

Interferone und Natalizumab in der Behandlung der multiplen Sklerose (MS)

Interferons and Natalizumab for Multiple Sclerosis

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system which is accompanied by considerable disability and high costs. This report summarises the evidence on effectiveness and costs of beta-interferons and natalizumab in the treatment of multiple sclerosis.

The review included systematic reviews and randomised controlled trials (with an observation time of at least one year) in patients with MS which assessed outcome parameters such as progression, exacerbations and adverse effects.

An extensive literature search included databases such as MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library and various HTA-databases. Studies were selected according to predefined criteria, their quality was assessed according to criteria defined prospectively, and data were summarised systematically in tables. Cost-effectiveness evaluations were also included.

Two systematic reviews and 24 randomised controlled trials of beta-interferon therapy were included, as well as three trials on the effectiveness of natalizumab. A total of 22 cost-effectiveness analyses for interferons were included, whereas no economic evaluations for natalizumab were identified.

Use of interferon beta-1a or interferon beta-1b after a first demyelinating event led to a reduction of the conversion to definite MS during an observation time of two to three years. In relapsing remitting MS, interferon beta-1a reduced progression. The effects of interferon beta-1b on progression are unclear. Interferon beta-1a and interferon beta-1b reduced in some but not all studies outcomes relating to exacerbations. In direct comparison trials, interferon beta-1b (Betaferon[®] or Betaseron[®]) and interferon beta-1a (Rebif[®], higher dosage of 44 µg three subcutaneous injections per week) proved superior to interferon beta-1a (Avonex[®], 30 µg per week intramuscular) with respect to exacerbation outcomes. For secondary progressive MS, only one of five studies found a reduced progression with interferon beta-1a and only a part of the studies found an improvement with respect to outcomes relating to exacerbations. For primary progressive MS no advantage of therapy with beta-interferons was found with respect to patient-related outcomes. Beta-interferons showed characteristic and frequently occurring adverse effects, including reactions at the injection site and flu-like symptoms. A large proportion of patients stop interferon therapy because of adverse events. The other main reason for stopping therapy is the felt ineffectiveness of the treatment when patients experience a new exacerbation while on treatment. Many patients produce interferon-neutralising antibodies during therapy. The ultimate effect of neutralising antibodies on the efficacy of interferon treatment is unclear.

In patients with relapsing remitting (and partially with secondary progressive) MS, treatment with natalizumab led to a reduction of progression and of exacerbation rates. However, a number of cases of progressive multifocal leucoencephalopathy have been reported after natalizumab therapy. These raise serious concerns about patient safety. Reliable

Christine Clar¹
Marcial Velasco Garrido¹
Christian Gericke²
Reinhard Busse¹

1 Technische Universität Berlin,
Berlin, Deutschland

2 University of Adelaide,
Adelaide, Australia

data on the long term effectiveness of beta-interferons or natalizumab are not yet available.

The absolute cost of interferon therapy is high and the available, international cost-effectiveness analyses indicate a high cost for achieving moderate benefits in quality of life. Further research is needed to provide specific cost-effectiveness estimates for Germany.

Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die eine erhebliche Behinderung und hohe Krankheitskosten nach sich zieht. Dieser Bericht fasst die Evidenz zu Effektivität und Kosten von Betainterferonen und Natalizumab in der Behandlung der MS zusammen.

Die Arbeit schloss systematische Übersichtsarbeiten und randomisierte kontrollierte Studien mit mindestens einem Jahr Beobachtungsdauer ein, die Outcomeparameter wie Progredienz, Exazerbationen und unerwünschte Wirkungen beurteilten. Darüber hinaus wurden gesundheitsökonomische Evaluationen berücksichtigt.

Die umfangreiche Literatursuche umfasste u. a. die Datenbanken MEDLINE, EMBASE, die Cochrane Library und verschiedene HTA-Datenbanken (HTA = Health Technology Assessment). Studien wurden nach prospektiv definierten Kriterien ausgewählt. Ihre Qualität wurde nach vorher festgelegten Kriterien bewertet und die Daten in Tabellen systematisch zusammengefasst.

Zwei systematische Übersichtsarbeiten und 24 Primärstudien zur Betainterferontherapie wurden eingeschlossen sowie drei Studien zur Effektivität von Natalizumab. Es wurden 22 gesundheitsökonomische Analysen zur Therapie mit Interferonen zusammengefasst. Für Natalizumab lagen keine gesundheitsökonomischen Studien vor.

Interferon beta-1a und Interferon beta-1b führten im Frühstadium einer MS (d. h. nach einem ersten Schub („first acute demyelinating event“)) zu einer Verringerung der Konversion zu einer definitiven MS über zwei bis drei Jahre Studiendauer. Bei einer schubförmig remittierenden MS verringerte Interferon beta-1a die Progredienz, über Interferon beta-1b lässt sich diesbezüglich keine Aussage machen. Interferon beta-1a und Interferon beta-1b verringerten in einigen aber nicht in allen Studien schubbezogene Parameter. In direkten Vergleichsstudien waren Interferon beta-1b (Betaferon® oder Betaseron®) und Interferon beta-1a (Rebif®, in der höheren Dosierung mit 44 µg dreimal wöchentlich subkutan) der Behandlung mit Interferon beta-1a (Avonex®, 30 µg einmal wöchentlich intramuskulär) hinsichtlich schubbezogener Parameter überlegen. Bei der sekundär progredienten MS fand nur eine von fünf Studien eine verringerte Progredienz mit Interferon beta-1a und nur ein Teil der Studien fand Verbesserungen in Bezug auf schubbezogene Parameter mit Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b. Bei der primär progredienten MS wurde kein Vorteil der Betainterferone hinsichtlich patientenrelevanter Parameter gefunden. Betainterferone zeigten häufige charakteristische Nebenwirkungen, unter anderem Reaktionen an der Injektionsstelle und grippeartige Symptome. Ein beachtlicher Teil der Patienten bricht die Interferontherapie wegen der unerwünschten Wirkungen ab. Der andere Hauptfaktor für einen Therapieabbruch ist die empfundene Wirkungslosigkeit der Behandlung bei Erleben eines neuen Schubs unter der Therapie. Einige Patienten bilden Interferonneutralisierende Antikörper, deren Auswirkung auf die Wirksamkeit der Interferonbehandlung letztlich unklar ist.

Die Behandlung mit Natalizumab führte bei schubförmig remittierender (und teilweise bei sekundär progredienter) MS zu einer Verringerung der Progredienz und der Schubraten. Allerdings traten unter Natalizumab

mehrere Fälle einer progredienten multifokalen Leukoenzephalopathie auf, die starke Bedenken hinsichtlich der Patientensicherheit von Natalizumab aufwerfen. Verlässliche Daten zur Langzeitwirkung der Betainterferone oder Natalizumab liegen noch nicht vor.

Die absoluten Kosten der Therapie sind hoch und die vorliegenden Kosten-Effektivitätsanalysen aus anderen Ländern deuten auf einen hohen Preis für einen moderaten Gewinn an Lebensqualität hin. Hier besteht Forschungsbedarf für Deutschland.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Interferone, Interferon beta 1a, Interferon beta 1b, Natalizumab

Executive Summary

1. Health policy background

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system. It is the disease which in young adults most frequently leads to lasting disability. Estimates suggest that between 67,000 and 138,000 people in Germany are affected. The costs of the disease are considerable, in particular due to the need for both professional and informal long-term care and high indirect costs. Premature retirement after 13 years of disease is observed in around 40% of patients. Patients and/or their families (or other informal helpers) assume around two thirds of the costs. Widespread use of interferons is expected to raise the overall costs of MS care.

Therapeutic options for treating MS are subdivided in medication for modifying (i. e. slowing) the course of the disease and in symptomatic therapy. Treatment with recombinant interferons is one option of a disease modifying treatment. Beta-interferons have been licensed for treatment of MS in Germany since 1995. The therapy with interferons however puts a high financial strain on the health system and it is questionable to what extent the effectiveness of the treatment which is hard to predict will offset the high costs. Recent studies also examine the disease-modifying efficacy of natalizumab, a monoclonal antibody. After two cases of progressive multifocal leucoencephalopathy, one of which was fatal, there have been concerns about the safety of the drug despite promising clinical study results in the USA. As a consequence, natalizumab has transiently been taken off the market since February 2005. However, after the publication of a further study natalizumab has had its licence renewed in the USA and Germany with special requirements. Natalizumab is used by failure of interferon therapy.

The current HTA report focuses on the assessment of recombinant interferons and natalizumab, taking into account aspects of medical efficacy and cost-effectiveness.

2. Scientific background

MS is characterised by inflammatory lesions in different locations in the central nervous system (the brain, the optical nerves and/or the spinal cord) which in turn lead to a progressive destruction of the myelin sheaths of nerves and finally to axonal damage. This impairs the function of nerves to conduct electrical signals to varying degrees, manifesting as neurological symptoms and signs, such as impairment of motor function due to paralysis or ataxia, impaired sensory function, vision impairment, bladder, intestinal and sexual dysfunction, as well as to an impairment of cognitive functions and a general fatigue.

The exact causes of the disease remain elusive. It is presumed that a multifactorial genetic disposition and external trigger factors play a role in the causation of MS,

which lead to an autoimmune reaction to parts of the central nervous system.

About 80% of patients have a relapsing remitting course of the disease. In most patients this phase leads to a secondary progressive MS, which is characterised by a progressive worsening of the disability with or without additional exacerbations. A small proportion of patients has a progressively worsening course of the disease without exacerbations or remissions (primary progressive MS). It is presumed that patients with relapsing remitting MS are those who respond best to disease modifying treatment.

Disease modifying treatment aims to reduce the frequency and severity of the exacerbations and to slow the course of the disease. Interferons and natalizumab are examples of disease modifying treatments. The interferons used in the treatment of MS patients are beta-interferons, i. e. interferon beta-1a and interferon beta-1b. Natalizumab is a recombinant monoclonal antibody that blocks α_4 -integrins.

The current report focuses on patient relevant outcomes. Outcomes that are important in this context to assess the effectiveness of disease modifying treatment include outcomes relating to progression, i. e. lasting worsening of the symptoms, and to exacerbations, i. e. intermittent worsening of symptoms, as well as adverse effects. A range of scales is used to measure disability and progression. The most common is Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS). Magnetic resonance imaging (MRI) is used to study the effects of treatment on the characteristic MS lesions in the brain and spinal cord.

3. Research questions

Clinical effectiveness

What is the medical effectiveness of beta-interferons (monotherapy) in treating multiple sclerosis compared to placebo or other forms/dosage schemes of beta-interferon therapy? What is the effectiveness – including the long term effectiveness – of the different beta-interferons (including different dosages) with respect to patient related outcomes? Are there differences in effectiveness of the different beta-interferons and with different types of MS (relapsing remitting, secondary progressive, primary progressive)? What are the adverse effects?

What is the medical effectiveness of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis compared to placebo or beta-interferons? What is the effectiveness – including the long term effectiveness – with respect to patient related outcomes and different types of MS (relapsing remitting, secondary progressive, primary progressive)? What are the adverse effects?

Health economic aspects

What is the cost effectiveness of interferons or natalizumab compared to other disease modifying treatments or to placebo?

What is the reason for diverging results of published cost effectiveness models?

Can the results of the cost effectiveness models be transferred to the context of the German health care system?

What influence does the consideration of indirect costs have on cost effectiveness models?

4. Methods

An extensive literature search was carried out (MEDLINE, MEDLINE ALERT, EMBASE, EMBASE ALERT, DAHTA, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED), Cochrane Central Trials Register (CCTR), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), INAHTA, Ethmed, DIMDI-Superbase; dates searched were 1990 to 11/08/2006). Search terms for multiple sclerosis were combined with terms for interferons and natalizumab, as well as terms for different study types (randomised controlled trials, systematic reviews, economic evaluations) (MeSH terms and free text for each part of the search).

The full text publication of any identified citation was ordered if the titles and abstracts suggested that a) the study was a systematic review, a health technology assessment, a randomised controlled trial or an economic evaluation which assessed b) patients with MS treated with c) interferons or natalizumab. To be included, systematic reviews/health technology assessments had to fulfil a range of quality criteria; primary studies were only included when the study duration was a year or longer. Patients with any form of MS were included. Interventions were beta-interferons (interferon beta-1a or interferon beta-1b) or natalizumab as basic therapy in comparison with placebo or (in the case of interferon treatment) another beta-interferon or another dosage of beta-interferon. The emphasis of the assessment was on patient related outcomes such as progression, exacerbations, health-related quality of life or adverse effects.

Data from the included studies were extracted into standard tables. Study quality was assessed according to predefined criteria. Data were summarised in text and tables, subdivided by type of MS (early stage, relapsing remitting, secondary progressive, primary progressive) and intervention (interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon beta-1a vs. Interferon beta-1b, natalizumab). Results were also grouped by outcome parameter.

5. Results

The report summarises two systematic reviews and 24 primary studies on beta-interferon therapy. Three of the primary studies were on patients with a first demyelinating event, 14 on patients with relapsing remitting MS, five on patients with secondary progressive MS, and two on patients with primary progressive MS. Three studies on natalizumab therapy were included.

Of the high quality systematic reviews, one HTA report on immune modulatory treatment of MS included five randomised controlled trials of beta-interferon therapy, one in patients with secondary progressive MS, the remainder in patients with relapsing remitting MS. A Cochrane review assessed interferon therapy for patients with relapsing remitting MS. Both reviews found significantly better results in the interferon groups with respect to progression and exacerbations. However, the effect was moderate and the Cochrane review no longer found a significant effect when presuming that all drop-outs progressed (worst case scenario). However, the review also included treatment with interferon alpha and with beta-interferons at lower dosages than those currently licensed. Typical adverse effects of interferon therapy mentioned included flu-like symptoms and reactions at the injection site.

Most of the primary studies were of moderate quality. Most studies were described as being double blind, although the effectiveness of blinding must be questioned due to the characteristic side effects, for example the reactions at the injection site.

Most of the primary studies were of moderate quality. Most studies were described as being double blind, although the effectiveness of blinding must be questioned due to the characteristic side effects, for example the reactions at the injection site.

5.1 Multiple sclerosis (MS) early stage (first demyelinating event)

Two randomised studies reported the effects of interferon beta-1a (Rebif® (subcutaneous, ETOMS-trial) or Avonex® (intramuscular, CHAMPS-trial)) in the early stages of MS (first demyelinating event) and both reported a reduction in the conversion to definite MS during the three years of the study. Only one of the studies reported exacerbation rates and disability scores and found a lower exacerbation rate in the interferon beta-1a group, but not changes or differences in disability scores.

One randomised controlled trial reported the effects of interferon beta-1b in the early stages of MS (BENEFIT-trial) and reported a reduction in the conversion to definite MS during the two years of the study. This advantage of early treatment persisted during the three years of open follow-up, during which all patients received interferon beta-1b.

5.2 Relapsing remitting multiple sclerosis (MS)

Of the studies on relapsing remitting MS, five were two-armed comparisons of interferon beta-1a (n = 3, MSCRG-, OWIMS-, PRISMS-trial) or beta-1b (n = 2, IFNB-MS-, Knobler-1993-trial) with placebo. The remaining interferon studies compared different doses, dosage schedules or applications of interferons (some of them including a placebo arm) or interferon beta-1a with interferon beta-1b. Only few studies compared similar doses, a fact which makes it difficult to reach conclusions regarding the effectiveness of different dosages.

With respect to progression, studies on interferon beta-1a showed a significant advantage in comparison with placebo, but not when comparing different interferon doses with each other. The rate of progression was reduced by about 10% with interferon beta-1a in comparison with placebo. For interferon beta-1b, only one study reported on progression and significant differences to placebo

were not observed. Results for comparisons of interferon beta-1a and beta-1b are inconclusive. One study found no difference between interferon beta-1a and beta-1b with respect to progression, whereas another study found an advantage for interferon beta-1b (17% less progression after two years).

The data concerning exacerbations are inconclusive. When comparing different doses of interferon beta-1a or different forms of interferon beta-1a, there was no consistent difference between groups in exacerbation rates. Similarly, only two out of three studies found significant differences in favour of interferon beta-1a in relation to exacerbation rates. The situation was similar for interferon beta-1b. Two of three studies found a significant difference in the group with the higher dose of interferon beta-1b compared to placebo or a lower dose. As concerns the comparison between interferon beta-1a and beta-1b, a dose reduction study found significantly higher exacerbation rates in the dose reduction group (interferon beta-1a). Of the regular interferon beta-1a vs. beta-1b studies, one study found no difference between the two interferons, and in two studies patients treated with Avonex[®] (interferon beta-1a, intramuscular) had significantly higher exacerbation rates than patients treated with Betaferon[®] (interferon beta-1b) or Rebif[®] (interferon beta-1a, subcutaneous).

5.3 Secondary progressive multiple sclerosis (MS)

Patients with secondary progressive MS were examined in five studies. Three of these compared interferon beta-1a (Andersen-2004-, IMPACT-, SPECTRIMS-trial) and two interferon beta-1b (EUSPMS-, NASPMS-trial) with placebo. One of each of these studies of interferon beta-1a vs. beta-1b also compared different dosages.

Only in one of the five studies a clear effect was found with respect to progression favouring interferon beta-1a (progression reduced by about 10% at the end of the trial). With respect to exacerbations, only two of the three interferon beta-1a and one of the two interferon beta-1b studies found a significant effect in favour of interferon compared to placebo. There was no difference between different interferon doses.

There were no data for interferon beta-1a with respect to health-related quality of life, and one study on interferon beta-1b found no significant difference at the end of the study on the multiple sclerosis quality of life inventory scale.

5.4 Primary progressive multiple sclerosis (MS)

One study each assessed the effect of interferon beta-1a (Leary-2003-trial) and beta-1b (Montalban-2004-trial) compared to placebo in patients with primary progressive MS. There was no significant difference between the groups with respect to progression, disability scores and other parameters at the end of the study. Only with regard

to some MRI parameters a better result was found for interferon beta-1b compared to placebo.

Adverse effects in relation to interferon therapy comprised in all studies flu-like symptoms, fever, depression, inflammation or reactions at the injection site and myalgia. Some studies also reported adverse effects like leucopenia and increased liver enzymes. The proportion of patients who developed neutralising antibodies ranged between 2% and 50%, and several studies found no link between the presence of neutralising antibodies and the effectiveness of the medication.

5.5 Natalizumab

Evidence with respect to natalizumab mainly relates to patients with relapsing remitting MS, although one study also included patients with secondary progressive MS. In the natalizumab studies (AFFIRM-, SENTINEL-, Miller-2003-trial) a significantly lower progression was observed with natalizumab (17% to 23%) than in the comparison groups (29%). Exacerbation rates were also lower. There was no significant difference between different doses of natalizumab. Natalizumab also showed an advantage with respect to various MRI parameters compared to placebo or interferon treatment alone. Adverse effects of natalizumab comprised fatigue, allergic reactions, reactions to the infusion, headache, infections, anxiety and peripheral oedema. However, one study reported two cases of progressive multifocal leucoencephalopathy, one of which one was fatal and the other left the patient with severe motor and cognitive damage.

5.6 Economic aspects

MS poses a high economic burden on society and for individuals suffering from it as well as on their families and other helpers, who bear an important part of the costs. The cost of illness in Germany has been estimated at around 40,000 Euro/patient/year. Indirect costs represent around 40% of the costs. With the more widespread use of the costly disease modifying therapies, the total costs of health care for MS are expected to rise further. A total of 22 cost-effectiveness analyses of interferons have been summarised. No analyses on the cost-effectiveness of natalizumab were identified. The results for interferons were heterogenous, ranging from cost-savings under disease modifying treatment to incremental cost-effectiveness ratios over 1.5 million Euro per quality-adjusted life year. All models used clinical effectiveness data from randomized controlled trials, however the assumptions made and the structure of the models differed considerably, which limits their comparability.

6. Discussion

Evidence regarding interferon treatment is mixed and the data suggest that beta-interferons should mainly be used in the early stages of MS and in relapsing remitting MS. An early start of treatment is recommended by a number

of authors. But interferon therapy is also linked to a considerable discontinuation rate, due to a perceived lack of effectiveness or due to adverse effects. Even though adverse effects are given as a reason for discontinuation, the literature also reports that adverse effects are generally of short duration and measures for minimising adverse effects are recommended, such as rotation of the injection site, taking non-steroidal anti-inflammatory drugs to avoid flu-like symptoms or to take the medication before going to bed. At the moment, the significance of the presence of neutralising antibodies is unclear.

There are only few studies with a real long term follow-up (i. e. more than ten years). These few studies suggest however that beta-interferons do maintain their effectiveness in the longer term and improve overall prognosis.

Despite the promising results regarding the effectiveness of natalizumab, any statements about this drug have limited validity. The duration of one of the studies was too short to allow conclusions about long term effectiveness. In addition, a follow-up assessment in this study after one year showed no remaining advantages of the natalizumab treatment. The existing longer term studies are not comparable as one study assessed natalizumab as monotherapy and the other as combination therapy with interferon beta-1a (Avonex[®], intramuscular). Safety aspects also warrant caution. Apart from the two cases of progressive multifocal leucoencephalopathy that have been reported, a further case of a fatal progressive multifocal leucoencephalopathy occurred after natalizumab treatment in a patient with Crohn's disease. In some cases natalizumab may obviously impair immune function to such an extent that it increases the danger of fatal opportunistic infections. The risk during long term treatment has so far not been assessed and can therefore not be predicted.

In summary, the economic evaluations reviewed leave a great degree of uncertainty concerning the estimates for the cost-effectiveness of interferon treatment. There was no consensus concerning the inclusion of indirect costs in the analysis. However, the effect of including indirect costs in the existing models would probably be moderate. None of the estimates has been produced with German data which limits conclusions for the German health care system.

7. Conclusion

Current evidence suggests that treatment with either type of beta-interferon has a moderate effect on exacerbation rates. However, the benefit is so small that the individual patient cannot experience it as new exacerbations will occur despite therapy. This, in combination with frequent and unpleasant adverse effects leads to high discontinuation rates. In direct comparison trials, interferon beta-1b (Betaferon[®] or Betaseron[®]) and interferon beta-1a (Rebif[®], higher dosage of 44 µg three times per week subcutaneous) proved superior to interferon beta-1a (Avonex[®], 30 µg in one intramuscular injection per week) with re-

spect to exacerbation outcomes. Because of the lack of long-term studies, the effect on disease progression is uncertain. The long-term economic benefits or costs of interferon treatment are also uncertain, in particular with regard to the German context as no economic evaluations have been carried out using German cost data.

The long-term effectiveness of natalizumab treatment has not been demonstrated and there are severe concerns about its safety due to reports of progressive multifocal leucoencephalopathy that occurred under treatment. Economic evaluations for treatment with natalizumab are not available.

Kurzfassung

1. Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems und führt bei jungen Erwachsenen am häufigsten zu einer dauerhaften Behinderung. Nach Schätzungen sind in Deutschland etwa 67.000 bis 138.000 Menschen betroffen. Die Krankheitskosten sind erheblich, insbesondere die Kosten der professionellen und informellen Pflege sowie die indirekten Kosten wie Arbeitsausfall und Frühberentung. Wegen ihrer MS sind nach 13 Jahren Krankheit ca. 40% der Patienten vorzeitig berentet. Patienten und/oder ihre Angehörigen (oder andere informelle Pfleger) tragen ca. zwei Drittel der Kosten selbst. Es ist zu erwarten, dass die Verbreitung der Interferontherapie zu höheren Behandlungskosten führt.

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung einer MS unterteilen sich in Medikation zur Beeinflussung (d. h. Verlangsamung) des Krankheitsverlaufs und in symptomatische Therapie. Die rekombinanten Interferone stellen eine Behandlungsoption der verlaufsmodifizierenden Medikamente dar. Interferone sind seit 1995 für die Behandlung von MS in Deutschland zugelassen. Die Therapie mit ihnen führt jedoch wirtschaftlich zu einer hohen Belastung für das Gesundheitswesen und es wird zum Teil in Frage gestellt, inwieweit eine noch nicht genau abschätzbare Effektivität die hohen Kosten aufwiegt. Neuere Untersuchungen befassen sich auch mit Natalizumab, einem monoklonalen Antikörper. Nach dem Auftreten von zwei Fällen von progredienter multifokaler Leukoencephalopathie, einer davon tödlich, bestehen jedoch Bedenken gegenüber der Sicherheit dieses Wirkstoffs, die dazu führten, dass Natalizumab trotz viel versprechender klinischer Studienergebnisse in den USA ab Februar 2005 vorübergehend vom Markt genommen wurde. Nach Veröffentlichung einer weiteren Studie wurde Natalizumab allerdings im Juni 2006 in den USA und in Deutschland mit Auflagen wieder zugelassen. Natalizumab gehört zu der Eskalationstherapie, die beim Versagen von Interferonen bzw. Glatirameracetat eingesetzt wird. Der vorliegende HTA-Bericht konzentriert sich auf die Bewertung von rekombinanten Interferonen und Natali-

zumab unter medizinischen sowie gesundheitsökonomischen Aspekten.

2. Wissenschaftlicher Hintergrund

Bei der MS kommt es an unterschiedlichen Stellen des zentralen Nervensystems (im Gehirn, an den Sehnerven und/oder im Rückenmark) zu Entzündungen, die zu einer fortschreitenden Zerstörung der Nervenscheiden (Myelin) und schließlich auch zu axonalen Schäden führen. Dadurch kann die Funktion der Nerven, elektrische Impulse weiterzuleiten, unterschiedlich stark gestört werden. Dies verursacht diverse neurologische Symptome und Ausfälle, wie z. B. Beeinträchtigungen der Bewegungsfunktionen durch Lähmungen und Ataxie, Sensibilitätsstörungen, Sinnesorganstörungen (wie Beeinträchtigungen des Sehvermögens), Beeinträchtigung der Blasen- und Mastdarmfunktion, Impotenz, Störung höherer Hirnleistungen (kognitive Störungen) sowie eine allgemeine Erschöpfbarkeit.

Die genauen Ursachen für die Entstehung der Krankheit sind bislang nicht geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Entstehung der MS eine genetische Disposition und exogene Triggerfaktoren eine Rolle spielen, die zu Autoimmunreaktionen gegenüber Bestandteilen des zentralen Nervensystems führen.

Bei etwa 80% der Patienten verläuft die Krankheit anfangs in Schüben. Bei den meisten Patienten geht diese Phase in eine sekundär progrediente MS über, die durch eine Zunahme der Behinderung mit oder ohne zusätzliche Exazerbationen gekennzeichnet ist. Ein kleiner Anteil von Patienten hat einen progredient sich verschlechternden Verlauf ohne Exazerbationen und Remissionen (primär progrediente MS). Es wird vermutet, dass Patienten mit schubförmig remittierender MS am besten auf eine verlaufsmodifizierende Medikation ansprechen.

Die verlaufsmodifizierende Behandlung hat das Ziel, die Häufigkeit und Schwere der Schübe zu reduzieren und den Krankheitsverlauf zu verlangsamen. Zu den verlaufsmodifizierenden Medikamenten zählen die Interferone und Natalizumab. Bei der Interferontherapie werden Betainterferone eingesetzt, genauer gesagt Interferon beta-1b und Interferon beta-1a. Natalizumab ist ein rekombinant hergestellter monoklonaler Antikörper, der α_4 -Integrine blockiert.

Der vorliegende Bericht konzentriert sich auf patientenrelevante Endpunkte. Die in diesem Zusammenhang wichtigsten Endpunkte für die Beurteilung des Erfolgs einer verlaufsmodifizierenden Behandlung der MS sind Endpunkte zur Progredienz, d. h. zur dauerhaften Verschlimmerung der Symptome, zu Exazerbationen d. h. Krankheitsschüben (vorübergehende Verschlimmerung) und zu unerwünschten Wirkungen. Zur Messung von Behinderung und Progredienz gibt es eine Reihe von Skalen, von denen die am häufigsten benutzte die Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke ist. Zudem wird die Magnetresonanztomographie (MRI) zur Bewertung von Läsionen im Gehirn verwendet.

3. Forschungsfragen

Medizinische Effektivität

Wie ist die medizinische Effektivität von Betainterferonen (Monotherapie) in der Behandlung der MS im Vergleich zu Placebo oder anderen Formen/Dosierungen der Betainterferontherapie? Wie ist die Effektivität – inklusive der Langzeitwirksamkeit – der einzelnen Betainterferone (inklusive unterschiedlicher Dosierungen) im Bezug auf patientenrelevante Endpunkte? Gibt es Unterschiede in der Effektivität der einzelnen Betainterferone und bei verschiedenen Formen der MS (schubförmig remittierend, sekundär progredient, primär progredient)? Was sind die unerwünschten Wirkungen?

Wie ist die medizinische Effektivität von Natalizumab in der Behandlung der MS im Vergleich zu Placebo oder Betainterferonen? Wie ist die Wirksamkeit – inklusive der Langzeitwirksamkeit – bei den verschiedenen Formen der MS (schubförmig remittierend, sekundär progredient, primär progredient)? Was sind die unerwünschten Wirkungen?

Gesundheitsökonomische Aspekte

Wie ist die Kosten-Effektivität für Interferone oder Natalizumab im Vergleich zu anderen verlaufsmodifizierenden Behandlungen bzw. zu keiner Behandlung?

Welche sind die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der bereits publizierten Kosten-Effektivitätsmodelle? Lassen sich die Ergebnisse der Kosten-Effektivitätsmodelle auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems übertragen?

Welchen Einfluss auf die Kosten-Effektivitätsmodelle hat die Berücksichtigung der indirekten Kosten?

4. Methodik

Eine umfangreiche Literatursuche wurde durchgeführt (MEDLINE, MEDLINE ALERT, EMBASE, EMBASE ALERT, DAHTA, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED), Cochrane Central Trials Register (CTR), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), INAHTA, Ethmed, DIMDI-Superbase; Suchzeitraum war 1990 bis 11.08.2006). Suchbegriffe für „Multiple Sklerose“ wurden mit Begriffen für „Interferone“ und „Natalizumab“ sowie verschiedenen Studientypen (randomisierte kontrollierte Studien, systematische Übersichtsarbeiten, gesundheitsökonomische Evaluationen) verbunden (MeSH- und Freitextbegriffe für jeden Teil der Suche).

Die Vollpublikationen der identifizierten Literaturstellen wurden bestellt, wenn die Titel und Abstracts erwarten ließen, dass es sich a) um eine systematische Übersichtsarbeit, ein HTA eine randomisierte kontrollierte Studie oder eine gesundheitsökonomische Evaluation handelte, bei der die Behandlung von b) Patienten mit MS mit c) Interferonen oder Natalizumab bewertet wurde. Um eingeschlossen zu werden, mussten Übersichtsarbeiten/HTA

bestimmten Qualitätsanforderungen entsprechen. Primärstudien wurden nur eingeschlossen, wenn die Studiendauer mindestens ein Jahr betrug. Patienten mit allen Formen der MS wurden eingeschlossen. Interventionen waren Betainterferone (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b) oder Natalizumab als Basistherapie im Vergleich zu Placebo, oder (bei Interferonbehandlung) im Vergleich zu einem anderen Betainterferon oder einer anderen Betainterferondosis. Der Schwerpunkt der Bewertung lag auf patientenrelevanten Endpunkten wie Progredienz, Exazerbationen, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Wirkungen.

Daten aus den eingeschlossenen Studien wurden in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Studienqualität wurde nach vorher festgelegten Kriterien bewertet. Die Daten wurden in Text und Tabellen zusammengefasst, unterteilt nach MS-Form (Frühstadium (erster Schub, Clinical Isolated Syndrome), schubförmig remittierend, sekundär progredient, primär progredient) und Intervention (Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Interferon beta-1a vs. Interferon beta-1b, Natalizumab). Die Ergebnisse wurden zusätzlich nach Outcomeparametern gruppiert.

5. Ergebnisse

Der Bericht fasst zwei systematische Übersichtsarbeiten und 24 Primärstudien zur Betainterferontherapie zusammen. Von den Primärstudien befassten sich drei mit dem Frühstadium (erster Schub, Clinical Isolated Syndrome) einer MS, 14 mit schubförmig remittierender MS, fünf mit sekundär progredienter MS und zwei mit primär progredienter MS. Drei Studien befassten sich mit Natalizumabbehandlung.

Von den qualitativ hochwertigen Übersichtsarbeiten schloss ein HTA-Bericht zu immunmodulatorischer Therapie von MS fünf randomisierte Studien zur Betainterferontherapie ein, eine davon bei sekundär progredienter MS, die anderen bei schubförmig remittierender MS. Ein Cochrane Review befasste sich mit der Interferontherapie bei schubförmig remittierender MS. Beide Übersichtsarbeiten fanden in den Interferongruppen signifikant bessere Ergebnisse im Bezug auf Exazerbationen und Progredienz. Allerdings war der Effekt moderat und beim Cochrane Review in einem Worst-Case-Szenario, in dem alle Drop-outs Progredienz zeigten, nicht länger signifikant. Andererseits ist dieses Ergebnis dadurch zu relativieren, dass die Arbeit auch Interferon alpha und Betainterferone in nicht zugelassenen Dosierungen einschloss. Auf typische unerwünschte Nebenwirkungen bei Interferontherapie, wie grippeartige Symptome und Reaktionen an der Injektionsstelle, wurde auch hingewiesen.

Ein Großteil der Primärstudien war von moderater Qualität. Die meisten Studien wurden als doppelt verblindet beschrieben, wobei die Effektivität der Verblindung wegen der charakteristischen Nebenwirkungen, z. B. den Reaktionen an der Injektionsstelle, häufig in Frage gestellt werden muss.

5.1 Multiple Sklerose (MS) -Frühstadium (erstes demyelisierendes Ereignis)

Zwei randomisierte Studien berichteten über die Wirkung von Interferon beta-1a (Rebif® (subkutan, ETOMS-Studie) oder Avonex® (intramuskulär, CHAMPS-Studie)) im Frühstadium einer MS (erstes demyelisierendes Ereignis) und beobachteten beide eine Verringerung der Konversion zu einer definitiven MS während der dreijährigen Studiendauer. Nur eine der Studien berichtete über Schubraten und Behinderungsscores und fand eine geringere Schubrate in der Interferon-beta-1a-Gruppe, aber keine Veränderungen oder Unterschiede bei den Behinderungsscores.

Eine randomisierte Studie berichtete über die Wirkung von Interferon beta-1b im Frühstadium (erster Schub, Clinical Isolated Syndrome) einer MS (BENEFIT-Studie) und beobachtete eine Verringerung der Konversion zu einer definitiven MS während der zweijährigen Studiendauer. Dieser Vorteil einer frühen Behandlung blieb auch während der offenen dreijährigen Verlängerung der Studie bestehen, in der alle Patienten Interferon beta-1b erhielten.

5.2 Schubförmig remittierende multiple Sklerose (MS)

Von den Studien zur schubförmig remittierender MS waren fünf zweiarmige Vergleiche zwischen Interferon beta-1a (n = 3, MSCRG-, OWIMS-, PRISMS-Studie) oder Interferon beta-1b (n = 2, IFNB-MS-, Knobler-1993-Studie) und Placebo. Die übrigen Interferonstudien verglichen verschiedene Interferondosierungen bzw. Verabreichungsformen (teilweise auch mit einem Placeboarm) oder Interferon beta-1a mit Interferon beta-1b. Nur wenige Studien stellten ähnliche Dosierungen gegenüber, was Aussagen zur Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen schwierig macht.

Bezüglich der Progredienz zeigten Studien zu Interferon beta-1a einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo, jedoch nicht konsistent im Vergleich von unterschiedlichen Interferondosierungen. Die Progredienzrate war mit Interferon beta-1a um ca. 10% im Vergleich zu Placebo verringert. Für Interferon beta-1b machte nur eine Studie Angaben zu Progredienz und signifikante Unterschiede zu Placebo wurden nicht beobachtet. Resultate im Vergleich von Interferon beta-1a und Interferon beta-1b sind unklar. Eine Studie fand keinen Unterschied zwischen Interferon beta-1a und Interferon beta-1b bezüglich Progredienz, während eine andere Studie einen Vorteil für Interferon beta-1b beobachtete (17% weniger Progredienz nach zwei Jahren).

Die Datenlage zu Exazerbationen ist nicht eindeutig. Bei unterschiedlichen Dosierungen von Interferon beta-1a bzw. verschiedenen Darreichungsformen wurde kein konsistenter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen hinsichtlich der Schubraten gefunden. Auch im Vergleich zu Placebo fanden nur zwei von drei Studien signifikante Unterschiede zugunsten von Interferon beta-1a

in Bezug auf Exazerbationsraten. Die Lage war ähnlich für Interferon beta-1b. Zwei von drei Studien fanden einen signifikanten Unterschied in den höher dosierten Interferon-beta-1b-Gruppen im Vergleich zu Placebo bzw. einer niedrigeren Dosis. Was den Vergleich von Interferon beta-1a und Interferon beta-1b angeht, so fand eine Dosisreduktionsstudie eine signifikant höhere Exazerbationsrate in der Dosisreduktionsgruppe (Interferon beta-1a). Von den regulären Interferon beta-1a- vs. Interferon beta-1b-Studien fand eine Studie keinen Unterschied zwischen den beiden Interferonen und in zwei Studien hatten Patienten bei Avonex®-Behandlung (Interferon beta-1a intramuskulär) signifikant höhere Schubraten als bei Behandlung mit Interferon beta-1b (Betaferon®) oder mit Rebif® (Interferon beta-1a subkutan).

5.3 Sekundär progrediente multiple Sklerose (MS)

Zur sekundär progredienten MS lagen fünf Studien vor, von denen drei Interferon beta-1a (Andersen 2004-, IMPACT-, SPECTRIMS-Studie) und zwei Interferon beta-1b mit Placebo (EUSPMS-, NASPMS-Studie) verglichen. Je eine der Interferon beta-1a- und Interferon beta-1b-Studien verglich auch unterschiedliche Dosierungen.

Nur bei einer der fünf Studien fand sich in Bezug auf Progredienz ein eindeutiger Effekt zugunsten von Interferon beta-1b (Progredienz bei Studienende um ca. 10% verringert).

Bezüglich Exazerbationen fanden zwei der drei Interferon beta-1a und eine der beiden Interferon beta-1b-Studien einen signifikanten Effekt zugunsten von Interferon im Vergleich zu Placebo. Ein Unterschied zwischen unterschiedlichen Interferondosierungen bestand nicht.

Für Interferon beta-1a liegen keine Daten zur Wirksamkeit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor, und eine Interferon beta-1b Studie fand keinen signifikanten Unterschied zu Studienende beim Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory.

5.4 Primär progrediente multiple Sklerose (MS)

Je eine Studie untersuchte Interferon beta-1a (Leary-2003-Studie) und Interferon beta-1b (Montalban-2004-Studie) bei primär progredienter MS im Vergleich zu Placebo. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Progredienz, Disability Scores oder anderen Parametern wurde bei Studienende nicht gefunden. Nur bei einigen MRI-Parametern wurde ein besseres Ergebnis für Interferon beta-1b als für Placebo erzielt.

Unerwünschte Effekte bei der Interferontherapie umfassten bei allen Studien grippeartige Symptome, Fieber, Depression, Entzündungen oder Reaktionen an der Injektionsstelle und Myalgie. Manche Studien berichteten auch über unerwünschte Wirkungen wie Leukopenie und erhöhte Leberenzyme. Der Anteil der Patienten mit Bildung neutralisierender Antikörper lag zwischen 2% und über 50%, wobei manche Studien keinen Zusammenhang

zwischen der Präsenz neutralisierender Antikörper und der Wirksamkeit der Behandlung fanden.

5.5 Natalizumab

Aussagen zur Wirkung von Natalizumab beziehen sich hauptsächlich auf Patienten mit schubförmig remittierender MS, obwohl eine Studie auch Patienten mit sekundär progredienter MS einschloss. In den Natalizumabstudien (AFFIRM-, SENTINEL-, Miller-2003-Studie) wurde eine signifikant niedrigere Progredienz mit Natalizumab (17% bis 23%) beobachtet als in den Vergleichsgruppen (29%). Auch Schubraten waren unter Natalizumab (0,24 bis 0,34) signifikant niedriger als in den Vergleichsgruppen (0,75), ein signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen Dosierungen von Natalizumab bestand nicht. Natalizumab schnitt auch signifikant besser in Bezug auf verschiedene MRI-Parameter ab als Placebo bzw. Interferon beta-1a allein. Unerwünschte Wirkungen von Natalizumab umfassten Müdigkeitserscheinungen, allergische Reaktionen, Reaktionen auf die Infusion, Kopfschmerzen, Infektionen, Angstgefühle und periphere Ödeme. Allerdings traten in einer Studie auch zwei Fälle einer progredienten multifokalen Leukoenzephalopathie auf, von denen einer tödlich verlief und der andere beim Patienten schwere motorische sowie kognitive Schäden hinterließ.

5.6 Ökonomische Aspekte

Die wirtschaftliche Belastung durch MS ist hoch, sowohl für den einzelnen Betroffenen bzw. ihre Angehörigen und Helfer, die einen großen Teil der Kosten selbst tragen, als auch für die Gesellschaft. Die Krankheitskosten in Deutschland liegen bei ca. 40.000 Euro/Patient/Jahr. Die indirekten Kosten betragen ca. 40% der Gesamtkosten. Es ist zu erwarten, dass mit der Verbreitung der verlaufsmodifizierenden Therapien die Kosten der medizinischen Versorgung für MS steigen.

Insgesamt wurden 22 Kosten-Effektivitätsanalysen zur Behandlung mit Interferonen zusammengefasst. Es lagen keine ökonomischen Analysen für die Therapie mit Natalizumab vor. Die Ergebnisse sind heterogen und reichen von Kostenersparnis bis hin zu inkrementellen Kosten-Effektivitätsratios von über 1,5 Mio. Euro pro qualitätsadjustiertes Lebensjahr. In allen Modellen wurden Effektivitätsdaten aus randomisierten kontrollierten Studien verwendet. Allerdings unterscheiden sich die Analysen in den Annahmen und in der Struktur der Modelle erheblich, so dass die Vergleichbarkeit der Studien deutlich eingeschränkt ist.

6. Diskussion

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit der Interferontherapie sind heterogen und die Datenlage legt nahe, Interferone hauptsächlich bei MS im Frühstadium (erster Schub, „Clinical Isolated Syndrome“) und bei schubförmig remittierender MS einzusetzen, wobei generell ein früher Behandlungsbeginn propagiert wird. Allerdings ist Interferon-

therapie auch mit hohen Abbruchraten verbunden, sowohl wegen empfundener Wirkungslosigkeit als auch aufgrund der starken unerwünschten Wirkungen. Obwohl unerwünschte Wirkungen in der Regel als Abbruchgrund genannt werden, berichtet die Literatur auch, dass sie generell nicht lange andauern und es werden auch Maßnahmen zur Verringerung von unerwünschten Wirkungen genannt, z. B. Rotation der Injektionsstelle, Vorbeugung gegen grippeartige Symptome mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern oder Verabreichung der Interferone vor dem Schlafengehen. Die Bewertung des Auftretens von neutralisierenden Antikörpern ist umstritten.

Es gibt nur wenige Studien mit einem wirklich langfristigen Follow-up (d. h. mehr als zehn Jahre). Diese wenigen Studien legen jedoch nahe, dass die beobachtete Wirksamkeit der Betainterferone auch längerfristig erhalten bleibt und die Prognose verbessert.

Trotz der viel versprechenden Ergebnisse zu Natalizumab sind Aussagen zur Wirksamkeit von Natalizumab nur eingeschränkt gültig. Eine Studie hatte eine zu kurze Behandlungsdauer, um Rückschlüsse auf Langzeitwirksamkeit zuzulassen. Zudem waren bei dieser Studie in einer Follow-up-Untersuchung nach einem Jahr keine Vorteile der Behandlung mit Natalizumab mehr nachweisbar. Die Studien mit längerer Behandlungsdauer sind nicht vergleichbar, da in der einen Studie Natalizumab als Monotherapie und in der anderen als Kombinationstherapie mit Interferon beta-1a (Avonex[®], intramuskulär) verabreicht wurde. Auch im Hinblick auf die Sicherheit von Natalizumab ist Vorsicht geboten. Neben den beiden Fällen von progredienter multifokaler Leukoencephalopathie in den genannten Studien, ist ein weiterer Fall einer tödlichen progredienten multifokalen Leukoencephalopathie eines Patienten mit Morbus Crohn infolge einer Therapie mit Natalizumab bekannt geworden. Natalizumab beeinträchtigt in manchen Fällen offensichtlich die Immunfunktion derart, dass ein Risiko gefährlicher opportunistischer Infektionen besteht. Die Risiken einer Langzeitbehandlung sind nicht abzusehen, da bisher nur eine kurze Behandlungsdauer untersucht wurde.

Zusammenfassend betrachtet, deuten die vorliegenden gesundheitsökonomischen Analysen auf große Unsicherheiten bezüglich der Kosten-Effektivität der Therapie mit Interferonen hin. Die Studienlage zeigt, dass kein Konsens über die Berücksichtigung der indirekten Kosten in den ökonomischen Evaluationen der MS-Therapie besteht, wobei deren Einfluss auf die Ergebnisse einzelner Studien eher moderat ausfällt. Es gibt keine Analyse mit deutschen Kostendaten, so dass die Übertragbarkeit der veröffentlichten Studien auf den deutschen Kontext eingeschränkt ist.

7. Schlussfolgerung

Die vorliegende Evidenz deutet auf eine moderate Reduktion der Schubraten durch die beiden Betainterferone hin. Jedoch ist die Wirksamkeit so gering, dass sie vom einzelnen Patienten, der weiterhin Schübe erleidet, nicht wahrgenommen wird. Dies, in Kombination mit häufigen und unangenehmen Nebenwirkungen, führt zu häufigen Therapieabbrüchen. In direkten Vergleichsstudien waren Interferon beta-1b (Betaferon[®]) und Interferon beta-1a (Rebif[®], in der höheren Dosierung mit 44 µg dreimal wöchentlich subkutan) der Behandlung mit Interferon beta-1a (Avonex[®], 30 µg einmal wöchentlich intramuskulär) überlegen. Die Bedeutung von neutralisierenden Antikörpern ist noch nicht abschließend geklärt. Hinsichtlich der Wirksamkeit der Interferone auf die Progredienz der Krankheit besteht Unsicherheit, da längerfristige Ergebnisse fehlen.

Der langfristige gesundheitsökonomische Nutzen der Interferontherapie ist anhand der vorliegenden Studien nicht sicher beurteilbar, insbesondere in Bezug auf den deutschen Kontext, da Analysen mit deutschen Kostendaten bisher nicht vorliegen.

Die Langzeitwirksamkeit von Natalizumab wurde bisher nicht belegt und es bestehen erhebliche Bedenken für die Patientensicherheit, da unter der Behandlung mehrere Fälle von progredienter multifokaler Leukoencephalopathie auftraten.

Gesundheitsökonomische Analysen der Natalizumabbehandlung liegen nicht vor.

Korrespondenzadresse:

Marcial Velasco Garrido
Technische Universität Berlin, Strasse des 17. Juni 145,
10623 Berlin, Tel.: 030 31422627
marcial.velasco@tu-berlin.de

Bitte zitieren als

Clar C, Velasco Garrido M, Gericke C, Busse R. Interferone und Natalizumab in der Behandlung der multiplen Sklerose (MS). *GMS Health Technol Assess.* 2008;4:Doc09.

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2008-4/hta000058.shtml>

Der vollständige HTA-Bericht steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:

http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta213_bericht_de.pdf

Copyright

©2008 Clar et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.