

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Neutralisierende Antikörper gegen
Interferon-beta in der Therapie der
Multiplen Sklerose: Haben sie eine
klinische Bedeutung?**

Gneiß C, Deisenhammer F

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2003; 4 (2), 35-38

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



DGNC



© engel.ac-book.ac.be

2026

7.–10. Juni

AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch

Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

dgnc-kongress.de

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



NEUTRALISIERENDE ANTIKÖRPER GEGEN INTERFERON-BETA IN DER THERAPIE DER MULTIPLEN SKLEROSE: HABEN SIE EINE KLINISCHE BEDEUTUNG?

C. Gneiß, F. Deisenhammer

Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck

NEUROLOGIE-
MEDIKAMENTE

ZUSAMMENFASSUNG

Rekombinantes Interferon-beta (IFN- β) gilt als Therapie der ersten Wahl bei schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (MS). Bis zu einem Drittel der Patienten entwickelt im Therapieverlauf neutralisierende Antikörper (NAB) gegen IFN- β . NAB, welche eine Untergruppe aller Antikörper gegen IFN- β darstellen, reduzieren die biologische Aktivität und in der Folge die Wirksamkeit von IFN- β , indem sie die Bindung von IFN- β am Rezeptor blockieren. Zahlreiche Studien belegen, daß die Anwesenheit von NAB zu einem Anstieg der Schubfrequenz und zu einer Zunahme der Läsionslast im Zentralnervensystem führt. Während NAB meist zwischen 6 und 18 Monaten nach Therapiebeginn mit IFN- β nachweisbar sind, zeigt sich die negative Auswirkung auf den klinischen Effekt erst ab dem zweiten bis dritten Behandlungsjahr. NAB unterliegen einem dynamischen Prozeß; Studien zeigen, daß NAB-positive Patienten im Therapielangzeitverlauf trotz Fortführung der IFN- β -Therapie wieder in den NAB-negativen Status zurückkehren. Um das Problem der NAB gegen IFN- β bewältigen zu können, ist ein NAB-Screening ab Therapiebeginn in regelmäßigen Abständen zu empfehlen. So können NAB-positive MS-Patienten zu einem Zeitpunkt erfaßt werden, zu dem der Antikörpertiter noch niedrig ist, und Strategien in Erwägung gezogen werden, welche zur Rückbildung der NAB führen. *J Neurol Neurochir Psychiatr 2003; 4 (2): 35–8.*

EINLEITUNG

Rekombinant hergestellte Interferon-beta (IFN- β)-Präparate werden heute als Therapie der ersten Wahl gegen die schubförmig verlaufende Multiple Sklerose (MS) eingesetzt. Sie re-

duzieren sowohl die Schubrate als auch den Schweregrad von Schüben und zeigen eine Verminderung der kernspintomographisch erfaßbaren Aktivität des Krankheitsprozesses. Ferner konnte eine Verzögerung der Krankheitsprogression nachgewiesen werden [1–4].

Drei rekombinante IFN- β -Präparate sind derzeit zur Therapie der schubförmig remittierenden MS zugelassen, zwei IFN- β -1a-Produkte, Avonex[®] (Fa. Biogen, Cambridge, USA) und Rebif[®] (Fa. Serono, Genf), und ein IFN- β -1b-Produkt, Betaferon[®] (Fa. Schering, Deutschland). IFN- β -1b wird zudem zur Behandlung der sekundär progredienten MS eingesetzt. Abgesehen vom Molekülaufbau unterscheiden sich diese drei Präparate in Dosierung, Applikationsmodus und Applikationsfrequenz (Tab. 1).

Einen großen Nachteil dieser Therapie stellt das mögliche Auftreten von Antikörpern gegen IFN- β dar, ein Phänomen, das auch bei anderen therapeutisch applizierten Proteinen, wie z. B. bei der Therapie des Diabetes mellitus mit Insulin, der Therapie der Hämophilie mit Gerinnungsfak-

toren oder bei therapeutisch verabreichtem Wachstumshormon, beobachtet wird. Antikörper gegen IFN- β werden in zwei Subgruppen, und zwar in neutralisierende (NAB, engl. neutralizing antibodies) und nicht-neutralisierende Antikörper (NNAB, engl. non-neutralizing antibodies) unterteilt. Die Gesamtheit aller Antikörper gegen IFN- β , NAB und NNAB wird als bindende Antikörper (BAB, engl. binding antibodies) bezeichnet.

Während NNAB an das IFN- β -Molekül binden, ohne dessen biologische Aktivität zu beeinträchtigen, resultiert die Bindung von NAB an IFN- β in einer fehlenden Aktivierung des Interferonrezeptors, welche durch eine Verminderung bzw. Aufhebung der biologischen Aktivität von IFN- β bestätigt werden kann (Abb. 1) [5]. Die biologische Aktivität von IFN- β kann durch die Messung von Proteinen, deren Synthese durch Interferone induziert wird, bestimmt werden. Das Myxovirus-Resistenz-Protein A (MxA) ist hierfür am besten geeignet, da es für Typ-I-Interferone (IFN- α und IFN- β) spezifisch ist und es zudem am besten zwischen IFN- β -Behandelten und -Unbehandelten diskriminiert.

Tabelle 1: Eigenschaften der derzeit zugelassenen IFN- β -Präparate

	Betaferon [®] (IFN- β -1b)	Avonex [®] (IFN- β -1a)	Rebif [®] (IFN- β -1a)
Hersteller	Schering AG (Deutschland)	Biogen (Cambridge, USA)	Serono (Genf)
Herkunft	E. coli	Chineser hamster ovary (CHO)-Zellen	Chineser hamster ovary (CHO)-Zellen
Primärstruktur	Methionin-Deletion an Position 1, Cystein-Mutation an Position 17	Identisch zum humanen IFN- β	Identisch zum humanen IFN- β
Glykosyliert	Nein	Ja	Ja
Therapeutische Anwendung	RRMS, SPMS	RRMS	RRMS
Therapeutische Dosierung	250 μ g	30 μ g	22 μ g und 44 μ g
Applikationsweg	Subkutan	Intramuskulär	Subkutan
Applikationsfrequenz	Jeden 2. Tag	1mal pro Woche	3mal pro Woche

RRMS (Relapsing Remitting MS) = schubförmig remittierende MS; SPMS (Secondary Progressive MS) = sekundär chronisch progrediente MS

Zahlreiche klinische Studien beweisen, daß NAB den therapeutischen Effekt von IFN- β reduzieren [6–8]. Während NAB meist in der Zeit zwischen 6 und 18 Monaten nach Therapiebeginn entstehen, konnte ein negativer Effekt auf die klinische Wirksamkeit von IFN- β erst ab dem zweiten bis dritten Behandlungsjahr beobachtet werden. So konnte bei Patienten mit NAB neben einer Zunahme der Schubfrequenz auch eine Vermehrung und Vergrößerung der Läsionen im Zentralnervensystem nachgewiesen werden. Eine Studie der IFNB Multiple Sclerosis Study Group (Betaferon®-Studie) zeigte, daß bei NAB-positiven Patienten die Schubrate nach 18 Behandlungsmonaten gegenüber derjenigen NAB-negativer Patienten signifikant anstieg und das Niveau der Placebogruppe erreichte (Abb. 2). Die Anzahl der sich vergrößernden Läsionen in den jährlichen Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen war bei den NAB-positiven Patienten signifikant gegenüber den NAB-negativen Patienten erhöht, blieb jedoch geringer als in der Placebogruppe (Abb. 3). Eine ähnliche, aber nicht signifikante Tendenz fand sich auch in bezug auf

die Anzahl neuer Läsionen und das von Behandlungsjahr zu Behandlungsjahr zunehmende Gesamtläsionsvolumen [7].

Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Läsionslast im MRT zwischen NAB-positiven und NAB-negativen Patienten erhielt man in einer mit Avonex® behandelten Studienpopulation. Vergleich man jedoch die Schubrate zwischen den beiden Gruppen, bestand eine geringere jährliche Schubfrequenz für die NAB-positiven Patienten. Die Aussagekraft der klinischen Resultate dieser Studie ist aufgrund einer minimalen Anzahl an Studienpatienten und einer relativ kurzen Studiendauer als eingeschränkt zu betrachten. Die signifikante Reduktion eines Interferon-Bioaktivitätsmarkers in der NAB-positiven gegenüber der NAB-negativen Gruppe bewies den Verlust der biologischen Aktivität von IFN- β bei Anwesenheit von NAB [9].

Die Bildung von NAB stellt keine Seltenheit in der Therapie der MS mit IFN- β dar; bis zu einem Drittel der Patienten entwickelt NAB. Die NAB-Inzidenz ist vom Präparat abhängig

und ist bei IFN- β -1b höher als bei IFN- β -1a (Tab. 2). Die Ursache für die nicht einheitliche Immunogenität zwischen den drei rekombinanten IFN- β -Präparaten ist nicht bekannt. Mögliche Einflußgrößen sind Unterschiede im Produktionsverfahren, im strukturellen Aufbau, im Applikationsmodus, in der Applikationsfrequenz und in der Dosis zwischen den einzelnen IFN- β -Präparaten. Zusätzlich macht die Verwendung unterschiedlicher NAB-Nachweismethoden und die nicht einheitliche Definition des Begriffs „Seropositivität“ den Vergleich der in verschiedenen Studien berichteten Immunogenität schwierig.

Im Therapielangzeitverlauf zeigen NAB die Tendenz, trotz Fortführung der IFN- β -Therapie nach Jahren wieder zu verschwinden. Rice et al. beschrieben in ihrer Studie, daß von 24 NAB-positiven Patienten (40 % der gesamten Studienpopulation) nach acht Jahren nur mehr 6 % NAB-positiv waren [14]. Eine rezente Analyse aus der Datenbank des neurologischen Labors an der Universitätsklinik für Neurologie in Innsbruck ergab, daß die Zeit bis zur Rückbildung

Abbildung 1: MxA-Konzentrationen in NAB-positiven vs. NAB-negativen Patienten (modifiziert nach [5]).

NAB-pos: NAB Titer ≥ 20 ; detectable NAB: NAB-Titer zwischen 10 und 20; die horizontalen Linien in den einzelnen Gruppen repräsentieren den medianen MxA-Wert (MxA: spezifischer Marker für die biologische Aktivität von IFN- β)

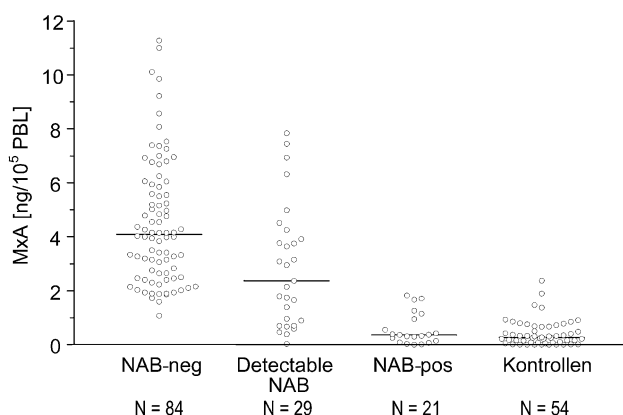
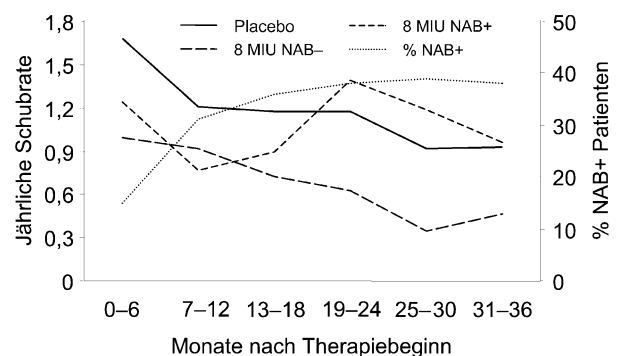


Abbildung 2: Einfluß neutralisierender Antikörper auf die Schubrate im Längsverlauf über den Zeitraum von 36 Monaten (nach [7]).

Die rechte y-Achse beschreibt die relative Häufigkeit NAB-positiver Patienten und bezieht sich auf die gepunktete Linie. Die linke y-Achse beschreibt die jährliche Schubrate und bezieht sich auf die drei Behandlungsgruppen. 8 MIU NAB- = mit 8 MIU (Millionen Internationale Einheiten) IFN- β -1b behandelte NAB-negative Patienten; 8 MIU NAB+ = mit 8 MIU IFN- β -1b behandelte NAB-positiven Patienten



der NAB vom maximalen Titer abhängig ist. Es gibt Hinweise dafür, daß diese natürliche Dynamik der Entwicklung von NAB beschleunigt werden kann. Diesbezüglich wird derzeit die Applikation von Methylprednisolon (MP) diskutiert. Eine Studie zeigte eine signifikante Reduktion von NAB bei IFN- β -1b-behandelten Patienten, die monatlich ein Gramm MP erhielten, im Vergleich zu IFN- β -1b-behandelten Pati-

enten ohne zusätzliche MP-Therapie [15]. Ob eine Steigerung der IFN- β -Dosis bei NAB-positiven Patienten zu einer Toleranzentwicklung des verabreichten Proteins und damit zu einer geringeren Immunantwort führt, läßt sich aufgrund mangelnder Daten schwer beurteilen.

Aufgrund der vielfach bestätigten klinischen Relevanz von NAB und des nicht unerheblichen Risikos, NAB

gegen IFN- β zu entwickeln, ist es von großer Bedeutung, Blutproben IFN- β -behandelter Patienten auf die Anwesenheit von NAB zu untersuchen. Um effektive Maßnahmen gegen die Entwicklung von NAB zu ergreifen, ist das frühe Erkennen der Antikörper von Bedeutung. Daher scheint ein NAB-Screening ab Therapiebe-

ginn mit IFN- β in etwa dreimonatlichen Abständen sinnvoll zu sein, da so Patienten, die NAB entwickeln, zu einem Zeitpunkt erfaßt werden können, an dem der Titer noch niedrig ist.

Bis dato gab es in Österreich keine Möglichkeit, NAB gegen IFN- β bestimmen zu lassen. Das Versenden der Patientenproben zur Bestimmung von NAB ins Ausland und das monatelange Warten auf das Testergebnis löste bei vielen Neurologen eine Inakzeptanz hinsichtlich der klinischen Wichtigkeit von NAB aus. Dieses Problem scheint nun gelöst. Die Universitätsklinik für Neurologie in Innsbruck bietet seit einigen Monaten einen Schnelltest zur qualitativen Bestimmung von NAB gegen IFN- β für alle neurologischen Zentren in Österreich kostenlos an, der auf dem Nachweis des Typ-I-Interferon-spezifischen Bioaktivitätsmarker MxA basiert [16]. Zusätzlich wird ab den Sommermonaten in Innsbruck ein quantitatives NAB-Testverfahren, d. h. eine Methode zur Bestimmung der NAB-Titerhöhe, nach dem empfohlenen Protokoll der European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA) etabliert. Dieses neue Testverfahren soll ebenfalls kostenlos für ganz Österreich zur Verfügung stehen.

Literatur:

1. IFNB 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: 655-61.
2. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43: 662-7.
3. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartosak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
4. 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: 1498-504.

Abbildung 3: Einfluß neutralisierender Antikörper auf die Anzahl sich vergrößernder Läsionen im MRT im Längsverlauf über den Zeitraum von 3 Jahren (nach [7]).

8 MIU NAB+ = mit 8 MIU IFN- β -1b behandelte NAB-positive Patienten;
8 MIU NAB- = mit 8 MIU IFN- β -1b behandelte NAB-negative Patienten

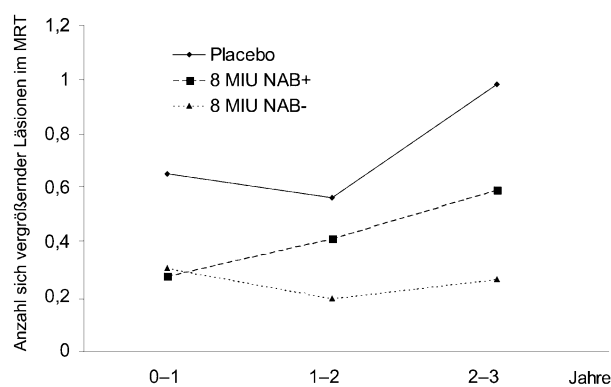


Tabelle 2: Inzidenz neutralisierender Antikörper gegen IFN- β bei Patienten mit MS

Studie	NAB pos. (%)
Avonex® Jacobs et al., 1996 [3]	22 %*
Jacobs et al., 2000 [10]	2 %
Clanet et al., 2002 [11] (Dosis-Vergleichsstudie: 30 μ g vs. 60 μ g)	2,3 % vs. 5,8 %
Rudick et al., 1998 [9]	3-6 %
Betaferon® IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1996 [7]	38 %
European Study Group on IFN- β -1b in Secondary Progressive MS, 1998 [12]	27,8 %
Rebif® PRISMS Study Group, 2001 [8] (22 μ g vs. 44 μ g)	24 % vs. 14 %
Panitch et al., 2002 [13] (Evidence Trial)	25 %

* Die NAB-Inzidenz war mit 22 % höher als in darauf folgenden Studien, da die Studie von Jacobs et al. (1996) zu einem Zeitpunkt erfolgte, bevor Veränderungen im Herstellungsprozeß von Avonex® durchgeführt wurden.

5. Deisenhammer F, Reindl M, Harvey J, Gasse T, Dilitz E, Berger T. Bioavailability of interferon beta 1b in MS patients with and without neutralizing antibodies. *Neurology* 1999; 52: 1239–43.
6. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, Clemmesen KM, Svenson M, Bendtzen K, Frederiksen J, Jensen K, Kristensen O, Petersen T, Stenager E. Neutralizing antibodies against Interferon (IFN)-beta reduce the clinical effect in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Mult Scler Clin Lab Res* 2002; 8: (Abstract).
7. IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: Experience during the first three years. *Neurology* 1996; 47: 889–94.
8. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. PRISMS-4: Long term efficacy of interferon- β -1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628–36.
9. Rudick RA, Simonian NA, Alam JA, Campion M, Scaramucci JO, Jones W, Coats ME, Goodkin DE, Weinstock-Guttman B, Herndon RM, Mass MK, Richert JR, Salazar AM, Munschauer FE III, Cookfair DL, Simon JH, Jacobs LD, Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1266–72.
10. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
11. Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M, Kooijmans-Coutinho MF, Tsao EC, Sandrock AW; European IFNbeta-1a (Avonex) Dose-Comparison Study Investigators. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002; 59: 1507–17.
12. European Study Group. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*; 352: 1491–7.
13. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinschenker B; EVIDENCE Study Group. Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy; University of British Columbia MS/MRI Research Group. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59: 1496–506.
14. Rice G, Paszner B, Oger J, Lesaux RN, Paty D, Ebers G. The evolution of neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with interferon β -1b. *Neurology* 1999; 52: 1277–9.
15. Pozzilli C, Antonini G, Bagnato F, Mainero C, Tomassini V, Onesti E, Fantozzi R, Galgani S, Pasqualetti P, Millefiorini E, Spadaro M, Dahlke F, Gasperini C. Monthly corticosteroids decrease neutralizing antibodies to IFN β 1b: a randomized trial in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 50–6.
16. Kob M, Harvey J, Schautzer F, Kascha S, Bibl D, Egg R, Reindl M, Berger T, Deisenhammer F. A novel and rapid assay for the detection of neutralizing antibodies against interferon-beta. *Mult Scler* 2003; 9: 32–5.

Korrespondenzadresse:
 Dr. med. Claudia Gneiß
 Universitätsklinik für Neurologie
 6020 Innsbruck, Anichstraße 35
 E-Mail: claudia.gneiss@uibk.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)