

# **Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose**

**Aktuelle Therapieempfehlungen (September 2006)  
Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG)**

**Escalating immunomodulatory therapy of  
multiple sclerosis  
Update (September 2006)**

**DMSG**

---

DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT  
BUNDESVERBAND E.V., KÜSTERSTRASSE 8, 30519 HANNOVER  
TEL: 0511 96834-0 • FAX: 0511 96834-50 • E-MAIL: DMSG@DMSG.DE

## **Autoren in alphabetischer Reihenfolge:**

**Schweiz\*:** C. Bassetti (Zürich), K. Beer (St. Gallen), S. Beer (Valens), U. Buettner (Aarau), M. Chofflon (Genf), A. Gass (Basel), N. Goebels (Zürich), M. Götschi-Fuchs (Knoblisbühl), L. Kappos (Basel), J. Kesselring (Valens), H.-P. Ludin (St. Gallen),  
H. Mattle (Bern), M. Schluep (Lausanne), C. Vaney (Montana-Vermala)

**Österreich\*:** U. Baumhackl (St. Pölten), T. Berger (Innsbruck), F. Deisenhammer (Innsbruck), F. Fazekas (Graz), M. Freimüller (Hermagor), H. Kollegger (Wien), W. Kristoferitsch (Wien), H. Lassmann (Wien), H. Markut (Vöcklabruck), S. Strasser-Fuchs (Graz), K. Vass (Wien)

**Deutschland\*\*:** H. Altenkirch (Berlin), S. Bamborschke (Bernau), K. Baum (Hennigsdorf), A. Bayas (Augsburg), R. Benecke (Rostock), W. Brück (Göttingen), M. Buttman (Würzburg), A. Chan (Göttingen), M. Daumer (München), D. Domasch (Bielefeld), W.G. Elias (Hamburg), E. Fasshauer (Halle), P. Flachenecker (Bad Wildbad), W. Gehlen (Bochum), R. Gold (Bochum), J. Haas (Berlin), G. Haferkamp (Hannover), P. Haller (Osnabrück), H.-P. Hartung (Düsseldorf), C. Heesen (Hamburg), M. Heibel (Hachen), F. Heidenreich (Hannover), B. Hemmer (Düsseldorf), T. Henze (Nittenau), R. Hohlfeld (München), R. W. C. Janzen (Frankfurt/Main), G. Japp (Königstein), S. Jung (Homburg), E. Jügelt (Sundern/Hachen), B. Kallmann (Würzburg), B. C. Kieseier (Düsseldorf), C. Kleinschnitz (Würzburg), J. Köhler (Mainz), W. Köhler (Wermsdorf), W. Kölmel (Erfurt), N. König (Berg), G. Lehrieder (Bad Windsheim), V. Leussink (Düsseldorf), K. Lowitzsch (Ludwigshafen), M. Mäurer (Würzburg/Erlangen), U. Manegold (Göttingen), A. Melms (Tübingen), J. Mertin (Amtzell), O. Neuhaus (Düsseldorf), P. Oschmann (Gießen), H.-F. Petereit (Köln), M. Pette (Dresden), D. Pöhlau (Asbach), D. Pohl (Göttingen/Zürich), P. Rieckmann (Würzburg), K. Ruprecht (Würzburg/Homburg), M. Sailer (Magdeburg), H. Schipper (Bernburg), S. Schmidt (Bonn), G. Schock (Gera), M. Schulz (Ueckermünde), S. Schwarz (Mannheim), G. Schwendemann (Bremen), D. Seidel (Isselburg), N. Sommer (Marburg), M. Stangel (Hannover), E. Stark (Offenbach), A. Steinbrecher (Regensburg), G. Stoll (Würzburg), K. V. Toyka (Würzburg), H. Tumani (Ulm), R. Voltz (Köln), K-P. Wandinger (Berlin), F. Weber (München), F. Weilbach (Bad Kissingen), W. Weinrich (Hannover), R. Weissert (Tübingen), H. Wiendl (Würzburg), H. Wiethölter (Stuttgart), B. Wildemann (Heidelberg), U. K. Zettl (Rostock), T. Ziemssen (Dresden), F. Zipp (Berlin), R. Zschenderlein (Berlin)

**Federführende Autoren:** Peter Rieckmann, Klaus V. Toyka

- \* Die österreichischen und schweizerischen Mitglieder der MSTKG sind überwiegend auch ehrenamtliche Mitglieder der nationalen MS-Gesellschaften der Schweiz und Österreichs
- \*\* Die deutschen Mitglieder der MSTKG sind überwiegend auch ehrenamtliche Mitglieder des Ärztlichen Beirats der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband mit Sitz in Hannover

Der vorliegende Text wird als Manuskript bei der Zeitschrift „Der Nervenarzt“ zur Veröffentlichung eingereicht.

## Zusammenfassung

In der hier vorgelegten, aktualisierten Fassung werden neue Entwicklungen in Diagnostik und Immuntherapie sowie aktuelle Aspekte zur Optimierung der Versorgung von MS-Patienten dargestellt. Wichtige therapeutische Neuerungen gibt es auf dem Gebiet der monoklonalen Antikörper, die als Innovationen mit gezieltem molekularem Ansatzpunkt betrachtet werden können, deren Wirkungsweise bei der MS bisher aber noch nicht in vollem Umfang bekannt ist. Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern als Basistherapeutika ist durch deren Nebenwirkungsprofile derzeit aber noch eingeschränkt. Als erstes zugelassenes Präparat liegt Tysabri® (Natalizumab) vor, das positive Studienergebnisse sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Avonex® (IFN- $\beta$ 1a) zur Behandlung der schubförmigen MS gezeigt hat. Die seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung einer Progressiven, Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) in der Kombinations-therapie hat dazu geführt, dass Natalizumab zunächst nur als Monotherapie, entweder bei Versagen einer Basisbehandlung als Eskalationstherapie oder bei rasch fortschreitender schubförmiger MS als Primärtherapie, zugelassen wurde.

Langzeitdaten zu den rekombinanten Beta-Interferonen zeigen, dass auch nach mehreren Jahren der Therapie keine späten, unerwarteten Nebenwirkungen auftreten und von einer anhaltenden Wirkung auszugehen ist. Eine Korrelation zwischen Dosis/Frequenz der Therapie und der therapeutischen Wirkung konnte durch aktuell vorliegende Studien weiter erhärtet werden. Aufgrund positiver Studiendaten erfolgte kürzlich die Zulassung von IFN- $\beta$ 1b (Betaferon®) für die prophylaktische Behandlung nach einem ersten Schub (klinisch isoliertes Syndrom, CIS) bei entsprechendem Nachweis einer örtlichen Dissemination des Krankheitsprozesses im kraniellen Kernspintomogramm.

Unter der Therapie mit Beta-Interferonen können neutralisierende Antikörper (NAB) auftreten. Deren Häufigkeit unterscheidet sich zwischen den einzelnen Präparaten (bei Avonex® seltener als bei Rebif® und Betaferon®). Es erhärten sich die Befunde, dass ein wiederholt nachweisbarer hoher Titer neutralisierender Antikörper mit einem Wirkungsverlust der Beta-Interferone assoziiert ist. Es wird daher empfohlen, bei nicht ausreichendem Ansprechen der laufenden Beta-Interferontherapie zunächst NAB zu bestimmen und bei wiederholtem Nachweis nach drei Monaten das IFN- $\beta$ -Präparat abzusetzen und die verlaufsmodifizierende Behandlung umzustellen. Bisher sind keine effektiven Maßnahmen zur Reduktion bereits erhöhter NAB durch Studien belegt worden. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand spielen Antikörper in der Therapie mit Glatiramacetat keine Rolle.

In Verlaufsuntersuchungen wurde gezeigt, dass unter bzw. nach der Therapie mit Mitoxantron mit dem Auftreten schwerer Nebenwirkungen (Kardiomyopathie, Akute Myeloische Leukämie) mit einer Frequenz von 0,2 - 0,4 % gerechnet werden muss. Insbesondere für die Kardiomyopathie steigt das Risiko mit höheren Dosen deutlich an. Die potenzielle Bedeutung der Plasmapherese in der Eskalationstherapie eines schweren Schubs wurde inzwischen in mehreren unabhängigen Verlaufsuntersuchungen bestätigt, bleibt aber noch auf individuelle Heilversuche beschränkt.

Durch die Modifikation der Diagnosekriterien („revidierte McDonald-Kriterien“) kann die Diagnose einer MS nunmehr schon früh nach Auftreten eines ersten Schubs (CIS) gestellt werden, wenn sich in einem Folge-Magnetresonanztomogramm (MRT) Hinweise für eine disseminierte Krankheitsaktivität ergeben.

Neu ist auch die Definition von Kriterien zur optimierten Versorgung von MS-Patienten, womit ein gesundheitspolitischer Beschluss des Europäischen Parlaments umgesetzt wurde.

**Schlüsselwörter:** Multiple Sklerose, Immunmodulation, Stufentherapie, Konsensus

**Key words:** multiple sclerosis, immunomodulation, escalation therapy, consensus

## **Vorwort**

Seit der letzten Konsensempfehlung der MSTKG zur Immuntherapie der MS im Jahr 2002 erfolgte auf Anfrage mehrerer nationaler MS-Gesellschaften eine Erweiterung der Gruppe in Europa, so dass 2004 ein englischsprachiger Konsensus unter Beteiligung von insgesamt 14 Ländern Europas veröffentlicht werden konnte [1]. Die Arbeit der MSTKG war die Grundlage zur Erstellung der Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der MS der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [2]. Kürzlich haben Mitglieder der MSTKG evidenzbasierte Konsensusempfehlungen auch zur symptomatischen Therapie der MS publiziert [3, 4].

Die hier vorgelegte Stellungnahme der MSTKG zur immunmodulatorischen Stufentherapie der MS ist als aktualisierte Ergänzung (Update) zu den bereits vorliegenden Publikationen zu sehen [5, 6]. Die bisherigen Empfehlungen der MSTKG zum Einsatz immunprophylaktischer Maßnahmen bei aktivem Krankheitsverlauf bleiben weiterhin gültig, sofern sie nicht konkret durch die unten erörterten neuen Erkenntnisse aufgrund aktueller Studienergebnisse modifiziert werden mussten. Die evidenzbasierten Empfehlungen erfolgen gemäß den anerkannten Kriterien der American Academy of Neurology, die auch schon der Konsensbildung in den ersten beiden Publikationen zugrunde lagen [7].

### **Folgende Themen werden in dieser Ergänzung bearbeitet:**

- 1. Modifizierte Diagnosekriterien der MS**
- 2. Aktuelle Bewertung der Interferon- $\beta$ -Präparate**
- 3. Aktuelle Bewertung von Glatiramercetat**
- 4. Nutzen und Risiko der Therapie mit Natalizumab**
- 5. Einsatz anderer immunmodulatorischer Therapiestrategien**
- 6. Behandlungsbeginn und Dauer der Immuntherapie**
- 7. MS-Register und Versorgung**

## 1. Modifizierte Diagnosekriterien der MS

Durch die breite Anwendung der im Jahr 2001 veröffentlichten neuen Diagnosekriterien für die MS [8] können jetzt deren Sensitivität, Spezifität und Praktikabilität besser eingeschätzt werden [9, 10]. Unter Berücksichtigung des ausdrücklichen Hinweises, dass die aktuellen neurologischen Symptome durch „nichts besser als durch das Vorliegen einer MS“ erklärt werden können, haben sich die sog. McDonald-Kriterien im klinischen Alltag bewährt - insbesondere in der für die Therapie so wichtigen frühen Diagnosestellung der MS mit schubförmigem Verlauf. Bei kritischer Betrachtung zeigte sich aber auch, dass die Ausführungen zur sequenziellen kranialen Kernspintomographien nach klinisch isoliertem Syndrom (CIS) wenig praktikabel waren und die Bedeutung der spinalen Bildgebung bei unklarem zerebralen Befund nur unscharf formuliert war. Auch waren die Kriterien zur Diagnose eines primär progredienten Verlaufs nicht eindeutig [11].

Aus diesen Gründen erfolgte im letzten Jahr eine Revision der McDonald-Kriterien mit folgenden Änderungen, die vorwiegend eine präzisere Bewertung kernspintomographischer Befunde betreffen und hier kurz dargestellt sind [12]:

### A. Schubförmiger Beginn

1. Zum Nachweis einer räumlichen Dissemination im MRT wurden folgende Ergänzungen vorgeschlagen:
  - a. Eine spinale Läsion ist gleichwertig mit einer infratentoriellen zerebralen Läsion
  - b. Eine KM-anreichernde spinale Läsion kann eine KM-anreichernde zerebrale Läsion ersetzen
  - c. Spinale und zerebrale Läsionen können jetzt addiert werden, die erforderliche Gesamtzahl von  $\geq 9$  Läsionen bleibt bestehen
  
2. Zum Nachweis einer zeitlichen Dissemination im MRT wurden folgende Ergänzungen vorgeschlagen:
  - a. Neue KM-anreichernde Läsion nach  $\geq 3$  Monaten, jedoch außerhalb der ZNS-Region, die für das initiale klinische Symptom verantwortlich gewesen sein dürfte
  - b. Neu aufgetretene T2-Läsion zu einem beliebigen Zeitpunkt im Vergleich zu einem Referenz-MRT, das mindestens 30 Tage nach dem Beginn des initialen klinischen Ereignisses durchgeführt wurde

## **B. Primär progredienter Verlauf**

1. Kontinuierliche Progression neurologischer Symptome über 1 Jahr plus 2 der 3 folgenden Kriterien:
  - a.  $\geq 9$  zerebrale T2-Läsionen oder  $\geq 4$  zerebrale Läsionen und pathologisches VEP
  - b. 2 fokale, spinale T2- Läsionen
  - c. positiver Liquorbefund (oligoklonale IgG-Banden im Liquor oder quantitativer Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mithin wird nach diesem internationalen Konsensus eine Liquoruntersuchung mit positivem Befund nicht mehr notwendigerweise gefordert. Wir halten jedoch grundsätzlich die Liquordiagnostik auch weiterhin für angezeigt („expert opinion“), um die Diagnose MS zu untermauern und andere Erkrankungen differenzialdiagnostisch abzugrenzen [114].

Bei Patienten mit erstem klinischen Ereignis und Verdacht auf eine MS (engl.: clinically isolated syndrome, CIS) ist eine umfassende Differenzialdiagnostik vor Anwendung der revidierten McDonald-Kriterien nach wie vor unerlässlich. Hierzu gehören neben einer ausführlichen Anamnese mit spezieller Frage nach Autoimmunerkrankungen (auch im Bereich der Familie) laborchemische Untersuchungen inkl. Lumbalpunktion mit Nachweis eines entzündlichen Liquorsyndroms (oligoklonale IgG-Banden im Liquor oder quantitativer Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese). Diese Abklärung dient insbesondere der Abgrenzung von anderen Autoimmunerkrankungen mit möglicher ZNS-Beteiligung, einschließlich paraneoplastischer Syndrome, oder dem Nachweis chronisch-entzündlicher Infektionserkrankungen.

Bei konsequenter Anwendung der revidierten Diagnosekriterien ist die Feststellung einer zeitlichen und örtlichen Dissemination im MRT und somit die Diagnose MS bereits ab 31 Tagen nach Auftreten der ersten klinischen Symptomatik möglich [13].

Bis auf weiteres gilt, dass noch kein spezifischer Laborparameter gesichert ist, der frühzeitig das Risiko einer MS anzeigen kann. Die mögliche prognostische Bedeutung von Antikörpern gegen Bestandteile des zentralen Myelins (z. B. gegen basisches Myelin Protein (MBP) und Myelin Oligodendrozyten Glykoprotein (MOG)) ist derzeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Nachdem zunächst in einer Studie ein hoher prädiktiver Wert dieser Antikörper für das Risiko eines frühen zweiten Schubs nach primärer Symptomatik gezeigt worden [14] und in einer anderen Studie erhöhte IgG-Antikörper gegen MOG während MS-Schüben und bei der sekundär progredienten MS gefunden worden waren [15], konnten diese spezifischen Befunde in anderen MS-Populationen nicht bestätigt werden [16, 17]. Daher kann dieser Test derzeit nicht als Grundlage zur Diagnostik oder Therapieentscheidung herangezogen werden.

Die diagnostische Wertigkeit von Antikörpern gegen Aquaporin-4, die bei Patienten mit Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom) erhöht gefunden wurden, bedarf einer weiteren unabhängigen Bestätigung durch andere Arbeitsgruppen [18, 19]. Inwieweit evozierte Potenziale in der Frühphase der Erkrankung zur Prognoseabschätzung eingesetzt werden können, wie in kürzlich publizierten Studien vermutet [20, 21], muss durch weitere prospektive Untersuchungen geklärt werden.

## 2. Aktuelle Bewertung der Interferon- $\beta$ -Präparate

Die Zulassung der drei rekombinanten IFN- $\beta$ -Präparate (Betaferon<sup>®</sup>/Schering; Avonex<sup>®</sup>/Biogen Idec und Rebif<sup>®</sup>/ Serono) für die Behandlung der schubförmigen MS erfolgte auf der Grundlage ihrer in Studien der Klasse I-Evidenz nachgewiesenen Wirksamkeit in den jeweils eingesetzten Dosierungen und Applikationsformen.

Auf Basis der Zwei-Jahresdaten der BENEFIT-Studie [22] erfolgte kürzlich die Zulassung von Betaferon<sup>®</sup> (IFN- $\beta$ 1b) für die Anwendung bei „Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis und hohem Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten MS“ durch die EMEA. Für Avonex<sup>®</sup> (IFN- $\beta$ 1a) besteht ebenfalls eine Zulassung für die Frühtherapie mit den gleichen Einschränkungen. Rebif<sup>®</sup> (IFN- $\beta$ 1a) wurde jüngst von der EMEA für die Behandlung einer MS nach den McDonald-Kriterien genehmigt, nachdem bisher noch das Vorliegen einer klinisch definitiven MS (nach den Poser-Kriterien) zum on-label-Gebrauch gefordert wurde [23]. Für alle drei IFN- $\beta$ -Präparate liegen mittlerweile Langzeitbeobachtungen von bis zu 16 Jahren vor, die zeigen, dass im Verlauf der Behandlung nicht mit neuen, schwerwiegenden Nebenwirkungen gerechnet werden muss und somit die Sicherheit auch in der langjährigen Anwendung bestätigt ist [24, 25]. Verschiedene Verlaufsbeobachtungen ergaben – wenn auch mit den bekannten Einschränkungen retrospektiver Analysen - Hinweise auf eine anhaltende Wirksamkeit der Interferone in der Langzeitanwendung.

Erste Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit kindlicher MS zeigen, dass die Anwendung von IFN- $\beta$ -Präparaten auch in dieser Altersgruppe sicher ist, sofern die Transaminasen im Normbereich liegen [26-29]. Mehrere Berichte über Schwangerschaften, die unter der Therapie mit rekombinanten IFN- $\beta$ -Präparaten auftraten, zeigen ein erhöhtes Risiko von Frühaborten und vermindertem Geburtsgewicht [30, 31], so dass weiterhin auf deren Einsatz während der Schwangerschaft verzichtet werden muss. Vor allem sollte auf eine sichere Kontrazeption geachtet werden, da in den genannten Arbeiten die beschriebenen Folgen sogar trotz frühen Absetzens der IFN- $\beta$ -Medikation nach positivem Schwangerschaftstest aufgetreten waren. Eine Indikation zum Abbruch der Schwangerschaft wird nicht gesehen.

Für die subkutan (s. c.) applizierten Präparate Rebif<sup>®</sup> und Betaferon<sup>®</sup> zeigten sich in klinischen Studien eine dosisabhängige Wirksamkeit bei mehrmaliger Applikation pro Woche [7]. Für das Betaferon<sup>®</sup> wird derzeit eine noch höhere Dosis von 500  $\mu$ g s. c. jeden zweiten Tag im Rahmen der sog. BEYOND-Studie untersucht

[32]. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung konnte beim Vergleich von Avonex® (30 µg vs. 60 µg intramuskulär (i. m.) einmal pro Woche) bei schubförmiger MS allerdings nicht nachgewiesen werden [33, 34]. Ebenso ergab sich bei der einmal wöchentlichen Anwendung von Rebif® keine Differenz zwischen 22 µg und 44 µg s. c. pro Anwendung [35].

Von den bisher publizierten direkten Vergleichsstudien der IFN-β-Präparate bei schubförmiger MS [36] erfüllen nur drei Studien die Kriterien einer Klasse I-Evidenz [7]. In der sog. EVIDENCE-Studie wurde Rebif® (3 x 44 µg/Wo. s. c.) gegen Avonex® (1 x 30 µg/Wo. i. m.) hinsichtlich eines Wirksamkeitsunterschiedes bezüglich Schubfreiheit getestet; es zeigten sich signifikant bessere Effekte von Rebif® gegenüber Avonex® auf Schubrate, Zeit bis zum nächsten Schub und MR-Aktivität [37], die auch noch nach 16 Monaten nachweisbar waren [38]. Die Krankheitsprogression als Ausdruck zunehmender Behinderung (gemessen mittels EDSS) unterschied sich allerdings nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Bei Patienten, die nach Abschluss der Vergleichsstudie auf die Hochdosistherapie mit Rebif® 3 x 44 µg/Wo. wechselten, fand sich im weiteren Verlauf eine signifikant erniedrigte Schubrate [39]. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Nachfolgestudie aus einer Reihe methodischer Gründe eingeschränkt, unter anderem weil die Patienten und nach der Umstellung auch die beurteilenden Ärzte nicht mehr geblindet waren.

In einer zweiten Studie zum Vergleich von IFN-β-Präparaten, der so genannten INCOMIN-Studie, wurde in einem für Patienten und untersuchende Neurologen offenen Design randomisiert Betaferon® in der üblichen Dosierung von 250 µg s. c. jeden zweiten Tag mit Avonex® 30 µg i. m. einmal pro Woche über einen Zeitraum von zwei Jahren verglichen [40]. Die MRT-Auswertung erfolgte zentral und geblindet. Unter Betaferon®-Behandlung fanden sich eine höhere Anzahl schubfreier Patienten und eine geringere Zunahme der Läsionslast im kraniellen MRT als unter Avonex®. Problematisch an dieser Studie bleibt, dass die untersuchenden Neurologen nicht gegenüber der applizierten Medikation geblindet waren und somit ein wichtiger Qualitätsstandard für zulassungsrelevante MS-Studien nicht erfüllt wurde.

In der dritten Studie wurde Betaferon® ebenfalls prospektiv im offenen, randomisierten Design mit Rebif® 22µg 1x/Wo. s. c. verglichen [41]. Hierbei fanden sich für die Schubrate innerhalb von 24 Monaten und die Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubs unter der Medikation keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapieregimen.

Auch wenn sich aufgrund der vorhandenen Studienevidenz die Hinweise für eine Dosis- und Frequenz-abhängige Wirksamkeit der IFN-β-Präparate mehren, darf der Aspekt der Bildung neutralisierender Antikörper (NAB) unter der Medikation nicht unberücksichtigt bleiben. Die Häufigkeit von NAB unterscheidet sich zwischen den Präparaten (Avonex® geringer als Rebif® und Betaferon®) [42, 43]. Insbesondere in den ersten beiden Jahren der Behandlung ist das Risiko der NAB-Bildung besonders hoch [44]. So konnte in einer unabhängigen Untersuchung an dänischen MS-Patienten gezeigt werden, dass die Frequenz der Schübe bei Pati-

enten mit hochtitrigen NAB wieder erhöht ist [45]. Weitere Auswertungen der großen, zulassungsrelevanten Therapiestudien belegen ebenfalls, dass das Risiko eines Therapieversagens bei anhaltend hohen NAB-Titern statistisch ansteigt [46-48]. Da lange Zeit die Therapierrelevanz der NAB als nicht hoch eingeschätzt wurde, gab es keine systematischen Untersuchungen über eine mögliche natürliche Toleranzentwicklung gegen IFN- $\beta$  und zu Therapieverfahren mit dem Ziel einer Reduktion der NAB [43]. Prinzipiell sind solche Methoden aus anderen Bereichen der Medizin bekannt und zurzeit laufen erste klinische Studien zur therapeutischen Beeinflussung der NAB-Bildung.

Die Bewertung von NAB und damit ihre Einbeziehung in Therapieentscheidungen ist nur unter Anwendung standardisierter und allgemein akzeptierter Testmethoden möglich [49]. Im Rahmen eines EU-Projekts werden derzeit an mehreren europäischen MS-Zentren solche Analyseverfahren verbessert, standardisiert und schließlich an großen Patientengruppen klinisch validiert. Die bereits vorliegenden Empfehlungen einer Arbeitsgruppe der EFNS zu regelmäßigen Bestimmungen von NAB im Verlauf einer Behandlung mit rekombinanten IFN- $\beta$  [43] lassen sich erst nach Beendigung dieser wichtigen methodischen Arbeiten abschließend bewerten und nachfolgend in größerem Umfang umsetzen.

Auf der Basis der vorhandenen Studien lässt sich aktuell folgende Empfehlung zum Einsatz der Beta-Interferone bei der MS geben:

- a. Es gibt noch keinen Konsens darüber, ob bei einer Entscheidung zu IFN- $\beta$  primär eine hochfrequente Behandlungsstrategien bevorzugt werden sollte.
- b. Bei Verdacht auf ein Therapieversagen ist die Bestimmung von NAB sinnvoll.
- c. Bei mindestens zweimaligem Nachweis hochtitriger NAB (entsprechend der Befundmitteilung des ausführenden Labors) sollte bei Verdacht auf ungenügende Therapiewirkung die IFN- $\beta$ -Therapie beendet und auf ein anderes Behandlungskonzept umgestellt werden\*.
- d. Bei klinisch eindeutigem Therapieversagen muss vor Umstellung der Immuntherapie die zweite NAB-Bestimmung nicht abgewartet werden.
- e. Effektive Maßnahmen zur Reduktion der NAB sind bisher nicht belegt.

\* Durch die Natur der Konsensusfindung bestehen hier Abweichungen zu anderswo publizierten Empfehlungen mancher Mitautoren dieses Reports [43].

### 3. Aktuelle Bewertung von Glatirameracetat

Langzeitdaten zum Copaxone®/Glatirameracetat in der täglichen subkutanen Anwendung mit bis zu 10 Jahren Verlaufsbeobachtung erbrachten keine unerwarteten neuen Nebenwirkungen [50-52]. Bezüglich der Effektivität von Copaxone® im Vergleich zu rekombinanten IFN- $\beta$ -Präparaten liegen nur offene Langzeitverlaufsuntersuchungen und kleine prospektive Beobachtungsstudien vor, die zum einen

die gute Verträglichkeit [53, 54] und zum anderen auch eine vergleichbare Wirksamkeit dieser polymeren Oligopeptide zu den Beta-Interferonen beim schubförmigen Verlauf nahelegen [55, 56].

Auch die Option, von rekombinanten IFN- $\beta$ -Präparaten bei Unverträglichkeit oder Therapieversagen mit mehrfach hochtitrig gemessenen NAB auf Copaxone<sup>®</sup> zu wechseln, wurde in einer offenen Beobachtungsstudie positiv bewertet [53]. Derzeit läuft weltweit eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Copaxone<sup>®</sup> beim klinisch isolierten Syndrom (PRECISE-Studie).

Es gibt erste klinische Daten, die eine Dosis-Wirkungsbeziehung bei Copaxone<sup>®</sup> vermuten lassen. So konnte in einer Phase II-Studie gezeigt werden, dass hinsichtlich der primären Endpunkte eine Dosis von 40 mg tgl. der Standarddosis von 20 mg überlegen war [57]. In einer ersten Verlaufsuntersuchung konnte gezeigt werden, dass Glatirameracetat nach Mitoxantronbehandlung sicher angewendet werden kann und bezüglich der Schubrate remissionserhaltend wirkt [58].

Bezüglich des vermuteten Wirkmechanismus von Glatirameracetat mehren sich Hinweise, dass die Induktion neurotropher Faktoren hierbei eine wichtige Rolle spielen könnte [59]. Trotz interessanter Befunde in experimentellen Modellen der MS und in vitro [60] fanden sich beim Menschen in vivo bisher keine überzeugenden Hinweise auf einen neuroprotektiven oder gar neuroregenerativen Effekt des Copaxone<sup>®</sup> [61]. Eine erste klinische Studie zur oralen Anwendung von Glatirameracetat verlief negativ [62].

#### **4. Nutzen und Risiko der Therapie mit Natalizumab**

Die Entwicklung monoklonaler Antikörper zur zielgerichteten Blockade einzelner, pathophysiologisch relevanter Moleküle hat die Behandlungsmöglichkeiten zahlreicher neoplastischer und auch chronisch-entzündlicher Erkrankungen deutlich erweitert.

Als erstes erfolgreiches Beispiel in der Behandlung der schubförmigen MS kann hier Tysabri<sup>®</sup>/Natalizumab (Biogen Idec) genannt werden. Es handelt sich hierbei um einen humanisierten monoklonalen Antikörper gegen  $\alpha$ 4-Integrin, der VLA-4 (Very Late Antigen-4) auf der Oberfläche zahlreicher Immunzellen erkennt. Durch die Bindung von Natalizumab an VLA-4 wird dessen Interaktion mit dem Liganden VCAM auf der Oberfläche von Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke blockiert und somit die Auswanderung von Lymphozyten und Monozyten in entzündlich verändertes Gewebe stark vermindert [63, 64].

Ausgehend von diesem Wirkmechanismus wurde Natalizumab nach ersten positiven Ergebnissen in experimentellen Modellen der MS [65, 66] für die immunmodulatorische Therapie des Menschen weiterentwickelt. Nach vielversprechenden Ergebnissen einer Phase IIb-Studie mit signifikanter Reduktion aktiver Läsio-

nen im MRT unter monatlichen Natalizumab-Infusionen [67] wurden zwei zulassungsrelevante Phase III-Studien mit Natalizumab bei schubförmiger MS durchgeführt: Natalizumab vs. Placebo (AFFIRM) bzw. Natalizumab plus Avonex® vs. Placebo plus Avonex® (SENTINEL).

In beiden Studien konnte bzgl. der primären Endpunkte eine deutlich signifikante Überlegenheit für Natalizumab (300 mg alle 4 Wochen i. v.) sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie gezeigt werden [68, 69]. Zusätzlich fand sich während der zweijährigen Studienphase unter Behandlung mit Natalizumab eine doppelt so hohe Anzahl von Patienten ohne Krankheitsaktivität (keine Schübe, keine EDSS-Progression, keine neue MRT-Aktivität gemessen an T2- und T1-Läsionen).

Die überzeugenden Ergebnisse für die Schubratenreduktion nach einem Jahr in der AFFIRM-Studie führten bereits Ende 2004 zur beschleunigten Zulassung der Substanz in den USA. Nur drei Monate später wurde der Vertrieb des Präparats aber gestoppt, da bei zwei Patienten aus der SENTINEL-Studie und bei einem Patienten mit M. Crohn, der Natalizumab im Rahmen einer anderen Studie erhalten hatte, eine Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) diagnostiziert worden war. Zwei Patienten verstarben an der Erkrankung, der dritte überlebte die Infektion mit schwerem Defektzustand. Umfangreiche Untersuchungen zur Klärung eines Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit Natalizumab und dem Auftreten dieser opportunistischen Infektion haben bisher keine schlüssige Erklärung liefern können [70].

Eine detaillierte Nachuntersuchung (inklusive kranielem MRT) der in Studien mit Natalizumab behandelten Patienten (MS, M. Crohn und rheumatoide Arthritis) ergab folgende Ergebnisse [71]:

- Von über 3000 Patienten, die Natalizumab in Studien erhalten hatten (mittlere Behandlungszeit 17,9 Monate), trat eine PML nur bei den drei bereits bekannten Personen auf.
- Die Erkrankung fand sich ausschließlich bei Patienten unter der Kombinationstherapie von Natalizumab mit Avonex® (n = 2) sowie nach vorangegangener und zum Teil überlappender immunsuppressiver Vorbehandlung unter der Monotherapie (ein Patient mit M. Crohn).
- Das errechnete Risiko, an einer PML zu erkranken, wird demnach mit ca. 1:1000 nach einer mittleren Behandlungszeit von knapp 18 Monaten angegeben.
- Mittels einer sensitiven PCR konnte kein JC-Virusgenom (Erreger der PML) im Liquor von MS-Patienten gefunden werden, die nicht mit Natalizumab behandelt wurden. Es besteht durch die MS per se also kein erhöhtes Risiko einer JC-Virus-Replikation und Ausbreitung im ZNS [72].

Neben diesen drei publizierten Fällen mit PML sind weitere opportunistische Infektionen unter der Therapie mit Tysabri® (z. T. auch unter Monotherapie) in der aktuellen, umfangreichen Arztinformation gelistet [73].

Nach Vorlage der Sicherheitsdaten erfolgte nun auch durch die EMEA eine Zulassung von Natalizumab zur Behandlung der schubförmigen MS unter Auflagen ([www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm)).

Seit Juli 2006 steht das Präparat in der EU zur Verfügung. Gemäß der aktuellen Fachinformation besteht eine Indikation für Tysabri®/Natalizumab zur „krankheitsmodifizierenden Monotherapie von hochaktiver schubförmiger MS“ bei folgenden Patientengruppen [74]:

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem IFN-β-Präparat oder</li><li>- Unbehandelte Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender MS (mindestens zwei schwere Schübe pro Jahr).</li></ul> |
|--|

Der Zulassungstext stellt derzeit einen Kompromiss zwischen dem zu erwartenden Nutzen und dem möglichen Risiko dieser Therapie unter Beachtung einer größtmöglichen Sicherheit für die Patienten dar. Es ist zu beachten, dass die hier genannten Zulassungsindikationen in wesentlichen Teilen nicht die Einschlusskriterien der beiden Phase III-Studien (AFFIRM und SENTINEL) widerspiegeln.

Unter den jetzt vorliegenden Zulassungsbedingungen kann Tysabri® daher als Präparat der Eskalationstherapie bei schubförmig verlaufender MS ohne Zeichen der sekundären Progression, aber nicht ausreichendem Effekt einer Basistherapie mit IFN-β oder Glatirameracetat, angesehen werden. Bisher war nach den Empfehlungen der MSTKG allein Mitoxantron hierfür vorgesehen [6]. Diese Therapie ist aber ebenso mit einem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (Kardiomyopathie und Medikamenten-assoziierte Leukämie – auch vor Erreichen der kumulativen Grenzdosis) [75, 76] - unter oder nach der Therapie von 0,2 – 0,4 % behaftet [77].

Tysabri® stellt daher als Monotherapie nach der aktuellen Datenlage eine Alternative in der Eskalationstherapie der schubförmigen MS dar. Konkret empfiehlt die MSTKG im Hinblick auf die derzeitige Datenlage und die Zulassungsbestimmungen der EMEA zunächst folgende Vorgehensweise beim Einsatz von Tysabri®:

- Indikationsstellung und Anwendung von Tysabri® soll vorzugsweise in MS-Zentren erfolgen. <sup>1</sup>
- In Abhängigkeit von nationalen Gegebenheiten erscheint die Verabreichung von Tysabri® auch außerhalb von klinischen MS-Zentren möglich, wenn entsprechend etablierte Notfallmaßnahmen zur Behandlung allergischer und anaphylaktischer Reaktionen vorhanden sind und eine standardisierte MRT-Verlaufsdagnostik möglich ist. <sup>2</sup>
- Dokumentierte Aufklärung der Patienten über die besonderen Risiken der Therapie.
- Einsatz nur als Monotherapie in zugelassener Dosierung und Applikationsintervallen bei immunkompetenten Patienten (normales Differenzialblutbild und Infektausschluss) nach Versagen einer Therapie mit rekombinantem IFN-β oder Glatirameracetat <sup>3</sup> (nach aktueller Einschätzung mindestens 14 Tage therapiefreies Intervall vor der ersten Tysabri®-Gabe).
- Einsatz von Tysabri® bei Patienten mit vorangegangener Immunsuppression nur unter genauer individueller Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses (nach aktueller Einschätzung/Expertenmeinung mindestens drei Monate therapiefreies Intervall vor der ersten Tysabri®-Gabe; es liegen aber noch keinerlei Erfahrungen zum zeitlichen Abstand vor!).
- Vor Beginn der Therapie kraniales MRT als Basisuntersuchung und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung „atypischer MS-Läsionen“.
- Vierteljährliche neurologische Kontrolluntersuchungen durch MS-Zentren unter besonderer Berücksichtigung kognitiver und neuropsychologischer Funktionen (z. B. Aphasie, Apraxie, kortikale Blindheit als möglicher Hinweis für eine PML).
- Bei Verdacht auf das Vorliegen einer PML (klinisch oder MRT nach den Leitlinien der DGN) sollte die Therapie mit Natalizumab zunächst unterbrochen und ein MRT sowie eine LP mit PCR zum Nachweis/Ausschluss von JCV-DNS durchgeführt werden. Bei hochgradigem PML-Verdacht, aber negativer PCR, kann eine Hirnbiopsie in Erwägung gezogen werden.

<sup>1</sup> In Österreich ist dies das übliche Verfahren.

<sup>2</sup> Einige Zentren empfehlen, vor Therapie aktuell Liquor zu untersuchen und einzufrieren, um zum Vergleich mit späteren Untersuchungen Basisliquor zu asservieren

<sup>3</sup> Glatirameracetat ist nach Auffassung der MSTKG eine den IFN-β-Präparaten in etwa vergleichbare Basistherapie. Ohne erkennbaren Grund wurde es in den Zulassungs-Formulierungen der EMEA nicht erwähnt.

Der Einsatz von Tysabri® als Primärtherapie bei Patienten mit mindestens zwei schweren Schüben pro Jahr sollte nur nach Rücksprache mit einem MS-Zentrum durchgeführt werden. Darüber hinaus sollten die in der Arztinformation und den Managementleitlinien für Tysabri® niedergelegten, sehr detaillierten Informationen und Empfehlungen berücksichtigt werden [73]. Zu beachten ist noch, dass auch bei Natalizumab persistierende NAB auftreten können (nach Studienlage bis zu 6 %), diese mit Wirksamkeitsverlust einhergehen und auch mit einem erhöhten Risiko für Infusionsreaktionen verbunden sind.

Da in den ersten Jahren nach Zulassung von Tysabri® durchaus mit neuen Erkenntnissen zu rechnen ist und in der Folge die Nutzen/Risiko-Einschätzung der Substanz überdacht werden muss, sind seitens der Hersteller umfangreiche Anwendungsbeobachtungen in den Ländern vorgesehen, in denen Tysabri® zugelassen wurde).

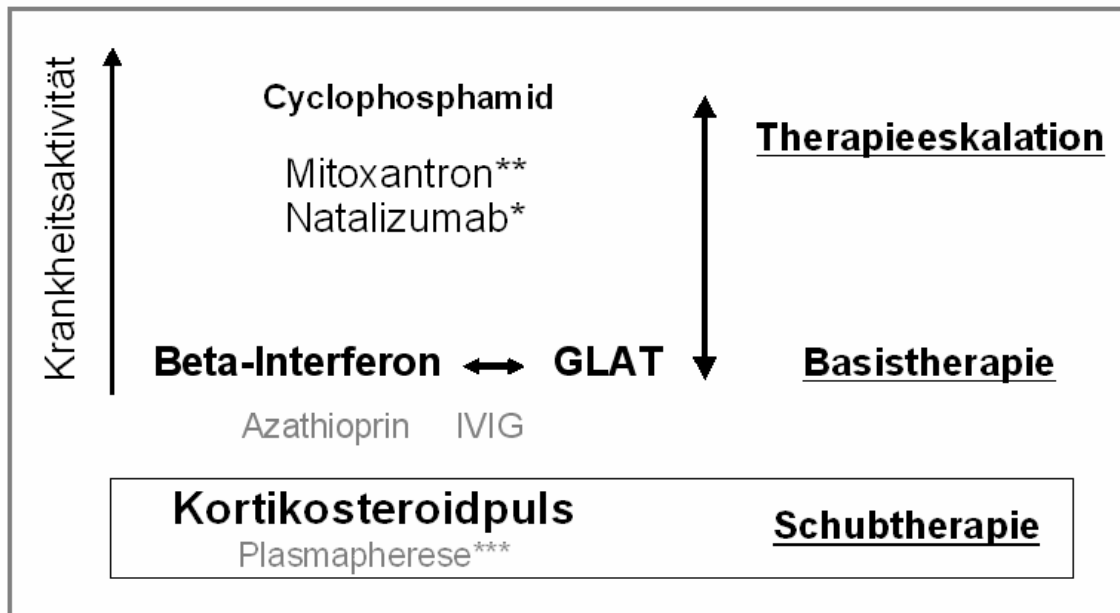
Daher sollten sich die Tysabri®-anwendenden Ärzte regelmäßig über diese Neuerungen informieren.

In einer Untersuchung zur Behandlung des akuten MS-Schubs hatte die einmalige i.v. Applikation von Natalizumab keinen signifikanten Effekt auf die Rückbildung der Schubsymptome [78], so dass hochdosierte Glukokortikoide derzeit die einzige uneingeschränkt empfohlene Schubtherapie bleiben (s. Abb.1).

Folgende, bisher noch ungeklärte Fragen zu Tysabri® sollten alsbald im Rahmen wissenschaftlicher Studien geklärt werden:

- Entwicklung früher Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie.
- Inzidenz einer PML unter der Monotherapie, Risikofaktoren und diagnostische Verfahren.
- Evaluierung der notwendigen und optimalen Dauer der Behandlung.
- Eskalation nach einer Therapie mit Tysabri® (z. B. Versagen oder Unverträglichkeit) bzw. Deeskalation von Mitoxantron auf Tysabri®.
- Von der Adhäsionsmolekül-Blockade unabhängige, potenziell relevante Wirkmechanismen.
- Häufigkeit von neutralisierenden Antikörpern gegen Natalizumab und deren klinische Auswirkungen.
- Validierung der Testmethodik zum Nachweis von NAB gegen Tysabri®.
- Etablierung von praktikablen Methoden zur Dokumentation der Immunkompetenz vor und während der Therapie mit Tysabri®.
- Ansprechraten und Risiken von Impfungen unter Natalizumab.
- Auswirkungen von Tysabri® während Schwangerschaft und Stillzeit.

Abb. 1: Immunmodulatorische Stufentherapie der schubförmigen MS  
- Update 2006 -



- \* Bei  $\geq 2$  schweren Schüben pro Jahr auch als Primärtherapie möglich
- \*\* Therapiewechsel auf dieser Eskalationsstufe noch nicht erprobt
- \*\*\* Option bei schweren, Steroid-resistenten Schüben

## 5. Einsatz anderer immunmodulatorischer Therapiestrategien

Die Entwicklung neuer Immunmodulatoren für die Therapie der MS ist in den letzten Jahren deutlich vorangeschritten. So befinden sich derzeit mehrere Substanzen nach erfolgreichen Phase II-Untersuchungen in zulassungsrelevanten, großen, randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase III-Studien. Stellvertretend seien hier z. B. Teriflunomid [79], FTY 720 [80] und Cladribin [81] genannt. Alle drei Substanzen werden derzeit in ihrer oralen Formulierung in zulassungsrelevanten Phase III-Studien getestet. Mit Ergebnissen dieser Untersuchungen ist in ca. drei Jahren zu rechnen.

Seit der letzten Stellungnahme der MSTKG im Jahr 2002 hat sich die Studienlage zur Beurteilung des Konzepts der immunmodulatorischen Stufentherapie leider kaum verbessert. Nach wie vor fehlen größere kontrollierte Studien zur Evaluation der einzelnen Schritte einer Eskalationstherapie, so dass die Empfehlungen hierzu weiterhin als Klasse III-Evidenz anzusehen sind. Untersuchungen zu Kombinationstherapien von IFN- $\beta$  mit immunsuppressiven Medikamenten, wie z. B. Azathioprin [82, 83] oder Methotrexat [84], wurden bisher nur mit dem Zielparаметer „Verträglichkeit“ durchgeführt. Eindeutige klinische Wirksamkeitsdaten über einen längeren Zeitraum ( $> 1$  Jahr) liegen hierzu bisher aber nicht vor [85].

Ähnliches gilt für die add-on-Therapie mit Cyclophosphamid [86] oder Mitoxantron [87]. In einer kleinen offenen Therapiestudie mit paralleler Gabe von entweder Mitoxantron oder Cyclophosphamid zeigten sich bei Patienten mit

SPMS beide Medikamente bzgl. klinischer und kernspintomographischer Parameter etwa gleich wirksam [88].

### **Intravenöse Immunglobuline (IVIG)**

Nach wie vor besteht für keines der am Markt befindlichen IVIG-Präparate eine Zulassung für die Behandlung der MS. Eine Meta-Analyse der bisher publizierten Studien zu IVIG bei MS [89] kommt zu der Schlussfolgerung, dass beim schubförmigen Verlauf ein positiver Effekt auf Schubrate und MR-Aktivität nachweisbar ist.

Eine kürzlich publizierte, randomisierte und doppelblinde Studie, die an einem einzelnen Zentrum durchgeführt wurde, konnte zeigen, dass IVIG nach dem ersten Schub bei einjähriger Beobachtung die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch definitiven MS und die Zunahme von Läsionen in der MRT signifikant gegenüber Placebo verzögern [90]. Weniger erfolgreich war eine Dosisvergleichsstudie beim schubförmigen Verlauf der MS mit einem neuen, höher konzentrierten IVIG-Präparat (Gamunex®). Sowohl der primäre (Schubrate) als auch sekundäre Endpunkte konnten nicht erreicht werden, wobei der negative Ausgang der Studie wohl auch der nur geringen Krankheitsaktivität in der Placebogruppe zuzurechnen ist (PRIVIG, ENS 2006).

In zwei weiteren prospektiven, randomisierten Studien (beim sekundär progredienten Krankheitsverlauf und in der Akutbehandlung des MS-Schubs) konnten der jeweilige primäre Endpunkt und die meisten sekundären Endpunkte der Studie ebenfalls nicht erreicht werden [91, 92].

Hinweise für einen aufgrund experimenteller Befunde postulierten remyelinisierenden Effekt von IVIG konnten in den bisher vorliegenden klinischen Studien nicht bestätigt werden [93]. Ebenso konnte bei der Akutbehandlung des MS-Schubes kein zusätzlicher Therapieeffekt von IVIG in einem add on - Design zur Steroid-Therapie festgestellt werden [92].

Aufgrund der insgesamt heterogenen, z. T. widersprüchlichen Studiendaten und der nicht geklärten Dosisfrage werden IVIG als Reservepräparat in der Basistherapie der schubförmigen MS angesehen. Beim sekundär progredienten Verlauf und in der Schubbehandlung sind IVIG aufgrund der negativen Studienlage nicht indiziert [91].

IVIG können in der Schwangerschaft und Stillzeit im Prinzip als bisher einziges Präparat nahezu gefahrlos zur Schubprophylaxe eingesetzt werden. Argumente hierfür liefern eine retrospektive Untersuchung und offene prospektive Verlaufsbeobachtungen [94, 95].

### **Mitoxantron**

Die Zulassung von Mitoxantron erfolgte 2002 aufgrund der positiven Ergebnisse aus der MIMS-Studie mit der Indikation zur Behandlung für „nicht-rollstuhlpflichtige Patienten mit SPMS oder progressiv-schubförmiger MS... bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren...“

[96, 97]. Dieser Zulassungstext macht bereits deutlich, dass ein pragmatischer Kompromiss zwischen den Ergebnissen der Studie und dem Gefahrenpotenzial der Substanz eingegangen wurde, denn Mitoxantron wurde in der MIMS-Studie gar nicht bei primär mit Immunmodulatoren vorbehandelten Patienten eingesetzt.

Inzwischen wurden aus größeren Verlaufsbeobachtungen und Einzelfallberichten vereinzelt schwere Nebenwirkungen wie Kardiomyopathie oder sekundäre Leukämien bei MS-Patienten während und nach der Behandlung mit Mitoxantron bekannt (s. o.), so dass eine Reduktion der kumulativen Höchstdosis auf 100 mg/qm Körperoberfläche erfolgte.

Mittlerweile liegt nun in Deutschland nach Intervention der DMSG eine neue Fachinformation vor, die eine Fortführung der Behandlung durch einen MS-Spezialisten bis zu einer Gesamtdosis von 140 mg/qm Körperoberfläche (KOF) unter strenger Nutzen/Risiko-Abwägung und gleichzeitiger Überwachung der Herzfunktion on-label ermöglicht. Da in der MIMS-Studie unerwünschte kardiale Nebenwirkungen vor allem unter höheren Gesamtdosen auftraten, wird empfohlen, jenseits einer Kumulativdosis von 100 mg/qm KOF vor jeder Mitoxantronapplikation eine echokardiographische Kontrolle zu veranlassen und die Indikation zur Steigerung über 100 mg/qm streng zu stellen.

Es liegen bisher keine Daten aus kontrollierten Studien über eine weitere immunmodulierende oder immunsuppressive Behandlung nach Erreichen der kumulativen Mitoxantron-Grenzdosis vor. Patienten sollte die Möglichkeit zur Teilnahme an einer kontrollierten Studie gegeben werden; der Einsatz anderer Immunsuppressiva/-modulatoren (wie z. B. Mycophenolatmofetil oder Cyclophosphamid) kann bei fortbestehender Krankheitsaktivität als individueller Heilversuch erwogen werden.

### **Andere Immun-Suppressiva/-Modulatoren**

In einer kleineren prospektiven Untersuchung zum Effekt von Azathioprin in blutbildwirksamer Dosierung auf kernspintomographische Läsionen bei MS konnte im prä/post-Design bei 14 Patienten eine Reduktion der Gadoliniumanreichernden Herde gezeigt werden. Da keine Kontrollgruppe in dieser Studie vorhanden war, lässt sich der statistische Effekt einer Regression zum Mittelwert (regression to the mean) nicht ausschließen [98]. Somit ergibt sich noch keine Änderung der Bewertung von Azathioprin als orales Reservepräparat in der Basistherapie der schubförmigen MS.

Im Rahmen kleinerer Beobachtungsstudien wurde bei verschiedenen neuroimmunologischen Erkrankungen in der letzten Zeit häufiger Mycophenolatmofetil (Cell Cept®) eingesetzt [99]. Für die MS liegen aber bisher keine ausreichenden Daten vor, um den Einsatz außerhalb Protokoll geführter, individueller therapeutischer Heilversuche zu rechtfertigen. Kontrollierte Studien mit Mycophenolatmofetil als Mono- oder Kombinations-Therapie mit rekombinantem IFN- $\beta$  wären wünschenswert [100]. Unbedingt beachtet werden sollten beim Einsatz von Mycophenolatmofetil frühe Zeichen opportunistischer Infektionen, die zuletzt vermehrt berichtet wurden [101].

Weitere, weniger toxische Immunsuppressiva für die Eskalationstherapie der MS sind in der Entwicklung. Die Ergebnisse bereits laufender oder geplanter Studien müssen aber zunächst abgewartet werden.

Ähnliches gilt für den Einsatz von Statinen zur verlaufsmodifizierenden Therapie. Hier darf nicht vorschnell der Transferschluss aus den tierexperimentellen Untersuchungen gezogen werden, die z. T. mit humanpharmakologisch irrelevant hohen Dosen durchgeführt wurden. Die bisher publizierte Verlaufsuntersuchung zur MRT-Aktivität bei MS-Patienten unter der Therapie mit Simvastatin liefert keine ausreichende Begründung zum Einsatz von Statinen bei der MS [102]. Ergebnisse weiterer, derzeit laufender Studien müssen vor einer evidenzbasierten Bewertung abgewartet werden.

Die Plasmapherese-Therapie zur Schubbehandlung, mit Ersatz durch Albumin-Elektrolytlösungen, wurde sowohl bei schwerer, schubförmig verlaufender MS als auch bei schwerer, therapierefraktärer Optikus (Retrobulbär)-Neuritis in offenen Studien eingesetzt, und therapeutische Effekte wurden beschrieben [103]. Die Evidenz ist aber noch begrenzt, weshalb diese Maßnahme trotz der positiven Erfahrungen und theoretischer Überlegungen weiterhin als individueller Heilversuch anzusehen ist [104].

## **6. Behandlungsbeginn und Therapiedauer der Immuntherapie**

### **Frühtherapie**

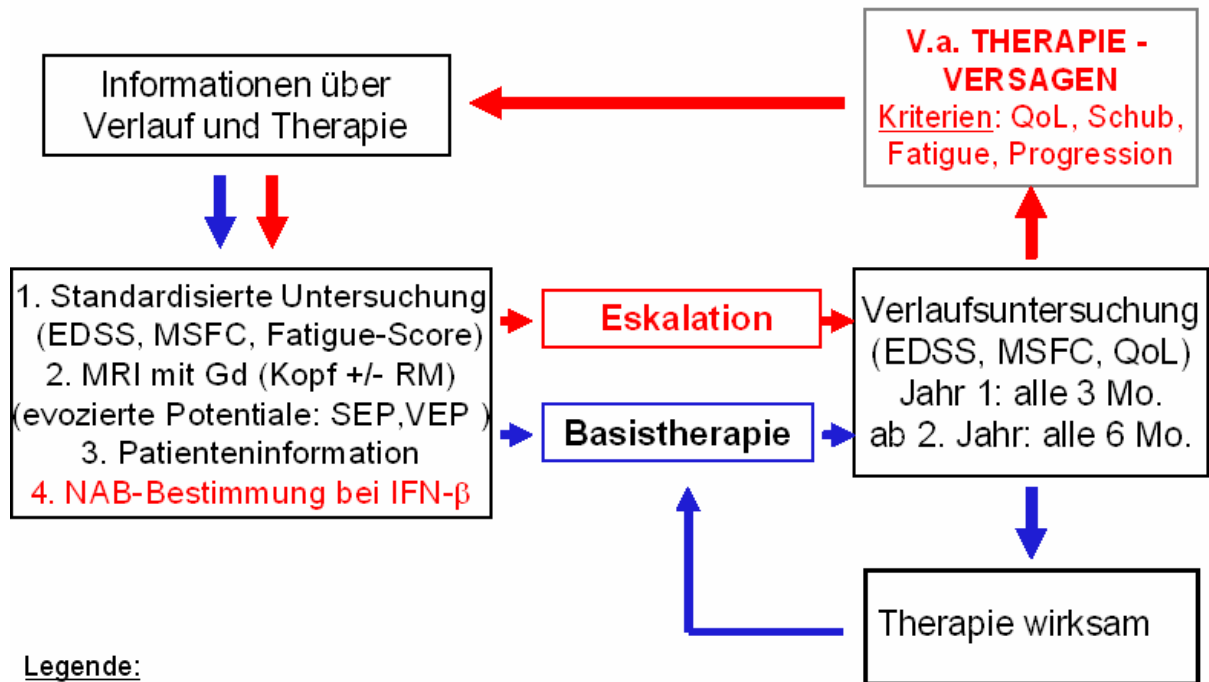
Nach wie vor ist ein früher Beginn der Immuntherapie bei entsprechender entzündlicher Krankheitsaktivität anzustreben. Dabei hofft man, neben der Abschwächung der Entzündung auch eine Verringerung des oft schon früh nachweisbaren axonalen Schadens zu bewirken [105]. Eine Zulassung für die Therapie nach klinisch isoliertem Syndrom besteht für Avonex® und Betaferon®. Studien für diese Indikation laufen derzeit mit Copaxone® und Rebif®.

Die Kriterien der MSTKG für einen Behandlungsbeginn bereits nach dem ersten MS-verdächtigen Krankheitsschub haben weiterhin Gültigkeit [6]. Zur Abschätzung der subklinischen Entzündungsaktivität kann ein zweites kraniales MRT gemäß den erweiterten Diagnosekriterien [12] bereits zwei bis drei Monate nach Beginn des initialen Schubereignisses nützlich sein.

Vor Beginn der Therapie muss der Patient verständlich über realistische Therapieziele, die theoretischen Wirkansätze und mögliche Nebenwirkungen der Behandlung gemäß der aktuellen Produktinformation aufgeklärt werden. Der Verlauf soll unter der Therapie standardisiert dokumentiert werden (Abb. 2).

Um die Wirksamkeit der kostenintensiven Immunherapie zu überprüfen und die Adhärenz zu verbessern, sollten besonders im ersten Jahr der Behandlung engmaschig klinische Kontrolluntersuchungen (im Regelfall alle drei Monate) zur Abschätzung des Therapieeffekts und der Verträglichkeit des eingesetzten Präparats sowie zur Optimierung der Begleittherapie durchgeführt werden.

**Abb. 2: Standardisierte Verlaufsbeobachtung unter Immuntherapie**  
- Update 2006 -



**Legende:**

- Gd = Gadolinium
- RM = Rückenmark
- QoL = Lebensqualität
- NAB = Neutralisierende Antikörper

**Bedeutung der MRT als Entscheidungshilfe bei der Therapie**

Der Stellenwert kernspintomographischer Verlaufsuntersuchungen zur Kontrolle der Wirksamkeit einer Immuntherapie ist außerhalb von Studien bisher nur in Ansätzen untersucht worden. In einer kürzlich publizierten, sechsjährigen Verlaufsbeobachtung waren vor allem niedriges T1-Läsionsvolumen sowie fehlende Gadoliniumaufnahme und negative NAB nach einem Jahr Behandlungsdauer mit einem günstigen Ansprechen auf die laufende Immuntherapie assoziiert [106].

Die Grundlage der diagnostischen Kriterien bildet die zuverlässige Wiedererkennung und Zuordnung von neuen und älteren Läsionen in der MRT-Untersuchung. In Folgeuntersuchungen können Hinweise auf die Krankheitsaktivität aus neuen oder sich vergrößernden Läsionen und dem Kontrastmittelverhalten gewonnen werden. Diese Informationen variieren erheblich je nach Wahl der Untersuchungsparameter und dem Vorgehen. Das Ziel eines MRT-Protokolls bei klinischen Fragestellungen ist die Reduktion der methodisch bedingten Variabilität bei der Läsionserkennung (im Besonderen abhängig von der Repositionierung, der Orientierung der Schichten, den Sequenzen, der Kontrastmittelgabe und der Wahl der Schichtdicke) unter der Berücksichtigung von unterschiedlichen technischen Voraussetzungen in radiologischen und neuroradiologischen Praxen/Institutionen und Krankenhäusern.

Auch unter der Voraussetzung, dass die Verlaufsuntersuchung nach festgelegtem Protokoll unter Beachtung genauer Repositionierung, gleich bleibender Schichtdicke ( $\leq 5\text{mm}$ ) und Schichtabstand mit gleichen MR-Sequenzen und genauer Beachtung des zeitlichen Intervalls zwischen Kontrastmittelinjektion und Messung sowie der Dosis des MR-Kontrastmittels durchgeführt wird [107, 108], erscheint eine kernspintomographische Kontrolle zur Abschätzung des subklinischen Therapieeffekts frühestens ein Jahr nach Beginn der Immuntherapie sinnvoll (Abb. 2).

Sollten sich aber anhand anamnestischer Angaben des Patienten und im klinischen Untersuchungsbefund nach einem Jahr bereits Hinweise für unveränderte oder erhöhte Schubfrequenz, kognitive Veränderungen oder für eine anderweitige klinische Progression und somit für ein nicht optimales Ansprechen auf die Immuntherapie ergeben [109], so erfolgt zunächst eine MRT, dann bei Behandlung mit IFN- $\beta$  eine Bestimmung der NAB und ggf. eine Kortikosteroidstoßtherapie. Bei deutlichen Hinweisen für eine Verschlechterung der klinischen Situation sollte gemäß der Abb. 1 eine Modifikation der Immuntherapie vorgenommen werden. In Zweifelsfällen empfiehlt sich eine Kontrolle der NAB nach 8-12 Wochen. Bei weiterhin bestehendem Verdacht auf ein Therapieversagen mit anhaltend hohem NAB-Titer sollte dann eine Umstellung der Immuntherapie erfolgen.

### **Therapiedauer**

Obwohl es bisher keine kontrollierten Studien zur optimalen Dauer der Immuntherapie gibt und eine hierzu veröffentlichte Meta-Analyse [110] aufgrund methodischer Schwächen nicht allgemein anerkannt ist, erscheint die Fortführung der Therapie unter regelmäßiger neurologischer Kontrolle dann gerechtfertigt, wenn:

- a) im Verlauf weiterhin ein Therapieeffekt plausibel erscheint (z. B. deutlich reduzierte Schubzahl und Schubschwere im Vergleich zur prätherapeutischen Phase, verminderte Krankheitsprogression)

und

- b) keine schwerwiegenden Nebenwirkungen die Lebensqualität des Patienten einschränken.

Da derzeit noch keine eindeutigen Studiendaten zur Beendigung einer Basistherapie vorliegen, erscheint als pragmatisches Vorgehen bei guter Therapieadhärenz nach mindestens dreijähriger Krankheitsstabilität (keine Schübe, keine klinische Krankheitsprogression, stabile MRT) eine Unterbrechung der Therapie bei ausdrücklichem Patientenwunsch und nach eingehender Aufklärung vertretbar. Allerdings sollte dies nur unter Fortführung engmaschiger Kontrolluntersuchungen erfolgen.

Unverändert Gültigkeit haben weiterhin die Empfehlungen zum eingeschränkten Einsatz der immunmodulatorischen Therapie beim sekundär oder primär progredienten Krankheitsverlauf [6].

## 7. MS-Register und Versorgung

Im Folgenden werden einige aktuelle Aspekte in Kürze und ohne Anspruch auf Vollständigkeit wiedergegeben.

Im Dezember 2003 wurde eine Petition zur Situation MS-Erkrankter in Europa einstimmig vom Europäischen Parlament angenommen. In dieser für die gesundheitspolitischen Bemühungen der EU ungewöhnlich konkreten Petitionsschrift wird u. a. auf die Notwendigkeit hingewiesen, dass „über die medikamentöse Behandlung hinaus wirksame und mit ausreichenden Mitteln ausgestattete Versorgungsdienstleistungen zugunsten von Patienten mit Multipler Sklerose entwickelt werden, in deren Rahmen auf ihre komplexen und lebenslangen Bedürfnisse eingegangen wird“ [111].

Dass in diesem Bereich noch deutliche Defizite vorhanden sind, belegen die initialen Ergebnisse des Deutschen MS-Registers, welches unter der Trägerschaft der DMSG, Bundesverband e.V. betrieben wird. So fand sich u. a., dass die mittlere Dauer von ersten Symptomen bis zur Diagnose der Erkrankung im Mittel immer noch bei 3,4 Jahren liegt [112]. Ebenso belegt ist die weiterhin hohe Rate krankheitsbedingter Frühberentungen, die zwar meist bei fortgeschrittenem Behinderungsgrad (EDSS) erfolgt, aber auch überraschend häufig bei Patienten mit nur leichten körperlichen Funktionseinschränkungen beobachtet wird. Daher ist es unbedingt erforderlich, frühzeitig Faktoren zu identifizieren, die für eine vorzeitige Berentung verantwortlich werden können (z. B. Fatigue, kognitive Einschränkungen). Auf der anderen Seite müssen verstärkt Maßnahmen zur Förderung der Beschäftigung von Menschen mit Behinderungen gesellschaftlich etabliert und politisch umgesetzt werden. Paradoxerweise werden in manchen Rentensystemen diejenigen Patienten mit krankheitsinduzierter Leistungsminderung benachteiligt, die freiwillig nur eine Verminderung der Tagesarbeitszeit herbeiführen, anstatt eine Vollberentung (EU/AU) anzustreben.

Für Patienten mit MS besteht im Verlaufe der Erkrankung dann ein erhöhter, sektorübergreifender Betreuungsaufwand, wenn die Erstdiagnose gestellt wird, wenn trotz immunprophylaktischer Therapie neue Schübe auftreten und wenn neue, nicht zugelassene oder besonders nebenwirkungsreiche Therapieformen eingesetzt werden sollen.

Zusätzlich ist in den Phasen der Diagnosestellung, der Krankheitsverarbeitung, bei akuten Schüben, bei Einleitung immunmodulatorischer Therapiemaßnahmen, bei funktionell beeinträchtigenden Symptomen oder zunehmender Behinderung eine besonders intensive Betreuung nötig. Hierbei sind oft mehrere ärztliche Fachdisziplinen (Neurologe, Hausarzt, Urologe, Augenarzt) aber auch Krankengymnasten, Ergotherapeuten, Logopäden, Psychologen, Neuropsychologen, Sozialarbeiter und Pflegekräfte involviert.

Der zeit- und situationsgerechte Einsatz individuell abgestimmter Maßnahmen des multimodalen Betreuungsansatzes ist hierbei entscheidend sowohl für die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten als auch für die Optimierung der Therapieadhärenz und einen kostenbewussten Ressourcen-Einsatz. In der jetzigen praktischen Situation mit zahlreichen interdisziplinären Schnittstellen, in vielen

Bereichen noch nicht einheitlicher Dokumentation und häufig suboptimalen Kommunikationswegen liegt noch erhebliches Verbesserungspotenzial. Die sich rasch entwickelnden neuen und komplexen Therapiekonzepte mit kostenintensiven immunmodulatorischen und symptomatischen Behandlungen erfordern eine zeitnahe standardisierte Erfassung des individuellen Krankheitsverlaufs unter den Bedingungen des klinischen Alltags, um so unabhängige und vergleichbare Daten zu erhalten. Wir empfehlen, dass Patienten bereits nach den ersten MS-verdächtigen Symptomen, bei diagnostischen Unklarheiten oder anstehenden Therapieentscheidungen, aber mindestens einmal pro Jahr in einem MS-Zentrum vorgestellt werden.

In einem **MS-Zentrum** sollten folgende strukturelle Voraussetzungen gegeben sein:

- Langjährige Erfahrung in der individuellen Betreuung MS-kranker Patienten
- Bei Erstkontakt mindestens einstündige Konsultation
- Medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung im Bereich MS
- Kontinuierliche individuelle Betreuung durch einen MS-erfahrenen Facharzt für Neurologie
- Erfahrung in der Durchführung standardisierter Verlaufsskalen (z. B. EDSS, MSFC)
- Standardisierte Ableitung und Dokumentation (nach den Kriterien der DGKN) evozierter Potenziale (VEP, SEP, AEP, MEP)
- Durchführung der Liquordiagnostik durch neurologisch-diagnostisch erfahrenes Labor (114).
- Anwendung eines transparenten Dokumentationssystems auf elektronischen Datenträgern und möglichst Teilnahme am MS-Register
- Etabliertes Protokoll zur Durchführung der MRT-Untersuchungen (gemäß den Empfehlungen der MSTKG) in enger Kooperation mit Neuroradiologen/Radiologen
- Geregelte Erreichbarkeit außerhalb der regulären Sprechzeiten bzw. klare Regelung der Notfallversorgung von MS-Patienten
- Möglichkeiten zur stationären Betreuung und Durchführung indizierter Therapiemaßnahmen bei akuten Schüben (Kortisonpulstherapie, Plasmapherese) und intensivierter Immuntherapie (Natalizumab/Tysabri<sup>®</sup>-, Mitoxantron-, und Cyclophosphamid-Infusionsbehandlungen)
- Wechselseitige Kooperation mit MS-Zentren anderer Versorgungsstufen (Praxis, Akutklinik, Rehaklinik)
- Regelmäßige Schulung/Fortbildung zu MS-relevanten Themen für Patienten, Mitarbeiter und ärztliche Kollegen in der Umgebung

Dieses Konzept ist in Österreich seit 1995 bereits erfolgreich umgesetzt. MS-Zentren (sei es an Kliniken oder im niedergelassenen Bereich) werden als solche durch die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) anerkannt und namentlich auf der Website der ÖGN genannt ([www.oegn.at](http://www.oegn.at)).

Die Primärbetreuung des Patienten soll in den Händen des behandelnden Neurologen verbleiben. Nach Erstkontakt eines Patienten mit MS-verdächtigem Symptom sollte eine differenzialdiagnostische Abklärung innerhalb von 4 Wochen erfolgen.

Im Regelfall ist eine stationäre Diagnostik einschließlich Lumbalpunktion, EP und MRT anzustreben, um bereits zu diesem Zeitpunkt ausreichend Informationen über Differenzialdiagnosen und die individuell vorhandene Krankheitsaktivität zu erhalten, um Aufklärungsgespräche über die Erkrankung und Therapieoptionen in Ruhe durchzuführen sowie gemeinsam mit dem Patienten Schwellenwerte für den Behandlungsbeginn bzw. eine Therapiemodifikation zu vereinbaren. Nach Möglichkeit sollte eine/ein durch ein standardisiertes und anerkanntes Schulungsprogramm ausgebildete „MS-Schwester/MS-Krankenpfleger“ in die langfristige Betreuung einbezogen werden.

Ziel des primären stationären Aufenthaltes ist es auch, funktionell beeinträchtigende Symptome durch eine hochdosierte Steroidpulstherapie möglichst rasch zu minimieren, um den Patienten alsbald wieder eine aktive Teilnahme am Alltags- und Berufsleben zu erlauben. Aus dem gleichen Grund kann bereits zu diesem frühen Zeitpunkt eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme in einer bei der Betreuung von MS-Patienten erfahrenen Klinik sinnvoll sein, da sich die Hinweise mehren, dass durch kombinierte Kortisonbehandlung und funktionsadaptierte Rehabilitationsmaßnahmen das initiale, schubbedingte neurologische Defizit rascher und mit besserem Endergebnis kompensiert werden kann [113]. Leider bildet sich der mitunter langwierige multimodale Behandlungsaufwand nach schweren, funktionell stark beeinträchtigenden Schüben oder bei rascher Progression im akut-stationären Bereich im derzeitigen deutschen DRG-Fallpauschalen-Erstattungssystem noch unzureichend ab. Eine baldige bedarfsgerechte Anpassung an die tatsächlichen Aufwendungen ist daher dringend erforderlich.

Bei guter Verträglichkeit der Kortikosteroidgaben können unter Beachtung der Indikationseinschränkungen weitere Pulstherapien bei funktionell kaum beeinträchtigenden Schüben auch ambulant erfolgen. Eine frühzeitige Rehabilitationsbehandlung kann auch bei weniger stark ausgeprägten funktionellen Einschränkungen sinnvoll sein, um die Krankheitsverarbeitung zu fördern und somit auch bei dieser Patientengruppe die Funktionsfähigkeit in Alltag und Beruf rasch wieder herzustellen und die Lebensqualität zu steigern.

Bei persistierenden Beschwerden, die einer symptomatischen Behandlung zugänglich sind [3], erfolgt die Indikationsstellung und Dosisanpassung der medikamentösen Behandlung durch den primär behandelnden Neurologen. Funktionelle Therapien sowie Hilfsmittelanpassungen sollten frühzeitig zur Funktionsverbesserung und Vermeidung von Sekundärkomplikationen eingesetzt werden. Der Beginn und Modifikationen einer immunprophylaktischen Behandlung sollten nach Möglichkeit mit einem regionalen MS-Zentrum abgesprochen werden.

Durch die hausärztliche Versorgung werden für die Therapiekontrolle nötige Laboruntersuchungen gewährleistet. Darüber hinaus sollte eine adäquate Infektprophylaxe (Indikationsimpfungen, regelmäßige Urinkontrollen) vom Hausarzt durchgeführt werden.

## Literatur

1. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) Escalating immunotherapy of multiple sclerosis--new aspects and practical application. *J Neurol*, 2004. 251(11): p. 1329-39.
2. Rieckmann, P., K.V. Toyka, and MSTKG, Multiple Sklerose. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; hrsg: H.C. Diener, Thieme Verlag 2 Auflage, 2003: p. 210-215.
3. Henze, T., et al., Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Der Nervenarzt*, 2004. 75; Suppl.1: p. S2-S39.
4. MSTCG, et al., Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. *Eur. Neurol.*, 2006. 56: 78-105.
5. MSTKG, Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose. *Nervenarzt*, 1999. 70: p. 371-386.
6. MSTKG, Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose - Neue Aspekte und praktische Umsetzung, März 2002. *Nervenarzt*, 2002. 73: p. 556-563.
7. Goodin, D., 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 practice guidelines. *Neurology*, 2002. 58: p. 169-178.
8. McDonald, W., et al., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2001. 50: p. 121-127.
9. Dalton, C., et al., Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2002. 52: p. 47-53.
10. Tintore, M., et al., New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*, 2003. 60(1): p. 27-30.
11. Polman, C.H., J.S. Wolinsky, and S.C. Reingold, Multiple sclerosis diagnostic criteria: three years later. *Mult Scler*, 2005. 11(1): p. 5-12.
12. Polman, C.H., et al., Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 2005. 58(6): p. 840-6.
13. Wiendl, H., et al., Revision der neuen McDonalds Kriterien zur Diagnose einer MS *Nervenarzt*, 2006. in press.
14. Berger, T., et al., Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med*, 2003. 349(2): p. 139-45.
15. Gaertner, S., et al., Antibodies against glycosylated native MOG are elevated in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2004. 63(12): p. 2381-3.

16. Lampasona, V., et al., Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects. *Neurology*, 2004. 62(11): p. 2092-4.
17. Rauer, S., et al., Antimyelin antibodies and the risk of relapse in patients with a primary demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. 77(6): p. 739-42.
18. Lennon, V.A., et al., A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 2004. 364: p. 2106-2112.
19. Nakashima, I., et al., Clinical and MRI features of Japanese MS patients with NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006.
20. Fuhr, P., et al., Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain*, 2001. 124: p. 2162-2168.
21. Kallmann, B., et al., Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2006. 12: p. 58-65.
22. Polman, C., et al., Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 2006. in press.
23. Anonymus, Europäische Kommission genehmigt Aktualisierung der therapeutischen Indikation für Rebif®  
[www.serono.com/content/media/downloads/2006/20060710\\_de.pdf](http://www.serono.com/content/media/downloads/2006/20060710_de.pdf), 2006.
24. Rio, J., et al., Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol*, 2005. 252(7): p. 795-800.
25. Kinkel, R.P., et al., IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*, 2006. 66(5): p. 678-84.
26. Pohl, D., et al., Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*, 2005. 64(5): p. 888-90.
27. Ghezzi, A., et al., Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler*, 2005. 11(4): p. 420-4.
28. Tenenbaum, S.N. and M.J. Segura, Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology*, 2006.
29. Banwell, B., et al., Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, 2006. 66(4): p. 472-6.
30. Sandberg-Wollheim, M., et al., Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2005. 65(6): p. 802-6.
31. Boskovic, R., et al., The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology*, 2005. 65(6): p. 807-11.
32. Hartung, H.P., Early treatment and dose optimisation BENEFIT and BEYOND. *J Neurol*, 2005. 252 Suppl 3: p. iii44-iii50.

33. Clanet, M., et al., A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology*, 2002. 59(10): p. 1507-17.
34. Clanet, M., et al., Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study. *Mult Scler*, 2004. 10(2): p. 139-44.
35. Freedman, M.S., et al., Randomized study of once-weekly interferon beta-1a therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study. *Mult Scler*, 2005. 11(1): p. 41-5.
36. Vartanian, T., An examination of the results of the EVIDENCE, INCOMIN, and phase III studies of interferon beta products in the treatment of multiple sclerosis. *Clin Ther*, 2003. 25(1): p. 105-18.
37. Panitch, H., et al., Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*, 2002. 59(10): p. 1496-506.
38. Panitch, H., et al., Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *J Neurol Sci*, 2005. 239(1): p. 67-74.
39. Schwid, S.R., et al., Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol*, 2005. 62(5): p. 785-92.
40. Durelli, L., et al., Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*, 2002. 359(9316): p. 1453-60.
41. Koch-Henriksen, N., et al., A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 2006.
42. Bertolotto, A., Neutralizing antibodies to interferon beta: implications for the management of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2004. 17(3): p. 241-6.
43. Sorensen, P.S., et al., Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2005. 12(11): p. 817-27.
44. Sorensen, P., et al., Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon beta therapy. *Neurology*, 2005. 65: p. 33-39.
45. Sorensen, P.S., et al., Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 2003. 362(9391): p. 1184-91.
46. Polman, C., et al., Neutralizing antibodies during treatment of secondary progressive MS with interferon beta-1b. *Neurology*, 2003. 60(1): p. 37-43.

47. Francis, G.S., G.P. Rice, and J.C. Alsup, Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology*, 2005. 65(1): p. 48-55.
48. Kappos, L., et al., Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology*, 2005. 65(1): p. 40-7.
49. Hemmer, B., et al., Immune response to immunotherapy: the role of neutralizing antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 2005. 4: p. 403-412.
50. Ford, C.C., et al., A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 2006. 12(3): p. 309-20.
51. Johnson, K.P., et al., Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand*, 2005. 111(1): p. 42-7.
52. Sindic, C.J., et al., Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium. *Acta Neurol Belg*, 2005. 105(2): p. 81-5.
53. Vallittu, A.M., et al., The efficacy of glatiramer acetate in beta-interferon-intolerant MS patients. *Acta Neurol Scand*, 2005. 112(4): p. 234-7.
54. Flechter, S., et al., Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up. *J Neurol Sci*, 2002. 197(1-2): p. 51-5.
55. Khan, O., et al., A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing--remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. *Multiple Sclerosis*, 2001. 7: p. 349-353.
56. Haas, J. and M. Firzlaff, Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone). *Eur J Neurol*, 2005. 12(6): p. 425-31.
57. Cohen, J., et al., Results of a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Assessing Safety and Efficacy of 40 mg vs. 20 mg of Glatiramer Acetate on MRI-Measured Disease Activity in RRMS. *Neurology*, 2006. 67(Abstract#S61001): p. 185.
58. Ramtahal, J., et al., Sequential maintenance treatment with glatiramer acetate after mitoxantrone is safe and can limit exposure to immunosuppression in very active, relapsing remitting multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 2006. in press.
59. Ziemssen, T., Neuroprotection and glatiramer acetate: the possible role in the treatment of multiple sclerosis. *Adv Exp Med Biol*, 2004. 541: p. 111-34.
60. Aharoni, R., et al., The immunomodulator glatiramer acetate augments the expression of neurotrophic factors in brains of experimental autoimmune

- encephalomyelitis mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. 102(52): p. 19045-50.
61. Khan, O., et al., Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2005. 11(6): p. 646-51.
  62. Filippi, M., J.S. Wolinsky, and G. Comi, Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*, 2006. 5(3): p. 213-20.
  63. Simmons, D.L., Anti-adhesion therapies. *Curr Opin Pharmacol*, 2005. 5(4): p. 398-404.
  64. Ropper, A.H., Selective treatment of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354(9): p. 965-7.
  65. Yednock, T.A., et al., Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature*, 1992. 356(6364): p. 63-6.
  66. Theien, B.E., et al., Discordant effects of anti-VLA-4 treatment before and after onset of relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest*, 2001. 107(8): p. 995-1006.
  67. Miller, D.H., et al., A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2003. 348(1): p. 15-23.
  68. Rudick, R.A., et al., Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354(9): p. 911-23.
  69. Polman, C.H., et al., A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354(9): p. 899-910.
  70. Ransohoff, R.M., Natalizumab and PML. *Nat Neurosci*, 2005. 8(10): p. 1275.
  71. Yousry, T.A., et al., Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*, 2006. 354(9): p. 924-33.
  72. Khalili, K. and M.K. White, Human demyelinating disease and the polyomavirus JCV. *Mult Scler*, 2006. 12(2): p. 133-42.
  73. GmbH, B.I., Arzt-Information und Management-Leitlinien für Multiple Sklerose-Patienten, die Tysabri erhalten. [www.biogenidec.de](http://www.biogenidec.de), 2006.
  74. Europäischen Arzneimittel Agentur, E., Fachinformation Tysabri<sup>TM</sup> 300mg Konzentrat [www.emea.eu.int/](http://www.emea.eu.int/), 2006.
  75. Ghalie, R., et al., Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology*, 2002. 59: p. 909-913.
  76. Ghalie, R., et al., A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2002. 8: p. 441-445.

77. Scott, L.J. and D.P. Figgitt, Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2004. 18(6): p. 379-96.
78. O'Connor, P.W., et al., Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology*, 2004. 62(11): p. 2038-43.
79. O'Connor, P.W., et al., A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*, 2006. 66(6): p. 894-900.
80. Kappos, L., et al., Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006, 355(11): p.1124-40.
81. Sipe, J.C., Cladribine for multiple sclerosis: review and current status. *Expert Rev Neurother*, 2005. 5(6): p. 721-7.
82. Markovic-Plese, S., et al., Longitudinal MRI study: the effects of azathioprine in MS patients refractory to interferon beta-1b. *Neurology*, 2003. 60(11): p. 1849-51.
83. Pulicken, M., et al., Optimization of the safety and efficacy of interferon beta 1b and azathioprine combination therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2005. 11(2): p. 169-74.
84. Calabresi, P.A., et al., An open-label trial of combination therapy with interferon beta-1a and oral methotrexate in MS. *Neurology*, 2002. 58(2): p. 314-7.
85. Jeffery, D.R., Use of combination therapy with immunomodulators and immunosuppressants in treating multiple sclerosis. *Neurology*, 2004. 63(12 Suppl 6): p. S41-6.
86. Smith, D.R., et al., A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients-with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler*, 2005. 11(5): p. 573-82.
87. Jeffery, D.R., et al., A pilot trial of combination therapy with mitoxantrone and interferon beta-1b using monthly gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Mult Scler*, 2005. 11(3): p. 296-301.
88. Perini, P., et al., Mitoxantrone versus cyclophosphamide in secondary-progressive multiple sclerosis : A comparative study. *J Neurol*, (in press).
89. Sorensen, P.S., Treatment of multiple sclerosis with intravenous immunoglobulin: review of clinical trials. *Neurol Sci*, 2003. 24 Suppl 4: p. S227-30.
90. Achiron, A., et al., Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol*, 2004. 61(10): p. 1515-20.
91. Hommes, O.R., et al., Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004. 364(9440): p. 1149-56.

92. Sorensen, P.S., et al., IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology*, 2004. 63(11): p. 2028-33.
93. Stangel, M. and R. Gold, Intravenous Immunoglobulins in MS. *Int MS J*, 2005. 12(1): p. 5-10, 4.
94. Achiron, A., et al., Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2004. 251(9): p. 1133-7.
95. Haas, J., High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. *Mult Scler*, 2000. 6 Suppl 2: p. S18-20; discussion S33.
96. Hartung, H., et al., Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *The Lancet*, 2002. 360: p. 2018-2025.
97. Krapf, H., et al., Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. *Neurology*, 2005. 65(5): p. 690-5.
98. Massacesi, L., et al., Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*, 2005. 62(12): p. 1843-7.
99. Vermersch, P., T. Stojkovic, and J. de Seze, Mycophenolate mofetil and neurological diseases. *Lupus*, 2005. 14 Suppl 1: p. s42-5.
100. Frohman, E.M., et al., Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 2004. 27(2): p. 80-3.
101. Rowin, J., et al., Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology*, 2006. 66(8): p. 1245-7.
102. Vollmer, T., et al., Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 2004. 363(9421): p. 1607-8.
103. Ruprecht, K., et al., Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology*, 2004. 63(6): p. 1081-3.
104. Lehmann, H.C., et al., Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders. *Arch Neurol*, 2006. 63(7): p. 930-5.
105. Comi, G. and G. Martino, MS treatment: New perspectives. *Clin Neurol Neurosurg*, 2006. 108(3): p. 339-45.
106. Tomassini, V., et al., Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 2006. 253: p. 287-293.
107. Filippi, M., et al., EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2006. 13(4): p. 313-25.
108. Simon, J., et al., Standardized MR Imaging Protocol for Multiple Sclerosis: Consortium of MS Centers Consensus Guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006. 27: p. 455-461.

109. Freedman, M.S., et al., Treatment optimization in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 2004. 31(2): p. 157-68.
110. Filippini, G., et al., Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *The Lancet*, 2003. 361: p. 545-552.
111. Aaltonen, U., European Parliament resolution on Petition 842/2001 concerning the effects of discriminatory treatment afforded to persons with multiple sclerosis within the European Union (2003/2173(INI)). <http://www3.europarl.eu.int/omk/omnsapir.so/cre?FILE=1218je&LANGUE=DE&LEVEL=DOC&NUMINT=4-006&LEG=L5>, 2003.
112. Flachenecker, P., et al., MS-Register in Deutschland: 1. Design und erste Ergebnisse der Pilot-phase. *D. Der Nervenarzt*, 2005. 76: p. 967-75.
113. Thompson, A.J., Progress in neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2002. 15(3): p. 267-70.
114. Zettl, U.K. and H. Tumani: *Multiple Sclerosis and Cerebrospinal Fluid*. Blackwell Publishing, Oxford/ UK 2005