

## Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose

### Was gibt es Neues?

- Die Diagnose einer MS kann nunmehr schon innerhalb von 31 Tagen nach Auftreten eines ersten Schubs gestellt werden, wenn sich in einem Folge-Magnetresonanztomogramm (MRT) Hinweise für eine disseminierte Krankheitsaktivität ergeben und andere Differenzialdiagnosen ausgeschlossen wurden (↑).
- Bei primär progredienter MS lässt sich im Vergleich zur schubförmigen MS viel häufiger kernspintomographisch eine Atrophie des Rückenmarks nachweisen.
- Bei Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom) finden sich bei mindestens 70% der Patienten Serum-Antikörper gegen Aquaporin-4, einen Wasserkanal auf Astrozyten-Endfüßen. Diesen Antikörpern kommt diagnostische Bedeutung zu (↑).
- Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass wiederholt nachweisbare hochtitrige neutralisierende Antikörper gegen Interferon-beta-Präparate mit einem nachfolgenden Wirkungsverlust der Interferone assoziiert sind (↑).
- Neutralisierende Antikörper gegen Natalizumab gehen mit Nachlassen der Wirkung, bei der Hälfte der Patienten auch mit allergischen Symptomen einher und sollten zur Therapieumstellung auf ein anderes verlaufsmodifizierendes Medikament führen (↑).
- Die kindliche MS manifestiert sich häufiger mit der Erstsymptomatik einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) und präsentiert sich eher multifokal (↑).

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Gemäß den neuen Diagnosekriterien kann bei objektiviertem initialem Schubereignis bereits nach 31 Tagen durch Nachweis neuer T2-Läsionen und damit der zeitlichen und örtlichen Dissemination in der MRT die Diagnose MS gestellt werden (**A**).
- Für die Frühtherapie mit s. c. IFN-β1b nach dem ersten Schub konnte erstmalig auch eine positive Wirkung auf den Behinderungsgrad, gemessen im EDSS nach 3 Jahren, dokumentiert werden (**A**).
- Bei funktionell beeinträchtigenden Schüben, die nicht ausreichend auf hochdosierte Kortisonstoßtherapien ansprechen, lässt sich durch eine Plasmapherese innerhalb von 4 (– 6) Wochen nach dem Schub bei bis zu 70% der Patienten doch noch eine weitgehende oder komplette Rückbildung der Schubsymptome erreichen (**B**).
- Die Therapie mit Natalizumab (Handelsname: Tysabri) hat in den Zulassungsstudien zu einer deutlich stärkeren Schubreduktion geführt als die Basistherapeutika (**A**). Allerdings existiert kein direkter Vergleich und die MS-Patientenkollektive dieses Jahrzehnts sind weniger schwer erkrankt als bei den IFN-β-Studien der 90er Jahre.
- Aufgrund potenzieller schwerer Nebenwirkungen von Tysabri, die allerdings nur in der Kombinationstherapie mit anderen immunmodulierenden bzw. immunsuppressiven Substanzen auftraten, wurde das Präparat von den Zulassungsbehörden ohne direkte Studienergebnisse nur für die Therapie der nicht ausreichend auf Basistherapie ansprechenden MS-Patienten sowie der unbehandelten Patienten mit hoher Krankheitsaktivität als Monotherapie zugelassen (**B**).
- Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf die Basistherapie wird zunehmend Tysabri als erstes Präparat der Eskalationstherapie vor Mitoxantron bei hochaktiver schubförmiger MS eingesetzt (**C**).

- Bei Therapie mit Natalizumab (Tysabri) sollte im Sinne der Pharmakovigilanz nach Hinweisen auf mögliche Nebenwirkungen einer intensiven Immunintervention (wie z. B. opportunistische Infektionen) gesucht werden.
- Wegen beschriebener seltener Leberfunktionsstörungen ist bei Natalizumab ein gezieltes Labormonitoring angezeigt.
- Der therapeutische Nutzen der immunmodulatorischen Therapie kann klinisch im Allgemeinen frühestens nach ca. 12 Monaten abgeschätzt werden (↑).
- Die quantitative Erfassung klinischer Befunde anhand etablierter Skalen (EDSS und MSFC) sollte unter der Therapie in den ersten beiden Jahren alle 3 Monate und bei Stabilisierung im Weiteren alle 6 Monate erfolgen (B).
- Patientenschulung, Injektionstraining und konsequente Behandlung von Nebenwirkungen der Basistherapie verbessern die Adhärenz (↑).
- MRT-Kontrolluntersuchungen sollten als ergänzende Untersuchung bei Verdacht auf Therapieversagen durchgeführt werden (B).

## Ziele und Anwendungsbereich

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Behandlung von Schüben und Symptomen der MS sowie der verlaufsmodifizierenden Sekundärprophylaxe. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und eine Fortentwicklung der folgenden Leitlinien und Empfehlungen:

1. Leitlinie der DGN 2005 (Rieckmann u. Toyka 2005)
2. Empfehlungen der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (Bassetti et al. 2006)
3. Recommendations of European MS Societies (Rieckmann et al. 2004)

Diese Leitlinie wendet sich überwiegend an Neurologen und Nervenärzte, die im ambulanten Sektor, Klinikbereich oder in Rehabilitationseinrichtungen Patienten mit MS betreuen oder deren Behandlung kritisch beurteilen (Medizinischer Dienst der Krankenkassen).

## Definition

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter zu bleibender Behinderung und vorzeitiger Berentung führt. Es handelt sich um eine immunvermittelte chronisch entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems, die histopathologisch in unterschiedlicher Ausprägung zu Demyelinisierung und axonalem Schaden führt. Verschiedene histopathologische Muster der Entmarkung wurden bei der Untersuchung aktiv demyelinisierender Läsionen von MS-Patienten gefunden (Lassmann et al. 2001).

Man unterscheidet unterschiedliche **Stadien und Verläufe**:

- das klinisch-isolierte Syndrom (KIS),
- die schubförmige („relapsing-remitting“, RRMS),
- sekundär progrediente (SPMS) und
- die primär progrediente (PPMS) Verlaufsform.

Klinisch beginnt die MS bei über 80 % der Patienten mit einem **schubförmigen Verlauf**. Häufige Frühsymptome sind Sensibilitätsstörungen, eine Gangstörung mit häufig belastungsabhängiger Schwäche der Beine und Gangunsicherheit sowie eine einseitige Optikusneuritis (Weinshenker 1998). Bei den meisten Patienten bilden sich die Symptome eines Schubes innerhalb von 6– 8 Wochen zurück. Wenn neu aufgetretene Beschwerden über 6 Monate persistieren, sinkt die Rückbildungswahrscheinlichkeit auf unter 5 % (Ellison et al. 1994). Beim natürlichen Verlauf der

unbehandelten Erkrankung liegt die Schubrate initial bei ca. 1,8 Schüben pro Jahr und nimmt dann in den Folgejahren kontinuierlich ab (Tremlett et al. 2008).

Neuerdings wird als Anfangsstadium der klinischen Erkrankung das sog. **klinisch-isolierte Syndrom** (KIS) beschrieben. Bei Auftreten einer erstmaligen klinischen Symptomatik (siehe Frühsymptome), die von der Präsentation auf ein demyelinisierendes Ereignis deutet, fehlen hier die Kriterien der zeitlichen Dissemination (Miller et al. 2004). Multifokale MR-Läsionen zu diesem Zeitpunkt zeigen ein erhöhtes Risiko für einen raschen Übergang zur MS an (Tintoré et al. 2003).

Unbehandelt kommt es bei mindestens 50% der Patienten nach 10 Jahren zu einer **sekundären Progredienz, d. h. zu einer schleichenden Zunahme klinischer Symptome und neurologischer** Ausfallserscheinungen, anfangs ggf. mit, später meist auch ohne zusätzliche Schübe. Definitionsgemäß wird beim chronisch progredienten Verlauf eine kontinuierliche Zunahme der Symptome und Ausfallserscheinungen über mindestens 6 Monate hinweg gefordert. Eine hohe Anzahl von Schüben innerhalb der ersten beiden Krankheitsjahre ist oft mit rascherer Progredienz verbunden (Weinshenker 1998, Lublin et al. 2003). Nur ca. 10– 15% der Patienten haben im Verlauf der Erkrankung keine Schübe. Bei ihnen beginnt die Erkrankung bereits mit einer schleichenden Zunahme neurologischer Symptome. Dies wird als **primär progredienter Verlauf** bezeichnet. Es findet sich dann häufig eine über Jahre zunehmende spastische Gangstörung, seltener auch ein progredientes zerebelläres Syndrom (Thompson et al. 2000). Bei dieser Verlaufsform zeigen sich deutlich weniger entzündliche Veränderungen in der kranialen MRT.

Bei etwa einem Drittel der Patienten führt die MS zu vorzeitiger Berentung (Flachenecker et al. 2005). Unter Berücksichtigung auch der indirekten Kosten (Produktivitätsverlust durch Arbeitsunfähigkeitszeiten oder vorzeitige Berentung) betragen die jährlichen volkswirtschaftlichen Krankheitskosten bundesweit insgesamt 4 Milliarden Euro, pro Patient durchschnittlich ca. 3 Tausend Euro. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sich ein fast exponentieller Anstieg der Kosten mit zunehmender Behinderung ergibt (Kobelt et al. 2006). In den letzten Jahren ist der Anteil der Medikamentenkosten deutlich gestiegen.

## Epidemiologie

Weltweit sind ca. 2 Millionen Menschen betroffen, in Deutschland wird die Zahl der Erkrankten auf mindestens 120000 geschätzt (Heim u. Hopfenmüller 2000). Die jährliche Inzidenz liegt bei ca. 3,5– 5 pro 100000 Einwohner und steigt nach Daten aus skandinavischen Landesregistern an, mit einer bemerkenswerten Zunahme des Anteils an erkrankten Frauen. Frauen sind bei der schubförmig verlaufenden MS 2– 3x häufiger betroffen als Männer. Der Erkrankungsgipfel liegt um das 30. Lebensjahr, wobei die MS immer häufiger auch bereits bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert wird (Banwell et al. 2007). Noch immer beträgt die durchschnittliche Zeit vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung 3,4 Jahre (Flachenecker et al. 2007). Es gibt gut dokumentierte Einzelfälle von MS, die sich erstmals in der ersten, aber auch solche, die sich in der siebten Lebensdekade manifestiert haben.

Bei der primär progredienten MS sind Männer etwa gleich häufig betroffen wie Frauen; diese Verlaufsform beginnt typischerweise in der vierten oder fünften Lebensdekade. Die MS tritt vorwiegend in den gemäßigten Breiten nördlich und südlich des Äquators auf und dort finden sich die höchsten Prävalenzzahlen bei der Bevölkerung kaukasischen Ursprungs (Ebers u. Sadovnick 1994). Strategien zur Primärprävention sind nicht bekannt.

## Diagnostik

Die klassische Diagnose einer MS stützt sich auf die Anamnese (Hinweise für bereits früher stattgehabte neurologische Ereignisse mit Schubcharakter), die Objektivierung klinisch neurologischer Ausfälle, die eine zentralnervöse Störung anzeigen, sowie den klinischen oder paraklinischen Nachweis einer zeitlichen und örtlichen Dissemination bei Ausschluss anderer Ursachen. Für die richtige Einordnung der klinischen Präsentation ist die Definition eines Schubes zu beachten:

### Definition eines Schubes:

Neue Symptome oder eine Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können und

- mindestens 24 Stunden anhalten,
- mit einem Zeitintervall von  $\geq 30$  Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und
- nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind.

Einzelne, kurz dauernde paroxysmale Episoden (wie z. B. tonische Spasmen, Trigeminalneuralgie) werden definitionsgemäß nicht als Schub eingeordnet. Multiple Episoden dieser Art mit einer Dauer von mehr als 24 Stunden können jedoch Ausdruck von Entzündungsaktivität sein und als Schub angesehen werden.

Die genaue Beachtung dieser Definition ist wichtig, da die Anzahl der Schübe innerhalb eines festgelegten Zeitraumes entscheidend für die Indikation einer verlaufsmodifizierenden Behandlung ist und auch bei der Beurteilung des Therapieeffektes Berücksichtigung findet (siehe Therapie).

Nach neuen, international anerkannten Kriterien (Mc Donald et al. 2001, Polman et al. 2005) kann die Diagnose einer Multiplen Sklerose bereits dann gestellt werden, wenn nach einem ersten Krankheitsschub mit klinisch nachweisbaren Auffälligkeiten in mindestens einem Funktionssystem sich im Liquor MS-typische Veränderungen (intrathekale IgG-Synthese) zeigen und sich zwei oder mehr charakteristische Läsionen in der initialen MRT finden. Das darüber hinaus erforderliche Kriterium der zeitlichen Dissemination ist dann erfüllt, wenn 1. eine neue Kontrastmittel aufnehmende Läsion mindestens 3 Monate später in einer erneuten Bildgebung gefunden werden kann oder 2. mindestens eine neue T2-Läsion in einem MRT  $\geq 30$  Tage nach Auftreten der ersten klinischen Beschwerden angefertigten Referenzbild zur Darstellung kommt (**Tab. 1**).

**Tabelle 1** Diagnosekriterien der MS (nach McDonald et al. 2001, Polmann 2005)

Klinische Präsentation (Schübe)	Objektivierbare klinische Läsion	Weitere erforderliche Kriterien
2 oder mehr	2 oder mehr	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine; klinische Evidenz ausreichend (zusätzliche Evidenz wünschenswert, muss dann mit MS vereinbar sein)</li> </ul>
2 oder mehr	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>räumliche</i> Dissemination im MRT<sup>1</sup></li> <li>• oder positiver Liquorbefund<sup>2</sup> und 2 oder mehr MS-typische Läsionen im MRT</li> <li>• oder weiterer klinischer Schub</li> </ul>
1	2 oder mehr	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>zeitliche</i> Dissemination im MRT<sup>3</sup></li> <li>• oder zweiter klinischer Schub</li> </ul>

Klinische Präsentation (Schübe)	Objektivierbare klinische Läsion	Weitere erforderliche Kriterien
1 (monosymptomatische Präsentation)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>räumliche</i> Dissemination im MRT<sup>1</sup></li> <li>• oder 2 oder mehr MS-typische Läsionen im MRT mit positivem Liquorbefund<sup>2</sup></li> </ul> UND <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>zeitliche</i> Dissemination im MRT<sup>3</sup> oder zweiter klinischer Schub</li> </ul>
0 (primär progredienter Verlauf) (Thompson et al. 2000)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kontinuierliche Krankheitsprogression und zwei der Folgenden über 1 Jahr (retrospektiv oder prospektiv)</li> </ul> UND <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>räumliche</i> Dissemination im MRT<sup>1</sup></li> <li>• ≥ 9 T2-Läsionen im Gehirn, oder positive VEPs<sup>4</sup> + 4– 8 zerebrale MRT-Läsionen</li> <li>• ≥ 2 Läsionen im Rückenmark (RM)</li> <li>• positiver Liquorbefund<sup>2</sup></li> </ul>

<sup>1</sup> Die Demonstration einer räumlichen Dissemination muss die entsprechenden Kriterien nach Barkhof (1997) und Tintoré (2000) erfüllen.

<sup>2</sup> Ein positiver Liquorbefund liegt beim Nachweis oligoklonaler Banden bzw. eines erhöhten Liquor-IgG-Index vor.

<sup>3</sup> MRT-Kriterien für eine zeitliche Dissemination: Kontrastmittel aufnehmende Läsion ≥ 3 Monate nach klinischem Schub an anderer Lokalisation als vorangegangener Schub oder neue Kontrastmittel aufnehmende oder T2w-hyperintense Läsion in einem zweiten MRT im Abstand von mind. 31 Tagen.

<sup>4</sup> Pathologische visuell evozierte Potenziale, die typisch für die MS sind (Latenzverzögerung bei gut erhaltener Konfiguration).

Die frühe Diagnosestellung ist auch für die rechtzeitige Einleitung einer immunmodulatorischen Therapie von Bedeutung (Rovaris et al. 2006). In gleichem Maße gewinnt die sichere differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber ähnlichen Krankheitsbildern wie Kollagenosen, Borreliose, Sarkoidose, zerebrovaskulären oder metabolischen Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. In den neuen Diagnosekriterien wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die vorliegenden neurologischen Symptome durch „ nichts besser als durch das Vorliegen einer MS “ erklärt werden können (Mc Donald et al. 2001, Polman et al. 2005).

Eine hohe Entzündungsaktivität mit mehreren Schüben in der Frühphase der Erkrankung, bzw. zahlreiche Herde in der T2-gewichteten MRT (Brex et al. 2002) sowie ein polysymptomatischer Beginn mit früher Beteiligung pyramidaler oder zerebellärer Funktionssysteme und anhaltenden Defiziten (Weinshenker et al. 1989) sind signifikant häufiger mit einem prognostisch ungünstigen spontanen Krankheitsverlauf assoziiert (↑↑). Ebenso konnte gezeigt werden, dass pathologische SEP und MEP in der Frühphase der Erkrankung (Kallmann et al 2006) sowie eine intrathekale IgM-Produktion (Villar et al. 2002) mit einem höheren Risiko der frühen Krankheitsprogression verbunden sind (**Tab. 2**). Eine prognostische Bedeutung von Antikörpern gegen Bestandteile des zentralen Myelins (z. B. gegen Myelin-basisches Protein [MBP] und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein [MOG]) wurde zunächst in einer Studie berichtet (Berger et al. 2003), konnte aber bei weiteren Untersuchungen nicht bestätigt werden (Kuhle et al. 2007).

**Tabelle 2** Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen

Prognostisch eher günstige Faktoren	Prognostisch eher ungünstige Faktoren
Monosymptomatischer Beginn	Polysymptomatischer Beginn
Nur sensible Symptome	Früh motorische und zerebelläre Symptome
Kurze Dauer der Schübe	Lang dauernde Schübe
Gute Rückbildung der Schübe	Schlechte Rückbildung der Schübe
Erhaltene Gehfähigkeit	Initial zahlreiche Läsionen in der MRT
Erkrankungsbeginn vor dem 35. Lebensjahr	Früh pathologische SEP und MEP
Keine intrathekale IgG-Produktion	Intrathekale IgM-Produktion

### Untersuchungen bei Verdacht auf Multiple Sklerose

Bei MS-verdächtigen Symptomen sollte immer auch nach eventuell zurückliegenden Episoden mit neurologischen Ausfällen gefragt werden, die Hinweise auf einen früheren Erkrankungsbeginn liefern könnten und vielleicht früher fehlinterpretiert wurden. Ebenso ist nach anderen Autoimmunerkrankungen beim Patienten selber oder aber bei Familienmitgliedern zu fahnden (Broadley et al. 2000). Beschwerden und Symptome im Bereich der Blasen-, Mastdarm- und Sexualfunktionen sollten mit entsprechendem Einfühlungsvermögen erfragt werden. Ebenso ist eine gezielte Exploration sog. „versteckter“ Symptome wie verstärkte Ermüdbarkeit (Fatigue), Konzentrationsstörungen und depressive Verstimmung vorzunehmen, da diese wesentlich zur Beeinträchtigung der Lebensqualität beim Patienten führen (Janardhan et al. 2002, Lobentanz et al. 2004) **(B)** und vielfach symptomatisch gut behandelbar sind (Bagert et al. 2002, Schwid et al. 2002, Oken et al. 2006).

Es folgt die detaillierte klinisch-neurologische Untersuchung unter Einschluss einer differenzierten Visusprüfung und Quantifizierung der Befunde, vorzugsweise anhand der etablierten **Expanded Disability Status Scale (EDSS)** (Kurtzke 1983). Wichtig sind auch die frühzeitige Erhebung und Dokumentation des neuropsychologischen Befundes. Hierfür stehen verschiedene Testbatterien zur Verfügung (Rao 1995). Ziel der klinischen Untersuchung ist es, die Symptomatik des Patienten so gut wie möglich zu quantifizieren und ggf. Hinweise für weitere Auffälligkeiten in anderen Funktionssystemen zu erhalten. Bei Patienten mit Einschränkung der Gehfähigkeit (< 1 km ohne Pause) ist initial und im Verlauf mindestens 1x jährlich die maximale Gehstrecke ohne Pause mit Zeitmessung und Angabe der verwendeten Hilfsmittel zu bestimmen (Albrecht et al. 2001).

Zur Quantifizierung weiterer Funktionsbereiche hat sich in den letzten Jahren die **Multiple Sclerosis Functional Composite-(MSFC-)Skala** etabliert (Cutter et al. 1999, Schwid et al. 2002). Hierfür werden eine kurze Gehstrecke (7,6 m) nach Zeit („timed 10 foot walk“) zurückgelegt, ein Steckbrett-Test nach Zeit („9 hole-peg test“) zur Quantifizierung der Armfunktion und ein Aufmerksamkeits-/Konzentrationstest, der sog. **Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)**, durchgeführt. Die Berechnung erfolgt als z-Score und erlaubt einen inter- und intraindividuellen Vergleich (Schwid et al. 2002). Auch dieser Score sollte bei Diagnosestellung und dann mindestens im jährlichen Abstand wiederholt werden (Bassetti et al. 2006) **(B)**.

Bei der Angabe von Blasenfunktionsstörungen müssen vor Therapieeinleitung vom Patienten ein

Miktionsprotokoll geführt und Restharnbestimmungen sowie ein Urinstatus in der Praxis durchgeführt werden (Blumhardt et al. 2000, Kragt et al. 2004) **(A)**. Optimalerweise erfolgt vor Einleitung von Therapiemaßnahmen eine **urodynamische Untersuchung**.

Der Nachweis einer subklinischen Krankheitsdissemination erfolgt durch die Aufzeichnung **evozierter Potenziale** (VEP, SSEP, MEP und AEP) und die **kranielle MRT**. Hierbei ist darauf zu achten, dass eine Vergleichbarkeit der Verlaufsuntersuchungen gegeben ist und Mindestanforderungen wie ein standardisiertes Protokoll mit exakter Positionierung, transversale PD-T2-Gewichtung, transversale T1-gewichtete Aufnahmen mit/ohne Kontrastmittelgabe (Gadolinium) erfüllt sind. Weiterhin wünschenswert sind transversale und sagittale FLAIR-Aufnahmen (Fazekas et al. 1999, Gass et al. 1999, Gass et al. 2000) **(B)**. Auch weil die MRT einen wesentlichen Kostenfaktor in der optimierten Versorgung von MS-Patienten darstellt, müssen Verlaufsuntersuchungen miteinander vergleichbar sein.

Evozierte Potenziale und die MRT sollten bei der Initialsymptomatik und bei relevanten Änderungen der Krankheitsdynamik, die eine Therapieumstellung nach sich ziehen könnten, durchgeführt werden (Rieckmann et al. 2005). Eine MRT des Rückenmarks ist bei rein spinaler Erstpräsentation zum Ausschluss anderer Ursachen (z. B. Tumor, arteriovenöse Fehlbildungen) zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber einer Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom) mit mehrsegmentalen langstreckigen Läsionen (Poser u. Brinar 2004) oder bei Verdacht auf spinale Beteiligung (Fazekas et al. 1999) indiziert, sollte aber entsprechend der neuen Diagnosekriterien (Polman et al. 2005) zur Diagnosestellung ebenfalls durchgeführt werden (Filippi et al. 2005).

Die **Liquoruntersuchung** spielt in der Diagnostik der MS weiterhin eine zentrale Rolle. Zum einen dient sie zur Abgrenzung gegenüber erregerbedingten Erkrankungen (z. B. Borreliose) (Bourahoui et al. 2004), zum anderen ist eine intrathekale IgG- und IgM-Synthese Hinweis auf einen chronisch entzündlichen Prozess und unter prognostischen Gesichtspunkten relevant (Tintoré et al. 2003) **(A)**. Die Lumbalpunktion sollte zur Reduktion postpunktioneller Beschwerden immer mit einer atraumatischen Nadel durchgeführt werden (Muller et al. 1994, Cooper 2002) **(A)**. Die Liquordiagnostik umfasst Zytologie, Albumin- sowie IgG-, IgA- und IgM-Bestimmungen nach dem Quotienten-Schema (Reiber-Felgenhauer-Diagramm), den Nachweis oligoklonaler IgG-Banden im Liquor und ggf. Antikörper-Synthese-Indizes (ASI) für neurotrope Viren (Masern, Röteln, Zoster; sog. MRZ-Reaktion). Bei entsprechendem klinischem Verdacht sollte auch eine Bestimmung des ASI für Borrelien durchgeführt werden.

**Differenzialdiagnostisch** müssen chronisch-infektiöse Erkrankungen (Neuro-Lues, Borreliose, HIV-Infektion), Kollagenosen, Vaskulitiden und Leukodystrophien sowie Sonderformen entzündlich-demyelinisierender Erkrankungen (z. B. Devic-Syndrom oder ADEM) ausgeschlossen werden. Falls die erste Lumbalpunktion unauffällig ist, empfiehlt sich eine Kontrolle nach etwa einem Jahr.

**Obligate Laboruntersuchungen in der diagnostischen Phase umfassen:**

- CRP
- Großes Blutbild
- Serumchemie
- Blutzucker
- Vitamin B<sub>12</sub>
- Rheumafaktor
- ANA
- Anti-Phospholipid-Antikörper
- Lupus-Antikoagulans

- ACE
- Borrelienserologie
- Urinstatus

**Fakultativ werden bei klinisch möglicher Differenzialdiagnose durchgeführt:**

- ANCA
- ENA
- HIV-Serologie
- HTLV-1-Serologie
- TPHA
- Bestimmung langkettiger Fettsäuren
- Mykoplasmen-Serologie
- Methylmalonylausscheidung im Urin

Klinisch-neurologisches Syndrom, Anamnese, Bildgebung, Liquorbefunde, Ergebnisse der evozierten Potenziale und hinsichtlich der Differenzialdiagnosen unauffällige Laboruntersuchungen sichern die Diagnose (**Tab. 3**).

**Tabelle 3** Klinische und paraklinische Untersuchungen bei MS ohne verlaufsmodifizierende Therapie (C)

Untersuchungsart	VD: MS	3. Mo.	6. Mo.	12. Mo	½-jährlich	1x pro Jahr	Schub/Progression
Vorgeschichte erfragen	X						
Symptome erfragen	X	X	X	X	X		X
Neurologische Untersuchung	X	X	X	X	X		X
EDSS	X		X	X	X		X
Gehstrecke <sup>1</sup>	(X)		(X)	(X)		(X)	(X)
MSFC	X			X		X	(X)
Lumbalpunktion	X			(X)			
Laboruntersuchungen <sup>2</sup>	X			X		X	X
Urinstatus	X		X	X	X		X
Serologie	X						
MRT (kraniell) <sup>3</sup>	X	X					(X)
MRT (spinal) <sup>4</sup>	(X)						(X)
VEP, MEP, SEP (Beine)	X						(X)



Untersuchungsart	VD: MS	3. Mo.	6. Mo.	12. Mo	½-jährlich	1x pro Jahr	Schub/Progression
Aufklärung über MS und Therapieoptionen	X	X					(X)

<sup>1</sup> Bei Angabe von verkürzter Gehstrecke (< 1 km)

<sup>2</sup> Routinelabor (Blutbild, Serumchemie, CRP, BZ, Elektrolyte)

<sup>3</sup> MRT beim Schub oder rascher Progression, wenn eine Änderung der immunmodulatorischen Therapie geplant ist

<sup>4</sup> Bei primär spinaler Manifestation, ggf. bei erstmals im Verlauf vermuteter spinaler Beteiligung

## Therapie

In Ermangelung einer kurativen Therapie sind die gegenwärtigen **Hauptziele** der Behandlung:

1. die möglichst vollständige Rückbildung schubassoziierter Symptome,
2. die Vorbeugung weiterer Krankheitsschübe,
3. die Unterbindung bzw. Verlangsamung der Entwicklung dauerhafter neurologischer Defizite (Krankheitsprogression) und
4. bei eingetretenen dauerhaften Ausfällen eine Stabilisierung der funktionellen Einschränkung auf möglichst niedriger Beeinträchtigungsstufe.

Daher zielen sämtliche gegenwärtig eingesetzten Therapien in erster Linie auf eine Reduktion der entzündlichen Krankheitsaktivität ab. Darüber hinaus spielt eine stadiengerechte optimale Behandlung von krankheitsassoziierten Symptomen (inkl. Rehabilitation und Hilfsmittelversorgung) eine sehr wichtige Rolle. Im Einzelnen sollen daher die Schubtherapie, die verlaufsmodifizierende Therapie und die symptomatische Behandlung dargelegt werden.

### Schubtherapie

1. Nach standardisierter, quantitativer neurologischer Untersuchung (EDSS und MSFC), Ausschluss eines akuten Infektes und Beachtung der Kontraindikationen für eine Kortikosteroidtherapie wird die **intravenöse Methylprednisolon-Hochdosistherapie** (Milligan et al. 1987, Beck et al. 1992, Kaufman et al. 2000, Grauer et al. 2002) möglichst innerhalb von 3 – 5 Tagen nach Beginn der klinischen Symptomatik mit einer Dosierung von 1 g an 3 bis maximal 5 aufeinander folgenden Tagen unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe begonnen (**A**). Ähnlich wirksam scheint nach kleineren Studien auch die hochdosierte orale Therapie mit 500 mg Methylprednisolon zu sein (Sellebjerg et al. 1998) (↑). Die morgendliche Gabe entspricht eher dem physiologischen Hormonverlauf und führt seltener zu Schlafstörungen. Während der Therapie sind Blutdruck und Blutzucker und Elektrolyte engmaschig zu kontrollieren. Therapieschemata bei akutem Schub sehen im Anschluss an die intravenöse Therapie kein oder ein orales Ausschleichen über 14 Tage mit initial 80 mg p. o. Methylprednisolon oder Äquivalent vor; eine Überlegenheit des einen oder anderen Regimes ist nicht eindeutig belegt.
2. Erneute quantitative neurologische Untersuchung 2 Wochen nach Beendigung der Kortikosteroidtherapie. Bei ungenügender Besserung erfolgt eine erneute intravenöse Pulstherapie ggf. auch mit erhöhter Dosis von bis zu 5x 2 g Methylprednisolon (Olivieri et al. 1999, Bassetti et al. 2006) (Durchführung wie unter 1.) (**C**).
3. Erneute quantitative neurologische Untersuchung nach Beendigung der 2. Kortikosteroid-Pulstherapie. Falls auch hierunter keine Rückbildung einer schwerwiegenden

Schubsymptomatik eingetreten ist, sollte die Option einer **Plasmapherese** innerhalb von max. 4– 6 Wochen in einem MS-Zentrum in Betracht gezogen werden. Bei kontinuierlicher Verschlechterung der Symptomatik während einer fünftägigen Kortikosteroid-Stoßtherapie kann eine Plasmapherese-Behandlung auch an Stelle einer Wiederholung der Pulstherapie (wie in 2.) in Erwägung gezogen werden (Ruprecht et al. 2004, Keegan et al. 2005, Schilling et al. 2006) **(B)**. Intravenöse Immunglobuline sind für diese Indikation bisher nicht als Alternative zur Plasmapherese getestet.

Bei schweren, protrahiert verlaufenden Schüben und anhaltender subklinischer Krankheitsaktivität kann von der o. g. Sequenz der einzelnen Therapieschritte abgewichen und ggf. schon frühzeitig mit einer immunsuppressiven Behandlung mit Mitoxantron (siehe unten) begonnen werden (Edan et al. 1997, Scott et al. 2004) **(B)**. In jedem Fall sollte bei kompliziert verlaufenden Schüben das Behandlungsprozedere mit einem MS-Zentrum abgesprochen werden.

### Verlaufsmodifizierende Therapie der schubförmigen MS

Für die verlaufsmodifizierende Therapie der MS beim schubförmigen Verlauf sind in Deutschland aufgrund einer oder mehrerer erfolgreich verlaufender Klasse-I-Evidenz-Studien folgende Präparate zugelassen und können zur Reduktion der Schubfrequenz und -schwere eingesetzt werden **(A)**:

- Interferon-beta-1b (Betaferon: 8 MIU jeden 2. Tag s. c. sowie seit 2008)
- Interferon-beta-1a (Avonex: 30 µg 1x pro Woche i. m.; Rebif: 22 µg oder 44 µg 3x pro Woche s. c.)
- Glatirameracetat (Copaxone: 20 mg täglich s. c.)
- Natalizumab (Tysabri: 300 mg i. v. alle 4 Wochen, bei Schüben unter obigen Basistherapien oder auch bei unbehandelten Patienten mit hoher Krankheitsaktivität)
- Azathioprin (z. B. Imurek: empfohlene Dosierung 2– 3 mg/kg KG, Anpassung nach Blutbildkontrolle)
- Mitoxantron (Ralenova: 12 mg/m<sup>2</sup> KO i. v. alle 3 Monate bei Versagen der Basistherapie)

### Rekombinante Interferon-beta-Präparate

Interferone gehören zur Familie der Zytokine. Sie wirken über verschiedene Mechanismen modulierend auf die bei der MS relevanten Immunreaktionen (Gold u. Rieckmann 2004); wahrscheinlich sind die Monozyten entscheidende Zielzellen (Prinz et al. 2008). Alle drei zugelassenen Präparate reduzieren signifikant die Schubfrequenz, die Schwere der Schübe und die kernspintomographisch nachweisbare Krankheitsaktivität (Goodin et al. 2002) (↑↑). Für Avonex und Rebif konnte in den Zulassungsstudien beim schubförmigen Verlauf auch eine verminderte Krankheitsprogression unter der Behandlung gezeigt werden (Jacobs et al. 1996, Ebers et al. 1998) (↑). Bei Betaferon und Rebif fanden sich anhaltende dosisabhängige Wirkungen in den Zulassungsstudien (IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993, Freedman et al. 2000, Francis et al. 2001). Zwei prospektive, randomisierte, offene direkte Vergleichsstudien von Rebif versus Avonex (EVIDENCE) (Panitch et al. 2002) und Betaferon versus Avonex (INCOMIN) (Durelli et al. 2002) fanden in der Gruppe mit höher frequentem IFN-β einen größeren Effekt auf Schubparameter und Zunahme der Läsionslast, hatten aber methodische Mängel (↑). Eine methodisch einwandfreie Studie mit dem Vergleich von 30 versus 60 µg Avonex erbrachte keinen Vorteil der höheren Dosierung (Clanet et al. 2002).

Nachdem für Avonex und Rebif (Dosierung 1 × 22 µg s. c. pro Woche) gezeigt werden konnte, dass bei Einsatz bereits nach dem ersten auf MS verdächtigen Ereignis (KIS) die Zeit bis zum Auftreten weiterer Schübe und auch die Krankheitsprogression im MRT signifikant verzögert werden kann

(Jacobs et al. 2000, Comi et al. 2001a) (↑↑), wurde nun auch für Betaferon in der BENEFIT-Studie Vergleichbares gefunden (Kappos et al. 2006). Die Wirksamkeit der Präparate war besonders deutlich bei Patienten mit initial hoher Läsionslast im MRT (Barkhof et al. 2003, O' Connor 2003, Filippi et al. 2004) (↑). Auf dieser Subanalyse gründend, erfolgte die Zulassung von Avonex und Betaferon für das klinisch isolierte Syndrom (KIS), wenn „ ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch manifesten MS besteht“ . Rebif hat die Zulassung für die sog. „ McDonald Kriterien erfüllende MS “ erhalten, so dass auch hiermit ein sehr früher Therapiebeginn möglich ist. Für Betaferon wurde in der Nachbeobachtung der BENEFIT-Studie nun ein 3-Jahres-Datensatz vorgelegt, der für eine wirksame Reduktion der Behinderung spricht, wenn die Therapie schon nach dem ersten Schub begonnen wird (Kappos et al. 2007b). Die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit der IFN-β-Präparate werden allgemein anerkannt (Rio et al. 2005).

Für alle Interferonpräparate gilt, dass zu Beginn der Therapie häufig grippeähnliche Nebenwirkungen mit Fieber, Schüttelfrost oder Myalgien auftreten, die einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben und deren Compliance beeinflussen können (↑). Die Beschwerden lassen sich meist durch abendliche Injektionen des Interferon-Präparates und die prophylaktische Gabe von 0,5– 1 g Acetaminophen/Paracetamol oder 400– 800 mg Ibuprofen 30 Minuten vor der Injektion kupieren (Bayas u. Rieckmann 2000). Bei den subkutan applizierten Präparaten können Reizungen, wie Schmerzen, Rötungen oder Verhärtungen an der Einstichstelle auftreten. Selten wurden auch Hautnekrosen an der Einstichstelle berichtet. Für die sog. neue Formulierung von Rebif wurde auf Kongressen ein geringeres Maß an lokalen Injektionsreaktionen berichtet.

IFN-β ist nach präklinischen Toxikologiestudien weder teratogen noch fetotoxisch. Nach neuesten Analysen von Schwangerschaftsregistern lässt sich keine erhöhte Spontanabortrate unter Behandlung mit IFN-β nachweisen (Boskovic et al. 2005, Sandberg-Wollheim et al. 2005). Keinesfalls ist eine Abortinduktion erforderlich, sondern nur das Absetzen bei positivem Schwangerschaftstest. Für die Planung des Übergangs von der IFN-β-Therapie auf die Einleitung einer Schwangerschaft (entweder in vitro oder per vias naturale empfehlen wir die individuelle Absprache mit dem/r behandelnden Neurologen/in; grundsätzlich müssen die IFN-β-Präparate jetzt nicht mehr im Vorfeld abgesetzt werden.

Da es sich bei den rekombinanten Interferonen um potenziell immunogene Substanzen handelt, besteht ein Interesse, das Auftreten und die Auswirkungen neutralisierender Antikörper (NAB) unter der Therapie zu bestimmen. NAB finden sich in zunehmender Häufigkeit unter der Therapie mit Avonex, Rebif und Betaferon (Ross et al. 2000, Bertolotto et al. 2004). Die Wirksamkeit der Präparate nimmt unabhängig vom Präparat bei anhaltend hochtitrigen NAB ab (Sorensen et al. 2003) (↑). Verschiedene Testmethoden werden derzeit angewandt, wobei es Bestrebungen innerhalb Europas zur allgemeinen Standardisierung gibt. Bis dahin sollte die individuelle Wirksamkeit von IFN-β vorwiegend anhand klinischer Verlaufsuntersuchungen und ggf. unter kritischer Würdigung standardisiert durchgeführter Verlaufs-MRTs erfasst werden (Hemmer et al. 2005).

Der Therapieeffekt kann in Abhängigkeit von der vorherigen Krankheitsaktivität erst nach einer Latenz von frühestens 6 Monaten, häufig erst nach einem Jahr bestimmt werden. Neben dem klinischen Verlauf (Verträglichkeit, Schubzahl, Krankheitsprogression) kann die MRT ergänzende Informationen (neue Gadolinium anreichernde T1-Läsionen, zunehmende T2-Läsionslast) bei der Entscheidung über eine Fortsetzung einer Interferontherapie bzw. Therapieeskalation liefern (C).

Es gibt internationale Konsensusgruppen, die eine regelmäßige Bestimmung neutralisierender

Antikörper und das Absetzen der Therapie bei wiederholt nachweisbaren hohen Titern empfehlen (Sorensen et al. 2003, Hartung et al. 2007).

### **Glatirameracetat (Copaxone)**

Glatirameracetat (GA) ist ein synthetisch hergestelltes Oligopeptid aus den 4 Aminosäuren L-Glutaminsäure, L-Lysin, L-Alanin und L-Tyrosin in zufälliger Mischungsreihenfolge und unterschiedlicher Größe. Die immunmodulierende Wirkung von GA beruht wahrscheinlich auf verschiedenen Mechanismen: Einfluss auf Antigenpräsentation, T-Zelldifferenzierung und Induktion von antiinflammatorisch wirkenden Th 2-polarisierten GA-reaktiven T-Zellen (Farina et al. 2005, Weber et al. 2007). Auch wurden in vitro und im Tiermodell die Produktion und Freisetzung in situ neurotroper Faktoren (z. B. BDNF) in T-Lymphozyten nach GA nachgewiesen. Diese Befunde einer neuroprotektiven Wirkung lassen sich aber mit den derzeit zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Methoden noch nicht auf den Menschen übertragen.

Ein signifikanter Effekt von GA auf die Reduktion der Schübe zeigte sich auch in einer großen plazebokontrollierten Zulassungsstudie (Comi et al. 2001b). In der Extensionsphase der dann offenen Beobachtung war der frühere Therapiebeginn einer später einsetzenden Behandlung überlegen (Johnson et al. 2000). In einer weiteren Studie fand sich dann auch eine Reduktion entzündlicher Läsionen in der Kernspintomographie (Comi et al. 2001b). Anhand der vorliegenden Studien kann Copaxone daher ebenfalls als Basistherapie der ersten Wahl bei der schubförmigen MS angesehen werden (Wolinsky 2004) (↑↑).

Der Vergleich der IFN- $\beta$ - und GA-Wirkung hat in den letzten Jahren vielfältige Diskussionen angeregt. Mittlerweile wurden auf Kongressen zwei Studien mit Klasse-I-Evidenz vorgestellt (REGARD, Sponsor Merck Serono; BEYOND, Sponsor Bayer Schering), die eine Gleichwertigkeit von GA mit Rebif 44 Mikrogramm bzw. Betaferon in den primären Zielparametern belegen. Die endgültigen Publikationen werden 2008 erwartet. Auf dem Jahreskongress 2008 der American Academy of Neurology wurden auch die Frühtherapieergebnisse bei Gabe von GA nach dem ersten Schub (PreCISE-Studie) präsentiert. Sie zeigen, dass durch diese Therapie – ähnlich den Ergebnissen der IFN- $\beta$ -Frühtherapie (siehe oben) – der zweite Schub und damit die definitive MS-Diagnose im Mittel um ein Jahr verzögert wird. Eine laufende Studie vergleicht die Wirkung der zugelassenen Dosis von 20 mg GA mit 40 mg GA pro Tag.

Insgesamt ist GA bei täglicher Injektion gut verträglich, jedoch werden lokale Reizungen an der Injektionsstelle und subkutane Indurationen beobachtet. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen wie saubere und sicher subkutane Injektionstechnik sowie Vermeidung von Gefäßverletzungen sollten beachtet werden. Selten tritt eine sog. „systemische Postinjektionsreaktion“ mit Luftnot und Herzrasen auf, die aber innerhalb von 30 Sekunden bis 30 Minuten spontan sistiert. Auch Lymphknotenschwellungen und Lipoatrophien an den Injektionsstellen wurden beschrieben (Wolinsky et al. 2004). Das Auftreten von Antikörpern gegen GA hat nach bisher vorliegenden Erkenntnissen keinen Einfluss auf die Wirksamkeit (Brenner et al. 2001). Anhand der bisherigen Studienlage ergeben sich keine Hinweise für eine Wirksamkeit von Copaxone beim primär progredienten Krankheitsverlauf oder bei oraler Applikation dieser Substanz (Filippi et al. 2006, Wolinsky et al. 2007) (↓).

### **Natalizumab**

Mit Natalizumab (Tysabri) hat ein humanisierter Antikörper erstmals Einzug in die Therapie neurologischer Erkrankungen gefunden. Im Sinne der translationalen Medizin gelang nach etwas mehr als einem Jahrzehnt die Umsetzung des Wirkprinzips vom Laborversuch in die Anwendung bei MS-Patienten (Gold et al. 2006, O' Connor et al. 2007).

Die Blockade des sog. Alpha-4-Integrins, eine der beiden Komponenten des VLA-4-Moleküls auf der Leukozyten-Oberfläche, durch Natalizumab führt dazu, dass die Transmigration von potenziellen Entzündungszellen aus dem Gefäßsystem ins Zielgewebe hochgradig reduziert wird (Yednock et al. 1992, von Adrian u. Engelhardt 2003). Interessanterweise sind VLA-4 und sein Bindungsligand VCAM-1 besonders wichtig für die Immunüberwachung des Nervensystems. Darüber hinaus hat dieses Wirkprinzip auch in die Therapie der entzündlichen Darmerkrankung Morbus Crohn Einzug genommen (Zulassung hierfür allerdings bislang noch nicht in der EU).

Nach erfolgversprechenden Phase-II-Studien (Miller et al. 2003) wurde eine Dosis von 300 mg Natalizumab in den beiden zulassungsrelevanten Phase-III-Studien untersucht. Die Patienten wurden in der AFFIRM-Studie (Polman et al. 2006) im Verhältnis 2:1 versus Plazebo, in der SENTINEL-Studie (Rudick et al. 2006) in Kombination mit Avonex im Verhältnis 1:1 zu Plazebo randomisiert untersucht. Für die Zulassung relevant ist die AFFIRM-Studie. Über die zweijährige Studiendauer wurden eine 68%ige Reduktion der Schubaktivität, eine über 50%ige Reduktion der EDSS-Progression und eine komplette Stabilität in verschiedenen klinischen und kernspintomographischen Verlaufsparemtern bei einem Drittel der Studienpatienten festgestellt.

Das Präparat erhielt einen Rückschlag, als in der Kombinationsstudie SENTINEL zwei Patienten und in der Phase-III-Studie bei Morbus Crohn ein Patient an einer sog. progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) erkrankten (Berger et al. 2005, Berger 2006). Die PML tritt selten spontan, überwiegend jedoch bei immunsupprimierten und HIV-Patienten auf. Die Erkrankung manifestierte sich bei den MS-Patienten nach mehr als 2 Jahren Kombinationstherapiedauer, beim Morbus-Crohn-Patienten im Kontext früherer und rezenter multipler anderer immunmodulierender bzw. -suppressiver Medikamente. Bis jetzt gibt es keine zufriedenstellende Erklärung für die Entwicklung dieser schwerwiegenden Infektion. Man nimmt allerdings an, dass Natalizumab und Interferone oder andere immunmodulierende Substanzen in Kombination die Immunüberwachung des Gehirns zu sehr schwächen und somit eine effiziente Abwehrreaktion gegen eine produktive Infektion mit JC-Virus verhindern. Daneben wäre es auch möglich, dass z. B. über VLA-4 JC-Virus-tragende Knochenmarksstammzellen aktiviert und in den Blutstrom ausgeschwemmt werden (Ransohoff 2005). Da bei den MS-Patienten beide PML-Fälle in der Kombinationsbehandlungsstudie auftraten, erfolgte die Zulassung von Natalizumab nur als Monotherapie, verbunden mit der Auflage von aufwändigen Pharmako-Vigilanzprogrammen.

Als Konsequenz für den klinischen Alltag sollte bei Einleitung einer Natalizumab-Therapie besonders kritisch die Immunkompetenz von Patienten, abhängig von der immunologischen Vortherapie, anamnestisch, klinisch und durch Laborbefunde überprüft werden (Gold et al. 2007, Kappos et al. 2007). Sollte sich unter Natalizumab-Therapie eine neurologische Verschlechterung mit eher MS-untypischen Symptomen einstellen (z. B. subakutes organisches Psychosyndrom, Hemisymptomatik), ist an die differenzialdiagnostische Möglichkeit einer PML zu denken und es sollten entsprechende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden (Gold et al. 2007). Wie bei jeder Immunintervention sollten ebenfalls Anzeichen anderer opportunistischer Infektionen frühzeitig erfasst werden.

Nachdem mittlerweile mit einer Inzidenz von ca. 1/1000 klinisch relevante Hepatopathien beschrieben wurden, sollten aus Sicherheitsgründen regelmäßige Überprüfungen der Leberwerte, vor allem in den ersten 6 Monaten nach Therapieeinleitung erfolgen. Ein kausaler Zusammenhang der Therapie mit der Entwicklung eines Melanoms (bei 2 Patienten im Gefolge von 4 bzw. 1 Infusion Natalizumab), ist derzeit noch ungeklärt, angesichts der kurzen Exposition jedoch eher unwahrscheinlich (Mullen et al. 2008).

Als Reaktion auf die potenziell schwerwiegenderen Nebenwirkungen, bei anscheinend besser schubreduzierender Wirkstärke im Vergleich zu den oben besprochenen Basistherapeutika haben die europäische und US-amerikanische Zulassungsbehörde im Juli 2007 folgenden Mittelweg gewählt: Natalizumab wurde für schubförmige Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zugelassen. Als solche wurden operational Patienten definiert, die unter einer Vortherapie mit IFN- $\beta$  weiter Krankheitsaktivität zeigten (mindestens einen weiteren Krankheitsschub bei entzündlich aktiven kernspintomographischen Befunden). Die zweite Zulassungsgruppe sind die Patienten, die ohne bisherige Vorbehandlung mindestens 2 Schübe pro Jahr und Kernspinaktivität mit Gadolinium-Aufnahme zeigten.

Zur therapeutischen Umsetzung empfehlen wir Folgendes:

- Die Indikation für Tysabri sollte zusammen mit einem erfahrenen MS-Zentrum (universitär oder Schwerpunktpraxis) abgestimmt werden. Möglicherweise wird in Kürze von den Medizinischen Diensten in Deutschland eine Zweitmeinung eines Spezialzentrums obligat gefordert.
- Vor Therapiebeginn sollte die Immunkompetenz des Patienten überprüft werden (Gold et al. 2007, Kappos et al. 2007a).
- Als Referenzuntersuchung sollte ein kraniales Kernspintogramm vorliegen, das aktuell oder innerhalb eines Zeitraums von maximal 3 Monaten zuvor angefertigt wurde.
- Bei immunmodulatorischen Therapien wie IFN- $\beta$  oder Glatirameracetat sind als Expertenmeinungen freie Intervalle von 2– 6 Wochen bis zur Einleitung von Natalizumab ausreichend. Bei immunsuppressiver Vortherapie wie Mitoxantron sollte ein mindestens 6-monatiger Abstand eingehalten werden (C). Diese Patienten müssen zu diesem Zeitpunkt immunkompetent sein.
- Die Infusionen sollten mit einer Stunde Einlaufzeit sowie einer Stunde Nachkontrolle bei sicher liegendem venösem Zugang durchgeführt werden. Bei Hypersensitivitäts-Infusionsreaktionen kann mit Antihistaminika und Steroiden vorbehandelt werden (Hellwig et al. 2008).
- Sowohl in der Zulassungsstudie (Polman et al. 2006) als auch im klinischen Alltag (Haghikia et al. 2008) bilden bis zu 6% der Patienten neutralisierende Antikörper, davon die Hälfte mit klinisch-allergischen Reaktionen. In solchen Fällen sollte wegen der Anaphylaxie-Gefahr keinesfalls reexponiert werden (Phillips et al. 2006).
- Falls der Verdacht auf eine PML besteht, sollte die Tysabri-Behandlung sofort gestoppt werden. Durch Kernspintogramm und Lumbalpunktion mit PCR-Analyse für JC-Virus sollte eine Diagnosesicherung angestrebt werden. Im angloamerikanischen Raum wurde eine erste Studie mit Durchführung von Plasmapherese zur raschen Entfernung von Natalizumab aus der Blutzirkulation durchgeführt.
- Nochmals zu betonen ist, dass Natalizumab nur als Monotherapie indiziert ist und nicht mit anderen immunwirksamen Medikamenten kombiniert werden darf. Davon ausgenommen sind zur Behandlung von Schüben indizierte Kortikosteroid-Pulstherapien.

Mittlerweile sind weltweit mehr als 34000 Patienten mit dem Medikament behandelt worden. Es wurden keine weiteren Fälle einer PML beobachtet. Die Sicherheit der Monotherapie in Bezug auf mögliche JC-Virusinfektionen wird voraussichtlich in den nächsten beiden Jahren konklusiver beurteilt werden können.

Unter Natalizumab-Behandlung werden die strikte Einhaltung kontrazeptiver Maßnahmen und der Verzicht auf Stillen empfohlen.

### **Intravenöse Immunglobuline (IVIg)**

IVIg können als Alternative in der Behandlung der schubförmigen MS bei Unverträglichkeit oder

Kontraindikationen für die oben genannten zugelassenen Präparate eingesetzt werden. Es besteht aber bisher für keines der am Markt befindlichen IVIG-Präparate eine Zulassung für die MS. In mehreren kleinen Studien, von denen keine die Qualität einer IFN- $\beta$ -Zulassungsstudie erreicht, wurde ein signifikanter Effekt auf die Reduktion der jährlichen Schubrate und auf den Anteil schubfreier Patienten nachgewiesen (Sorensen et al. 2002). Allerdings waren in den Studien unterschiedliche IVIG-Dosierungen und -Präparate verabreicht worden; eine Metaanalyse (Haas et al. 2005) schlägt als optimale Wirkdosis 10– 15 g pro Monat vor. Kürzlich publizierte Studien mit verblindetem Design bei schubförmiger MS (PRIVIG) bzw. progredient verlaufender MS (Hommes et al. 2004, Pohlau et al. 2007) (Sponsoren: BayerHealthCare, Talecris) verfehlten die primären und meisten der sekundären Endpunkte (↓↓).

Auch für die Frühphase der MS liegen positive Ergebnisse für IVIG aus einer monozentrischen Studie vor (Achiron et al. 2004b).

Besonderes Interesse besteht an IVIG zur Schubprophylaxe für die Phase der Einleitung der Schwangerschaft, die Postpartal- sowie Stillzeit (**B**). Für den Einsatz sprechen Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung (Achiron et al. 2004a) sowie prospektiver Verlaufsbeobachtungen (Haas et al. 2007) (↑). Die Kostenübernahme muss individuell geklärt werden. Unter Berücksichtigung der momentan verfügbaren Therapien stellt die Schwangerschaft bei MS-Patientinnen noch die ü berzeugendste Indikation für IVIG dar.

Als wichtigste Nebenwirkungen der IVIG-Therapie bei der MS sind allergische Reaktionen, leichte Allgemeinreaktionen wie Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien, Schwindel und Übelkeit zu erwähnen. Seltene schwerwiegende systemische Komplikationen sind ein akutes reversibles Nierenversagen bei Präparaten mit osmotischen Stabilisatoren. Als Kontraindikation ist ein kongenitaler IgA-Mangel einmalig vor Therapiebeginn auszuschließen.

### **Azathioprin (z. B. Imurek)**

Diese früher häufiger in der MS-Behandlung eingesetzte Substanz wird heute aufgrund der unbefriedigenden Studiensituation mit kleinen, z. T. sehr heterogenen Kollektiven und differierenden Ergebnissen lediglich als Reservepräparat in der Basistherapie der schubförmigen MS angesehen (Goodin et al. 2002, Bassetti et al. 2005) und wird mit der Einführung neuer oraler Therapeutika weiter an Bedeutung verlieren. Ein kleine Studie mit 14 Patienten und Rückgang der Gd-Aufnahme im MRT wird die Bewertung nicht relevant beeinflussen, da keine Kontrollgruppe vorlag (Massacesi et al. 2005). Azathioprin findet vor allem noch Anwendung bei Koinzidenz mit anderen Autoimmunerkrankungen oder bei Unverträglichkeit von IFN- $\beta$  bzw. Ablehnung von Injektionen. Die übliche Tagesdosis liegt bei 2– 3 mg/kgKG. Bis zum gewünschten Wirkungseintritt können 3– 6 Monate vergehen. Während der Therapie müssen regelmäßige Blutbildkontrollen in 2– 4-wöchentlichen Abständen durchgeführt werden. Die Lymphozytenzahl sollte unter der Behandlung mit Azathioprin auf Werte um 600– 1000/ $\mu$ l absinken (**C**). Bei gastrointestinalen Nebenwirkungen oder stärkeren Blutbildveränderungen sollte eine entsprechende Dosisanpassung bis hin zur Therapiepause erfolgen (Gold u. Rieckmann 2004).

### **Mitoxantron**

Mitoxantron ist ein Anthrazendionderivat, das ursprünglich zur Therapie von malignen Erkrankungen entwickelt wurde. Es interagiert mit proliferierenden Lymphozyten, insbesondere wird Apoptose in B-Zellen induziert und Makrophagen werden deaktiviert (Chan 2005). Die Wirksamkeit von Mitoxantron bei rasch progredienter schubförmiger und sekundär chronisch progredienter MS ist in mehreren Studien belegt, die eine signifikante Reduktion der Schubzahl und auch eine Verminderung der Krankheitsprogression und der MRT-Verlaufsparameter aufzeigten (Hartung et al. 2002, Edan et

al. 2004) (↑↑). Zugelassen wurde Mitoxantron 2002 unter dem Namen Ralenova zur Behandlung der progressiv-schubförmigen oder sekundär-progredienten MS (EDSS 3– 6) bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren; ähnlich wie Natalizumab wurde die Substanz in der Eskalationstherapie bisher nicht in prospektiven Studien getestet.

Vor der ersten Therapie muss eine ausführliche Aufklärung der Patienten über Risiken und Nebenwirkungen erfolgen (Ghalie et al. 2002a, b). Häufiger kommt es zu einer meist passageren Amenorrhö unter der Therapie, vor allem bei Frauen über 35 Jahren aber auch zu persistierender Amenorrhö. Männliche Patienten müssen vor Einleitung der Therapie über die Möglichkeit einer Samenspende aufgeklärt werden. Es müssen ein EKG sowie eine transthorakale Echokardiographie mit quantitativer Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, zusätzlich bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und eine sichere Kontrazeption bestehen.

Die Erstinfusion sollte unter stationären Bedingungen erfolgen, um eine bessere Beurteilung der Verträglichkeit und Behandlung möglicher Nebenwirkungen, inklusive einer individuell abgestimmten antiemetischen Behandlung zu gewährleisten. Sie erfolgt nach Infektausschluss durch Infusionen von zunächst 12 mg Mitoxantron pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche in dreimonatigen Abständen unter begleitender antiemetischer Medikation. Eine Induktionstherapie mit monatlichen Infusionen in Kombination mit 1 g Methylprednisolon kann bei besonders schweren Verläufen sinnvoll sein (↑).

Es gibt Hinweise aus Beobachtungsstudien, dass die gleichzeitige Durchführung einer kurzen Steroid-Pulstherapie (3 × 1 g Methylprednisolon i. v.) sinnvoll ist (Zingler et al. 2005) (C). Für den Fall einer ambulanten Weiterbehandlung sind die strengen gesetzlichen Auflagen bei Verwendung von Zytostatika in der Praxis seitens des Arztes und der Apotheke zu beachten, einschließlich eines effektiven Risikomanagements im Fall von Paravasaten. Da ein dosisabhängiges Risiko des Auftretens einer Kardiomyopathie besteht, sollte mindestens halbjährlich und ab einer Kumulativdosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KO vor jeder Infusion die transthorakale Echokardiographie mit Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion wiederholt werden. Bei Beachtung der kumulativen Grenzdosis von 140 mg/m<sup>2</sup> KO liegt das Kardiomyopathierisiko unter 0,2% (Ghalie et al. 2002a). Unter Therapie ist der Leukozytennadir (ca. 7– 14 Tage nach Infusion) in einem Chemotherapiepass zu dokumentieren. Bei Krankheitsstabilisierung (kein neuer Schub, EDSS stabil) über ein Jahr kann eine Reduktion der Mitoxantrondosis auf 5 mg/m<sup>2</sup> KO bei gleich bleibender oder sogar verlängerter Applikationsfrequenz erfolgen (C). So kann die Therapie für einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden, bis die kumulative Gesamtdosis von 140 mg/m<sup>2</sup> KO erreicht ist. Auch wenn die Zulassung von Mitoxantron bei MS bis auf einen EDSS von 6 begrenzt wurde, spricht aus rationalen Erwägungen und medizinischer Sicht bei rasch progredienter Krankheitsaktivität unter Beachtung der Kontraindikationen nichts gegen den Einsatz von Mitoxantron auch bei einem EDSS jenseits von 6 (C).

Akute Nebenwirkungen sind Zytostatika-typisch und umfassen Übelkeit und Erbrechen, eine kurzzeitige Diarrhö, eine meist vorübergehende sekundäre Amenorrhö und eine anhaltende Knochenmarksuppression. Als potenzielle Langzeitfolge wurden einzelne Fälle von akuten Leukämien beschrieben (Ghalie et al. 2002b).

Obwohl es bisher keine Studien zur Deeskalation der Immuntherapie bei der MS gibt, kann die Mitoxantrontherapie nach mindestens einjähriger Krankheitsstabilität (keine neuen Schübe, keine Krankheitsprogression und stabile MRT-Befunde) auf eine Basistherapie zurückgeführt werden (C). Ein erfolgversprechender Ansatz zur Deeskalation ist die Kombination mit GA (Ramtahal et al. 2006). Untersuchungen mit IFN-β1b und IFN-β1a s. c. sind im Gange.

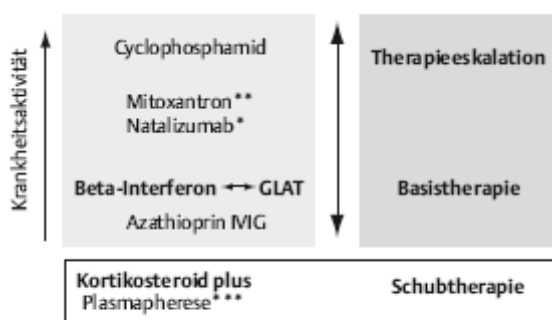


## Empfehlungen zum Einsatz der immunmodulatorischen Therapie bei schubförmiger MS

Gemäß der vorliegenden Studienevidenz wird der Einsatz dieser Präparate in der Basistherapie der MS wie folgt beurteilt (Bassetti et al. 2006) (**Abb. 1**):

1. Beginn einer immunmodulatorischen Therapie mit einem rekombinanten Interferon-beta-Präparat oder Glatirameracetat, möglichst frühzeitig nach Diagnosestellung einer schubförmigen MS (McDonald-Kriterien) bei aktivem Verlauf (**A**).
2. In Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten (z. B. begleitende Autoimmunerkrankungen, Kontraindikationen oder ablehnende Haltung gegenüber regelmäßigen i. m./s. c. Injektionen) kommen weitere Substanzen wie IVIG oder Azathioprin für die Basistherapie infrage (**B**).
3. Bei anhaltender oder zunehmender Krankheitsaktivität unter der begonnenen Basistherapie Umstellung auf ein anderes Wirkprinzip (beispielsweise von IFN- $\beta$  auf GA und umgekehrt) bzw. Therapieeskalation, wobei Natalizumab hierfür an erster Stelle steht (**B**).
4. Bei nicht tolerablen, lokalen Nebenwirkungen an der Haut bei s. c. applizierten Präparaten Umstellung auf die zugelassene i. m. Applikationsform oder eines der unter 2. genannten Präparate (**C**).
5. Die Entscheidung zur Eskalation der Therapie durch Umstellung auf Natalizumab (Tysabri) oder Mitoxantron (Ralenova) sollte immer in Rücksprache mit einem MS-Zentrum durchgeführt werden (**C**).

Immer wieder hinterfragt wird der potenzielle Nutzen regelmäßiger Kortikosteroid-Pulstherapien nach festgelegtem Schema, wie er in einer prospektiven, randomisierten, einfach geblindeten Studie untersucht wurde. Diese Phase-II-Studie zum prophylaktischen Wert regelmäßiger Kortikosteroid-Pulstherapien erbrachte eine geringere Zunahme anhaltend hypointenser T1-Läsionen als Hinweis für strukturelle Schädigungen sowie eine signifikante Reduktion der Progressionswahrscheinlichkeit über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren (Zivadinov et al. 2001) ( $\uparrow$ ). Eine signifikante Reduktion der Schubrate oder Unterschiede bezüglich der T2-Läsionen traten nicht auf. Aufgrund der fehlenden Blindung der klinischen Untersucher müssen die Befunde zur Krankheitsprogression mit Vorsicht betrachtet werden. Die Bedeutung dieser alternativen, prophylaktischen Maßnahme wird erst im Rahmen einer prospektiven, geblindeten Phase-III-Untersuchung festgelegt werden können. Zum jetzigen Zeitpunkt können intermittierende Kortikosteroid-Pulstherapien lediglich als additive Maßnahme bei unzureichender Wirksamkeit der Monotherapie mit den oben genannten Substanzen angesehen werden (**C**).



**Abbildung 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, steroidresistenten Schüben

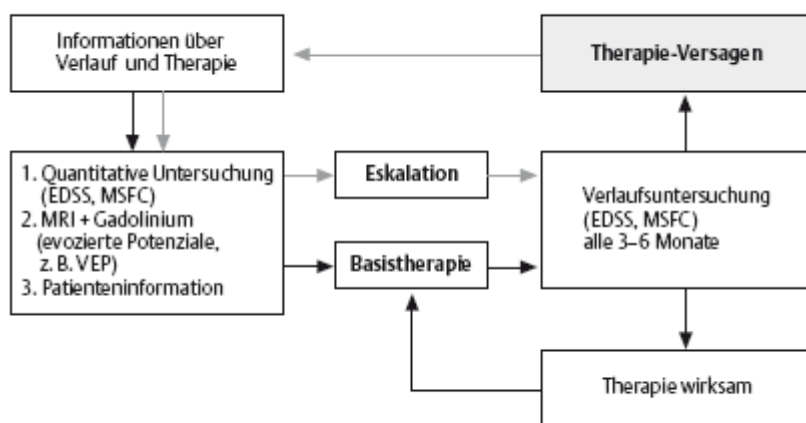
## Beginn und Dauer der immunmodulatorischen Therapie

### Schubförmiger Verlauf

- Mindestens zwei funktionell relevante Schübe in den letzten beiden Jahren oder Auftreten eines schweren Krankheitsschubes mit schlechter Remissionstendenz (**B**).
- Beginn der Therapie bereits **nach dem ersten Schub** (Bassetti et al. 2006) wenn bei Nachweis intrathekalen IgG-Synthese und subklinischer Dissemination in der MRT nach Ausschluss anderer Ursachen
  - a. sich eine funktionell deutlich beeinträchtigende Schubsymptomatik unter Kortison-Hochdosistherapie innerhalb von 2 Monaten nicht ausreichend zurückbildet *oder*
  - b. eine hohe Läsionslast ( $\geq 6$  Herde) in der kraniellen MRT vorhanden ist *oder*
  - c. aktive Entzündungsherde (Gadoliniumaufnahme oder eindeutige Zunahme der T2-Läsionen in der kraniellen MRT) in einer Folgeuntersuchung innerhalb von 6 Monaten nachweisbar sind (**B**).

Vor Beginn einer immunmodulatorischen Therapie muss der Patient verständlich über die theoretischen Wirkansätze und möglichen Nebenwirkungen der Behandlung sowie realistische Therapieziele gemäß der aktuellen Produktinformation aufgeklärt und der Verlauf unter der Therapie standardisiert dokumentiert werden (**Abb. 2**).

**Abbildung 2** Empfohlener Algorithmus zur Verlaufskontrolle unter immunmodulatorischer Therapie (mod. nach Rieckmann et al. 2004).



Modifiziert nach: J. Neurol. (2004), 251, 1329-133

Bei einer **sekundär progredienten MS** ist der Behandlungserfolg mit einem IFN- $\beta$ -Präparat wahrscheinlicher, wenn noch deutliche klinisch oder kernspintomographisch fassbare Hinweise für entzündliche Krankheitsaktivität (überdurchschnittlich rasche Behinderungsprogression, überlagerte Schübe oder Gadolinium anreichernde Herde) vorhanden sind (Hughes et al. 2003, Kappos et al. 2004) ( $\uparrow\uparrow$ ). Bei Patienten mit gesicherter SPMS und nur geringer Behinderungszunahme in den

letzten 2 Jahren oder fehlenden Schüben bzw. fehlender subklinischer Krankheitsaktivität in der MRT (neue T2-Läsionen oder Gadolinium aufnehmende Herde) erscheint eine Behandlung mit IFN- $\beta$  wenig sinnvoll. Bei rascher Progredienz sollte nach Rücksprache mit einem MS-Zentrum die Therapie mit Mitoxantron erwogen werden. Aufgrund von negativ verlaufenen Studien von intravenösen Immunglobulinen bei SPMS (Hommes et al. 2004, Pohlau et al. 2007) kann diese Therapieoption für diese Verlaufsform der MS nicht empfohlen werden ( $\downarrow\downarrow$ ).

Bei der **primär progredienten Verlaufsform** ist bisher keine gesicherte Immuntherapie bekannt ( $\leftrightarrow$ ). Studien an kleinen Patientenzahlen haben keine signifikante Reduktion der Progression durch die Behandlung mit IFN- $\beta$  gezeigt. In einer Studie ließ sich ein signifikanter Effekt auf die MRT als Verlaufsparemeter nachweisen. Eine große internationale multizentrische Studie mit GA (die sog. Promise-Studie) hat ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf die Krankheitsprogression erbracht (Wolinsky et al. 2007). Ebenfalls negativ verlief eine kürzlich abgeschlossene Phase-II-Studie mit Rituximab. Somit sind derzeit beide Substanzen nicht für die Therapie der PPMS zu empfehlen ( $\downarrow\downarrow$ ). Bei rascher Progredienz können ebenso wie beim sekundär progredienten Verlauf repetitive Glukokortikoid-Pulstherapien in dreimonatigem Abstand, selten auch eine Therapie mit Mitoxantron in Erwägung gezogen werden (C).

Obwohl es bisher keine kontrollierten Studien zur optimalen Dauer der Immuntherapie gibt und eine hierzu veröffentlichte Metaanalyse aufgrund methodischer Schwächen nicht allgemein anerkannt wurde (Filippini et al. 2003), ist die Fortführung der Therapie unter regelmäßiger neurologischer Kontrolle gerechtfertigt, wenn:

- im Verlauf weiterhin ein Therapieeffekt nachweisbar ist (z. B. reduzierte Schubzahl und -schwere im Vergleich zur prätherapeutischen Phase, verminderte Krankheitsprogression) und
- keine schwerwiegenden Nebenwirkungen die Lebensqualität des Patienten einschränken (B).

Bei Fehlen klarer Studiendaten zur Beendigung einer Interferontherapie bei Krankheitsstabilität erscheint als pragmatisches Vorgehen bei guter Compliance nach mindestens zweijähriger 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 (C).

### Symptomatische Therapien

Neben der Immunmodulation spielt die symptomatische Therapie eine wichtige Rolle im multimodalen Therapiekonzept der MS. Wesentliche Ziele sind die Beseitigung oder Reduktion von Krankheitssymptomen, die funktionelle Fähigkeiten der Betroffenen und ihre Lebensqualität beeinträchtigen. Häufige Symptome wie Spastik, Ataxie, Blasenstörung oder Schmerzen/Dysästhesien können eine stationäre medikamentöse und/oder physiotherapeutische Behandlung nötig machen. Zur Vermeidung von Sekundärfolgen und zur Verbesserung funktioneller Einschränkungen gehört die Krankengymnastik auf neurophysiologischer Grundlage zur Basisversorgung von MS-Patienten mit Gehbehinderung oder Koordinationsstörungen (B). In den letzten Jahren konnte in mehreren Studien ein positiver Effekt multidisziplinärer Rehabilitationsverfahren auf eine Verbesserung der Mobilität und Verminderung der Behinderung gezeigt werden ( $\uparrow$ ). Für den Langzeiteffekt ist vermutlich weniger die Restitution der Funktion entscheidend als vielmehr die verbesserte Kompensation, Rekonditionierung und Adaptation mit konsekutiver Verbesserung der Lebensqualität.

**Indikationen für eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme sind:**

- Patienten mit ungenügender Erholung von einem akuten MS-Schub trotz hochdosierter Steroidtherapie mit persistierender und funktionell bedeutsamer Beeinträchtigung und Handicap
- Drohender Verlust wichtiger Funktionen und/oder von Selbständigkeit und/oder eine erhebliche Zunahme körperlicher Funktionsstörungen oder psychische bzw. psychosomatische Belastung trotz ambulanter Therapien
- Patienten mit gleichzeitig mehreren funktionellen Defiziten und Bedarf eines intensiven multimodalen Therapieprogramms
- Schwerstbehinderte Patienten mit klar definierten Therapiezielen und Symptomen bzw. Komplikationen, die ein interdisziplinäres Vorgehen voraussetzen (**A**).

Besonders wichtig ist es, nach „versteckten“ Symptomen, wie Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, Fatigue, Depression, erektiler Dysfunktion oder hartnäckiger Obstipation zu fragen, da diese eine wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellen können (Krupp et al. 2002). Auf der anderen Seite kann es z. B. im Rahmen einer Bakteriurie zur Verstärkung von Spastik oder Dysästhesien kommen. Daher ist eine eingehende Symptomanamnese bei jeder Konsultation unerlässlich (**C**).

Seit kurzem liegt eine evidenzbasierte Empfehlung der internationalen Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) zur Behandlung wichtiger und häufiger Symptome vor, die eine Orientierung in der Vielzahl der publizierten Untersuchungen zur symptomatischen Therapie geben soll (Henze et al. 2006). Die wichtigsten Empfehlungen sind in **Tabelle 4** zusammengefasst.

**Tabelle 4** Empfehlung zur Behandlung wichtiger und häufiger Symptome (nach Henze et al. 2006)

Symptom	Behandlung	Empfehlungsstärke	Kommentar
<b>Spastik</b>	Intensive Physiotherapie zur Tonusnormalisierung	<b>B</b>	Es liegen verschiedene Verlaufsbeobachtungen unterschiedlicher Verfahren vor. Wichtig sind ausreichende Intensität und Häufigkeit
	Baclofen p. o. (5– 120 mg/d) Tizanidin p. o. (2– 24 mg/d) Gabapentin (300– 2400 mg/d)	<b>A</b>	Individuelle Eindosierung mit dem Ziel eines Funktionsgewinns Gabapentin (Mittel der 2. Wahl)
	Botulinum-Toxin	<b>A</b>	Bei ausgeprägter Adduktorenspastik
	Kontinuierliche intrathekale Baclofenapplikation über Pumpe	<b>A</b>	Bei schwerster, anders nicht beeinflussbarer Spastik (v. a. der unteren Extremität)

Symptom	Behandlung	Empfehlungsstärke	Kommentar
	Intrathekale Gabe von Triamcinolon-Acetonid	<b>B</b>	Nur in Kliniken mit besonderer Erfahrung in der intrathekalen Applikation
<b>Fatigue</b>	Ausschluss anderweitig behandelbarer Ursachen (z. B. Depression, Hypothyreose)		Bei gleichzeitiger Therapie mit rekombinantem IFN- $\beta$ effektive Behandlung der Nebenwirkungen durch nichtsteroidale Antiphlogistika
	Kühlungsmaßnahmen, Energieeffizienztraining	<b>B</b>	Aerobe Trainingsmaßnahmen, verschiedene Kühlmethoden in kleinen Studien untersucht
	Amantadin p. o. (100– 200 mg/d) Modafinil p. o. (200– 400 mg/d) 4-Aminopyridin (10– 30 mg/d) Fampridine (20– 30 mg/d)	<b>B</b>	Modafinil, 3,4-Diaminopyridin und Fampridine sind off-label. Keine Abendmedikation 3,4-Diaminopyridin: Enge therapeutische Breite
<b>Schmerzen</b> Zunächst diagnostische Abklärung neu aufgetretener Schmerzen (indirekte Folge der MS oder MS-unabhängig)	Amitriptylin ret. (25– 150 mg/d)	<b>A</b>	Besonders bei chronischen Par/Dysästhesien
	Carbamazepin (1200– 2400 mg/d)	<b>A</b>	z. B. Trigeminusneuralgie und andere schmerzhafte Paroxysmen
	Gabapentin (800– 2400 mg/d)	<b>B</b>	Bei schmerzhaften Paroxysmen
<b>Blasenfunktionsstörungen</b>	Trospiumchlorid (30– 45 mg/d) Tolterodin (2– 4 mg/d) Oxybutynin (5– 15 mg/d)	<b>A</b>	Bei imperativem Harndrang nach Ausschluss eines Harnwegsinfektes und Restharn < 120 ml Miktionstagebuch führen!
	Sterile Einmalkatheterisierung	<b>A</b>	Bei anhaltendem Restharn > 150 ml nach urodynamischer Untersuchung

Symptom	Behandlung	Empfehlungsstärke	Kommentar
	Methionin p. o. (1,5– 3 g/d)	<b>B</b>	Ansäuerung des Urins zur Harnwegsprophylaxe. Gefahr der Hyperhomocysteinämie bei gleichzeitigem Folsäuremangel
	Desmopressin 20 µg nasal	<b>B</b>	Bei therapieresistenter Nykturie
	Suprapubischer Urinkatheter	<b>C</b>	Ultima ratio bei Versagen anderer Verfahren
<b>Sexualfunktionsstörungen</b> (medikamentöse Ursachen?)	Sildenafil (25– 100 mg/d) Vardenafil (5– 20 mg/d) Tadalafil (2,5– 5 mg)	<b>A</b>	Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit (nicht bei Einnahme von Nitraten oder Molsidomin)
	Tibolon (2,5 mg/d)	<b>B</b>	Bei Libidoverlust oder Dyspareunie
<b>Intentionstremor</b>	Propranolol (80– 320 mg/d) Primidon (62,5– 250 mg/d) Carbamazepin (400– 800 mg/d) Isoniazid (600– 1200 mg/d)	<b>C</b>	Pharmakotherapie oft durch Nebenwirkungen begrenzt. Bei unzureichendem Therapieeffekt ggf. Medikamentenkombination Immer begleitende Physio- und Ergotherapie
<b>Kognitive Störungen</b>	Donepezil (10 mg/d)	<b>A</b>	Wirksam bei MS-assoziierten Gedächtnisstörungen (Achiron et al. 2004b)
	Neuropsychologische Therapie	<b>B</b>	Auf individuelle Störungsmuster abgestimmte Verfahren, interdisziplinäre Betreuung
	IFN-β	<b>B</b>	Besserung kognitiver Leistungen konnte in mehreren Studien (tertiärer Endpunkt) gezeigt werden
<b>Depression</b>	Fluoxetin (20– 60 mg/d) Sertralin (50– 200 mg/d)	<b>B</b>	Beachtung begleitender Symptome wie Blasenstörungen, Fatigue

Symptom	Behandlung	Empfehlungsstärke	Kommentar
	Imipramin (50– 150 mg/d)		und Dysästhesien Begleitende Psychotherapie empfehlenswert

Eine Behandlung der Spastik mit oralen Cannabinoiden kann derzeit nicht empfohlen werden, da anhand der vorliegenden Studien eine eindeutige Wirkung nicht belegt werden konnte (Zajicek et al. 2003). Die Behandlung von Okulomotorikstörungen, Dysphagie und epileptischen Anfällen wird entsprechend den allgemeinen Leitlinien zur Therapie dieser Symptome durchgeführt. Auch zu diesen Symptomen sowie zur Therapie der Dysarthrie finden sich in den Leitlinien zur symptomatischen Therapie der MS entsprechende Angaben und Empfehlungen (Henze et al. 2006).

Trotz effektiver immunmodulatorischer und symptomatischer Behandlungsverfahren sind immer noch ca. 10% der MS-Patienten schwerstbetroffen und pflegebedürftig. In dieser Phase der Erkrankung steht neben ausreichenden symptomatisch-medikamentösen Maßnahmen die multidisziplinäre Betreuung bis hin zur palliativ-medizinischen Intervention unter Berücksichtigung der tatsächlichen Bedürfnisse des Patienten ganz im Vordergrund. Bei sich abzeichnenden kognitiven Defiziten muss rechtzeitig die Möglichkeit von Willensbekundungen in Form von Patientenverfügungen und Vorsorgevollmachten in Betracht gezogen werden (C).

## Versorgungsstrukturen in der Betreuung von MS-Patienten

Für Patienten mit MS besteht im Verlauf der Erkrankung besonders in den Phasen der Diagnosestellung, Krankheitsverarbeitung, bei akuten Schüben, Einleitung immunmodulatorischer Therapiemaßnahmen, bei funktionell beeinträchtigenden Symptomen oder zunehmender Behinderung ein erhöhter, sektorübergreifender Betreuungsaufwand. Hierbei sind oft mehrere Fachdisziplinen (Neurologe, Nervenarzt, 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, die Optimierung der Compliance als auch einen kostensensitiven Ressourcen-Einsatz. In der jetzigen Situation mit zahlreichen interdisziplinären Schnittstellen, in vielen Bereichen noch nicht einheitlicher Dokumentation und häufig suboptimalen Kommunikationswegen liegt noch erhebliches Verbesserungspotenzial. Gerade die sich rasch entwickelnden neuen Therapiekonzepte der kostenintensiven immunmodulatorischen und symptomatischen Behandlung erfordern eine zeitnahe standardisierte Erfassung des individuellen Krankheitsverlaufes unter den Bedingungen des klinischen Alltags, um so unabhängige und vergleichbare Daten für relevante Fragestellungen zu erhalten. Um hier Abhilfe zu schaffen, sollten Patienten bereits frühzeitig nach ersten MS-verdächtigen Symptomen und bei diagnostischen Unklarheiten sowie anstehenden Therapieentscheidungen aber mindestens 1x pro Jahr in einem regionalen MS-Kompetenzzentrum (möglichst mit Beteiligung am Registerprojekt der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, [www.dmsg.de](http://www.dmsg.de)) vorgestellt werden.

In einem **MS-Kompetenzzentrum** sollten nach Empfehlung der MSTKG folgende strukturelle Voraussetzungen gegeben sein (B):

- Langjährige Erfahrung in der Betreuung an MS erkrankter Patienten

- Mindestens 100 MS-Patienten pro Quartal
- Bei Initialkontakt mindestens einstündige Konsultation
- Medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung im Bereich MS („ MS-Nurse“ )
- Kontinuierliche Betreuung durch einen Facharzt für Neurologie
- 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 zertifiziertes Labor
- Anwendung eines transparenten Dokumentationssystems auf elektronischen Datenträgern (z. B. Beteiligung am MS-Register oder MSDS)
- Etabliertes Protokoll zur Durchführung der MRT-Untersuchungen in Kooperation mit Neuroradiologen/Radiologen
- Geregelter Erreichbarkeit außerhalb der regulären Sprechzeiten bzw. klare Regelung der Notfallversorgung von MS-Patienten
- Möglichkeiten der stationären Betreuung und Durchführung indizierter Therapiemaßnahmen bei akuten Schüben (Kortison-Pulstherapie, Plasmapherese) und intensivierter Immuntherapie (Mitoxantron-, Cyclophosphamid-Infusionsbehandlungen)
- Kooperation mit MS-erfahrener Rehabilitationseinrichtung
- Regelmäßige Schulung/Fortbildung zu MS-relevanten Themen für Patienten, Mitarbeiter und interessierte Kollegen in der Umgebung

Die Primärbetreuung des Patienten verbleibt weiter in den Händen des behandelnden Neurologen. Nach Erstkontakt eines Patienten mit MS-verdächtigem Symptom beim Hausarzt, Augenarzt, Orthopäden, Urologen oder anderen „ Indikatorfächern“ sollte eine Vorstellung beim Neurologen innerhalb von 2 Wochen und die differenzialdiagnostische Abklärung innerhalb von 4 Wochen erfolgen (C).

Im Regelfall ist eine stationäre Diagnostik inklusive Lumbalpunktion, EP und MRT anzustreben, um bereits zu diesem Zeitpunkt ausreichend Informationen über die Krankheitsaktivität zu erhalten, Aufklärungsgespräche über die Erkrankung und Therapieoptionen in Ruhe durchzuführen und gemeinsam mit dem Patienten sind Schwellenwerte für Behandlungsbeginn und -modifikation/eskalation zu vereinbaren.

Ziel des primären stationären Aufenthaltes ist es auch, funktionell beeinträchtigende Symptome durch eine hochdosierte Kortison-Pulstherapie möglichst zu minimieren, um dem/der Patienten/in wieder eine normale Teilnahme am Arbeits- und Sozialleben zu erlauben. Aus demselben Grund kann bereits zu diesem frühen Zeitpunkt eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme in einer bei der Betreuung von MS-Patienten erfahrenen Klinik sinnvoll sein, nicht zuletzt auch deswegen, um begleitende Hilfestellungen bei der Krankheitsverarbeitung im frühen Krankheitsverlauf zu geben (C). Bei guter Verträglichkeit der Kortisongaben können unter Beachtung der auf Seite 368 genannten Bedingungen weitere Pulstherapien bei funktionell kaum beeinträchtigenden Schüben auch ambulant erfolgen.

Bei persistierenden Beschwerden, die einer symptomatischen Behandlung zugänglich sind, erfolgen die Indikationsstellung und Dosisanpassung der medikamentösen Behandlung durch den primär behandelnden Neurologen. Nichtmedikamentöse Therapien wie auch die Anpassung von Hilfsmitteln sollten frühzeitig zur Funktionsverbesserung und Vermeidung von Sekundärkomplikationen erfolgen. Bei Befall mehrerer Funktionssysteme ist der multidisziplinären stationären Rehabilitation der Vorzug zu geben (Kesselring u. Beer 2005) (B).



Der Beginn und Modifikationen einer immunprophylaktischen Behandlung sollten nach Möglichkeit mit dem regionalen MS-Zentrum abgesprochen werden.

Bei anamnestisch vermuteten und klinisch evidenten Hinweisen auf ein Therapieversagen sollte eine erneute stationäre Evaluation und ggf. die Einleitung einer Mitoxantronbehandlung in einem MS-Zentrum erfolgen.

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

## Expertengruppe

*PD Dr. Andrew Chan, Neurologische Klinik, St.-Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum*

*Prof. Dr. Ralf Gold, Neurologische Klinik, St.-Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum*

*Prof. Dr. Bernd C. Kieseier, Neurologische Klinik und Poliklinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*

*Prof. Dr. Peter Rieckmann, Division of Neurology and Brain Research Center, University of British Columbia, Vancouver*

**Federführend:** *Prof. Dr. Ralf Gold, Neurologische Klinik, St.-Josef-Hospital, Ruhr Universität Bochum, Gudrundstraße 56, 44791 Bochum*

*E-Mail: [ralf.gold@rub.de](mailto:ralf.gold@rub.de)*

*Prof. Dr. Hans-Peter Hartung, Neurologische Klinik und Poliklinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*

*E-Mail: [hans-peter.hartung@uni-duesseldorf.de](mailto:hans-peter.hartung@uni-duesseldorf.de)*

Diese Leitlinie entstand in einem modifizierten Delphi-Verfahren und wurde durch die Kommission Leitlinien der DGN korrigiert.

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie. Die Kosten wurden von der DGN getragen.

## Literatur

Achiron A, Kishner I, Dolev M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004a;251:1133– 1137.

Achiron A, Kishner T, Sarova-Pinhas I, et al. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis – A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004b;61:1515– 1520.

Albrecht H, Wotzel C, Erasmus LP, Kleinpeter M, König N, Pollmann W. Day-to-day variability of maximum walking distance in MS patients can mislead to relevant changes in the Expanded Disability Status Scale (EDSS): average walking speed is a more constant parameter. *Mult Scler* 2001;7:105– 109.

Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2002;16:445– 455.

Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007;6:887– 902.

Barkhof F, et al. Comparison of MRI criteria at the first presentation to predict conversion to clinically definite MS. *Brain* 1997;120: 2059– 2069.

- Barkhof F, Rocca M, Francis G, et al. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a. *Ann Neurol* 2003;53:718– 724.
- Bassetti C, Beer K, Beer S, et al. Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. Update (September 2006). *Nervenarzt* 2006; 77:1506– 1518.
- Bayas A, Rieckmann P. Managing the adverse effects of interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf* 2000;22:149– 159.
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MMJ, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1992;326:581– 588.
- Berger JR. Natalizumab. *Drugs of Today* 2006;42:639– 655.
- Berger JR, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab – unforeseen consequences. *N Engl J Med* 2005;353:414– 416.
- Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003;349:139– 145.
- Bertolotto A, Deisenhammer F, Gallo P, Sorensen PS. Immunogenicity of interferon beta: differences among products. *J Neurol* 2004; 251:15– 24.
- Blumhardt LD, Vermeij BJ, Amato M, et al. A quality network model for the daily care of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6:231– 236.
- Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy – A longitudinal cohort. *Neurology* 2005;65:807– 811.
- Bourahoui A, De SJ, Gutierrez R, et al. CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol* 2004;11:525– 529.
- Brenner T et al. Humoral and cellular immune responses to Copolymer I in multiple sclerosis patients treated with Copaxone. *J Neuroimmunol* 2001;115:152– 160.
- Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158– 164.
- Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DAS. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis – A UK survey. *Brain* 2000;123:1102– 1111.
- Chan A, Weillbach FX, Toyka KV, Gold R. Mitoxantrone induces cell death in peripheral blood leucocytes of multiple sclerosis patients. *Clin Exp Immunol* 2005;139:152– 158.
- Clanet M, Radue EW, Kappos L, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002;59:1507– 1517.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001a;357:1576– 1582.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001b;49:290– 297.
- Cooper N. Evidence-based lumbar puncture: best practice to prevent headache. *Hosp Med* 2002;63:598– 599.
- Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122(Pt 5):871– 882.
- Durelli L, Verdun E, Barbero P, 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;359:1453– 1460.
- Ebers GC, Rice G, Lesaux J, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498– 1504.
- Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 1994;54:1– 17.
- Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria (see comments). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:112– 118.
- Edan G, Morrissey S, Le PE. Rationale for the use of mitoxantrone in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;223:35– 39.
- Ellison GW, Myers LW, Leake BD, et al. Design strategies in multiple sclerosis clinical trials. The Cyclosporine Multiple

- Sclerosis Study Group. *Ann Neurol* 1994;36(Suppl):S 108-S 112.
- Farina C, Weber MS, Meinl E, Wekerle H, Hohlfeld R. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol* 2005;4:567– 575.
- Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:448– 456.
- Filippi M, Falini A, Arnold DL, et al. Magnetic resonance techniques for the in vivo assessment of multiple sclerosis pathology: consensus report of the white matter study group. *J Magn Reson Imaging* 2005;21:669– 675.
- Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1489– 1496.
- Filippi M, Wolinsky JS, Comi G. 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; 5:383.
- Filippini G, Munari L, Incorvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: asystematic review. *Lancet* 2003; 361:545– 552.
- Flachenecker P, Zettl UK, Gotze U, et al. [MS registry in Germany – design and first results of the pilotphase]. *Nervenarzt* 2005; 76:967– 975.
- Francis G, Hughes R, King J, et al. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56: 1628– 1636.
- Freedman MS, PRISMS Study Group. PRISMS 4-year results: evidence of clinical dose effect of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2000;54:2351.
- Gass A, Moseley IF. The contribution of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of optic nerve damage. *J Neurol Sci* 2000;172(Suppl 1):S 17-S 22.
- Gass A, Radu EW, Filippi M, Kappos L. [MRI follow-up in multiple sclerosis. A guideline for quality assurance]. *Rofo* 1999;170: 581– 586.
- Ghalie RG, Edan G, Laurent M, et al. Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology* 2002a;59:909– 913.
- Ghalie RG, Mauch E, Edan G, et al. A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002b;8:441– 445.
- Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. [Monoclonal antibodies improve therapy of relapsing multiple sclerosis. Molecular basis and clinical results of anti-VLA4 (natalizumab) therapy]. *Dtsch Med Wschr* 2006;131:31– 34.
- Gold R, Jawad A, Miller DH, et al. Expert opinion: Guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J Neuroimmunol* 2007; 187:156– 158.
- Gold R, Rieckmann P. *Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose*, 3. ed. Bremen: UniMed Verlag 2004.
- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis – Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169– 178.
- Grauer O, Offenhausser M, Schmidt J, Toyka KV, Gold R. Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis: evidence from clinical studies and practical recommendations. *Nervenarzt* 2001;72:577– 589.
- Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13: 900– 908.
- Haas J, Maas-Enriquez M, Hartung HP. Intravenous immunoglobulins in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis – results of a retrospective multicenter observational study over five years. *Mult Scler* 2005;11:562– 567.
- Haghikia A, Fischer M, Hellwig K, et al. [Open use of natalizumab: Neutralising antibodies and clinical data.]. *Nervenarzt* 2008;79: 716– 719.
- Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018– 2025.
- Hartung HP, Polman C, Bertolotto A, et al. Neutralising antibodies to interferon beta in multiple sclerosis : expert panel report. *J Neurol* 2007;254:827– 837.
- Hein T, Hopfenmuller W. [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Nervenarzt* 2000;71:288– 294.

- Hellwig K, Schimrigk S, Fischer M, et al. Allergic and nonallergic delayed infusion reactions during natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2008;65:656– 658.
- Hemmer B, Stuve O, Kieseier B, Schellekens H, Hartung HP. Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:403– 412.
- Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2006;56:78– 105.
- Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1149– 1156.
- Hughes RA. Interferon beta 1a for secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;206:199– 202.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898– 904.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285– 294.
- Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002; 205:51– 58.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group [see comments]. *Neurology* 1995;45:1268– 1276.
- Johnson KP, Brooks BR, Ford CC et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing remitting multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Multiple Sclerosis* 2000;6:255– 266.
- Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, Reiners K. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:58– 65.
- Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007a;6:431– 441.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007b;370:389– 397.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67:1242– 1249.
- Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS – A combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004;63:1779– 1787.
- Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER, Whitaker JN. Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:2039– 2044.
- Keegan M, Konig F, McClelland R, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005;366:579– 582.
- Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:643– 652.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jonsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:918– 926.
- Kragt JJ, Hoogervorst EL, Uitdehaag BM, Polman CH. Relation between objective and subjective measures of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:1716– 1718.
- Krupp LB, Rizvi SA. Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58:S 32-S 39.
- Kuhle J, Pohl C, Mehling M, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:371– 378.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33: 1444– 1452.
- Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001;7:115– 121.
- Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability,

- depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand* 2004;110:6– 13.
- Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61: 1528– 1532.
- Massacesi L, Parigi A, Barilaro A, et al. Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2005;62:1843– 1847.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121– 127.
- Miller DH, Filippi M, Fazekas F, et al. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2004;56:273– 278.
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348:15– 23.
- Milligan NM, Newcombe R, Compston DAS. A double-blind trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:511– 516.
- Mullen JT, Vartanian TK, Atkins MB. Melanoma complicating treatment with natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:647– 648.
- Muller B, Adelt K, Reichmann H, Toyka K. Atraumatic needle reduces the incidence of post-lumbar puncture syndrome. *J Neurol* 1994;241:376– 380.
- O'Connor P. Natalizumab and the role of alpha(4)-integrin antagonism in the treatment of multiple sclerosis. *Exp Opin Biol Ther* 2007;7:123– 136.
- O'Connor P. The effects of intramuscular interferon beta-1a in patients at high risk for development of multiple sclerosis: a post hoc analysis of data from CHAMPS. *Clin Ther* 2003;25:2865– 2874.
- Oken BS, Flegel K, Zajdel D, et al. Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology* 2002;59:909– 913.
- Oliveri RL, Valentino P, Russo C, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS – A clinical and MRI study. *Neurology* 1998;50:1833– 1836.
- Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS – The EVIDENCE trial. *Neurology* 2002;59:1496– 1506.
- Phillips JT, O'Connor PW, Havrdova E, et al. Infusion-related hypersensitivity reactions during natalizumab treatment. *Neurology* 2006;67:1717– 1718.
- Pohlau D, Przuntek H, Sailer M, et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler* 2007;13:1107– 1117.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899– 910.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the „ McDonald Criteria“ . *Ann Neurol* 2005;58:840– 846.
- Poser CM, Brinar VV. The nature of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:159– 171.
- Prinz M, Schmidt H, Mildner A, et al. Distinct and nonredundant in vivo functions of IFNAR on myeloid cells limit autoimmunity in the central nervous system. *Immunity* 2008;28:675– 686.
- Ramtahal J, Jacob A, Das K, Boggild M. 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;253:1160– 1164.
- Ransohoff RM. Natalizumab and PML. *Nat Neurosci* 2005;8:1275.
- Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995;8:216– 220.
- Rieckmann P, Toyka KV. Multiple Sklerose. In: Diener HC, ed. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 3 ed. Stuttgart: Thieme Verlag, 2005.
- Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis – new aspects and practical application. *J Neurol* 2004;251:1329– 1339.
- Rio J, Tintore M, Tellez N, Nos C, Galan I, Montalban X. [Long-term effect of neutralizing antibodies to interferon beta-1 b in patients with multiple sclerosis]. *Med Clin (Barc)* 2005;124:140– 141.

- Ross C, Clemmesen KM, Svenson M, et al. Immunogenicity of interferon-beta in multiple sclerosis patients: Influence of preparation, dosage, dose frequency, and route of administration. *Ann Neurol* 2000;48:706– 712.
- Rovaris M, Confavreux C, Furion R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol* 2006;5:343– 354.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:911– 923.
- Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis – Treatment of 10 patients. *Neurology* 2004;63:1081– 1083.
- Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:802– 806.
- Schilling S, Linker R, König F, et al. Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses. Clinical experience with 16 patients. *Nervenarzt* 2006;77:430.
- Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD. Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev* 2002;39:211– 224.
- Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP, Bever CF, Cook SD. Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology* 2002;58:1294– 1296.
- Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004;18:379– 396.
- Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen P. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998;51:529– 534.
- Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, 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;12:817– 827.
- Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002;9:557– 563.
- Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003;362: 1184– 1191.
- Teare L, Zajicek J. The use of cannabinoids in multiple sclerosis. *Exp Opin Invest Drugs* 2005;14:859– 869.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655– 661.
- Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: A position paper. *Ann Neurol* 2000;47:831– 835.
- Tintoré M, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MRT criteria to predict conversion to clinically definite MS. *Am J Neurorad* 2000;21:702– 706.
- Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis – Application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27– 30.
- Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V. Relapses in multiple sclerosis are age and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Jun 5 (Epub ahead of print).
- Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology* 2002;59:555– 559.
- von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003;348:68– 72.
- Weber MS, Hohlfeld R, Zamvil SS. Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2007;4:647– 653.
- Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol* 1998;18:301– 307.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112(Pt 6):1419– 1428.
- Wolinsky JS. Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. *Exp Opin Pharmacother* 2004;5:875– 891.
- Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007;61:14– 24.
- Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune

encephalomyelitis by antibodies against alpha4beta1 integrin. *Nature* 1992;356:63– 66.

Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1517– 1526.

Zingler VC, Strupp M, Jahn K, Gross A, Hohlfeld R, Brandt T. The effect of combined mitoxantrone and methylprednisolone therapy in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Nervenarzt* 2005;76:740.

Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2001;57:1239– 124