unterbrochen. Die Gründe hierfür waren:

- Erhöhte AST-/ ALT-Werte (5 Pat.)
- Finanz- oder Versicherungsprobleme (3 Pat.)
- Mangelnde Kompliance (1 Pat.)
- Erhöhte Lethargie (1 Pat.)
- Temporärer Wechsel zu INFβ-1a (1 Pat.)

Aus Tabelle 18 geht hervor, wie lange die Therapieunterbrechungen andauerten:

Dauer der Unterbrechungen der INFβ-1b-Therapie insgesamt [Wochen]	
11 von 43 Pat.	Mittelwert 24,9 ± SD 23,2 (Med. 19,0, Min. 1 – Max. 70,4)
Dauer der Unterbrechungen aufgrund erhöhter AST-/ ALT-Werte [Wochen]	
5 von 43 Pat.	Mittelwert 20,5 ± SD 11,7 (Med. 21,4, Min. 2,7 – Max. 35)

Tabelle 18: Dauer der Unterbrechungen der INFβ-1b-Behandlung (n = 43)

Von den Patienten mit einer Therapieunterbrechung waren drei Patienten ≤ 10 Jahre. Bei allen drei Patienten führten erhöhte Leberenzymwerte zu der Interruption.

Eine temporäre Reduzierung der Dosis oder der Applikationsfrequenz erfuhren vier Patienten. Bei zwei Patienten folgte auf die Reduktion eine Interruption der INFβ-1b-Therapie. Die Gründe für eine Dosis- oder Frequenzreduktion waren:

- Erhöhte AST-/ ALT-Werte (1 Pat., Frequenzreduktion für ca. 5 Wochen)
- Mangelnde Kompliance (1 Pat., Frequenzreduktion für 14 Wochen)
- Unwohlsein, Kopfschmerzen, Fatigue (1 Pat., Dosisreduktion für ca. 3 Wochen)

- Wunsch des Patienten nach injektionsfreien Wochenenden (1 Pat., anhaltende Frequenzreduktion)

Tabelle 19 fasst die Anzahl der Reduktionen und Interruptionen der INFβ-1b-Behandlung insgesamt und nach Altersgruppen aufgeschlüsselt zusammen:

	Alter zu Beginn der INFβ-1b-Therapie		Insgesamt n = 43
	≤ 10 Jahre, n = 8	> 10 Jahre, n = 35	
Unterbrechungen der INFβ-1b-Therapie			
	3 (37,5 %)	8 (22,9 %)	11 (25,6 %)
Reduktionen während INFβ-1b-Therapie			
Dosisreduktion	-	1 (2,9 %)	1 (2,3 %)
Frequenzreduktion	1 (12,5 %)	2 (5,7 %)	3 (7,0 %)

Tabelle 19: Interruptionen und Reduktionen während INFβ-1b-Behandlung (n = 43)

4.7 Sicherheit und Verträglichkeit von INFβ-1b

Die Analyse der SAEs und AEs bildete den Kernpunkt der Datenuntersuchung. Ihre Ergebnisse werden hier daher ausführlich dargestellt. Tabelle 20 gibt einen Gesamtüberblick zu den dokumentierten AEs und SAEs, die unter oder nach der INFβ-1b-Behandlung dokumentiert wurden:

	Alter zu Beginn der INFβ-1b-Therapie		Insgesamt n = 43
	≤ 10 Jahre, n = 8	> 10 Jahre, n = 35	
Mind. 1 SAE	- (0 %)	- (0 %)	- (0 %)
Mind. 1 AE berichtet	7/ 8 (87,5 %)	22/ 35 (62,9 %)	29/ 43 (67,4 %)
Mind. 1 AE von schwerer Intensität	1/ 8 (12,5 %)	2/ 35 (5,7 %)	3/ 43 (7,0 %)
Mind. 1 AE „in Beziehung zu INFβ-1b stehend“ ⁴ⁱ	4/ 8 (50,0 %)	18/ 35 (51,4 %)	22/ 43 (51,2 %)

Tabelle 20: Gesamtüberblick SAEs und AEs (n = 43)

4.7.1 Serious Adverse Events (SAEs)

Sowohl für die Zeit unter INFβ-1b als auch für den Beobachtungszeitraum danach wurde kein Serious Adverse Event (SAE) dokumentiert.

Im Verlauf der Projektarbeit wurde durch Dritte bekannt, dass die Patientin mit dissoziiertem Hirnstammastrozytom als abschließender Diagnose (↑ Kap. 4.2) später aufgrund des Hirntumors verstorben ist. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Patientin nicht mehr in dem hier teilnehmenden Zentrum behandelt bzw. beobachtet. Die ca. 1,5 Monate andauernde INFβ-1b-Behandlung wurde unmittelbar abgebrochen, als eine Hirnbiopsie das Astrozytom aufdeckte. Das Todesereignis wurde vor diesem Hintergrund nicht als SAE bewertet.

4.7.2 Adverse Events (AEs)

4.7.2.1 Arten und Häufigkeit

Es wurden keine neuen oder unerwarteten AEs dokumentiert. Etwa zwei Drittel der Patienten (67,4 %) erlitten mindestens ein AE. Die am häufigsten aufgetretenen AEs waren:

- grippeähnliche Symptome (34,9 %)
- Leberenzymabweichungen (25,6 %)
- Reaktionen an der Injektionsstelle (20,9 %)

In der Altersstratifizierung stellte sich ein deutlicher Unterschied dar: Die Patienten, die zu Beginn der INFβ-1b-Therapie ≤ 10 Jahre alt waren, waren mit 87,5 % signifikant häufiger von erhöhten Leberenzymwerten betroffen als diejenigen, die zu Therapiebeginn > 10 Jahre alt waren (11,4 %). Damit waren diese auch insgesamt häufiger von AEs betroffen (87,5 % vs.ⁱⁱ 62,9 %). Tabelle 21 führt die erfassten AEs ihrer Häufigkeit nach geordnet auf und zeigt die Verteilung der AEs zwischen den beiden Altersgruppenⁱⁱⁱ:

	≤ 10 Jahre (n = 8)	> 10 Jahre (n = 35)	Insgesamt (n = 43)
mindestens 1 AE berichtet	7/ 8 (87,5 %)	22/ 35 (62,9 %)	29/ 43 (67,4 %)
Grippeähnliche Symptome	2/ 8 (25,0 %)	13/ 35 (37,1 %)	15/ 43 (34,9 %)

ⁱ „In Beziehung stehend“ fasst die AEs zusammen, deren Beziehung zur INFβ-1b-Therapie als „möglich“, „wahrscheinlich“ oder „sicher“ eingeschätzt wurde.

ⁱⁱ vs. = versus, gegenübergestellt

ⁱⁱⁱ Die AEs, die Laborwertabweichungen beschreiben (erhöhte Leberenzymwerte und Leukopenien), sind in der Tabelle mit aufgeführt, finden jedoch ihre detaillierte Erläuterung im Kap. 4.7.3.

Erhöhte Leberenzymwerte	7/ 8 (87,5 %)	4/ 35 (11,4 %)	11/ 43 (25,6 %)
Reaktionen an der Injektionsstelle	2/ 8 (25,0 %)	7/ 35 (20,0 %)	9/ 43 (20,9 %)
Leukopenie	0/ 8 (0,0 %)	2/ 35 (5,7 %)	2/ 43 (4,7 %)
Asthenie	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
Somnolenz	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
Kopfschmerzen	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
Hautulkus	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
Metrorrhagie (n=27 ⁱ)	0/ 5 (0,0 %)	1/ 22 (4,5 %)	1/ 27 (3,7 %)

Tabelle 21: AE-Spezifizierung, stratifiziert nach Alter zu Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 43)

Zu dem AE des Hautulkus ist zu bemerken, dass das AE bei der Patientin auftrat, deren abschließende Diagnose Antiphospholipid-Syndrom lautete (↑ Kap. 4.2). Original war das AE spezifiziert als „suppurative ulcer in the left foot sole“ (= eitriges Ulkus an der linken Fußsohle). Für das Krankheitsbild des Antiphospholipid-Syndroms sind peripher auftretende Thrombosen, die in der Folge zu Hautulzera führen können, typisch.

4.7.2.2 Maximale Intensität

Bei dem überwiegenden Teil der Patienten (58,1 %) wurde die maximale Intensität der AEs als „mild“ oder „moderat“ eingeschätzt. Bei nur drei Patienten (7,0 %) wurde die maximale AE-Intensität als „schwer“ eingestuft. Alle diese drei AEs betrafen Leberenzymabweichungen, die in Kapitel 4.7.3 genauer besprochen werden. Tabelle 22 zeigt den Ausprägungsgrad für alle AEs, zusätzlich wiederum aufgeschlüsselt nach Alter der Patienten zu Behandlungsbeginnⁱⁱ:

Max. Intensität	≤ 10 Jahre, n = 8	> 10 Jahre, n = 35	Insgesamt, n = 43
Patienten mit mindestens einem berichteten AE			
mild	4/ 8 (50,0 %)	8/ 35 (22,9 %)	12/ 43 (27,9 %)
moderat	2/ 8 (25,0 %)	11/ 35 (31,4 %)	13/ 43 (30,2 %)
schwer	1/ 8 (12,5 %)	2/ 35 (5,7 %)	3/ 43 (7,0 %)
nicht verfügbar	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)

ⁱ An dieser Stelle wurden nur die weiblichen Patienten (n = 27) in die Berechnung einbezogen.

ⁱⁱ Die AEs, die Laborwertabweichungen beschreiben (erhöhte Leberenzymwerte sowie Leukopenien), sind in der Tabelle mit aufgeführt, finden jedoch ihre detaillierte Erläuterung im Kap. 4.7.3.

Grippeähnliche Symptome			
mild	2/ 8 (25,0 %)	9/ 35 (25,7 %)	11/ 43 (25,6 %)
moderat	0/ 8 (0,0 %)	4/ 35 (11,4 %)	4/ 43 (9,3 %)
Erhöhte Leberenzymwerte			
mild	4/ 8 (50,0 %)	2/ 35 (5,7 %)	6/ 43 (14,0 %)
moderat	2/ 8 (25,0 %)	0/ 35 (0,0 %)	2/ 43 (4,7 %)
schwer	1/ 8 (12,5 %)	2/ 35 (5,7 %)	3/ 43 (7,0 %)
Reaktionen an der Injektionsstelle			
mild	2/ 8 (25,0 %)	3/ 35 (8,6 %)	5/ 43 (11,6 %)
moderat	0/ 8 (0,0 %)	3/ 35 (8,6 %)	3/ 43 (7,0 %)
nicht verfügbar	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
Leukopenie			
mild	0/ 8 (0,0 %)	2/ 35 (5,7 %)	2/ 43 (4,7 %)
Asthenie			
moderat	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
Somnolenz			
moderat	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
Kopfschmerzen			
nicht verfügbar	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
Hautulkus			
moderat	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
Metrorrhagie (n = 27 ⁱ)			
moderat	0/ 5 (0,0 %)	1/ 22 (4,5 %)	1/ 27 (3,7 %)

Tabelle 22: Maximale Intensität der AEs, stratifiziert nach Alter zu Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 43)

4.7.2.3 Beziehung zu INFβ-1b

Etwa bei der Hälfte der Patienten (51,2 %) standen die AEs der Einschätzung der Experten nach in Beziehung zur INFβ-1b-Therapie. Definitionsgemäß sind damit alle AEs gemeint, die in ihrer Beziehung zu INFβ-1b als „möglich“, „wahrscheinlich“ oder „sicher“ eingestuft wurden. In Beziehung zu INFβ-1b standen zum überwiegenden Teil die AEs, die auch am häufigsten aufgetreten waren (grippeähnliche Symptome, erhöhte Leberenzymwerte, Reaktionen an der Injektionsstelle). Für 25,6 % der Patienten wurde

ⁱ An dieser Stelle wurden nur die weiblichen Patienten (n = 27) in die Berechnung einbezogen.

die Beziehung zu INFβ-1b als „sicher“ eingeschätzt. Tabelle 23 zeigt für alle AEs auf, wie deren Relation zu INFβ-1b von den Experten beurteilt wurdeⁱ:

Max. Beziehung zu INFβ-1b	≤ 10 Jahre n = 8	> 10 Jahre n = 35	Insgesamt n= 43
Patienten mit mindestens einem berichteten AE			
keine	1/ 8 (12,5 %)	1/ 35 (2,9 %)	2/ 43 (4,7 %)
unwahrscheinlich	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
möglich	0/ 8 (0,0 %)	3/ 35 (8,6 %)	3/ 43 (7,0 %)
wahrscheinlich	2/ 8 (25,0 %)	6/ 35 (17,1 %)	8/ 43 (18,6 %)
sicher	2/ 8 (25,0 %)	9/ 35 (25,7 %)	11/ 43 (25,6 %)
nicht verfügbar	2/ 8 (25,0 %)	2/ 35 (5,7 %)	4/ 43 (9,3 %)
• Grippeähnliche Symptome			
möglich	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
wahrscheinlich	0/ 8 (0,0 %)	5/ 35 (14,3 %)	5/ 43 (11,6 %)
sicher	2/ 8 (25,0 %)	6/ 35 (17,1 %)	8/ 43 (18,6 %)
nicht verfügbar	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
• Erhöhte Leberenzymwerte			
keine	1/ 8 (12,5 %)	0/ 35 (0,0 %)	1/ 43 (2,3 %)
wahrscheinlich	3/ 8 (37,5 %)	3/ 35 (8,6 %)	6/ 43 (14,0 %)
sicher	1/ 8 (12,5 %)	1/ 35 (2,9 %)	2/ 43 (4,7 %)
nicht verfügbar	2/ 8 (25,0 %)	0/ 35 (0,0 %)	2/ 43 (4,7 %)
• Reaktionen an der Injektionsstelle			
wahrscheinlich	0/ 8 (0,0 %)	2/ 35 (5,7 %)	2/ 43 (4,7 %)
sicher	2/ 8 (25,0 %)	3/ 35 (8,6 %)	5/ 43 (11,6 %)
nicht verfügbar	0/ 8 (0,0 %)	2/ 35 (5,7 %)	2/ 43 (4,7 %)
• Leukopenie			
möglich	0/ 8 (0,0 %)	2/ 35 (5,7 %)	2/ 43 (4,7 %)
• Asthenie			
möglich	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
• Somnolenz			
unwahrscheinlich	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
• Kopfschmerzen			

ⁱ Die AEs, die Laborwertabweichungen beschreiben (erhöhte Leberenzymwerte sowie Leukopenien), sind in der Tabelle mit aufgeführt, finden jedoch ihre detaillierte Erläuterung im Kap. 4.7.3.

nicht verfügbar	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
• Hautulkus			
keine	0/ 8 (0,0 %)	1/ 35 (2,9 %)	1/ 43 (2,3 %)
• Metrorrhagie (n = 27 ⁱ)			
möglich	0/ 5 (0,0 %)	1/ 22 (4,5 %)	1/ 27 (3,7 %)

Tabelle 23: Beziehung der AEs zu INFβ-1b, stratifiziert nach Alter zu Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 43)

Dass die Beziehung des Hautulkus zu INFβ-1b von der Investigatorin verneint wurde, spiegelt in diesem Fall bestätigend den wahrscheinlicheren Bezug des AEs zur abschließenden Diagnose Antiphospholipid-Syndrom wider. Als ebenfalls nicht in Beziehung zu INFβ-1b stehendes AE ist das AE Somnolenz einzuordnen, das in seiner Beziehung zu INFβ-1b als „unwahrscheinlich“ eingeschätzt wurde. Dass schließlich sowohl bei der Bewertung der maximalen Intensität als auch bei der Beurteilung der AEs in ihrer Beziehung zu INFβ-1b einige Einschätzungen nicht verfügbar waren, zeigt die Limitierungen unseres retrospektiven Studiendesigns auf.

4.7.3 Adverse Events, die Laborparameter betreffen

Die Analyse wurde in diesem Teil fokussiert auf die Laborparameter, die unter INFβ-1b einem hohen Risiko unterliegen, von ihrem Normwertbereich abzuweichen (Leuko-, Lympho-, Thrombozyten, AST/ GOT, ALT/ GPT, γ-GT). Als klinisch bedeutsamste Parameter wurden von den Experten insbesondere die Leberenzyme AST und ALT sowie die Leukozyten eingeschätzt. Aufgrund besonderer Anstrengungen lagen die Werte dieser Parameter in hoher Vollständigkeit vor und erlaubten daher eine differenzierte Analyse.

4.7.3.1 AST und ALT

Leberenzymwerte aus den ersten sechs Monaten nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung konnten für 38 von 43 Patienten zusammengetragen werden. In der Patientengruppe der zu Beginn der INFβ-1b-Therapie ≤ 10jährigen wurden Daten für alle acht Patienten bereitgestellt. Wie im vorangegangenen Kapitel bereits berichtet war diese Patientengruppe die signifikant häufiger von AST- und ALT-Abweichungen

ⁱ An dieser Stelle wurden nur die weiblichen Patienten (n = 27) in die Berechnung einbezogen.

betroffene (↑ Kap. 4.7.2.1). Von den 35 Patienten, die zu Therapiebeginn > 10 Jahre alt waren, konnten zu 30 Patienten Daten bereitgestellt werden.

In der Auswertung wurden die Leberenzymabweichungen differenziert nach < 2fachen und \geq 2fachen Abweichungen vom oberen Normalwert (upper limit of normal, ULN). Als AE gewertet wurden alle Abweichungen vom ULN. Abweichungen jedoch, die über dem 2fachen des ULN lagen, wurden als klinisch relevante Abweichungen eingestuft. Wie häufig Leberenzymabweichungen insgesamt zu verzeichnen waren, stellt Tabelle 24 dar, differenziert nach < 2fachen und \geq 2fachen Abweichungen vom ULN und danach, ob beide Leberenzyme abgewichen waren oder nur eines von beiden:

	\leq 10 Jahre (n = 8)	> 10 Jahre (n = 30 ⁱ)	Insgesamt (n = 38 ⁱⁱ)
> 1 und < 2fache Abweichungen vom ULN innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn der INFβ-1b-Therapie			
AST und ALT	1/ 8 (12,5 %)	1/ 30 (3,3 %)	2/ 38 (5,3 %)
AST oder ALT	1/ 8 (12,5 %)	0/ 30 (0,0 %)	1/ 38 (2,6 %)
\geq 2fache Abweichungen vom ULN innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn der INFβ-1b-Therapie			
AST und ALT	5/ 8 (62,5 %)	1/ 30 (3,3 %)	6/ 38 (15,8 %)
AST oder ALT	0/ 8 (0,0 %)	2/ 30 (6,7 %)	2/ 38 (5,3 %)
Summe	7/ 8 (87,5 %)	4/ 30 (13,3 %)	11/ 38 (29,0 %)

Tabelle 24: Leberenzymabweichungen, stratifiziert nach Alter zu Beginn der INF β -1b-Therapie (n = 38)

Sowohl bei den geringfügigen als auch bei den mehr als 2fach vom ULN abweichenden Werten und damit auch bei der Gesamtsumme war die Altersgruppe der bei Beginn der INF β -1b-Therapie \leq 10jährigen deutlich stärker von Leberenzymabweichungen betroffen als die > 10jährigen Patienten (25,0 % vs. 3,3 %, 62,5 % vs. 10,0 %, 87,5 % vs. 13,3 % respektive).

Zu einer zu Therapiebeginn < 10jährigen Patientin mit einer \geq 2fachen Abweichung von AST und ALT ist festzustellen, dass die erhöhten Leberenzyme bei dieser Patientin nicht in Beziehung zur INF β -1b-Behandlung standen (↑ Kap. 4.7.2.3). Bei der Blutentnahme unmittelbar vor der ersten INF β -1b-Applikation wurden stark erhöhte

ⁱ Da für 5 Patienten aus der Gruppe der bei Beginn der INF β -1b-Therapie > 10jährigen keine Leberenzymwerte verfügbar waren, minimiert sich die originale Patientenzahl dieser Patientengruppe von n = 35 hier auf n = 30.

ⁱⁱ Aufgrund der 5 Patienten, für die keine Leberenzymwerte bereitgestellt werden konnten, minimiert sich entsprechend die Gesamtpatientenzahl von n = 43 auf n = 38.

Leberwerte gemessen, weshalb die Patientin außer der ersten INFβ-1b-Injektion (1 x 125 mcg = 4 M.I.U.) keine weiteren INFβ-1b-Injektionen erhielt. Nachfolgende Untersuchungen (u.a. Leberbiopsie) führten zur Diagnose einer Autoimmunhepatitis. Nachdem diese ausreichend behandelt worden war, wurde ca. ein halbes Jahr später erneut mit INFβ-1b-Applikationen begonnen. Die Leberenzyme stiegen dabei leicht an, überstiegen jedoch nicht das 2fache des ULN.

Eine weitere, zu Beginn der INFβ-1b-Behandlung ≤ 10jährige Patientin erhielt parallel zu INFβ-1b Azathioprin. Als erhöhte Leberenzymwerte gemessen wurden, wurde zunächst Azathioprin abgesetzt und INFβ-1b in der Applikationsfrequenz reduziert. Wegen weiter ansteigender Werte wurden im zweiten Schritt die INFβ-1b-Injektionen unterbrochen. Die Leberenzyme blieben im Normalbereich, als INFβ-1b nach einer dreiwöchigen Pause wieder angesetzt und schrittweise auftitriert wurde.

Die Abbildungen 2 bis 5 veranschaulichen grafisch die einzelnen Enzymverläufe aller der Patienten, die von Leberenzymabweichungen betroffen waren:

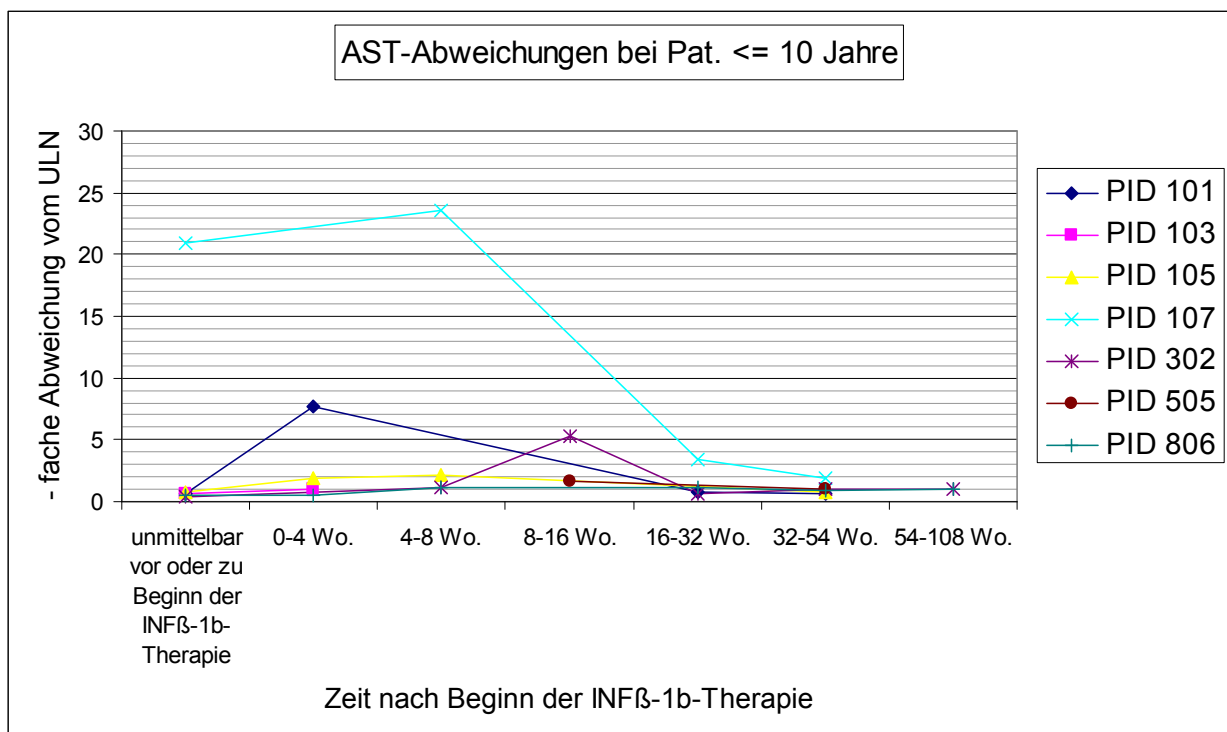


Abbildung 2: abweichende AST-Enzymverläufe bei 7 von 8 Patienten ≤ 10 Jahre zu Beginn der INFβ-1b-Therapieⁱ (restliche Verläufe ohne Abweichungen vom Normalbereich)

ⁱ PID 107 = Patientin mit Autoimmunhepatitis, PID 302 = Patientin mit Azathioprin als Parallelmedikation

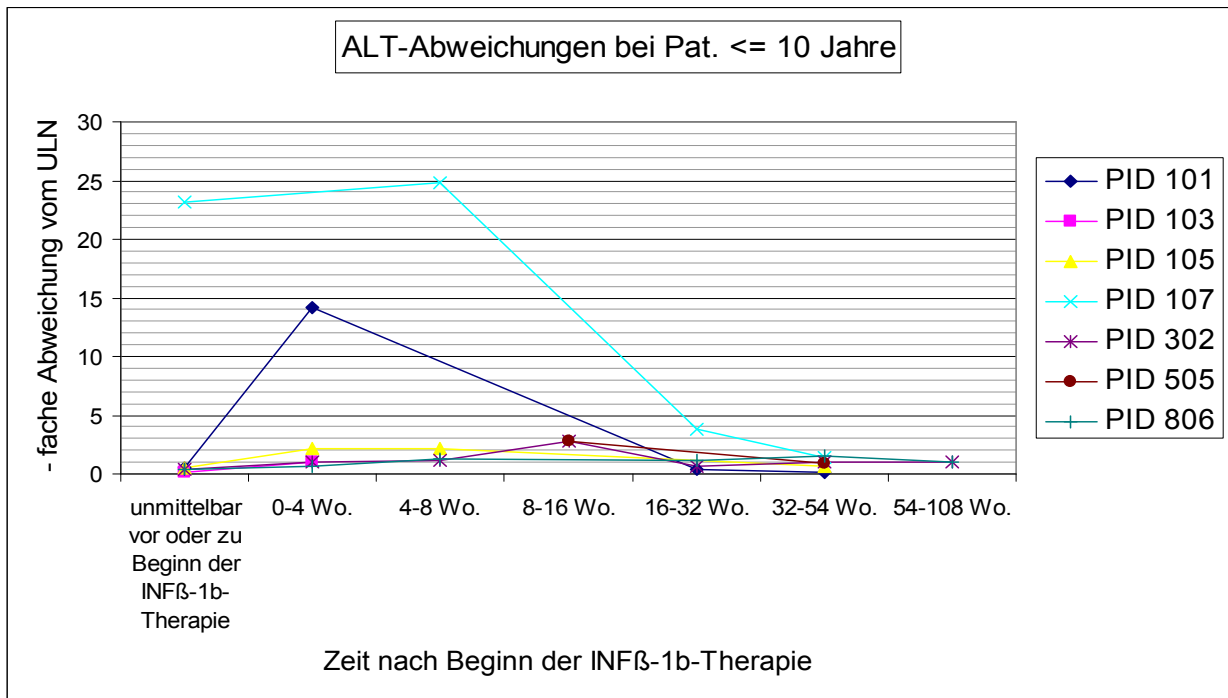


Abbildung 3: abweichende ALT-Enzymverläufe bei 7 von 8 Patienten ≤ 10 Jahre zu Beginn der INFβ-1b-Therapieⁱ (restliche Verläufe ohne Abweichungen vom Normalbereich)

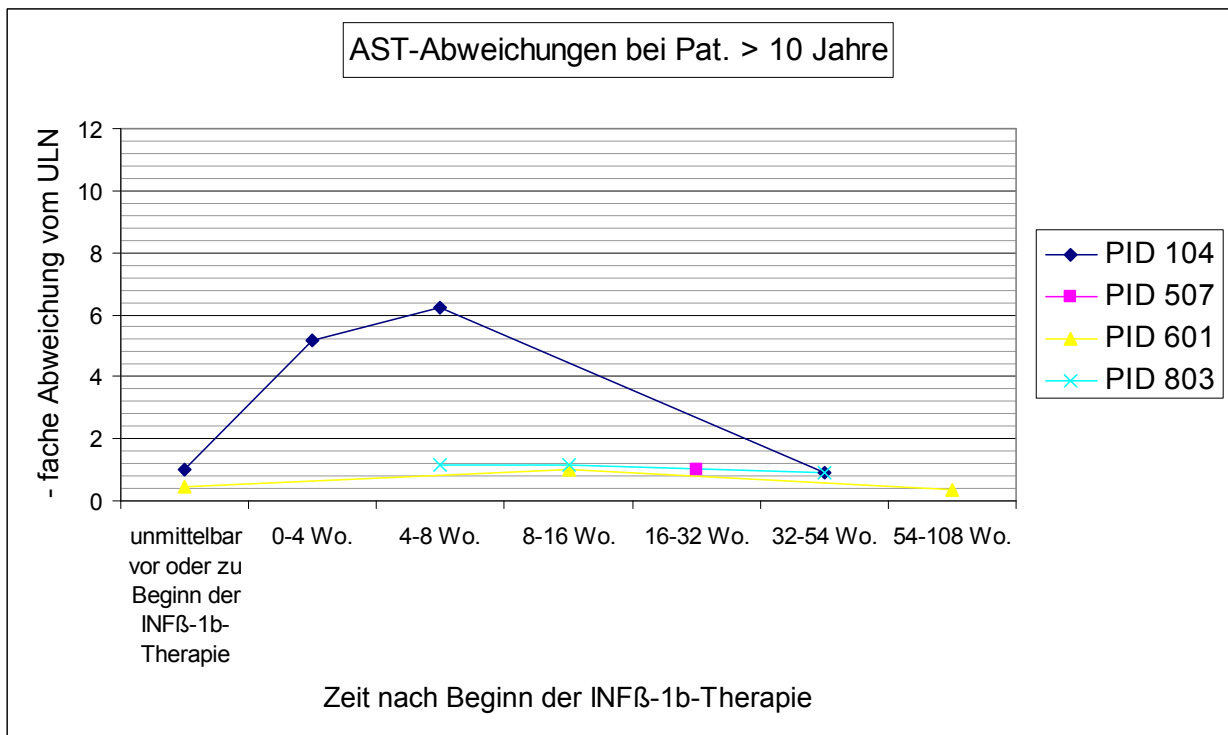


Abbildung 4: abweichende AST-Enzymverläufe bei 4 von 30 Patienten > 10 Jahre zu Beginn der INFβ-1b-Therapie (restliche Verläufe ohne Abweichungen vom Normalbereich)

ⁱ PID 107 = Patientin mit Autoimmunhepatitis, PID 302 = Patientin mit Azathioprin als Parallelmedikation

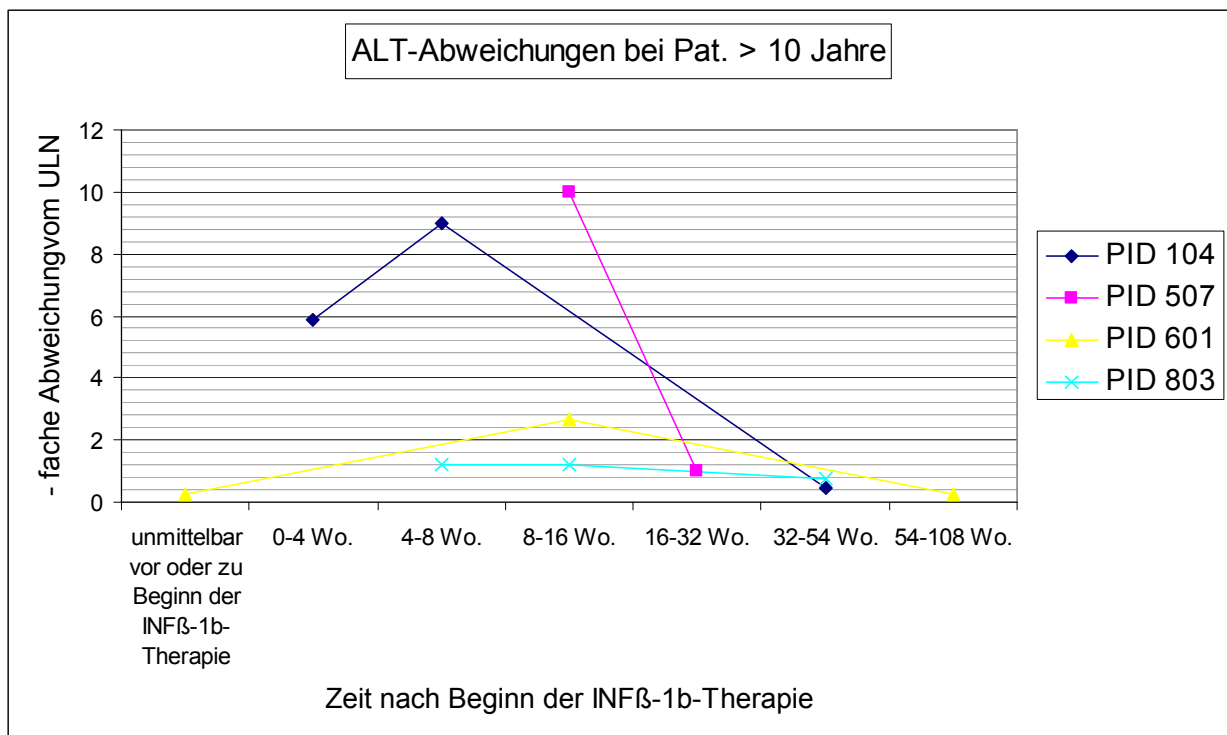


Abbildung 5: abweichende ALT-Enzymverläufe bei 4 von 30 Patienten > 10 Jahre zu Beginn der INFβ-1b-Therapie (restliche Verläufe ohne Abweichungen vom Normalbereich)

Aus den Diagrammen ist ersichtlich, dass das Abweichungsspektrum von minimalen ULN-Überschreitungen bis hin zu einer maximalen, fast 25fachen ALT-Abweichung vom ULN reichte. Diese allerdings betraf die Patientin mit Autoimmunhepatitis und lag bereits am Tag der ersten INFβ-1b-Injektion vor. Als höchste Abweichungen unter INFβ-1b sind somit die 14- und die 10fache ALT-Abweichung vom ULN (PID 101 und 507) zu betrachten.

Dass ein Abweichen der Leberenzyme wahrscheinlicher war, wenn die INFβ-1b – Therapie mit der vollen Dosis von 250 mcg (8 M.I.U) initiiert worden ist, konnte durch die Datenanalyse nicht bestätigt werden. Dabei gab es allerdings in der Gruppe der zu Therapiebeginn < 10jährigen keinen Patienten, der die Therapie vergleichsweise mit der vollen Dosis begonnen hat. Alle 7 der 8 zu Therapiebeginn ≤ 10jährigen Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten begannen die INFβ-1b-Therapie mit einem Viertel (62,5 mcg, 2 M.I.U.) oder der Hälfte (125 mcg, 4 M.I.U.) der vollen Dosis. Von den 4 der 30 zu Therapiebeginn > 10 jährigen Patienten mit Leberenzymabweichungen begann nur ein Patient die Therapie direkt mit der vollen Dosis. Festzustellen war außerdem, dass die Leberenzymabweichungen bei nahezu allen Patienten noch unter der jeweils verminderten Dosis zu verzeichnen waren.

Leberenzymabweichungen waren der häufigste Grund für eine Unterbrechung oder Reduktion der INFβ-1b-Behandlung (↑ Kap. 4.6.4). Alle fünf Patienten, die aufgrund dessen eine Interruption bzw. Reduktion erfuhren, wiesen Leberenzymabweichungen auf, die über dem 2fachen des ULN lagen und die damit als klinisch relevant eingestuft wurden. Abweichungen über dem 2fachen des ULN wurden insgesamt bei acht Patienten festgestellt. Die INFβ-1b-Behandlung wurde bei den Patienten mit > 2fachen Leberenzymabweichungen somit in 62,5 % der Fälle unterbrochen.

Im Fazit ist festzustellen, dass bei allen Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten die AST- und ALT- Werte innerhalb eines überschaubaren Zeitraumes, jedoch spätestens im Zeitintervall von 32 – 54 Wochen, wieder zurückkehrten in den Normalbereich bzw. unter das 2fache des ULN. Außerdem führte bei den Patienten, die die INFβ-1b-Therapie aufgrund von erhöhten Leberwerten unterbrochen hatten, ein erneuter Beginn der INFβ-1b-Therapie zu keinen erneuten nennenswerten Abweichungen.

4.7.3.2 Leukozyten

Im Vergleich zu den AST-ALT-Werten lagen die Leukozyten-Werte weniger vollständig vor und waren daher schwieriger zu interpretieren. Von 43 Patienten konnten für nur 27 Patienten Werte bereitgestellt werden. Für zwei dieser Patienten (7,4 %), beide Patienten waren zu Beginn der INFβ-1b-Therapie > 10 Jahre alt, wurde eine Leukopenie als AE dokumentiert. In beiden Fällen war die Abweichung vom LLN (= lower limit of normal, unterer Grenzwert des Normbereiches) nur sehr gering (4,4 bzw. $3,7 \times 10^9/l$), weshalb die Intensität dieser AEs auch als „mild“ eingeschätzt wurde (↑ Kap. 4.7.2.2).

4.8 Fortführung oder Ende der INFβ-1b-Behandlung

Mehr als die Hälfte aller Patienten (58,1 %) hatten bei der letzten Arztvisite vor dem oder am 31. August 2004 (letztes Einschlussdatum) die INFβ-1b-Behandlung beendet. Einen Überblick über den Stand der INFβ-1b-Behandlung zum Ende der Datenanalyse gibt Abbildung 6:

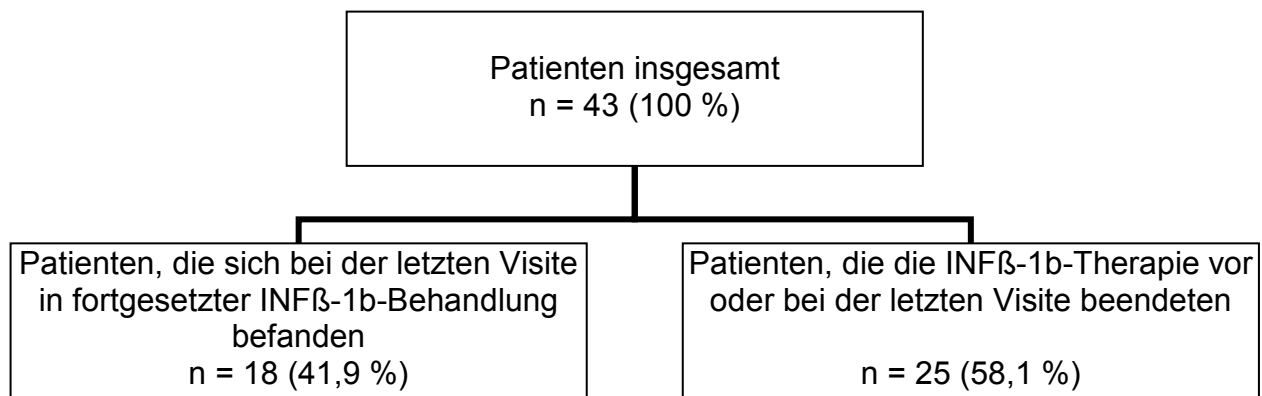


Abbildung 6: INFβ-1b-Therapie zur letzten Visite vor dem oder am 31. Aug. 2004 (n = 43)

Tabelle 25 zeigt, wie lange die Patienten unter fortgesetzter INFβ-1b-Behandlung mit INFβ-1b behandelt wurden im Vergleich zu denen, die die Behandlung beendeten. Die Mittelwerte differieren um ca. neun Monate, die gegenüber Ausreißern resistenteren Mediane jedoch liegen nah beieinander. Die Tabelle zeigt für die Patienten mit beendeter INFβ-1b-Therapie außerdem die Dauer der Nachbeobachtung:

Patienten, die die INFβ-1b-Therapie fortsetzten: n = 18	
• Zeit unter INFβ-1b-Therapie (inkl. Interruptionen) [Monate]	
	Mittelwert 34,8 ± SD 25,3 (Med. 23,8, Min. 8,7 – Max. 93,4)
Patienten, die die INFβ-1b-Therapie beendeten: n = 25	
• Zeit unter INFβ-1b-Therapie (inkl. Interruptionen) [Monate]	
	Mittelwert 25,6 ± SD 20,8 (Med. 22,8, Min. 1,4 – Max. 76)
• Beobachtungszeit nach Ende der INFβ-1b-Therapie [Monate]	
	Mittelwert 24,4 ± SD 25,0 (Med. 15,0, Min. 0 – Max. 89,1)

Tabelle 25: Behandlungsdauern und Nachbeobachtungsdauer für Patienten, die die INFβ-1b-Therapie beendeten oder fortsetzten, im Vergleich (n = 18 und n = 25)

Die Aufschlüsselung der Patienten nach Altersgruppen ließ erkennen, dass vorwiegend die Patienten aus der Gruppe der zu Therapiebeginn > 10jährigen die INFβ-1b-Behandlung beendet hatten. Von den Patienten der zu Therapiebeginn ≤ 10jährigen hingegen stand der überwiegende Anteil in fortgesetzter INFβ-1b-Behandlung (Tabelle 26):

	INFβ-1b-Therapie fortgesetzt	INFβ-1b-Therapie beendet
Patienten ≤ 10 Jahre zu Beginn der INFβ-1b-Therapie: n = 8 (100 %)		
	5/ 8 (62,5 %)	3/ 8 (37,5 %)

Patienten > 10 Jahre zu Beginn der INFβ-1b-Therapie: n = 35 (100 %)	
13/ 35 (37,1 %)	22/ 35 (62,9 %)

Tabelle 26: Fortführung oder Ende der INFβ-1b-Behandlung, stratifiziert nach Alter zu Beginn der INFβ-1b-Therapie (n = 43)

Obwohl die zu Therapiebeginn \leq 10jährigen Patienten häufiger von AEs betroffen waren, waren es dennoch die Patienten, die seltener die INFβ-1b-Behandlung abbrachen.

4.8.1 Gründe für das Ende der INFβ-1b-Behandlung

In nur einem Fall führte ein AE zum Abbruch der INFβ-1b-Behandlung. Bei dieser zu Therapiebeginn 12jährigen Patientin wurde die Therapie aufgrund von Schmerzen an der Injektionsstelle nach fünf Monaten abgebrochen. Indes wurde die INFβ-1b-Behandlung mit je fünf Patienten am häufigsten beendet aufgrund eines weiteren Voranschreitens der MS-Erkrankung oder weil der betreffende Patient aus den Augen verloren wurde, z.B. wenn dieser zur Weiterbehandlung in eine Klinik für erwachsene MS-Patienten wechselte oder aber umgezogen war. Auch wenn in letzterem Fall, insbesondere, wenn der Patient zur Weiterbehandlung in eine Klinik für Erwachsene wechselte, die INFβ-1b-Behandlung möglicherweise fortgesetzt wurde, musste dies im Rahmen unserer Studie dennoch als Ende der INFβ-1b-Therapie bewertet werden, da uns über die Folgezeit keine weiteren Daten zur Verfügung standen. Tabelle 27 fasst in einer Übersicht zusammen, welche Gründe wie häufig zur Beendigung der INFβ-1b-Behandlung führten, und differenziert überdies nach Altersgruppenzugehörigkeit:

Grund für Beendigung der INFβ-1b-Therapie	Pat. \leq 10 J.	Pat. > 10 J.	Pat. gesamt
Voranschreiten der MS-Erkrankung	-	5	5 (20 %)
Patient wurde aus den Augen verloren	-	5	5 (20 %)
Finanz- oder Versicherungsprobleme	-	4	4 (16 %)
Nicht ausreichende Compliance	1	3	4 (16 %)
Nicht-Bestätigung der Diagnose MS	2	1	3 (12 %)
Grund für den Abbruch ist unbekannt	-	3	3 (12 %)
AE „Schmerzen an der Injektionsstelle“	-	1	1 (4 %)
Patienten gesamt	3	22	25 (100 %)

Tabelle 27: Gründe für die Beendigung der INFβ-1b-Therapie (n = 25)

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass von den vier Patienten mit nicht bestätigter MS-Diagnose (↑ Kap. 4.2) bei dreien die INFβ-1b-Behandlung beendet wurde. Bei dem vierten Patienten mit der Diagnose einer rekurrenten ADEM wurde die INFβ-1b-Therapie trotz der zu MS differenten Diagnose fortgesetzt.

4.9 Andere immunmodulatorische und -suppressiv Medikamente

Hinsichtlich anderer immunmodulatorisch oder –suppressiv wirksamer Substanzen, die die Patienten über INFβ-1b hinaus erhielten, bestanden keine Einschränkungen. Um dazu jedoch ein genaueres Bild zu erhalten, wurden alle Angaben zu über INFβ-1b hinaus eingesetzten immunmodulatorischen und –suppressiven Medikamenten analysiert. Tabelle 28 gibt über diese Informationen eine Übersicht. Ein Teil der Patienten erhielt mehrere Medikamente in paralleler oder sukzessiver Anwendung. In der Tabelle ist in diesem Fall der betreffende Patient für jedes Medikament einzeln gezählt. Dadurch erklären sich die Differenzen, die zwischen Gesamtpatientenzahl und Summe der Patientenzahlen pro Medikament spaltenweise entstehen:

Anzahl Pat., die andere immunmodulatorische od. –suppressiv Medikamente erhielten			
vor der INFβ-1b-Therapie n _{gesamt} = 8	parallel zur INFβ-1b-Therapie n _{gesamt} = 7	während einer INFβ-1b-Interruption n _{gesamt} = 2	nach Ende der INFβ-1b-Therapie n _{gesamt} = 12 ⁱ
• Interferon beta-1a (i.m.)			
3	-	-	3
• Interferon beta-1a (s.c.)			
3 ⁱⁱ	-	1	2
• Glatirameracetat			
3 ⁱⁱⁱ	-	1	3
• Intravenöse Immunglobuline (IVIg)			
2 ^{iv}	3 ^v	-	2
• Azathioprin			
1	3 ^{vi}	-	3 ⁱ

ⁱ Von den verbleibenden 13 Patienten, die ebenfalls die INFβ-1b-Therapie beendeten, konnten keine Informationen zur weiterführenden, medikamentösen Therapie gewonnen werden.

ⁱⁱ Bei zwei Patienten sukzessiv zu INFβ-1a i.m. angewendet.

ⁱⁱⁱ Bei einem Patienten sukzessiv zu INFβ-1a i.m. angewendet.

^{iv} Bei einem Patienten parallel eingesetzt zu INFβ-1a i.m., danach parallel zu INFβ-1a s.c.

^v Bei einer Patientin zuerst IVIg, dann Mitoxantron, dann Cyclophosphamid parallel zu INFβ-1b angewendet.

^{vi} Bei einer Patientin zuerst Azathioprin, dann Mitoxantron parallel zu INFβ-1b angewendet.

• Mitoxantron			
-	3	-	2
• Cyclophosphamid			
-	1	-	1 ⁱⁱ
• Rituximab			
-	-	-	1
• Plasmapherese			
-	-	-	2 ⁱⁱⁱ

Tabelle 28: Über INF β -1b hinaus verabreichte immunmodulatorische und –suppressive Medikamente (n = 43)

Dass bei den Patienten der Paralleleinsatz von zusätzlichen, ebenfalls auf das Immunsystem einwirkenden Medikamenten als Reflexion eines aktiv fortschreitenden Krankheitsverlaufs bzw. einer erhöhten Krankheitsaktivität verstanden werden kann, zeigt beispielhaft der Fall einer Patientin, bei der es zum Einsatz von drei weiteren Medikamenten parallel zur INF β -1b-Therapie kam. Diese Patientin erlitt nach Erstmanifestation innerhalb von sieben Jahren insgesamt 17 neue Schübe.

Abschließend sei bemerkt, dass Kortikosteroide (z.B. Methylprednisolon) als Akuttherapie im Schub jederzeit nach Bedarf und unabhängig von der INF β -1b-Therapie eingesetzt wurden. Diese Daten jedoch wurden keiner genaueren Auswertung unterzogen, da Steroide bewährter und empfohlener Standard der Therapie im akuten Schub auch während einer immunmodulatorischen Basistherapie sind.

4.10 Ende der Beobachtung

Da die Nachbeobachtungszeit für das gesamte Patientenkollektiv durchschnittlich nur 4,6 Monate betrug (\uparrow Kap. 4.6.2), wurde dieser Zeitraum keiner separaten Analyse unterzogen. Die Nachbeobachtungszeit betraf außerdem nur die Patienten, die die INF β -1b-Behandlung beendet hatten und danach noch weiter unter Beobachtung standen. Für die Patienten hingegen, die zur letzten Visite unter fortgeführter INF β -1b-Therapie standen wie auch für die Patienten, die aus den Augen verloren wurden und für die aufgrund fehlender Daten über eine weitere Behandlung und deren Verlauf in der

ⁱ Bei einer Patientin sukzessiv zu INF β -1a i.m. angewendet.

ⁱⁱ Bei einer Patientin parallel zu Glatirameracetat angewendet.

ⁱⁱⁱ Bei einem Patienten sukzessiv zu Mitoxantron angewendet. Bei einem weiteren Patienten parallel zu INF β -1a i.m., IVIg, Mitoxantron und Rituximab angewendet.

Folgezeit mit dem letzten Visitendatum innerhalb unsere Studie ein Ende der INFβ-1b-Behandlung angenommen werden musste, war die INFβ-1b-Behandlungszeit der Beobachtungszeit äquivalent. Der letzte EDSS-Wert und die Anzahl neu aufgetretener Schübe nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung wurden daher insgesamt ausgewertet bezogen auf das Ende der Beobachtung nach INFβ-1b-Behandlungbeginn. Da EDSS-Werte und jährliche Schubraten krankheitsspezifische Parameter der MS sind, wurden diese Daten wiederum nur für die Patientengruppe mit bestätigter MS-Diagnose (n = 39) analysiert.

4.10.1 Letzter EDSS-Wert nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung

Der letzte EDSS-Wert, der innerhalb von sechs Monaten vor Behandlungs- bzw. Beobachtungsende und außerhalb eines akuten Schubes gemessen wurde, lag für 37 von 39 Patienten im Mittel bei 2,0 (Tabelle 29). Für zwei Patienten konnte dabei kein EDSS-Wert außerhalb eines Schubes bereitgestellt werden.

Letzter vor INFβ-1b-Behandlungs- bzw. Beobachtungsende und außerhalb eines Schubes gemessener EDSS-Wert	
n = 37	Mittelwert 1,97 ± SD 1,48 (Med. 2,0, Min. 0,0 – Max. 6,5)

Tabelle 29: letzter EDSS-Wert nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 39)

4.10.2 Schübe und jährliche Schubrate nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung

Wie viele neue Schübe die Patienten nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung bis zum Ende der Behandlung bzw. der Beobachtung unabhängig von der Länge des Behandlungs- bzw. Beobachtungszeitraumes erfuhren, geht zusammengefasst aus Tabelle 30 hervor:

Schubanzahl	0	1	2	3	4	6	7	12	gesamt
Pat.anzahl	11	9	8	4	4	1	1	1	39
Prozent	28,2%	23,1%	20,5%	10,3%	10,3%	2,6%	2,6%	2,6%	100%

Tabelle 30: Neu aufgetretene Schübe nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 39)

Die Schubrate pro Jahr wurde differenziert betrachtet für die Patienten, die ≥ 12 Monate mit INFβ-1b behandelt wurden, und für die Patienten, die nach INFβ-1b-Behandlungsbeginn ≥ 12 Monate beobachtet wurden. Die Schubrate für letztere

schloss somit auch die Patienten ein, die zwar ≥ 12 Monate beobachtet, jedoch < 12 Monate mit INF β -1b behandelt worden waren (Tabelle 31):

Anzahl Pat.	Jährliche Schubrate [neue Schübe pro Jahr]
• Patienten, die ≥ 12 Monate mit INF β -1b behandelt wurden	
n = 33	Mittelwert 0,8 \pm SD 0,8 (Median 0.6, Min. 0,0 - Max 2,5)
• Patienten, die ≥ 12 Monate nach Beginn der INF β -1b-Behandlung beobachtet wurden	
n = 37	Mittelwert 0,9 \pm SD 0,9 (Median 0.7, Min. 0,0 - Max 4,5)

Tabelle 31: Jährliche Schubraten nach Beginn der INF β -1b-Behandlung (n = 39)

Insgesamt 6 von 39 Patienten wurden < 12 Monate mit INF β -1b behandelt und z.T. < 12 Monate beobachtet. Für diese Patienten lag die jährliche Schubrate im Mittel bei 0,68 Schüben pro Jahr, was dafür spricht, dass diese Patienten die INF β -1b-Behandlung nicht frühzeitig abbrechen aufgrund einer hohen Schubrate. Die Gründe für die kurze INF β -1b-Behandlungs- bzw. Beobachtungszeit waren folgende:

- Bei drei Patienten führten Versicherungs- und Finanzprobleme zum Abbruch der INF β -1b-Behandlung.
- Zwei Patienten standen zum letzten Einschlussdatum der Analyse lediglich noch nicht länger unter INF β -1b-Therapie.
- Eine Patientin brach die INF β -1b-Behandlung aufgrund von Schmerzen an der Injektionsstelle ab.

4.11 Mögliche Effektivität von INF β -1b

Die vorliegende retrospektive Datenuntersuchung zielte in erster Linie auf die Sicherheit und Verträglichkeit von INF β -1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS oder MS-ähnlicher Symptomatik. Sichere und zu verallgemeinernde Aussagen über den möglichen Nutzen einer INF β -1b-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit MS können nur im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie gewonnen werden. Unser Studiendesign hingegen wies eine Reihe von Nachteilen auf, aufgrund derer hinsichtlich einer möglichen Effektivität von INF β -1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS nur sehr vorsichtige Aussagen unter strengstem Vorbehalt möglich waren. Die Nachteile unserer Studie waren:

- Es fehlten einheitliche Studienbedingungen und ein einheitlicher Studienablauf.
- Es fehlte eine Kontrollgruppe.

- Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe konnten keine Randomisierung und Doppelblindung vorgenommen werden. Die erhobenen Daten (z.B. EDSS-Werte) unterlagen somit einem hohen subjektiven Einfluss.
- Die Daten wurden retrospektiv erhoben, wodurch eine Lückenlosigkeit der Daten nicht gewährleistet war.
- Die Patienten erhielten über INFβ-1b hinaus andere immunmodulierende und -suppressive Medikamente, so dass eine mögliche Effektivität nicht allein auf die Wirkung von INFβ-1b zurückgeführt werden konnte.

Die folgenden Gegenüberstellungen des letzten EDSS-Wertes sowie der jährlichen Schubraten vor und nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung, für die die Daten der Patienten mit bestätigter MS-Diagnose (n = 39) als Grundlage dienten, können somit nur vor diesem Hintergrund betrachtet werden und besitzen keinesfalls sichere und zu verallgemeinernde Aussagekraft.

4.11.1 Veränderungen des EDSS-Wertes

In den Kapiteln 4.5.1 und 4.10.1 wurden die Lage- und Streuungsmaße der jeweils letzten vor und nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung außerhalb einer Schubsymptomatik gemessenen EDSS-Werte aufgeführt. Aus den Tabellen 12 und 29 geht dabei hervor, dass sowohl der mittlere EDSS-Wert von 2,66 vor Beginn der INFβ-1b-Behandlung auf 1,97 nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung als auch der EDSS-Median von 2,5 auf 2,0 sank. Kreuzte man diese Daten, so konnte für 29 Patienten, von denen beide EDSS-Werte vorlagen, eine Veränderung des Mittelwertes um – 0,79 und des Medians um – 0,5 festgestellt werden. Tabelle 32 zeigt dies in einer Übersicht:

Letzter EDSS-Wert vor vs. letztem EDSS-Wert nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung	
n = 29 ⁱ	Mittelwert - 0,79 ± SD 1,5 (Med. - 0,5, Min. – 6,0 bis Max. 1,0)
<u><i>Tabelle 32:</i></u> EDSS-Wertveränderung vor vs. nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 39)	

Für die einbezogenen Patienten betrug somit die durchschnittliche Verbesserung in den defizitären neurologischen Funktionen 0,79 Punkte auf der Kurtzke EDS-Skala.

ⁱ Bei zehn Patienten lag entweder nur ein oder kein EDSS-Wert in der vorgegebenen Zeitspanne (6 Monate vor Beginn der INFβ-1b-Behandlung und 6 Monate vor Ende der INFβ-1b-Behandlung bzw. Beobachtung) und außerhalb eines Schubes vor.

4.11.2 Veränderungen der jährlichen Schubrate

Die jährlichen Schubraten vor und nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung wurden in den Kapiteln 4.5.2 und 4.10.2 dargestellt. Die prozentual errechneten Veränderungen der jährlichen Schubraten vor vs. nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung, die sich durch Kreuzung der Daten aus den Tabellen 14 und 31 ergaben, gibt Tabelle 33 wieder:

Prozentuale Veränderung der jährlichen Schubrate [%]	
Patienten mit ≥ 12 Monaten Beobachtungszeit vor INFβ-1b-Behandlungsbeginn und ≥ 12 Monaten INFβ-1b-Behandlungszeit	
n = 20	Mittelwert – 33,6 \pm SD 57,6 (Med. – 53,0, Min. – 100 bis Max. 90,6)
Patienten mit ≥ 12 Monaten Beobachtungszeit vor INFβ-1b-Behandlungsbeginn und ≥ 12 Monaten Beobachtungszeit nach INFβ-1b-Behandlungbeginn	
n = 20	Mittelwert – 28,7 \pm SD 67,6 (Med. – 53,9, Min. – 100 bis Max. 134,5)

Tabelle 33: Prozentuale Veränderungen der jährlichen Schubrate vor vs. nach INFβ-1b-Behandlung (n = 39)

Die Patienten, die vor und nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung ≥ 12 Monate beobachtet wurden, erfuhren somit eine Verminderung der jährliche Schubrate um im Mittel 28,7 %. Bei den Patienten, die vor Beginn der INFβ-1b-Behandlung ≥ 12 Monate beobachtet wurden und dann eine ≥ 12 Monate andauernde INFβ-1b-Behandlung erhielten, lag die Verminderung der jährlichen Schubrate im Mittel bei 33,6 %.

In Tabelle 33 sind die prozentualen Veränderungen der Schubraten von den Patienten dargestellt, deren Beobachtungszeit vor und nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung bzw. die INFβ-1b-Behandlung ≥ 12 Monate betrug. Berechnungen, die Patienten mit kleineren Beobachtungs- bzw. Behandlungszeiträumen einschlossen, wurden diesen gegenüber vernachlässigt, da sich die Relevanz der Daten, die sich hier auf ein Jahr beziehen, erhöhte, je länger die einbezogenen Zeiträume gewählt wurden. Aufgrund dessen jedoch kommt es zu einer Diskrepanz zu den Zahlen, die die Publikation unserer Analysedaten [122] an dieser Stelle nennt. Dort wurden die prozentualen Veränderungen der jährlichen Schubrate aufgeführt von allen Patienten mit bestätigter MS-Diagnose (n = 38ⁱ, Mittelwert - 50,0 % \pm SD 55,9, Med. 64,7, Min. -100 – Max. 90,6) und von allen Patienten mit bestätigter MS-Diagnose und einer INFβ-1b-

ⁱ Bei einer Patientin wurde die INFβ-1b-Therapie unmittelbar nach Beginn des ersten, sich klinisch manifestierenden demyelinisierenden Ereignisses initiiert, wodurch keine repräsentative jährliche Schubrate vor Therapiebeginn errechenbar war.

Behandlungsdauer von ≥ 12 Monate ($n = 32^i$, Mittelw. – 49,8 % \pm SD 52,3, Med. 57,3, Min. -100 – Max. 90,6). Einbezogen wurden hier somit auch die Patienten, die vor bzw. nach Beginn der INF β -1b-Behandlung ≤ 12 Monate beobachtet wurden und deren Schubrate daher jeweils auf ein Jahr bezogen theoretisch kalkuliert werden musste.

Abschließend seien in Abbildung 7 für die Patienten, die vor Beginn der INF β -1b-Behandlung ≥ 12 Monate beobachtet wurden und anschließend eine ≥ 12 Monate andauernde INF β -1b-Behandlung erhielten ($n = 20$), die jährlichen Schubraten vor vs. nach INF β -1b-Therapiebeginn graphisch veranschaulicht:

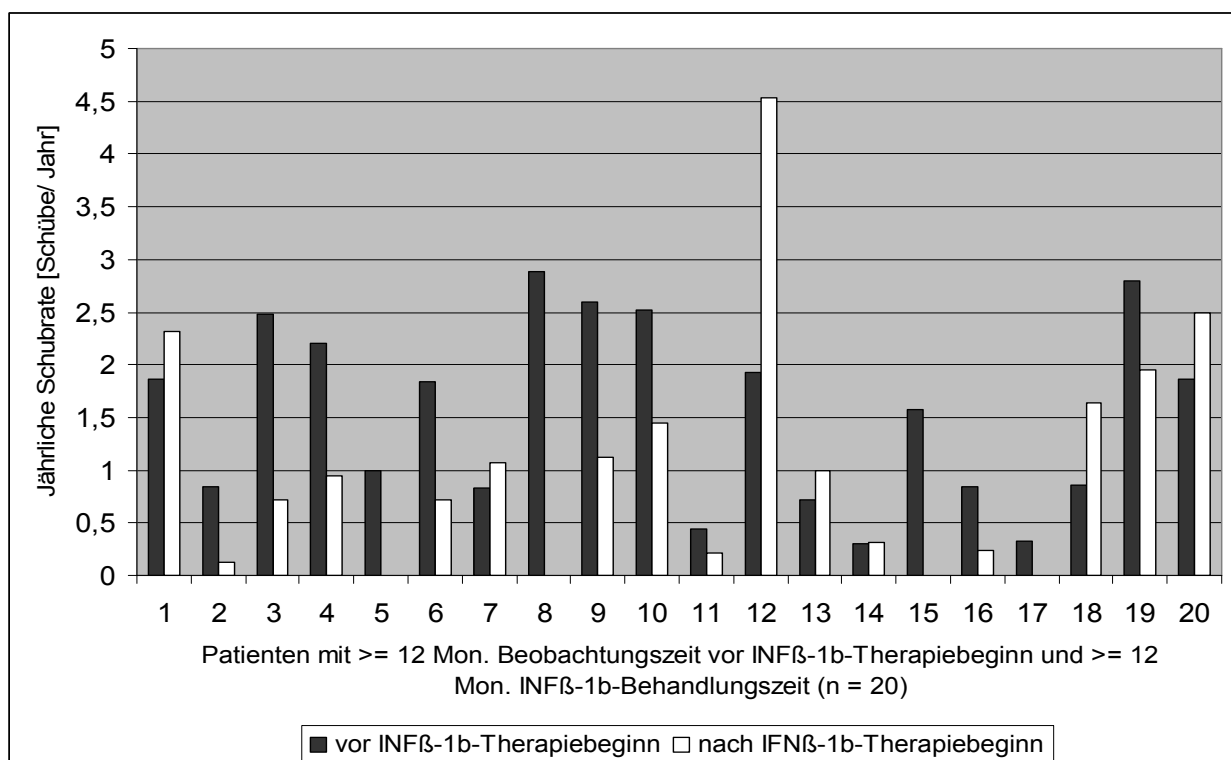


Abbildung 7: Jährliche Schubraten vor vs. nach Beginn der INF β -1b-Behandlung ($n = 20$)

ⁱ Bei einer Patientin wurde die INF β -1b-Therapie unmittelbar nach Beginn des ersten, sich klinisch manifestierenden demyelinisierenden Ereignisses initiiert, wodurch keine repräsentative jährliche Schubrate vor Therapiebeginn errechenbar war.

5 Diskussion

5.1 Allgemeines

Untersuchungen zeigten, dass in Europa 40-90% der Patienten auf pädiatrischen Stationen Medikamente zulassungsüberschreitend erhalten [101] und dies mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte und hier insbesondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse verbunden ist [123]. Diese prekäre Lage, in der sich sowohl junge Patienten als auch pädiatrisch tätige Ärzte befinden, ist vor allem Folge eines Mangels an Arzneimittelstudien für Kinder und Jugendliche. Ethisch wie medizinisch jedoch immer weniger vertretbar rief die Situation in den letzten Jahren zahlreiche Initiativen hervor. Bereits 1987 beispielsweise wurde die Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK) als Gremium der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin gegründet. Auch wurden Anreize für pharmazeutische Firmen geschaffen, mehr Arzneimittelstudien für Kinder und Jugendliche durchzuführen. Wegweisend hier waren schließlich legislative Änderungen. So sind aufgrund der EU-Verordnung über Kinderarzneimittel, die im Januar 2007 inkraft trat [103], pharmazeutische Unternehmen nunmehr verpflichtet, für jeden neuen Wirkstoff, der auch für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen in Frage kommen könnte, ein pädiatrisches Prüfkonzept vorzulegen. Im Gegenzug wird dem Hersteller hierfür, nach US-amerikanischem Vorbild, ein verlängerter Patentschutz auf sein Präparat gewährt. Außerdem erhalten die Medikamente, wenn diese auch für Kinder und Jugendliche geprüft sind, auf ihrer Verpackung ein extra Kennzeichen. Da die Verordnung jedoch nur für alle ab 2007 neu zuzulassenden, nicht aber für bis dahin bereits zugelassene Präparate gilt, lässt die Regelung erst in späteren Jahren wirksame Erfolge erwarten.

Beta-Interferone (INF β -1a i.m./ s.c., INF β -1b) und Glatirameracetat wurden als MS-Basistherapeutika der ersten Wahl alle bereits in den 90er Jahren zugelassen. Sie werden bei Kindern und Jugendlichen mit MS eingesetzt, da anerkannt ist, dass mit einer Therapie der MS möglichst frühzeitig begonnen werden sollte, um möglichen physischen wie auch kognitiven Beeinträchtigungen so früh wie möglich entgegenzuwirken [86-89]. Gerade für Kinder und Jugendliche ist dies bedeutsam, da nachgewiesen wurde, dass diese bestimmte Stufen des neurologischen Defizits zu einem früheren Alterszeitpunkt erreichen als es Patienten tun, die erst im

Erwachsenenalter erkranken [10, 15, 19]. Da für die immunmodulatorischen Basistherapeutika jedoch bisher keine klinisch kontrollierten Studien zu Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität oder Dosisfindungsstudien für Kinder und Jugendliche vorliegen, kann sich die Anwendung der Präparate gegenwärtig nur stützen auf klinische Erfahrungen, Einzelfallberichte und Berichte aus nicht kontrollierten, retrospektiven oder prospektiven Behandlungsstudien wie der vorliegenden. Auch orientiert sie sich an den Ergebnissen aus den klinisch kontrollierten und randomisierten Studien für Erwachsene. Von Erwachsenen jedoch können nicht ohne Weiteres Analogieschlüsse auf den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen gezogen werden. So reift im Kindes- und Jugendalter das Organsystem noch heran, das Immunsystem ist noch nicht ausgereift und die Verteilungsvolumina sind andere.

Unsere Datenanalyse stellt die erste multizentrische und multinationale Untersuchung zur Sicherheit und Verträglichkeit von INF β -1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS oder einer MS-ähnlichen Erkrankung dar. Mit 43 eingeschlossenen Patienten, davon 39 Patienten mit bestätigter MS-Diagnose, ist es zudem die bis heute größte Untersuchung zum Sicherheitsprofil von INF β -1b bei Kindern und Jugendlichen. Arbeiten in vergleichbarer Größenordnung wurden bisher nur von Pohl et al. [124] zu INF β -1a s.c. und Ghezzi et al. [125] zu INF β -1a i.m. vorgelegt. Dass unsere Analyseergebnisse [122] wie auch die von Pohl et al. [124] oder Tenenbaum und Segura [126] im peer-review-Journal „Neurology“ veröffentlicht wurden, verdeutlicht, dass das vorhandene Interesse der Fachwelt an den Erkenntnissen, die in diesen Studien gewonnen wurden, aktiv und wach ist, trotz der den Studien anhaftenden Nachteile.

5.2 Klinisches Erscheinungsbild der MS bei Kindern und Jugendlichen

Zum klinischen Erscheinungsbild und zum Verlauf der MS bei Kindern und Jugendlichen wie auch zu den Unterschieden zur MS bei Erwachsenen liegen eine Reihe von Untersuchungen in Form von prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien variabler Größe vor. Aus klinischer Sicht war es unser Ziel, unser Patientenkollektiv, das mit 39 MS-Patienten eine nennenswerte Größe aufwies, dazu in den Kontext zu stellen. Allgemein angenommen haben wir dabei, dass es sich bei den Patienten unseres Kollektivs im Vergleich eher um Patienten mit erhöhter

Krankheitsaktivität bzw. schwerwiegenderem Erscheinungsbild handelte, da davon auszugehen war, dass die Entscheidung für eine INF β -1b-Behandlung ärztlicherseits nur unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und unter genauer Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen wurde.

5.2.1 Demographische Größen

Der größte Teil der Beobachtungsstudien zum Erscheinungsbild und Verlauf der MS bei Kindern und Jugendlichen schloss Patienten mit einem Krankheitsbeginn bis zum 16. Lebensjahr ein [9-16, 18-22, 59, 60, 62, 127]. Trotz des höheren maximalen Einschlussalters in unserer Studie, das sich aus der INF β -1b-Zulassung für Erwachsene ab dem 18. Lebensjahr ergeben hatte, lag das Durchschnittsalter unserer Patienten zu Krankheitsbeginn mit 11,3 Jahren dennoch unter dem Durchschnittsalter der meisten Erhebungen, in denen sich dies von 11,3 Jahren ab aufwärts erstreckte bis 14,3 Jahre [10-16, 18-22, 58-60, 127]. Unser Anteil an Patienten, die bis zum 10. Lebensjahr erkrankten, war dabei mit einem Drittel (33,3%) hoch. Die meisten Beobachtungsstudien zur MS im Kindes- und Jugendalter wiesen hier geringere Patientenanteile auf (Min. 0% - Max. 32%) [10-16, 18-20, 22, 58, 59, 127].

Die Beobachtung, dass alle Patienten, bei denen die Diagnose MS nicht bestätigt werden konnte, zu Krankheitsbeginn nicht älter als 8 Jahre waren, spiegelte in unserer Studie eindrücklich die Schwierigkeit wider, eine MS-Diagnose in diesem frühen Alter sicher stellen zu können.

Im Geschlechterverhältnis m : w repräsentierte unsere Studie die Beobachtungen, die die meisten Autoren in ihren Studien machten. Wie in nahezu allen Studien notiert [9-16, 18-22, 58-63] war mit einem Verhältnis von 1 : 1,6 auch in unserer Studie das weibliche Geschlecht insgesamt häufiger betroffen. Bei den Patienten mit einem Krankheitsbeginn bis zum 10. Lebensjahr überwogen mit einem Verhältnis von 1 : 0,9 die männlichen Patienten. Bei den Patienten dann, die älter als 10 Jahre waren, kam es mit einem Verhältnis von 1 : 2,3 zu einem klaren Übergewicht der weiblichen Patienten. Diese ebenfalls häufig beobachtete Verhältnisumkehr [10, 13, 19-22, 59, 128] lässt allgemein vermuten, dass pubertätsbedingte hormonelle Veränderungen eine Rolle

spielen in krankheitsauslösenden Prozessen und dazu führen, dass das weibliche Geschlecht in dieser Phase häufiger als in jüngerem Alter von MS betroffen ist.

Keine der hier zum Vergleich herangezogenen Studien nahm eine Auswertung hinsichtlich der Ethnizität ihrer Patienten vor. Unsere Studie wies hier aufgrund ihrer Multinationalität als Besonderheit auf, dass mehr als die Hälfte unserer Patienten nicht kaukasisch-weißer Abstammung waren. Allein 28,2% der Patienten waren afrikanisch-schwarzer Herkunft. Relevant ist dies, da es Hinweise gibt auf Unterschiede zwischen Patienten weißer und schwarzer Abstammung sowohl im klinischen Verlauf der MS [129, 130] als auch in der Wirkung von Beta-Interferonen [131].

5.2.2 Erstes, sich klinisch manifestierendes demyelinisierendes Ereignis

Fast drei Viertel unserer Patienten (72%) waren von einem polysymptomatischen Erstereignis betroffen. Dieser Anteil war hoch im Vergleich zu anderen Studien, in denen sich dieser von 9% bis 67% erstreckte [10, 11, 13, 18-22, 58-61, 128]. Studien, die Patienten mit einem MS-Beginn im Kindes- und Jugendalter verglichen mit Patienten, die erst im Erwachsenenalter erkrankten, wiesen für beide Altersgruppen jeweils etwa gleichgroße Anteile an poly- bzw. monosymptomatischen Erstereignissen aus. Polysymptomatische Erstereignisse traten hier in beiden Patientengruppen mit nur 15-35% sehr viel seltener auf als in unserer Studie [13, 19, 58].

Ein Vergleich, wie häufig die einzelnen neurologischen Funktionen bei Kindern und Jugendlichen wie auch bei Erwachsenen zum Initialereignis betroffen waren, wurde erschwert, indem von den Autoren unterschiedliche Aufteilungen der neurologischen Funktionsbereiche gewählt wurden. Eine der unsrigen sehr ähnliche Aufteilung wählten Pohl et al. [22] in einer neueren und Ghezzi et al. [13] in einer älteren Publikation zu MS bei Kindern und Jugendlichen (EOMSⁱ). Da beide Studien eine Fallzahl von über 100 auszeichnete und die Studie von Ghezzi et al. zusätzlich auch Daten einer Kontrollgruppe von Patienten mit MS-Beginn im Erwachsenenalter (AOMSⁱⁱ) bereitstellte, sollen diese beiden Studien hier zum Vergleich herangezogen werden (Abbildung 8):

ⁱ EOMS (Early Onset MS) = MS mit Beginn < 16. Lebensjahr

ⁱⁱ AOMS (Adult Onset MS) = MS mit Beginn im Erwachsenenalter

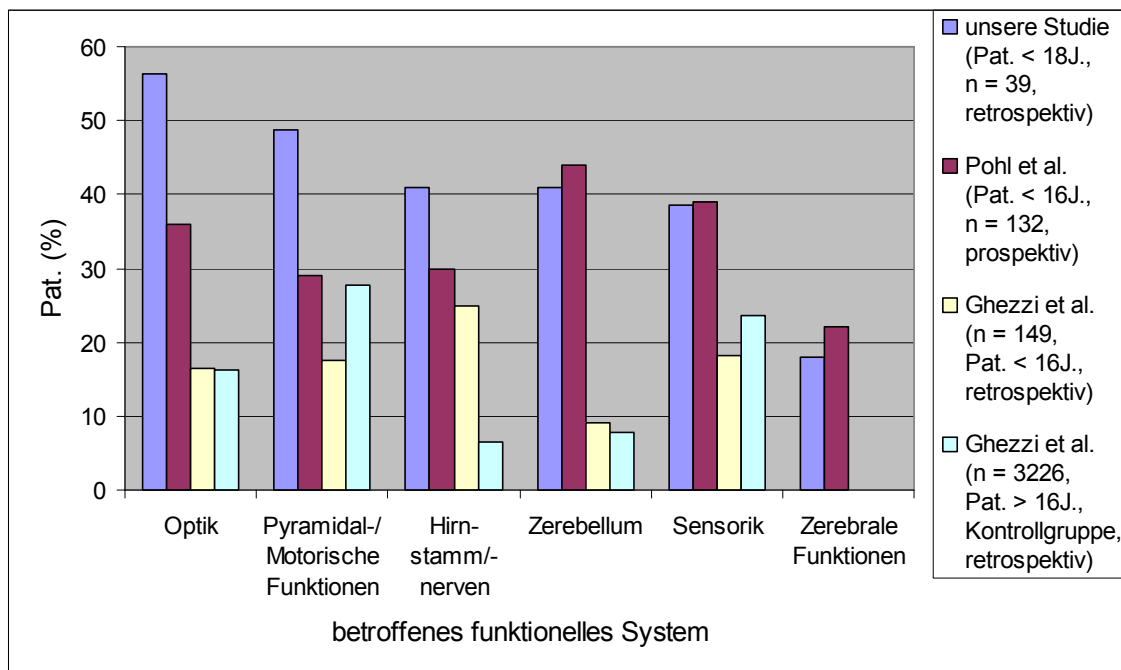


Abbildung 8: Betroffene neurologische Funktionen zum Erstereignis, ausgewählte Studien im Vergleich zu unserer Studie

Obwohl unsere Daten retrospektiv erhoben wurden, fällt die Ähnlichkeit zu den Daten der prospektiven Beobachtungsstudie von Pohl et al. auf, was die Wertigkeit unserer Daten unterstützt. Besonders häufig waren unsere Patienten von visuellen, pyramidalen und Hirnstammstörungen betroffen. Neben diesen gehörten in anderen Beobachtungsstudien auch Störungen der Sensorik zu den häufigsten Initialsymptomen bei Kindern und Jugendlichen [10, 12, 14, 21, 127]. Im Vergleich zu Erwachsenen fällt auf, dass Kinder und Jugendliche in unserer Studie als auch in der Studie von Pohl et al. deutlich häufiger Hirnstamm- und zerebelläre Funktionseinschränkungen erlitten. Für die Hirnstammfunktionen wird dies auch bei Ghezzi et al. deutlich. Simone et al. [19] stellten bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls ein Überwiegen von Hirnstamm- und zerebellären Störungen im Vergleich zu Erwachsenen fest. Andere Autoren beobachteten vergleichsweise vor allem auch häufiger visuelle Störungen [15, 16].

Betrachteten wir unsere Patienten in den betroffenen neurologischen Funktionen stratifiziert nach Alter zu Krankheitsbeginn, so stellten wir für die zerebralen Funktionen, unter die Erscheinungen wie Enzephalopathie, Meningismus, Krämpfe oder Kognitionsbeeinträchtigungen fielen, fest, dass die Patienten, die bis zum 10. Lebensjahr erkrankten, hier sehr viel häufiger von Störungen betroffen waren als die nach dem 10. Lebensjahr erkrankten (39% vs. 8%). Manche Autoren beobachteten dies

ebenfalls für ihre jüngeren Patienten [7, 59, 128]. Andere bemerkten für Kinder und Jugendliche allgemein ein häufigeres Auftreten von enzephalitischen Symptomen und systemischen Reaktionen [9, 15, 16, 62, 63, 127]. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass insbesondere die bei Kindern zu beobachtenden, im Vergleich zu Erwachsenen größeren konfluierenden Herde für einen größeren Teil betroffener Hirnsubstanz sprechen und dies zu einem komplexeren und umfassenderen Erscheinungsbild führt.

5.2.3 Klinischer Verlauf bis zum Beginn der INF β -1b-Behandlung

Von vielen Autoren wurde für Kinder und Jugendliche als auch für Erwachsene ein signifikanter Zusammenhang beschrieben zwischen anfänglicher Schubrate bzw. der Zeit vom ersten bis zum zweiten Schub und nachfolgender Krankheitsprogression [10, 19, 20, 53, 56-59]. Bei Beobachtungsdauern von 5 bis 21 Jahren wurden dabei für Kinder und Jugendliche mittlere jährliche Schubraten von 0,38 bis 1,0 Schübe pro Jahr angegeben [10, 11, 16, 20, 21, 61]. Für das erste Jahr nach MS-Beginn hingegen nannten Pohl et al. [22] eine Schubrate von 2,1, für das zweite Jahr 0,7. Demgegenüber nannten Weinshenker et al. [132] für Erwachsene eine Schubrate von 1,57 für das erste Jahr und 0,35 für das zweite. Dies zeigt, dass Kinder und Jugendliche anfangs eventuell von mehr Schüben betroffen sind als Erwachsene. Unsere jährliche Schubrate von 1,5 Schüben pro Jahr für die ersten zwei Erkrankungsjahre lässt sich in diese Zahlenbeispiele repräsentativ einordnen.

Für Kinder und Jugendliche mit MS wurde zwar beschrieben, dass sie bestimmte EDSS-Stufen erst nach längerer Zeit erreichen als Erwachsene, doch dies zu einem früheren Alterszeitpunkt geschieht [10, 15, 19]. Bis zum Erreichen eines EDSS-Wertes von 3,0 sind dabei in der Literatur eine mittlere Zeitdauer von 16 Jahren [10] und bis zum Erreichen eines EDSS-Wertes von 4,0 mediane Zeitdauern von 20 Jahren [15, 19] zu finden. Unsere Patienten erreichten nach durchschnittlich zwei Jahren einen mittleren EDSS-Wert von 2,7. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes und da die Behinderungsentwicklung innerhalb der MS nicht linear erfolgt, kann für das von uns untersuchte Kollektiv keine wertende Aussage getroffen werden.

Zusammengefasst ist somit festzustellen, dass wir mit unserem Patientenkollektiv hinsichtlich der Geschlechterverteilung, der betroffenen neurologischen Funktionen und

der anfänglichen Schubrate Daten erheben konnten, die sich in die Beobachtungen anderer Autoren einreihen. Im Vergleich zu anderen Studien zeichnete sich unser Kollektiv darüber hinaus aus durch ein niedriges Durchschnittsalter zu Erkrankungsbeginn, das von einem hohen Anteil Patienten herrührte, die bis zum 10. Lebensjahr erkrankten und die gehäuft von zerebralen Funktionseinschränkungen betroffen waren. Unser Kollektiv wies außerdem einen hohen Anteil Patienten afrikanisch-schwarzer Abstammung und einen hohen Anteil an Patienten mit polysymptomatischem Erstereignis auf. In der Folge entwickelten die Patienten in durchschnittlich zwei Jahren einen mittleren EDSS-Wert von 2,7. Die zu Beginn des Kapitels 5.2 geäußerte Vermutung, dass es sich bei unseren Patienten aufgrund der Entscheidung für eine Behandlung mit INF β -1b wahrscheinlich insgesamt um Patienten mit einem eher schwerwiegenderem Erkrankungsbild handelte, bestätigte sich somit im Vergleich zu anderen Studien, die das Erscheinungsbild von MS bei Kindern und Jugendlichen untersuchten.

In den Beobachtungsstudien zu Kindern und Jugendlichen wie auch in solchen zur Erwachsenen-MS wurden Faktoren wie afrikanisch-schwarze Ethnizität [129, 130] und eine hohe anfängliche Schubrate [10, 19, 20, 53, 56-59] mit einer negativeren Prognose assoziiert. Weitere Faktoren wie Patientengeschlecht, Alter bei Erkrankungsbeginn, ein polysymptomatisches Erstereignis, pyramidale, zerebelläre, zerebrale Funktionseinschränkungen als Initialsymptome oder initial Funktionseinschränkungen des Hirnstamms wurden unterschiedlich, doch zum Teil ebenfalls mit einer negativeren Prognose in Verbindung gebracht [7, 10, 19-21, 53, 54, 56, 57, 59-61, 133]. Aus unserer Datenanalyse ließen sich keine Aussagen ableiten hinsichtlich der prognostischen Relevanz einzelner Merkmale. Eine Analyse des EDSS-Wertes und der jährlichen Schubrate für spezifische Subgruppen (z.B. nur männliche Patienten oder nur Patienten mit polysymptomatischem Erstereignis) ergab im Vergleich zum Gesamtkollektiv keine eindeutig zu interpretierenden Abweichungen.

5.3 Sicherheit und Verträglichkeit von INFβ-1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS

5.3.1 INFβ-1b

Unter INFβ-1b als auch in der Nachbeobachtungszeit traten in unserer Studie weder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) noch unerwartete unerwünschte Ereignisse auf. Dabei konnte davon ausgegangen werden, dass jedes in der Vergangenheit möglicherweise aufgetretene SAE aufgrund seiner Schwere aus der Retrospektive der Datenerhebung heraus auch dokumentiert und erfasst worden wäre. Bei einer mittleren INFβ-1b-Behandlungszeit von 29,2 Monaten (Med. 23,0 Mon.) und einer mittleren Beobachtungszeit nach Behandlungsbeginn von 33,8 Monaten (Med. 25,0 Mon.) gab es somit keine Anhaltspunkte dafür, dass INFβ-1b bei Kindern und Jugendlichen kurz- oder mittelfristig zu unerwarteten schwerwiegenden Störungen führte. Wichtig in Betracht zu ziehen ist hierbei auch, dass alle Patienten außer zwei der zu Behandlungsbeginn nicht älter als 10 Jahre alten Patienten (95,4%) die für Erwachsene übliche volle Dosis von 250 mcg (8 M.I.U., e.o.d., s.c.) tolerierten.

Alle aufgetretenen und als in Beziehung zu INFβ-1b stehend eingeschätzten unerwünschten Ereignisse (AEs) entsprachen den von Erwachsenen her bereits bekannten, signifikant mit einer INFβ-1b-Behandlung in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignissen (Vgl. Erwachsene ↑ Kap. 5.3.3) [80, 81, 89, 90, 108, 109]. Ganz auszuschließen war an dieser Stelle allerdings nicht, dass dieser Sachverhalt möglicherweise günstig beeinflusst wurde durch die Vorabinformation der Investigatoren über die unter INFβ-1b am häufigsten aufgetretenen und damit zu erwartenden AEs. Begünstigt könnte dadurch gewesen sein, dass untypische AEs, die möglicherweise ebenfalls mit der INFβ-1b-Behandlung in Zusammenhang standen, eventuell übersehen wurden.

Unter bzw. nach INFβ-1b-Therapie erlitten zwei Drittel aller Patienten (67,4%) mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Mit 86,2% wurden die AEs in ihrer Intensität dabei bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten als „mild“ oder „moderat“ eingeschätzt. Angenommen werden musste hier jedoch, dass AEs leichter Intensität aufgrund der Retrospektivität der Erhebung wahrscheinlich nur unterrepräsentiert vorlagen, da im Nachhinein sicher nicht jede geringfügige Störung des körperlichen

Wohlbefindens der Patienten in den Patientenakten erfasst oder erinnert wurde. Somit ist sowohl die Zahl der Patienten, die ein AE erlitten, als auch die Zahl der tatsächlich aufgetretenen AEs sehr wahrscheinlich höher anzusetzen als die von uns ermittelte.

Grippeähnliche Symptome wurden bei 34,9% der Patienten und damit am häufigsten dokumentiert. Diese waren in drei Viertel der Fälle von milder und bei einem Viertel von moderater Ausprägung, jedoch niemals schwer. Auch führten sie in keinem Fall zu einer Therapieunterbrechung oder zum Abbruch der INF β -1b-Therapie. In nur einem Fall führten grippeähnliche Symptome bei einer 13jährigen Patientin zu einer dreiwöchigen Dosisreduktion kurz nach Beginn der INF β -1b-Therapie innerhalb des Aufdosierens. Für einen Teil der Patienten wurde die prophylaktische Gabe von Paracetamol oder Ibuprofen dokumentiert. Dies geht konform mit der allgemeinen Therapieempfehlung für INF β -1b bei Erwachsenen, die die Verabreichung eines nicht-steroidalen Entzündungshemmers empfiehlt, um grippeähnliche Symptome zu verringern, trägt auf der anderen Seite aber auch dazu bei, dass die tatsächliche Häufigkeit grippeähnlicher Symptome unter INF β -1b wiederum de facto höher einzuschätzen ist.

Erhöhungen der Leberenzyme ASAT/ GOT und ALAT/ GPT traten auf bei 29,0% der Patienten, von denen Leberwerte bereitgestellt werden konnten. Auch wenn die Laborwertbestimmungen in den verschiedenen Zentren keinem einheitlichen Zeitplan wie in prospektiven klinischen Studien folgten, so lagen die Werte dennoch in hoher Vollständigkeit vor und reflektierten dadurch ein detailliertes Bild: Von den acht Patienten, die zu Therapiebeginn nicht älter als 10 Jahre alt waren, waren allein sieben Patienten (87,5%) von Leberenzym erhöhungen betroffen. Bei den über 10jährigen Patienten waren dies nur vier von dreißig Patienten (13,3%). Zu klinisch relevanten, d.h. das Zweifache der oberen Normbereichsgrenze (ULN) übersteigenden Leberwerterhöhungen kam es unter allen Patienten, von denen Leberwerte vorlagen, bei acht Patienten (21,1%). Bei fünf Patienten (drei davon bis 10 Jahre alt) wurde die INF β -1b-Behandlung aufgrund dessen unterbrochen; bei einer Patientin unter 10 Jahren ging der Interruption eine Reduktion in der Applikationsfrequenz voraus. Erhöhte Leberenzyme waren damit der häufigste Grund für eine Unterbrechung der INF β -1b-Therapie, führten jedoch in keinem Fall zu einem Abbruch der Behandlung. Bei allen Patienten kehrten die Enzymerhöhungen in den Normbereich bzw. unter das Zweifache der oberen Normbereichsgrenze zurück und führten bei erneutem Therapiebeginn zu

keinen erneuten nennenswerten Abweichungen. Alle Patienten tolerierten schließlich die volle bzw. drei Viertel der vollen INF β -1b-Dosis. Dass bei allen acht Patienten bis 10 Jahren die INF β -1b-Dosis schrittweise aufdosiert wurde, dennoch sieben von acht Patienten von Leberenzymabweichungen betroffen waren, zeigte indes auch, dass sich durch ein Auftitrieren der Dosis bei Kindern Leberenzym erhöhungen nicht sicher vermeiden lassen. Zu schlussfolgern ist daher insgesamt, dass die Überwachung der Leberenzyme bei Kindern und Jugendlichen, die INF β -1b erhalten, besonders zu Beginn der Behandlung angezeigt ist und insbesondere bei Kindern bis zu 10 Jahren erfolgen sollte, da unsere Daten zeigten, dass diese Altersgruppe deutlich häufiger von Leberenzym erhöhungen unter INF β -1b betroffen ist. Da die stärkste, 25fache Abweichung vom ULN nicht zur INF β -1b-Behandlung in Beziehung stand, sondern am Tag der ersten INF β -1b-Applikation aufgrund einer bis dahin nicht erkannten Autoimmunhepatitis bereits vorlag, sind als die höchsten unter INF β -1b gemessenen Abweichungen eine 14- und eine 10fache ALT-Abweichung vom ULN zu werten. Da diese Abweichungen der Laboratory Toxicity Scale (Version 3.0) des NCI gemäß dennoch Erhöhungen 3. Grades entsprechen, sind sie per definitionem als Abweichungen von schwerer Intensität zu werten.

Reaktionen an der Injektionsstelle wie Rötung, Schmerz, Überempfindlichkeit oder Entzündung an der Injektionsstelle wurden für 20,9% der Patienten dokumentiert. Insgesamt 15 Patienten benutzten einen Autoinjektor, mit dem sich Reaktionen an der Injektionsstelle entsprechend Therapieempfehlung vorbeugen und verringern lassen. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle (55,5%) wurden die verzeichneten Reaktionen an der Reaktionsstelle in ihrer Ausprägung als „mild“ eingeschätzt; alle weiteren als „moderat“. Bei einer zu Therapiebeginn 12jährigen Patientin jedoch waren sie schwer genug, um nach einer fünf Monate andauernden INF β -1b-Behandlung zum Abbruch der Therapie zu führen. Dass dennoch nur in einem Fall die INF β -1b-Behandlung aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle beendet wurde, spricht gegen die frühere Annahme, dass Kinder Injektionen schlechter tolerieren würden als Erwachsene.

Eine Leukozytopenie von jeweils milder Intensität wurde in nur zwei Fällen dokumentiert. Da Leukozytenwerte insgesamt von nur 27 Patienten zur Verfügung standen, war diese Zahl schwer zu interpretieren, und es war davon auszugehen, dass diese nur unterrepräsentiert vorlag. Alle weiteren aufgetretenen AEs wie Asthenie,

Kopfschmerzen oder Metrorrhagie wurden ebenfalls nur vereinzelt dokumentiert und sind daher lediglich in soweit interpretierbar, als dass keines dieser AEs nicht auch schon aus Erwachsenenstudien als signifikant in Beziehung zu INF β -1b stehendes AE bekannt ist (Vgl. Erwachsene \uparrow Kap. 5.3.3). Das berichtete Hautulkus (an der linken Fußsohle) ist hierbei ausgenommen, da es bei einer Patientin mit nicht bestätigter MS-Diagnose auftrat und es von der Investigatorin dem Krankheitsbild der veränderten Diagnose (Antiphospholipid-Syndrom) zugeordnet wurde. Es bestand somit keine Relation zu INF β -1b. Dasselbe trifft zu auf das bei einem anderen Patienten notierte AE „Lethargie/ Somnolenz“, dessen Beziehung zu INF β -1b als „unwahrscheinlich“ eingeschätzt wurde.

In der Summe kann festgestellt werden, dass wir keine Anhaltspunkte gefunden haben dafür, dass sich das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von INF β -1b bei Kindern und Jugendlichen qualitativ unterscheidet zum Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von INF β -1b bei Erwachsenen (Vgl. Erwachsene \uparrow Kap. 5.3.3). Unsere Arbeitshypothese, die davon ausging, dass dies der Fall sei, konnte somit nicht bestätigt werden. Dass die INF β -1b-Behandlung insgesamt gut angenommen und toleriert wurde und sie nur in einem einzigen Fall aufgrund eines AEs beendet wurde, bestätigte sich indirekt auch dadurch, dass die mittlere INF β -1b-Behandlungszeit für die Patienten, die die INF β -1b-Therapie beendeten, mit 25,9 Monaten (Med. 23 Mon.) nur leicht unter der mittleren Behandlungszeit für das gesamte Patientenkollektiv (29,2 Mon., Med. 23 Mon.) lag und damit Verträglichkeitsgründe für das Behandlungsende eher ausscheiden.

Unerwünschte Langzeiteffekte allerdings, die INF β -1b möglicherweise bei Kindern und Jugendlichen hinsichtlich Wachstum, Immunsystem, Fertilität oder anderen Erkrankungen auslösen könnte, konnten durch unsere Datenerhebung nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn seit der INF β -1b-Erstzulassung 1993 für Erwachsene bisher keine unerwünschten Langzeiteffekte festgestellt wurden, muss bei Kindern und Jugendlichen doch immer der mögliche Einfluss eines Medikaments auf das noch heranreifende Organssystem bedacht werden. Um solche Wirkungen sicher ausschließen zu können, sind breiter angelegte Langzeitstudien notwendig.

Literaturdaten zur Sicherheit und Verträglichkeit explizit von INF β -1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS sind limitiert und beschränken sich auf Einzelfallberichte: Adams et al. [115] berichteten 1999 als Erste über die ca. dreijährige Anwendung von INF β -1b

(6 M.I.U. e.o.d. s.c.) bei einem 7jährigen Jungen mit schubförmig-remittierender MS. Unter der Behandlung wurden keine unerwünschten Ereignisse verzeichnet. Schilling et al. [134] veröffentlichten 2002 den Fall eines 15jährigen Patienten mit sekundär progressiver MS, der ein Jahr lang INFβ-1b erhalten hatte. Außer milder grippeähnlicher Symptome wurden keine weiteren AEs unter INFβ-1b beobachtet. Weitere Anwendungen von INFβ-1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS gehen hervor aus Studienberichten, in denen andere Patienten wahlweise auch mit INFβ-1a (s.c./ i.m.) oder Glatirameracetat behandelt wurden [116, 117, 135, 136]. Die Auswertung der Sicherheitsparameter erfolgte in diesen Behandlungsstudien nicht präparatespezifisch, sondern allgemein auf Beta-Interferone und Glatirameracetat bezogen. Nur bei Mikaeloff et al. [116] lässt sich für den Patienten, der mit INFβ-1b behandelt worden war, ein lokalisiertes Erythem als unerwünschtes Ereignis eruieren.

Alle verfügbaren Berichte über den Einsatz von INFβ-1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS stehen somit in keinem Widerspruch zu den von uns erhobenen Daten. Unsere Ergebnisse bestätigten vielmehr, dass INFβ-1b nicht nur in den genannten Einzelfällen von Kindern und Jugendlichen mit MS gut toleriert wird, sondern auch in größerem Rahmen kurz- und mittelfristig als sicher in seiner Anwendung eingeschätzt werden kann.

5.3.2 INFβ-1a (i.m./ s.c.) und Glatirameracetat

Zum Einsatz von INFβ-1a (i.m. oder s.c.) bei Kindern und Jugendlichen mit MS liegen verschiedene Studien [124-126, 137-140] vor, die sich jedoch alle in ihrem Design (z.B. Patientenanzahl, Einschlusskriterien, Beobachtungszeitraum) unterscheiden und damit schwer zu vergleichen sind. Tabelle 34 gibt dazu eine Übersicht:

Studie	n	Alter bei Therapiebeginn	INFβ-1a-Behandlungszeit	Dosis und Applikationsform	weitere Merkmale
Waubant et al. (2001)	9	~ ⁱ 12,7 Jahre (8 – 15 J.)	~ 17 Monate (5 – 36 Mon.)	30 mcg 1 x wöchentlich i.m.	retrospektiv
Etheridge et al. (2004)	1	7 Jahre	≥ 1 Jahr	6 M.I.U. tiw ⁱⁱ s.c.	Einzelfallbericht
Pohl et al. (2005)	51	~ 14,6 Jahre (8,1 – 17,9 J.)	~ 1,8 Jahre (1 Mon. – 4,4 J.)	22 oder 44 mcg tiw s.c.	retrospektiv

ⁱ ~ = Mittelwert

ⁱⁱ tiw = three times weekly, drei Mal wöchentlich

Bykova et al. (2005)	16	~ 14,3 Jahre (alle Pat. < 18 J.)	~ 19,7 Mon.	22 mcg tiw s.c.	prospektiv
Tenembaum/ Segura (2006)	24	~ 12,7 Jahre (3,8 – 17,9 J.)	~ 44,4 Monate (12 – 89 Mon.)	22 mcg tiw s.c.	prospektiv, 8 Pat. ≤ 10 J.
Pakdaman et al. (2006)	8	~ 13,2 Jahre (11 – 14,5 J.)	4 Jahre	15 mcg 1 x wöchentlich i.m.	prospektiv, mit Kontrollgruppe
Ghezzi et al. (2007)	52	~ Alter n.a. ⁱ , (alle Pat. < 16 J.)	~ 42,9 Monate	30 mcg 1 x wöchentlich i.m.	prospektiv

Tabelle 34: Übersicht zu Behandlungsstudien mit INFβ-1a (i.m./ s.c.) bei Kindern und Jugendlichen mit MS

In keiner der Studien traten unerwartete unerwünschte Ereignisse auf. Da die drei größten dieser Studien [124-126] in Patientenanzahl und Behandlungszeitraum der Größenordnung unserer Studie ähnlich waren, seien diese hier herausgegriffen und in ihrem Sicherheitsprofil verglichen mit unseren Daten (Tabelle 35):

	Pohl et al. n=51 INFβ-1a s.c.	Tenembaum/ Segura n=24 INFβ-1a s.c.	Ghezzi et al. n=52 INFβ-1a i.m.	unsere Studie n = 43 INFβ-1b s.c.
SAEs	3,9% (2/51)	8,3% (2/24)	- ⁱⁱ	-
mindestens 1 AE berichtet	-	96%	67%	67,4%
Grippeähnliche Symptome	65%	58%	33%	34,9%
Leberenzym erhöhungen	35%	33%	3,9%	29,0% (n=38)
Reaktionen an der Injektionsstelle	71%	75%	4%	20,9%
WBC ⁱⁱⁱ -Verminderung	27%	8%	11,5%	7,4% (n=27)
Kopfschmerzen	-	-	29%	2,3%
Myalgie	-	-	21%	-
Fieber	-	-	11%	-
Magen-Darm-Störungen	10%	-	6%	-
Fatigue/ Asthenie	-	-	6%	2,3%
Menstruationsstörungen (nur weibliche Patienten)	-	11% (n=9)	-	3,7% (n=27)

Tabelle 35: Unerwünschte Ereignisse ausgewählter INFβ-1a (i.m./ s.c.)-Studien bei Kindern und Jugendlichen mit MS im Vergleich zu unserer Studie

Aufgrund der unterschiedlichen Präparate und Studiendesigns sind die Studien quantitativ nur schwer vergleichbar. Die wenigen Reaktionen an der Injektionsstelle bei Ghezzi et al. [125] z.B. lassen sich erklären durch die nur einmalige i.m.-Applikation des

ⁱ n.a. (not available) = nicht verfügbar

ⁱⁱ - = nicht berichtet

ⁱⁱⁱ WBC = white blood cells, Leukozyten

Präparates pro Woche. Auch lässt sich allgemein nicht feststellen, dass die prospektiven Studien von Tenenbaum/ Segura [126] und Ghezzi et al. im Vergleich zu den retrospektiven von Pohl et al. [124] und uns höhere AE-Zahlen berichteten. Insgesamt jedoch entsprachen die AEs in allen Studien ebenfalls dem von Erwachsenen her bekannten AE-Spektrum von Beta-Interferon-Präparaten (Vgl. INF β -1b bei Erwachsenen ↑ Kap. 5.3.3). Die Ergebnisse unserer Studie bestätigten sich somit erneut.

Auffallend in Tabelle 35 sind die verzeichneten SAEs in den Studien von Pohl et al. („Depression“ und „systemische Reaktion“) und Tenenbaum/ Segura („Depression/ Suizidversuch“ und „medikamentassoziierte juvenile chronische Arthritis“), die alle zum vorläufigen Abbruch der Behandlung führten. Insbesondere Depression und Suizidneigung jedoch treten bei Patienten mit MS und Interferon-Behandlung nachgewiesen vermehrt auf [114], so dass auch diese Ereignisse dem für Erwachsene bekannten Sicherheitsprofil der Beta-Interferone zuzuordnen sind. Patienten mit depressiver Symptomatik sollten daher, egal ob Kind, Jugendlicher oder Erwachsener, unter einer Beta-Interferon-Behandlung verstärkt beobachtet werden.

Zum Behandlungsabbruch aufgrund von Laborabnormalitäten kam es insgesamt in nur einem Fall aufgrund einer persistierenden WBC-Erniedrigung bei Ghezzi et al. [125]. Vier weitere Patienten aus der Studie von Pohl et al. [124] brachen die Behandlung ab aufgrund klinischer AEs wie Kopfschmerzen oder Übelkeit.

Eine AE-Stratifizierung nach Patientenalter zu Therapiebeginn (bis 10 Jahre/ älter als 10 Jahre) wurde außer in unserer Studie nur von Tenenbaum/ Segura [126] vorgenommen. Dass, wie bei uns, die Patienten bis 10 Jahre deutlich häufiger von Leberenzym erhöhungen betroffen waren, bestätigte sich bei Tenenbaum/ Segura jedoch nicht. Von AST-/ ALT-Erhöhungen waren bei ebenfalls acht Patienten bis 10 Jahren hier nur drei Patienten betroffen (37,5% vs. 7 von 8 Patienten (87,5%, unsere Studie)).

Neben den Studien zu INF β -1a (i.m./ s.c.) liegen weitere Berichte vor von gemischten Behandlungsstudien [116, 117, 135, 136], in denen die Patienten wahlweise INF β -1a (i.m./ s.c.), INF β -1b oder Glatirameracetat erhielten. Die Auswertung dieser Studien

wurde präparatunabhängig für alle Patienten insgesamt vorgenommen. Bei Kollektivgrößen von 16 bis 81 Patienten und mittleren Therapiedauern von 12 bis 36 Monaten wurden auch in diesen Studien nur bereits bekannte AEs bei insgesamt guter Verträglichkeit berichtet, wodurch sich unsere Studienergebnisse nochmals bestätigten. Mikaeloff et al. [116] verzeichneten in ihrer Studie lediglich AEs milder Intensität. Ghezzi et al. [135] stellten dasselbe für alle Laborparameter betreffende AEs fest und berichteten von zwei Therapieunterbrechungen aufgrund anhaltenden Fiebers und grippeähnlicher Symptome. Von Tenenbaum et al. [117] wurden wiederum zwei SAEs („Depression/ Suizidversuch“ und „juvenile chronische Arthritis“) mitgeteilt. Da es sich hier jedoch um dieselben SAEs wie in der späteren Publikation von Tenenbaum/ Segura [126] zu INFβ-1a s.c. handelt (s.o.), liegt an dieser Stelle die Vermutung für eine Patientenüberschneidung nahe.

Schließlich seien zwei Studien genannt zur Anwendung von Glatirameracetat bei Kindern und Jugendlichen mit MS [141, 142]. Nur kleinere Fallzahlen (n = 7 und n = 27) beinhaltend kam es in diesen weder zu SAEs noch zu Laborwertabweichungen. Als AEs wurden in beiden Studien hauptsächlich Reaktionen an der Injektionsstelle verzeichnet. Insgesamt wurde Glatirameracetat sehr gut toleriert.

Die aufgeführten Studien spiegeln in ihrer Unterschiedlichkeit Bilder der klinischen Praxis wider. Gleichzeitig sind sie Ausdruck des Mangels an Daten aus klinisch kontrollierten und randomisierten Studien. Die bisherigen Studien und Einzelfallberichte jedoch, die über den Einsatz immunmodulatorischer Basistherapeutika bei Kindern und Jugendlichen mit MS berichteten und die, wie wir, keine Abweichungen feststellten zum Sicherheitsprofil des jeweils eingesetzten Präparates für Erwachsene (Vgl. INFβ-1b bei Erwachsenen ↑ Kap. 5.3.3), bestätigen unsere Resultate, die zeigen, dass INFβ-1b von Kindern und Jugendlichen mit MS gut toleriert wird und bei keinem unserer Patienten kurz- und mittelfristig zu einem unerwarteten oder schwerwiegenden Ereignis führte. Indem das Durchschnittsalter unserer Patienten zu Behandlungsbeginn bei 13,0 Jahren lag und acht Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht älter als 10 Jahre alt waren, war durch unsere Studie auch gewährleistet, dass insbesondere AEs bei Kindern erfasst wurden. Darüber hinaus war unsere Studie durch die Multiethnizität unserer Patienten kennzeichnend für einen weltweiten Einsatz von INFβ-1b.

5.3.3 INFβ-1b bei Erwachsenen mit MS

In Tabelle 36 sind die in unserer Studie als in Beziehung zu INFβ-1b stehend eingeschätzten unerwünschten Ereignisse den entsprechenden AEs aus den klinisch kontrollierten INFβ-1b-Studien für Erwachsene quantitativ gegenübergestellt:

Unerwünschtes Ereignis/ Laborwertabweichung	Unsere Studie (n=43)	Studie zu RRMS ⁱ [114] (n=124)	Metaanalyse ⁱⁱ [143] (n=1407)
Reaktionen an der Injektionsstelle	20,9%	85%	78%
Grippeähnliche Symptome	34,9%	52%	57%
Leberenzyme ≥ 5fach des ULN			
- AST/ GOT	10,5% (n=38)	4%	4%
- ALT/ GPT	10,5% (n=38)	19%	12%
Leukopenie	7,4% (n=27)	16%	13%
Asthenie	2,3%	49%	53%
Kopfschmerzen	2,3%	84%	50%
Menstruationsstörungen (nur weibliche Patienten)	3,7% (n=27)	17%	9%

Tabelle 36: Unerwünschte Ereignisse unserer Studie im Vergleich zu entsprechenden AEs in klinisch kontrollierten INFβ-1b-Studien für Erwachsene

Tabelle 36 zeigt, dass nahezu alle unerwünschten Ereignisse in unserer Studie weniger häufig verzeichnet wurden als in den klinisch kontrollierten INFβ-1b-Studien für Erwachsene, was für die Annahme spricht, dass insbesondere unerwünschte Ereignisse milderer Ausprägung wahrscheinlich retrospektiv nicht erfasst wurden und damit unsere AEs in ihrer Häufigkeit insgesamt nur unterrepräsentiert vorliegen. Allerdings zeigen sich hinsichtlich der Leberenzymabweichungen stärker angenäherte Werte, was vermuten lässt, dass Kinder und Jugendliche unter INFβ-1b eventuell häufiger von diesen betroffen sein könnten. Für einen genauen quantitativen Vergleich der unter INFβ-1b zu verzeichnenden unerwünschten Ereignisse wäre eine prospektive, klinisch kontrollierte INFβ-1b-Studie mit Kindern und Jugendlichen erforderlich.

ⁱ RRMS (relapsing remitting MS) = schubförmig verlaufende MS

ⁱⁱ Unerwünschte Ereignisse und Laborwertabweichungen, die bei all den Patienten aufgetreten sind, die bis zu drei Jahren mit 250 mcg INFβ-1b e.o.d. in klinisch kontrollierten Studien behandelt wurden.

5.4 Effektivität von INFβ-1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS

Die MS im Kindes- und Jugendalter ist überwiegend und häufiger als bei Erwachsenen von schubförmig-remittierendem Verlauf [10, 12, 15, 19, 44]. Zum Umschlag in die sekundär-progressive Form kommt es erst nach einer längeren Zeit als dies bei im Erwachsenenalter erkrankten MS-Patienten der Fall ist [15, 19, 58]. Die Prognose der MS bei Kindern und Jugendlichen wird daher als eher günstig eingeschätzt. Langzeituntersuchungen jedoch zeigten, dass, auch wenn die MS-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen langsamer voranschreitet, leichte als auch schwere Behinderungsgrade insgesamt zu einem früheren Alterszeitpunkt als von im Erwachsenenalter erkrankten MS-Patienten erreicht werden [10, 15, 19]. Erkannt wurde für die MS außerdem, dass bereits in frühem Krankheitsverlauf irreversible axonale Schäden auftreten und in Korrelation dazu neurologische Funktionsverluste einsetzen können [41-43]. Es gilt daher, neu auftretenden Schüben wie auch einer möglichen Invaliditätsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen so früh wie möglich entgegenzuwirken, um diesen dadurch eine weitestgehend ungestörte körperliche und geistige Entwicklung zu ermöglichen. In klinisch kontrollierten Studien für Erwachsene wurde dabei die Wirksamkeit der immunmodulatorischen Basistherapeutika bei MS klar nachgewiesen. Neben der Reduzierung von Schubfrequenz und –schwere und der Verzögerung einer möglichen Invaliditätsentwicklung wurde in diesen ebenfalls gezeigt, dass sich ein früher Therapiebeginn bereits nach einem ersten, auf MS hinweisenden demyelinisierenden Ereignis auf die Entwicklung und Prognose der MS auch noch nach mehreren Jahren günstig auswirkt [86, 89, 144]. Da es sich trotz der beschriebenen quantitativen Unterschiede bei der MS im Kindes- und Jugendalter vom Wesen her um dieselbe Erkrankung handelt wie bei der MS mit Beginn im Erwachsenenalter, kann davon ausgegangen werden, dass auch Kinder und Jugendliche von der Wirkung der immunmodulatorischen Basistherapeutika profitieren.

Jüngst wurde in einer Behandlungsstudie bereits explizit die Effektivität einer frühzeitigen Beta-Interferon-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit MS untersucht und eine signifikante Reduktion der Schubrate in den ersten zwei Erkrankungsjahren ermittelt [145]. Durchgehend positive Anhaltspunkte dafür, dass Beta-Interferone auch bei Kindern und Jugendlichen mit MS ihre erwünschten Wirkungen zeigen, lieferten auch alle, bereits in den vorangegangenen Kapiteln zur

Sicherheit und Verträglichkeit zitierten Autoren (↑ Kap. 5.3.1 und 5.3.2). Im Mittel wurden bei den Patienten keine nachteiligen Entwicklungen beobachtet, außer im Fall eines 8jährigen japanischen Jungen, dessen Krankheitsverlauf nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung umschlug in die sekundär-progressive Form und dessen Zustand sich im Folgenden verschlechterte [146]. Da es sich hierbei jedoch um einen Einzelfallbericht handelt, kann kein Kausalzusammenhang zwischen INFβ-1b und dem Beginn des sekundär-progressiven MS-Verlaufs hergestellt werden. Lediglich hinweisenden Charakter haben daher auch nur die anderen, positiven Einzelfall-Publikationen zu INFβ-1b. Adams et al. [115] berichteten darin eine wesentliche Verbesserung des neurologischen Status unter 3jähriger INFβ-1b-Therapie, und Schilling et al. [134] stellten nach einjähriger INFβ-1b-Behandlung eines Patienten mit sekundär-progressiver MS eine EDSS-Wert-Verbesserung von 5,0 zu 4,0 fest.

Im Vergleich zu den Einzelfällen besitzen wiederum stärkere Aussagekraft die größeren Behandlungsstudien zu INFβ-1a (s.c./ i.m.), deren Ergebnisse in Hinsicht auf die Veränderungen des medianen bzw. mittleren EDSS-Wertes und der mittleren jährlichen Schubrate Tabelle 37 zusammenfasst:

Publikation	Präparat	n	Veränderungen des mittleren oder medianen EDSS-Wertes (vor vs. nach Therapiebeginn)	Veränderungen der mittleren jährlichen Schubrate (vor vs. nach Therapiebeginn)
Pohl et al. (2005) [124]	INFβ-1a s.c.	51	Für 48 Patienten blieb der mediane EDSS-Wert stabil.	1,9 -> 0,8 Schübe/ Jahr
Tenembaum/ Segura (2006) [126]	INFβ-1a s.c.	24	Für Patienten > 10 J. blieb der mediane EDSS-Wert stabil, für Patienten ≤ 10 J. sank er.	1,7 -> < 0,3 Schübe/ Jahr
Ghezzi et al. (2007) [125]	INFβ-1a i.m.	52	Mittlerer EDSS 1,5 -> mittlerer EDSS 1,3	1,9 -> 0,4 Schübe/ Jahr

Tabelle 37: Veränderungen des mittleren bzw. medianen EDSS-Wertes und der mittleren jährlichen Schubrate in ausgewählten INFβ-1a (i.m./ s.c.)-Studien

Wie in den in der Tabelle aufgeführten Studien legten darüber hinaus auch alle gemischten Behandlungsstudien, in denen Kinder und Jugendliche mit MS wahlweise INFβ-1b, INFβ-1a (s.c./ i.m.) oder Glatirameracetat erhielten [116, 117, 135, 136], positive Resultate dar, indem sie von einer Reduktion der mittleren jährlichen Schubrate und einer Stabilisierung oder Verbesserung des medianen oder mittleren EDSS-Wertes berichteten. Die publizierten Daten sprechen somit durchgängig dafür, dass sich mit

Beta-Interferonen auch bei Kindern und Jugendlichen mit MS die gewünschten therapeutischen Effekte erzielen lassen.

Auch uns erschien es wünschenswert, durch unsere Studie eine Aussage treffen zu können hinsichtlich der Wirksamkeit oder auch Nicht-Wirksamkeit von INF β -1b. Wir nahmen daher eine Auswertung der Effektivitätsparameter vor, trotz der unserer wie auch allen anderen Studien anhaftenden Nachteile, die keine zu verallgemeinernde Aussage zur Effektivität von INF β -1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS insbesondere in quantitativer Hinsicht erlaubten. Wir stellten in unserer Analyse für die Patienten, die vor und nach Beginn der INF β -1b-Behandlung 12 Monate und mehr beobachtet wurden, eine Verminderung in der jährlichen Schubrate von im Mittel 29% fest. Für die Patienten, die vor Behandlungsbeginn 12 Monate und mehr beobachtet und in der Folge 12 Monate und mehr mit INF β -1b behandelt wurden, betrug die Verminderung 34%. Obwohl die unterschiedliche Wertigkeit der Daten keinen direkten Vergleich erlaubte, so ist doch auffallend, dass diese Werte in etwa dem in klinisch kontrollierten Studien für Erwachsene ermittelten Wert entsprachen, in denen unter INF β -1b eine Reduktion der Schubfrequenz um 30% festgestellt wurde [80, 108, 109].

Der EDSS-Wert verminderte sich für unsere Patienten, für die ein solcher vor Behandlungsbeginn und zum Ende der Behandlung bzw. Beobachtung außerhalb eines Schubes vorlag, im Mittel um 0,79 Punkte (Median -0,5). Da unser Wert die EDSS-Veränderung pro mittlerem Behandlungs- bzw. Beobachtungszeitraum (29,2 bzw. 33,8 Monate) wiedergibt, in den klinischen INF β -1b-Studien jedoch jeweils der Zeitraum bis zum Erreichen eines bestimmten EDSS-Wertes als Vergleichsgröße diente, lassen sich unsere Werte nur insofern in einen Kontext stellen, als dass wir bei unseren Patienten keine Anhaltspunkte dafür gefunden haben, dass sich INF β -1b nachteilig auf den Krankheitsverlauf und die mögliche Entwicklung einer Behinderung bei Kindern und Jugendlichen mit MS auswirkte. Dass fünf Patienten die INF β -1b-Behandlung hingegen abbrachen aufgrund von Krankheitsprogression und/ oder aufgrund gehäuft auftretender neuer Schübe, zeigte indes auch, dass sich nicht bei allen Patienten die erwünschten Wirkungen erzielen ließen. Da unserer Studie jedoch eine Kontrollgruppe zum Vergleich fehlte, keine Randomisierung und doppelte Verblindung vorlag, die teilnehmenden Zentren keinem einheitlichen Studienplan folgten, die Daten retrospektiv und daher eventuell lückenhaft erhoben wurden, die INF β -1b-Behandlungszeiten der

Patienten ganz unterschiedlich lang waren und die Patienten auch andere immunmodulatorische und –suppressive Medikamente erhielten, sei abschließend wiederholt darauf verwiesen, dass unsere Daten den therapeutischen Effekt von INFβ-1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS in keinem Fall beweisen können und unter keinen Umständen zu verallgemeinernde quantitative Aussagen zulassen.

5.5 Regulatorische Implikationen dieser und ähnlicher Arbeiten

Vielfach werden in der Literatur von den Autoren klinisch kontrollierte Studien für Kinder und Jugendliche gefordert. Dass diese jedoch in nur unzureichendem Maße vorliegen, hat spezifische Ursachen: Arzneimittelstudien für Kinder und Jugendliche sind aufwendig und anspruchsvoll. Aufgrund der Minderjährigkeit sind die Patienten formal einwilligungsunfähig. Eltern und Kinder müssen daher gemeinsam in den Aufklärungsprozess mit eingebunden werden. Da es sich in der Summe um weniger Patienten handelt, kann sich aber auch schon allein die Patientenrekrutierung schwierig gestalten. Darüber hinaus müssen die Studien aufgrund des sich verändernden Organismus im Kindes- und Jugendalter meist nach mehreren Altersgruppen unterteilt durchgeführt werden. Speziell für Kinder geschultes Personal wird benötigt. Da Kinder und Jugendliche insgesamt jedoch seltener erkranken und häufig auch nur geringere Wirkstoffdosierungen benötigen, steht dem gegenüber ein nur als gering einzuschätzendes, limitiertes Marktpotential für die pharmazeutischen Unternehmen.

Die Aufwand-Nutzen-Abwägung aber spielt nicht allein eine Rolle bei pädiatrischen Arzneimittelstudien. Auch die ethischen und rechtlichen Hürden sind für diese Studien sehr hoch, da Kinder und Jugendliche aufgrund ihres besonderen Schutzbedürfnisses Erwachsenen rechtlich nicht gleichgestellt sind. Die Studien dürfen daher nur unter minimalen Risiken und Belastungen und gleichzeitig unter maximalem Schutz der Teilnehmer durchgeführt werden. Immer sollte auch, wenn irgend möglich, ein direkter Nutzen für den einzelnen Studienteilnehmer gesichert sein (Begriff der „Eigennützigkeit“), wodurch z.B. nur Kinder und Jugendliche mit entsprechender medizinischer Indikation behandelt werden dürfen und die Einbeziehung von gesunden Kindern und Jugendlichen ausgeschlossen ist. Dadurch ist auch der Einsatz von Plazebo-Präparaten problematisch. Mit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes [147] wurde in Deutschland 2004 zwar der Begriff der „Gruppennützigkeit“ für Minderjährige

eingeführt, doch bezieht sich dieser nur auf medizinische Untersuchungen wie Wiegen, Messen und Blutabnahmen, nicht aber auf das zu untersuchende Medikament, da dies die wichtige Regel des minimalen Risikos überschreiten würde. Klassische randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Studien wie für Erwachsene sind daher für Kinder und Jugendliche nur sehr erschwert durchführbar. Dies macht es notwendig, auf andere, flexiblere Studienmodelle auszuweichen. Um die Zulassung von Medikamenten für Kinder und Jugendliche insgesamt zu erleichtern und auch um unnötige Studien zu vermeiden, sind dazu bereits richtungsweisende Vorschläge in den internationalen Leitlinien verankert [121]. Retrospektive Studiendesigns wie das unsrige bieten vor diesem Hintergrund wichtige Vorteile. Sie gelten in der Regel als ethisch unbedenklich und können darüber hinaus in relativ kurzer Zeit durchgeführt werden. Unsere Studie führte dabei im Ergebnis dazu, dass im European Public Assessment Report (EPAR) [107] für INFβ-1b eine Aktualisierung der Produktinformation vorgenommen wurde, die Informationen zur Anwendung von INFβ-1b bei Kindern und Jugendlichen bereitstellt.

Weitere Anreize für die pharmazeutische Industrie zu schaffen, Arzneimittelprüfungen für Kinder und Jugendliche durchzuführen, ist sicherlich eine Möglichkeit, mehr Medikamente, insbesondere vor 2007 zugelassene, Kindern und Jugendlichen zugänglich zu machen. Anerkannt ist inzwischen dennoch, dass das bestehende Problem nicht ausschließlich Angelegenheit der Pharmaindustrie sein kann und dass es sich nicht allein durch legislative Maßnahmen lösen lässt. Vielmehr sind Netzwerke von pädiatrisch tätigen Ärzten und Kliniken erforderlich, die mit Universitäten, Krankenkassen, staatlichen Organisationen und der Pharmaindustrie kooperieren. Bereits 1993 wurde z.B. in den USA vom National Institute of Child Health and Development (NICHD) das Kompetenznetzwerk „Pediatric Pharmacology Research Units (PPRU) Network“ konstituiert. Ähnlich kam es in Deutschland 2002 zur Gründung des „PAED-Net“ als ein Netzwerk von sog. PAED-Modulen, die an verschiedenen Universitätsstandorten lokalisiert sind und aus Prüfärzten und Studienassistenten bestehen, die klinische pädiatrische Studien nach geltenden Rechtsvorschriften und ICH-GCP-Standards planen und durchführen [148]. Um Initiativen dieser Art auf europäischer Ebene zu bündeln, ist mit Vorlage einer Implementierungsstrategie im Januar 2008 ein von der EMEA initiiertes „EU paediatric network“ [149] im Aufbau, das u.a. multinationale pädiatrische Studien fördern und vereinfachen soll. Auch setzt das

2007 gegründete „Paediatric Committee“ der EMEA auf internationale Kooperationspartner wie die FDA. Alle pädiatrischen klinischen Studien inklusive Ergebnissen oder Gründen für einen eventuellen Abbruch sollen darüber hinaus künftig in der „EU Database on Clinical Trials“ (EudraCT) erfasst und öffentlich zugänglich gemacht werden [150], um dadurch z.B. doppelt durchgeführte Studien zu vermeiden. Weitere, über die genannten Maßnahmen hinaus zu verfolgende Ansätze wären, Zulassungsverfahren für pädiatrisch klinische Studien kompetenter zu gestalten durch die durchgängige Anbindung von Pädiatrie-Experten an die einzelnen Ethikkommissionen. Auch könnten pädiatrisch tätige Ärzte durch erleichterte, formlosere Wege verstärkt dazu zu animiert werden, von ihnen beobachtete unerwünschte Ereignisse unter einem Medikament zu melden. Entsprechende Abteilungen für Medikamentensicherheit könnten im Gegenzug Auswertungen separat für die Altersgruppe unter 18 Jahren vornehmen und diese Reporte pädiatrisch tätigen Ärzten zugänglich machen. Schließlich sollten auch Strategien entwickelt werden, um möglicherweise auftretende unerwünschte Langzeiteffekte zu ermitteln, die z.B. unter INF β -1b bisher nicht ausgeschlossen werden konnten. Notwendig ist es hier, inzwischen erwachsene Patienten nicht aus den Augen zu verlieren und in ihrer Entwicklung weiter zu verfolgen. Letztlich bestünde ein weiterer wichtiger, sicher jedoch nicht leicht durchzuführender Schritt darin, einen erweiterten rechtlichen Rahmen für Kinder und Jugendliche zu erarbeiten unter gleichzeitigem Ausschluss jeglicher Missbrauchsgefahr.

Insgesamt kann für die Zukunft erwartet werden, dass sich durch die bereits eingeleiteten legislativen und regulatorischen Maßnahmen und durch die verstärkte Kooperation von Ärzten, Kliniken, Behörden und Pharmaindustrie die prekäre Situation, in der sich behandlungsbedürftige Kinder und Jugendliche gegenwärtig noch befinden, bald zum Positiven hin ändert. Unsere Studie kann dabei als ein gutes Beispiel für eine solche Zusammenarbeit zwischen klinisch tätigen Experten, pharmazeutischem Unternehmen und Universität dienen.

6 Zusammenfassung

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung nicht traumatischer Genese, die im jungen Erwachsenenalter zu bleibender Behinderung führt. 3-5% der Patienten erkranken bereits im Kindes- und Jugendalter. Die Therapie der MS besteht gegenwärtig vor allem in einer immunmodulatorischen Basistherapie mit Interferon-beta-1a (INF β -1a, i.m./ s.c.), Interferon-beta-1b (INF β -1b) oder Glatirameracetat. Für Beta-Interferone wurde hierbei die Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität, hier insbesondere die einer möglichst früh einsetzenden Behandlung, in randomisierten kontrollierten Studien für Erwachsene klar nachgewiesen. Angesichts der vergleichsweise vorzeitigen Behinderungsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen und des möglichen Auftretens irreversibler axonaler Schäden bereits in frühem Krankheitsverlauf, ist der frühzeitige Einsatz von Beta-Interferonen auch für Kinder und Jugendliche mit MS klinisch bedeutsam. Jedoch können keine Analogieschlüsse von der Anwendung bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche gezogen werden. Randomisierte kontrollierte Studien aber, die zu allererst die Sicherheit und Verträglichkeit für diese Altersgruppe belegen, gibt es bisher nicht. Literaturdaten zum Einsatz explizit von INF β -1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS sind ebenfalls limitiert.

Aufgabe: Die Aufgabe des Projektes bestand darin, weltweit möglichst viele stattgefundenene INF β -1b-Anwendungen bei Kindern und Jugendlichen zu eruieren und diese hinsichtlich ihrer Sicherheit und Verträglichkeit zu analysieren.

Methoden: Wir untersuchten retrospektiv die Kasuistiken von 43 Patienten (Pat.) aus acht multinationalen Zentren. Alle Pat. erhielten vor Erreichen des 18. Lebensjahres mindestens eine INF β -1b-Injektion und wiesen zu diesem Zeitpunkt Symptome auf, die vereinbar waren mit der Diagnose MS. Für die Pat., bei denen die MS-Diagnose nach den Poser- und/ oder McDonald-Kriterien bestätigt wurde (39 Pat.), analysierten wir ferner das Erscheinungsbild des klinischen Erstereignisses sowie den weiteren Verlauf vor und nach Beginn der INF β -1b-Behandlung.

Ergebnisse: - Sicherheit und Verträglichkeit: Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs (43 Pat.) betrug zu Beginn der INF β -1b-Behandlung 13 Jahre (J.) (\pm SD 3,0). Acht Pat. waren zu diesem Zeitpunkt \leq 10 J. alt. INF β -1b wurde im Mittel über 29,2 Monate (Mon.) (\pm SD 22,3) verabreicht. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 4,6 Monate. Unter und nach Behandlung mit INF β -1b

kam es zu keinem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SAE). Zwei Drittel der Pat. (67,4%) erlitt mindestens ein unerwünschtes Ereignis (AE), wobei in nur einem Fall ein AE zum Abbruch der INF β -1b-Behandlung führte. Am häufigsten wurden berichtet: grippeähnliche Symptome (34,9%), Erhöhungen der Leberenzymwerte (25,6%) und Reaktionen an der Injektionsstelle (20,9%). Drei AEs wurden in ihrer Intensität als „schwer“ eingestuft und betrafen Leberenzymabweichungen. Diese waren auch der häufigste Grund für eine Therapieunterbrechung. Deutlich häufiger von Leberenzym erhöhungen betroffen waren die zu Therapiebeginn \leq 10jährigen Pat. (87,5% vs. 13,3%). – Demographie und Erstereignis: Das mittlere Alter der 39 Pat. mit bestätigter MS-Diagnose lag zum ersten, sich klinisch manifestierenden demyelinisierenden Ereignis bei 11,3 J. (\pm SD 3,5). Das Geschlechterverhältnis m : w betrug 1 : 1,6. Mehr als die Hälfte der Pat. (59%) war nicht kaukasisch-weißer Abstammung. Die Mehrheit der Pat. (71,8%) zeigte initial ein polysymptomatisches Erscheinungsbild. Betroffen waren die Funktionsbereiche: Optik (56,4%), Pyramidalfunktionen (48,7%), Hirnstamm/Hirnnerven (41%), Zerebellum (41%), Sensorik (38,5%) und Zerebralfunktionen (z.B. Enzephalopathie, Meningismus) (17,9%). Die zu Erkrankungsbeginn \leq 10jährigen Pat. waren deutlich häufiger von Einschränkungen in den Zerebralfunktionen betroffen (38,5% vs. 7,7%). – Verlauf: Die INF β -1b-Behandlung wurde nach durchschnittlich 25,4 Mon. (\pm SD 25,6) initiiert. Die Pat. mit bestätigter MS-Diagnose erlitten in dieser Zeit durchschnittlich 1,5 Schübe pro Jahr (\pm SD 0,8) und wiesen zu Therapiebeginn einen mittleren EDSS-Wert von 2,7 (\pm SD 1,83) auf. – mögliche Effektivität von INF β -1b: Unter Vorbehalt stellten wir für die Pat. mit bestätigter MS-Diagnose und Beobachtungs- und Behandlungsdauern von \geq 12 Mon. eine Verbesserung der durchschnittlichen jährlichen Schubrate um 33,6% (+ SD 57,6) fest. Der EDSS-Wert sank im Mittel um 0,79 Punkte (+ SD 1,5).

Schlussfolgerungen: Wir konnten zeigen, dass der Einsatz von INF β -1b bei Kindern und Jugendlichen mit MS vertretbar ist, da die Anwendung von INF β -1b bei unseren Patienten kurz- und mittelfristig zu keinem unerwarteten und zu keinem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis geführt hat und das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil dem von Erwachsenen her bekannten entsprach. Eine Überwachung der Leberenzymwerte sollte bei allen Patienten, doch insbesondere bei Kindern bis 10 Jahren erfolgen. Unerwünschte Langzeiteffekte konnten durch unsere Studie nicht ausgeschlossen werden.

7 Abkürzungsverzeichnis

ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
AE	Adverse Event, Unerwünschtes Ereignis
ALT	Alanin-Glutamat-Aminotransferase
AOMS	Adult Onset Multiple Sklerose, Multiple Sklerose mit Beginn im Erwachsenenalter
AST	Aspartat-Glutamat-Aminotransferase
CIS	clinically isolated Syndrome, klinisch-isoliertes Syndrom
CRF	Case Report Form, Prüfbogen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
e.o.d.	every other day, jeden zweiten Tag
EOMS	Early Onset Multiple Sklerose, Multiple Sklerose mit Beginn im Kindes- und Jugendalter
FDA	Food and Drug Administration, oberste U.S. Gesundheitsbehörde
GA	Glatirameracetat (Copaxone®)
GCP	Good Clinical Practice
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transferase
ICH	International Conference on Harmonization
i.m.	intramuscular, intramuskulär
INFβ-1a	Interferon-β-1a (Avonex® (Biogen), Rebif® (Serono))
INFβ-1b	Interferon-β-1b (Betaferon® (Schering), Betaseron® (Berlex))
IVIg	Intravenöse Immunglobuline
J.	Jahre
LLN	lower limit of normal, untere Normbereichsgrenze
M.I.U.	Million International Unit
Max.	Maximumwert
Med.	Medianwert
Min.	Minimumwert
Mon.	Monate
MRI/ MRT	Magnetic Resonance Imaging, Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSTKG	Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe
n.a.	not available, nicht verfügbar
NCI	National Cancer Institute
Pat.	Patienten
PID	patient identification, Patientenidentifikationsnummer
RRMS	relapsing remitting MS, schubförmig-remittierende MS
SAE	Serious Adverse Event, Schwerwiegendes Unerwartetes Ereignis
SAG	Schering AG
s.c.	subcutaneous, subkutan
SD	standard deviation, Standardabweichung
tiw	three times weekly, drei Mal wöchentlich
ULN	upper limit of normal, obere Normbereichsgrenze
vs.	versus, gegenübergestellt
WBC	white blood cells, Leukozyten
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Betroffene neurologische Funktionsbereiche bei MS nach Poser [47].....	7
<i>Tabelle 1:</i> Verlaufsmodifizierende MS-Basistherapeutika der 1.Wahl	14
<i>Tabelle 2:</i> Abweichungsgrade ausgewählter Laborparameter nach CTCAE (Version 3.0)	33
<i>Tabelle 3:</i> Länder, Zentren und Experten	39
<i>Tabelle 4:</i> Zentren und Patientenzahlen	40
<i>Tabelle 5:</i> Demographische Daten (n = 43 und n = 39).....	41
<i>Tabelle 6:</i> Alter bei Erstmanifestation, stratifiziert nach Patientengeschlecht (n = 43 und n = 39).....	41
<i>Tabelle 7:</i> Mono-/ Polysymptomatik bei Erstmanifestation (n = 39).....	42
<i>Tabelle 8:</i> Betroffene neurologische Funktionen bei Erstmanifestation (n = 39).....	43
<i>Tabelle 9:</i> Betroffene neurologische Funktionen bei Erstmanifestation, stratifiziert nach Alter zum ersten, sich klinisch manifestierenden, demyelinisierenden Ereignis (n = 39).....	44
<i>Tabelle 10:</i> Rückbildung der Symptome und Residuen (n = 39).....	44
<i>Tabelle 11:</i> Zeitdauer von Erstmanifestation bis Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 43).....	44
<i>Tabelle 12:</i> Letzter EDSS-Wert vor Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 39).....	45
<i>Tabelle 13:</i> Anzahl aufgetretener Schübe bis zum Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 39).....	45
<i>Tabelle 14:</i> Jährliche Schubrate vor Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 39).....	45
<i>Tabelle 15:</i> Alter zu Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 43 und n = 39).....	46
<i>Tabelle 16:</i> INFβ-1b-Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 43).....	47
<i>Tabelle 17:</i> Applizierte INFβ-1b-Dosen (n = 43)	48
<i>Tabelle 18:</i> Dauer der Unterbrechungen der INFβ-1b-Behandlung (n = 43).....	48
<i>Tabelle 19:</i> Interruptionen und Reduktionen während INFβ-1b-Behandlung (n = 43)...	49
<i>Tabelle 20:</i> Gesamtüberblick SAEs und AEs (n = 43)	49
<i>Tabelle 21:</i> AE-Spezifizierung, stratifiziert nach Alter zu Beginn der INFβ-1b- Behandlung (n = 43)	51
<i>Tabelle 22:</i> Maximale Intensität der AEs, stratifiziert nach Alter zu Beginn der INFβ-1b- Behandlung (n = 43)	52
<i>Tabelle 23:</i> Beziehung der AEs zu INFβ-1b, stratifiziert nach Alter zu Beginn der INFβ- 1b-Behandlung (n = 43)	54
<i>Tabelle 24:</i> Leberenzymabweichungen, stratifiziert nach Alter zu Beginn der INFβ-1b- Therapie (n = 38)	55
<i>Abbildung 2:</i> abweichende AST-Enzymverläufe bei 7 von 8 Patienten < 10 Jahre zu Beginn der INFβ-1b-Therapie (restliche Verläufe ohne Abweichungen vom Normalbereich)	56
<i>Abbildung 3:</i> abweichende ALT-Enzymverläufe bei 7 von 8 Patienten < 10 Jahre zu Beginn der INFβ-1b-Therapie (restliche Verläufe ohne Abweichungen vom Normalbereich)	57
<i>Abbildung 4:</i> abweichende AST-Enzymverläufe bei 4 von 30 Patienten > 10 Jahre zu Beginn der INFβ-1b-Therapie (restliche Verläufe ohne Abweichungen vom Normalbereich)	57

<i>Abbildung 5:</i> abweichende ALT-Enzymverläufe bei 4 von 30 Patienten > 10 Jahre zu Beginn der INFβ-1b-Therapie (restliche Verläufe ohne Abweichungen vom Normalbereich)	58
<i>Tabelle 25:</i> Behandlungsdauern und Nachbeobachtungsdauer für Patienten, die die INFβ-1b-Therapie beendeten oder fortsetzten, im Vergleich (n = 18 und n = 25)...	60
<i>Tabelle 26:</i> Fortführung oder Ende der INFβ-1b-Behandlung, stratifiziert nach Alter zu Beginn der INFβ-1b-Therapie (n = 43).....	61
<i>Tabelle 27:</i> Gründe für die Beendigung der INFβ-1b-Therapie (n = 25)	61
<i>Tabelle 28:</i> Über INFβ-1b hinaus verabreichte immunmodulatorische und –suppressive Medikamente (n = 43).....	63
<i>Tabelle 29:</i> letzter EDSS-Wert nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 39)	64
<i>Tabelle 30:</i> Neu aufgetretene Schübe nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 39)	64
<i>Tabelle 31:</i> Jährliche Schubraten nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 39).....	65
<i>Tabelle 32:</i> EDSS-Wertveränderung vor vs. nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 39).....	66
<i>Tabelle 33:</i> Prozentuale Veränderungen der jährlichen Schubrate vor vs. nach INFβ-1b-Behandlung (n = 39)	67
<i>Abbildung 7:</i> Jährliche Schubraten vor vs. nach Beginn der INFβ-1b-Behandlung (n = 20).....	68
<i>Abbildung 8:</i> Betroffene neurologische Funktionen zum Erstereignis, ausgewählte Studien im Vergleich zu unserer Studie	73
<i>Tabelle 34:</i> Übersicht zu Behandlungsstudien mit INFβ-1a (i.m./ s.c.) bei Kindern und Jugendlichen mit MS.....	81
<i>Tabelle 35:</i> Unerwünschte Ereignisse ausgewählter INFβ-1a (i.m./ s.c.)-Studien bei Kindern und Jugendlichen mit MS im Vergleich zu unserer Studie.....	81
<i>Tabelle 36:</i> Unerwünschte Ereignisse unserer Studie im Vergleich zu entsprechenden AEs in klinisch kontrollierten INFβ-1b-Studien für Erwachsene	84
<i>Tabelle 37:</i> Veränderungen des mittleren bzw. medianen EDSS-Wertes und der mittleren jährlichen Schubrate in ausgewählten INFβ-1a (i.m./ s.c.)-Studien.....	86

9 Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien - Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Available at: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_034.pdf. Accessed Sep 19, 2010.
2. Flachenecker P, Zettl UK. Epidemiologie. In: Schmidt RM, Hoffmann FA, Multiple Sklerose, 4. Aufl., München: Elsevier Urban & Fischer, 2006.
3. Hein T, Hopfenmüller W. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 2000;71:288-294.
4. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1968;122:552 - 568.
5. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols. *Ann Neurol* 1983 Mar;13(3):227-231.
6. Abe M, Tsuchiya K, Kurosa Y, Nakai O, Shinomiya K. Multiple Sclerosis with Very Late Onset: A Report of a Case with Onset at Age 82 Years and Review of Literature. *J Spinal Disord* 2000;13(6):545-549.
7. Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi L. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 1999 Aug;53(3):478-484.
8. Pohl D. Epidemiologie und Genetik. In: Zettl UK, Köhler W, Buchmann J, Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter, Stuttgart: Thieme-Verlag, 2007.
9. Hanefeld F, Bauer HJ, Christen H-J, Kruse B, Bruhn H, Frahm J. Multiple Sclerosis: Report of 15 Cases. *Brain Dev* 1991;13:410-416.
10. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D, Neurologists UBC. Early onset multiple sclerosis - A longitudinal study. *Neurology* 2002;59:1006-1010.
11. Deryck O, Ketelaer P, Dubois B. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253:720-723.
12. Duquette P, Murray TJ, Pleines J, et al. Multiple Sclerosis in childhood: Clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987;111:359-363.
13. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler* 1997;3:43-46.
14. Ozakbas S, Idiman E, Baklan B, Yulug B. Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain & Development* 2003;25:233-236.
15. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *N Engl J Med* 2007;356(25):2603-2613.
16. Sindern E, Haas J, Stark E, Wurster U. Early onset MS unter the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand* 1992;86:280-284.
17. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, et al. Multiple Sklerose-Register in Deutschland - Ausweitung des Projektes 2005/ 2006. *Deutsches Ärzteblatt* 2008;105(7):113-119.
18. Shiraishi K, Higuchi Y, Ozawa K, Hao Q, Saida T. Clinical course and prognosis of 27 patients with childhood onset multiple sclerosis in Japan. *Brain & Development* 2005;27:224-227.
19. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002;59:1922-1928.
20. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler* 2002;8:115-118.

21. Gusev E, Boiko A, Bikova O, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104(3):203-207.
22. Pohl D, Hennemuth I, Kries Rv, Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur J Pediatr* 2007;166(5):405-412.
23. Duquette P, Girard M. Hormonal factors in susceptibility to multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993;6:195-201.
24. Hogancamp WE, Rodriguez M, Weinschenker B. The Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72:871-878.
25. Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? *Acta Neurol Scand* 1995;161 Suppl.:11-22.
26. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand* 1979;60:189-192.
27. Murray J. Prelude to the Framing of a Disease: Multiple Sclerosis in the Period before Charcot's Lecons. *The International MS Journal* 2004;11:78-85.
28. McDonald WI. The dynamics of multiple sclerosis - The Charcot lecture. *J Neurol* 1993;240:28-36.
29. Frerichs FT. Ueber Hirnsklerose. In, *Archiv für die gesammte Medicin*, Jena: Dr. H. Haeser, 1849: 334-347.
30. Charcot J-M. Histologie de la sclerose en plaques. *La Lancette Francaise (Gazette des Hopitaux) (Paris)* 1868;41:554-555, 557-558, 566.
31. Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis - A short history of a long story. *Neurology* 2007;68:S3-S6.
32. Krabbe K. A new familial, infantile form of diffuse brain-sclerosis. *Brain* 1916;39:74-114.
33. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. *Nature* 1995 Sep;377:150-151.
34. Baranzini SE, Oksenberg JR. Genomics and new targets for multiple sclerosis. *Pharmacogenomics* 2005;6(2):151-161.
35. Gale CR, Martyn CN. Migrant Studies in Multiple Sclerosis. *Prog Neurobiol* 1995;47:425-448.
36. Hardt C. Genetik und Umweltfaktoren. In: Schmidt RM, Hoffmann FA, *Multiple Sklerose*, 4. Aufl., München: Elsevier Urban & Fischer, 2006.
37. Zettl UK. Ätiologie und Pathogenese. In: Zettl UK, Köhler W, Buchmann J, *Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter*, Stuttgart: Thieme-Verlag, 2007.
38. Brück W, Stadelmann-Nessler C. Pathologie und Pathophysiologie. In: Schmidt RM, Hoffmann FA, *Multiple Sklerose*, 4. Aufl., München: Elsevier Urban & Fischer, 2006.
39. Rosche B, Kieseier B, Hartung H-P, Hemmer B. Neue Einblicke in die Immunpathogenese der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2003;74:654-663.
40. Gold R, Rieckmann P. Fortschritte im Verständnis von Pathogenese und Immuntherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2007;78(Suppl 1):15-26.
41. Limmroth V, Kastrup O. Strukturelle Veränderungen: Axonale Läsionen und zerebrale Atrophie. In: Limmroth V, Kastrup O, *Therapieleitfaden Multiple Sklerose*, 2. Aufl., Stuttgart: Thieme-Verlag, 2003.
42. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002;125:2202-2212.

43. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338(5):278-285.
44. Hanefeld F. Multiple Sklerose im Kindesalter. In: Schmidt RM, Hoffmann FA, Multiple Sklerose, 4. Aufl., München: Elsevier Urban & Fischer, 2006.
45. Pohl D, Krone B, Rostasy K, et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67:2063-2065.
46. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, KIDSEP. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007;130:2589-2595.
47. Bruhn H, Frahm J, Merboldt KD, et al. Multiple sclerosis in children: cerebral metabolic alterations monitored by localized proton magnetic resonance spectroscopy in vivo. *Ann Neurol* 1992;32(2):140-150.
48. Poser S, Ritter G. Multiple Sklerose in Forschung, Klinik und Praxis, Stuttgart: Schattauer, 1980.
49. Flachenecker P, Zettl UK. Krankheitsverlauf und Prognose. In: Schmidt RM, Hoffmann FA, Multiple Sklerose, München: Elsevier Urban & Fischer, 2006.
50. Lublin FD, Reingold SC. For the National Multiple Sclerosis Society (USA). Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907-911.
51. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
52. Kastrup O, Limmroth V. Skalen zur Evaluierung der Multiplen Sklerose. In: Limmroth V, Kastrup O, Therapieleitfaden Multiple Sklerose, Stuttgart: Thieme-Verlag, 2003.
53. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770-782.
54. Poser S, Poser W, Schlaf G, et al. Prognostic indicators in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1986;74:387-392.
55. Weinshenker BG. Natural History of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1994;36:S6-S11.
56. Ebers GC. Natural History of Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:16-19.
57. Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study - 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991;114:1045-1056.
58. El-Salem K, Khader Y. Comparison of the natural history and prognostic features of early onset and adult onset multiple sclerosis in Jordanian population. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:32-37.
59. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Suissa S, Tardieu M. On behalf of the KIDSEP Study Group: Prognostic Factors for Early Severity in a Childhood Multiple Sclerosis Cohort. *Pediatrics* 2006;118:1133-1139.
60. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, et al. KIDMUS Study Group. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004;144:246-252.
61. Pinhas-Hamiel O, Barak Y, Siev-Ner I, Achiron A. Juvenile multiple sclerosis: Clinical features and prognostic characteristics. *J Pediatr* 1998;132:735-737.
62. Guilhoto LMdFF, Osório CAM, Machado LR, et al. Pediatric multiple sclerosis report of 14 cases. *Brain & Development* 1995;17:9-12.

63. Hanefeld FA. Characteristics of childhood multiple sclerosis. *Int MS J* 1994;1(3):90-97.
64. Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 2005;64:891-894.
65. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:147-158.
66. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Multiple Sclerosis. *Lancet* 1981;1063-1066.
67. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
68. Kastrup O. Neue Diagnose-Leitlinien für die Multiple Sklerose: McDonald-Kriterien. In: Limmroth V, Kastrup O, Therapieleitfaden Multiple Sklerose, Stuttgart: Thieme-Verlag, 2003.
69. Tintoré M, Rovira A, Ríó J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. Application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27-30.
70. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
71. Wiendl H, Kieseier BC, Gold R, Hohlfeld R, Bendszus M, Hartung H-P. Multiple Sklerose - Revision der neuen McDonald-Diagnosekriterien. *Nervenarzt* 2006;77:1235-1245.
72. Hahn CD, Shroff MM, Blaser SI, Banwell BL. MRI criteria for multiple sclerosis - Evaluation in a pediatric cohort. *Neurology* 2004;62:806-808.
73. Banwell B, Shroff M, Ness JM, Jeffery D, Schwid S, Weinstock-Guttman B. MRI features of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(Suppl.2):S46-S53.
74. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68(Suppl.2):S7-S12.
75. Dale RC, Pillai SC. Early relapse risk after a first CNS inflammatory episode: examining international consensus definitions. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:887-893.
76. Köhler W, Zettl UK, Buchmann J. Differentialdiagnose der kindlichen MS. In: Zettl UK, Köhler W, Buchmann J, Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter, Stuttgart: Thieme-Verlag, 2007.
77. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis - Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practical Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-178.
78. Milligan NM, Newcombe R, Compston DAS. A double-blind controlled trial of high dose Methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:511-516.
79. MSTCG. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis - New aspects and practical application. *J Neurol* 2004;251:1329-1339.
80. The INFβ Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis, I Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
81. The INFβ Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/ MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-1285.

82. Ebers GC and PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of Interferon β -1a in relapsing/ remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
83. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/ Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;49(3):290-297.
84. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular Interferon Beta-1a for Disease Progression in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
85. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1268-1276.
86. CHAMPIONS Study Group: IM Interferon β -1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66:678-684.
87. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-1582.
88. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. CHAMPS study group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
89. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370:389-397.
90. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. BENEFIT Study Group. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndroms. *Neurology* 2006;67:1242-1249.
91. MSTCG. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255:1449-1463.
92. Polman C, Barkhof F, Kappos L, et al. Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. *Mult Scler* 2003;9:342-348.
93. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. for the TRANSFORMS Study Group: Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-415.
94. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. for the CLARITY Study Group: A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:416-426.
95. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. for the FREEDOMS Study Group: A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
96. Greenberg BM, Calabresi PA. Future Research Directions in Multiple Sclerosis Therapies. *Semin Neurol* 2008;28:121-127.
97. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German MS Society. Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 2006;56:78-105.

98. Hanefeld F. Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie - Multiple Sklerose im Kindesalter (Kurzfassung, last updated Dec 2008). Available at: <http://leitlinien.net/>. Accessed Sep 21, 2010.
99. Huppke P, Stark W, Zürcher C, Huppke B, Brück W, Gärtner J. Natalizumab Use in Pediatric Multiple Sclerosis. Arch Neurol 2008;65(12):1655-1658.
100. Buchmann J, Zettl UK. Symptomatische Therapie, Rehabilitation. In: Zettl UK, Köhler W, Buchmann J, Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter, Stuttgart: Thieme-Verlag, 2007.
101. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ 2000;320:79-82.
102. Häßler F. Aufklärung und Einwilligung. In: Zettl UK, Köhler W, Buchmann J, MS im Kindes- und Jugendalter, Stuttgart: Thieme-Verlag, 2007.
103. EUR-Lex. Amtsblatt der Europäischen Union L378, 49. Jg., 27. Dez. 2006 - Rechtsvorschriften. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/JOHtml.do?uri=OJ:L:2006:378:SOM:de:HTML>. Accessed Sep 21, 2010.
104. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. Proc. R. Soc. 1957;147:258-267.
105. Limmroth V, Kastrup O. Interferon- β -Präparate. In: Limmroth V, Kastrup O, Therapieleitfaden Multiple Sklerose - Pathophysiologie, Diagnostik, Akuttherapie und Dauerbehandlung, Stuttgart: Thieme-Verlag, 2003.
106. U.S. Food and Drug Administration, Drug Details Betaseron (Approval History, Label Information). Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>. Accessed Sep 21, 2010.
107. European Medicines Agency (EMA). EPARs for authorised medicinal products for human use. Betaferon (H-C-81) - European Public Assessment Report. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf. Accessed Sep 25, 2010.
108. European Study Group on 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.
109. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS: Results from a 3-year controlled study. Neurology 2004;63:1788-1795.
110. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al. For the European and North American Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committees and Independent Advisory Boards. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials. Neurology 2004;63:1779-1787.
111. Kappos L, Freedman M, Polman CH, et al. for the BENEFIT Study Group: 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.
112. Rote Liste, FachInfo-Service. Biogen Idec. Fachinformation Avonex 30 Mikrogramm. Available at: <http://www.fachinfo.de/FachInfo/data/fi/pdf/00/97/009775.pdf>. Accessed Jul 24, 2009.
113. Rote Liste, FachInfo-Service. Merck Serono. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Rebif 44 Mikrogramm. Available at: <http://www.fachinfo.de/FachInfo/data/fi/pdf/00/08/000801.pdf>. Accessed Jul 24, 2009.
114. Rote Liste, FachInfo-Service. Bayer Schering Pharma. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Betaferon 250 Mikrogramm/ ml.

Available at: <http://www.fachinfo.de/FachInfo/data/fi/pdf/00/77/007716.pdf>. Accessed Jul 24, 2009.

115. Adams AB, Tyor WR, Holden KR. Interferon Beta-1b and Childhood Multiple Sclerosis. *Pediatr Neurol* 1999;21:481-483.
116. Mikaeloff Y, Moreau T, Devouerie M, et al. Interferon- β treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr* 2001;139:443-446.
117. Tenenbaum SN, Segura MJ, Fejerman N. Disease-Modifying Therapies in Childhood and Juvenile Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2001;7 Suppl.1:S57.
118. *Guidance for Industry, E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. in International Conference on Harmonization (ICH)*. Apr 1996. (<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM129515.pdf>, last access: Sep 22, 2010)
119. *Guideline for Industry, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. in International Conference on Harmonization (ICH) - E2A*. Mar 1995. (<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM129518.pdf>, last access: Sep 22, 2010)
120. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0. in National Cancer Institute (NCI)*. Aug 9, 2006 (published). (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf, last access: Sep 22, 2010)
121. *Clinical Investigation on Medicinal Products in the Paediatric Population. in International Conference on Harmonization (ICH) Topic E11*. Jan 2001: European Medicines Agency (EMA). (www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf, last access: Sep 22, 2010)
122. Banwell B, Reder A, Krupp L, et al. Safety and Tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:472-476.
123. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999;88:965-968.
124. Pohl D, Rostasy K, Gärtner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005;64:888-890.
125. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon- β -1a: long-term results. *Neurol Sci* 2007;28:127-132.
126. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67:511-513.
127. Cole GF, Stuart CA. A long perspective on childhood multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:661-666.
128. Ghezzi A, Ruggieri M, Trojano M, Filippi M. Italian studies on early-onset multiple sclerosis: the present and the future. *Neurol Sci* 2004;24:S346-S349.
129. Boster AL, Endress CF, Hreha SA, Caon C, Perumal JS, Khan OA. Pediatric-Onset Multiple Sclerosis in African-American Black and European-Origin White Patients. *Pediatr Neurol* 2009;40:31-33.
130. Cree BAC, Khan O, Bourdette D, et al. Clinical Characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:2039-2045.
131. Cree BAC, Al-Sabbagh A, Bennett R, Goodin D. Response to Interferon Beta-1a Treatment in African American Multiple Sclerosis Patients. *Arch Neurol* 2005;62:1681-1683.

132. Weinschenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study - 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112:1419-1428.
133. Poser S, Raun NE, Poser W. Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1982;66:355-362.
134. Schilling S, Haertel C, Sperner J. Follow-up of Interferon β 1b Treatment in a 15-Year-Old Patient with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neuropediatrics* 2002;33:A31.
135. Ghezzi A. on behalf of the Immunomodulatory Treatment of Early onset MS (ITEMS) Group: Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis - results of an Italian Co-operative Study. *Neurol Sci* 2005;26:S183-S186.
136. Moidola L. Efficacy and tolerability of immunomodulatory treatments in childhood multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:S34.
137. Bykova O, Studenikin V, Maslova O, Boiko A. Interferon beta-1a treatment in multiple sclerosis-affected children and prognostic criteria of its proposed efficacy. *Mult Scler* 2005;Suppl 1:S78.
138. Etheridge LJ, Beverley DW, Ferrie C, McManus E. The use of interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Dis Child* 2004;89:789-791.
139. Pakdaman H, Fallah A, Sahraian MA, Pakdaman R, Meysamie A. Treatment of Early Onset Multiple Sclerosis with Suboptimal Dose of Interferon Beta-1a. *Neuropediatrics* 2006;37:257-260.
140. Waubant E, Hietpas J, Stewart T, et al. Interferon Beta-1a in Children with Multiple Sclerosis is Well Tolerated. *Neuropediatrics* 2001;32:211-213.
141. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer Acetate Treatment in Patients with Childhood and Juvenile Onset Multiple Sclerosis. *Neuropediatrics* 2003;34:120-126.
142. Krupp L, Banwell BL, Picone M, Dunn J, Weinstock-Guttman B, Pardo L. Safety and tolerability of Copaxone in paediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11 (Suppl 1):S85.
143. Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Montville, NJ 07045, USA. Betaseron Product Information. Available at: http://berlex.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Betaseron_PI.pdf. Accessed Sep 15, 2010.
144. The PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of Interferon β -1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-1636.
145. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. On behalf of the KIDSEP study group of the French Neuropediatric Society. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: A comparative cohort study. *Neurology* 2008;12:205-209.
146. Higurashi N, Hamano S, Eto Y. Secondary progressive multiple sclerosis in childhood-interferon beta-1b treatment. *No To Hattatsu* 2006;38(3):209-213. Abstract only.
147. Bundesministerium der Justiz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Available at: http://bundesrecht.juris.de/amg_1976/index.html. Accessed Sep 25, 2010.
148. PAED-Net. Pädiatrisches Netzwerk. Available at: http://www.paed-net.org/index.php?article_id=14. Accessed Sep 25, 2010.

149. European Medicines Agency (EMA). Medicines for Children - EU paediatric network. Available at: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/network.htm>. Accessed Sep 25, 2010.

150. European Medicines Agency (EMA). Medicines for Children - Paediatric clinical trials. Available at: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/clinicaltrials.htm>. Accessed Sep 25, 2010.

10 Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Lilien Schelensky, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Interferon-beta-1b bei Kindern und Jugendlichen mit Multipler Sklerose“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 28. September 2010

Lilien Schelensky