

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeuroNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Nutzen-Risiko-Evaluation:  
Zunehmende Bedeutung für  
Therapieentscheidungen bei  
Patienten mit Multipler Sklerose**

Berger T

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2010; 11 (4), 44-49

Homepage:

**www.kup.at/**

**JNeuroNeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Anmeldung:  
[www.changepaincompact.at](http://www.changepaincompact.at)



## Weitere Termine\*:

**26.09.2023 Folge 3 (18:00 – 18:45 Uhr)**

Interaktionen/Wechselwirkungen – Pharmakologie in der Schmerztherapie  
Mag.<sup>a</sup> Martina Anditsch

**06.–07.10.2023 Interdisziplinäres Symposium**

06.10.: 17:00 – 19:15 Uhr / 07.10.: 09:00 – 11:15 Uhr  
Hybridveranstaltung in Wien

**28.11.2023 Folge 4 (18:00 – 18:45 Uhr)**

Symptomlinderung in der Palliativmedizin  
Univ.-Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> DDr.<sup>in</sup> Eva Katharina Masel, MSc

\* Etwaige Änderungen der Daten vorbehalten.

**Service-Provider:** room09 Events GmbH

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an das Organisationsteam:  
**room09 Events GmbH | [change-pain-compact@room09.com](mailto:change-pain-compact@room09.com)**



**Grünenthal Informations-Service:**  
Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie informiert!

Mit freundlicher Unterstützung von:



Anmeldung:  
[www.changepaincompact.at](http://www.changepaincompact.at)



# Change.Pain: *compact*

P A I N F O R E X P E R T S

**15. und 16.06.2023**

Donnerstag und Freitag ab 17:00 Uhr

Virtuelle Fortbildungsveranstaltung

Kostenlose Anmeldung unter  
[www.changepaincompact.at](http://www.changepaincompact.at)



Es wurde um Zuerkennung von  
6 DFP-Punkt angesucht.

## Programm

Anmeldung:  
[www.changepaincompact.at](http://www.changepaincompact.at)



### Wissenschaftliche Fortbildung:

Neuropathischer Schmerz  
Fallbeispiele aus der Praxis

**Kompakte Vorträge (ca. 25–30 Minuten) und Fallbeispiele aus der Praxis.**

### Wissenschaftliche Leitung:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

### DFP-Fortbildungsanbieter:

Klinikum Klagenfurt am Wörthersee  
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Feschnigstraße 11, 9020 Klagenfurt am Wörthersee



### Moderation:

Dr. Ronny Tekal

### ReferentInnen:

Priv.-Doz. Dr. Markus Hutterer  
OA Dr. Wolfgang Jaksch  
Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc  
Prof. Dr. Michael Patrick Lux, MBA  
Prof. Dr. Christian Maihöfner, MHBA  
Prim. Univ.-Doz. Dr. Robert Müllegger  
Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru  
A.o. Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Sabine Sator

## Donnerstag, 15. Juni 2023

- 17:00–17:10** Eröffnung & Begrüßung  
(R. Tekal, R. Likar)
- 17:10–17:40** CRPS - Diagnose und konservative Therapie  
(C. Maihöfner)
- 17:40–18:10** CRPS - Invasive Therapie  
(S. Sator)
- 18:10–18:40** Epidemiologie und Grundlagen PNP  
(W. Jaksch)
- 18:40–19:10** Diagnose PNP  
(M. Hutterer)
- 19:10–19:15** Wrap-up Tag 1  
(R. Tekal, R. Likar)

## Freitag, 16. Juni 2023

- 17:00–17:10** Begrüßung & Wrap-up Tag 1  
(R. Tekal, R. Likar)
- 17:10–17:40** Datenlage topische Schmerztherapie bei Mamma-Ca  
Patientinnen unter/nach Chemotherapie (QUICIP)  
(P. Lux)
- 17:40–18:10** Fallbeispiele bei Mamma-Ca und Neuropathien (CIPN, PSPN)  
(E. Petru)
- 18:10–18:40** Update post-herpetische Neuralgie  
Bedeutung von Impfung und antiviraler Therapie  
(R. Müllegger)
- 18:40–19:10** Update post-herpetische Neuralgie  
Schmerztherapie  
(R. Likar)
- 19:10–19:15** Wrap-up  
(R. Tekal, R. Likar)

# Nutzen-Risiko-Evaluation: Zunehmende Bedeutung für Therapieentscheidungen bei Patienten mit Multipler Sklerose

T. Berger

**Kurzfassung:** Mit der Zulassung von 3 Interferon- $\beta$ -Präparaten und Glatirameracetat hat Mitte der 1990er-Jahre eine völlig neue Ära in der Therapie der (schubförmigen) Multiplen Sklerose (MS) begonnen. Nach den ersten Jahren der Anwendung stellte sich die Erkenntnis ein, dass ein Therapiebeginn in der frühen Krankheitsphase, also zu einem Zeitpunkt, in dem die inflammatorische Krankheitsaktivität deutlicher präsent ist, effektiver in Bezug auf die Reduktion der Schubfrequenz und Verzögerung der Krankheitsprogression ist. Folglich wurden die genannten Therapien auch zur Behandlung nach dem Erstschub einer MS zugelassen. Den nächsten Meilenstein zur Therapie der schubförmigen MS setzte Natalizumab, einerseits, weil erstmals ein monoklonaler Antikörper zur MS-Behandlung zugelassen wurde, andererseits, weil Natalizumab praktisch doppelt so effektiv gegenüber den bisherigen Therapien ist. Die aktuellste Entwicklung für die MS-Therapie sind Medikamente mit entweder völlig neuen Wirkmechanismen und/oder oraler Applikation. Fingolimod und Cladribin sind jene, die bereits für eine Zulassung bei der EMA eingereicht sind. Die genannten Entwicklungen sprechen für eine erfolgreiche Translation „from bench to bedside“, haben in den entsprechenden Phase-III-Studien eine zunehmende Effektivität in den frühen Krankheitsphasen demonstriert (und als Erfolgs-latte etabliert) und führ(ten) im klinischen Alltag

zu einer erheblichen Erweiterung des Therapie-spektrums. Gleichzeitig wurde (vor allem im Lichte spezifischerer Wirkmechanismen und höherer Effektivität) aber auch das Auftreten spezi-fischerer (und mitunter lebensbedrohlicher) Nebenwirkungen und Risiken aufgezeigt. Die Verschreibung der bestmöglichen Therapie für individuelle Patienten, verbunden mit der „Qual der Wahl“ des „richtigen“ Medikaments zum „richtigen“ Zeitpunkt, erfordert eine zunehmende Auseinandersetzung und Abwägung von Nutzen und Risiko der vorhandenen (und zukünftigen) Therapien bei MS. Davon handelt dieser Artikel.

**Schlüsselwörter:** Multiple Sklerose, krankheitsmodifizierende Therapien, Nutzen-Risiko-Abwägung

**Abstract: Benefit-Risk Evaluation: Increasingly Important For Treatment Decisions in Patients With Multiple Sclerosis.** The approval of 3 interferon- $\beta$  preparations and glatiramer acetate in the mid-1990s established a new era in multiple sclerosis (MS) therapy. Some years later, it was learned that treatment given earlier in the disease course, corresponding to the most active inflammatory disease phase, is more effective in the reduction of relapse rates and delay of disease progression. Thus, interferons and glatiramer acetate were subsequently also approved for patients with a

first demyelinating event. Natalizumab succeeded to be the next milestone in MS therapy: apart from the fact that natalizumab is the first approved therapeutic monoclonal antibody in MS, it is impressingly efficient in comparison to any other disease-modifying therapy in MS. Most recent advances in MS treatment are drugs with new modes of action and/or oral formulations. Among these, fingolimod and cladribine have already been filed to the EMA for approval. These developments in MS therapy mirror the successful translation “from bench to bedside”, have demonstrated increasing efficacy levels (and therefore have established new benchmarks for efficacy) in respective clinical phase-III trials, and have extended/will extend the spectrum of MS treatments enormously. However, especially in light of new and more specific pharmacological mechanisms as well as higher efficacy rates, more specific (and even life-threatening) adverse effects and risks have also been recognized. Prescription of the best possible therapy for an individual and the spoil of choice for the right drug at the right timepoint increasingly requires evaluations of benefits and risks of current (and future) MS therapies. The present review will focus on this issue. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2010; 11 (4): 44–9.**

**Key words:** multiple sclerosis, disease modifying therapies, benefit/risk evaluation

## ■ Hintergründe

Nach Jahrzehnten des therapeutischen Nihilismus haben endlich in den 1990er-Jahren randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Therapiestudien erstmals einen moderaten, aber (über die unterschiedlichen Studien konstant) signifikanten Effekt hinsichtlich der Verminderung der Schubfrequenz, der Krankheitsaktivität in der Magnetresonanztomographie (MRT) und teilweise der Krankheitsprogression bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) bewiesen [1–5]. Später kamen noch positive Studienergebnisse bei Patienten mit sekundär chronisch progredienter MS (und vermutlich mehrheitlich superponierten Schüben) [6, 7] bzw. nach dem Erstschub (= klinisch isoliertes Syndrom) einer MS [8–11] hinzu. Daher sind in den vergangenen 15 Jahren 4 immunmodulierende und ein

immunsuppressives Medikament zur Behandlung des klinisch isolierten Syndroms bzw. der schubförmigen MS (Interferon- $\beta$ - [IFN- $\beta$ -] 1a i.m. [Avonex®], IFN- $\beta$ -1a s.c. [Rebif®], IFN- $\beta$ -1b [Betaferon®] und Glatirameracetat [GLAT, Copaxone®]) und der sekundär chronisch progredienten/progredient schubförmigen MS (Betaferon®, Mitoxantron [Novantron®]) zugelassen worden. Die Anwendung von Mitoxantron bzw. (des nicht in der Indikation MS zugelassenen) Cyclophosphamid und die seit Jahren aktualisierten Empfehlungen der MS-Therapie-Konsensusgruppe (zuletzt: [12]) hat auch das Verständnis der (stufenweisen) MS-Behandlung um den Begriff der Therapieeskalation erweitert.

Einen weiteren Meilenstein für das MS-Therapiespektrum markiert im Juni 2006 die Zulassung des ersten monoklonalen Antikörpers, Natalizumab (NTZ, Tysabri®), zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger MS. Zwei große randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studien [13, 14] und nachfolgend publizierte Subgruppenanalysen [15, 16] haben gegenüber den bisherigen immunmodulierenden Therapien einen erheblich deutlicheren Behandlungseffekt von NTZ auf die Verminderung der klinischen (Schubrate,

Eingelangt am 18. August 2010; angenommen am 2. September 2010

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Berger, MSc, Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: thomas.berger@i-med.ac.at

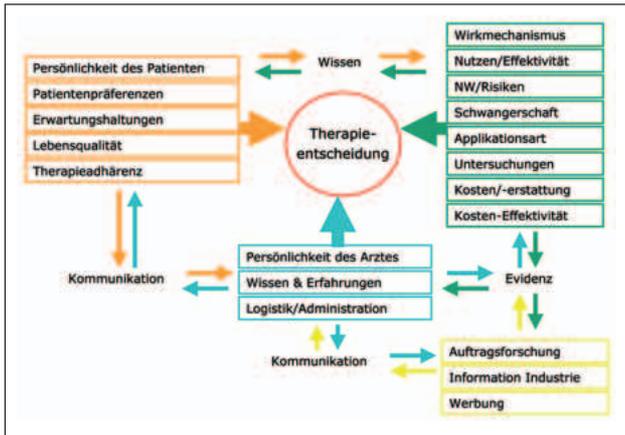


Abbildung 1: Einflussgrößen und Zusammenhänge der Entscheidungsfindung für eine Therapie. © T. Berger

Krankheitsprogression) und neuroradiologischen (u. a. kontrastmittelaufnehmende MRT-Läsionen) Krankheitsaktivität demonstriert.

Abgesehen von diesen erstmals so eindrucksvollen therapeutischen Effekten wurden MS-Patienten und behandelnde Ärzte durch das mit NTZ assoziierte Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) [17] plötzlich auch erstmals mit der dezidierten „Nutzen-Risiko-Abwägung“ bei einer Therapieentscheidung konfrontiert. Obwohl eigentlich kein Novum – die „Nutzen-Risiko-Abwägung“ steht ja ohnehin am Anfang jeglicher Therapie (so musste beispielsweise der Einsatz von Mitoxantron immer schon aufgrund des Risikos einer toxischen Kardiomyopathie bzw. akuter Leukämien sehr sorgfältig abgewogen werden) – gewinnt diese Anforderung an eine Therapieentscheidung zunehmend an Bedeutung – letztlich aus einer Summe unterschiedlichster Gründe (Abb. 1).

Eine „Nutzen-Risiko-Abwägung“ setzt primär das Wissen um den Nutzen voraus. Das erscheint trivial, ist aber in Anbetracht der Fülle zu lesender und (methodisch vergleichend) zu verstehender Publikationen, der (statistischen und nachfolgend extrahierten) Präsentation der Studienergebnisse und deren klinischer Relevanz eine komplexe Anforderung an täglich zu treffende Therapieentscheidungen in der Praxis. Ebenso verhält es sich mit den Nebenwirkungen/Risiken von Medikamenten: Publikationen zu Therapiestudien rapportieren die Häufigkeit von Nebenwirkungen (NW) unterschiedlich und zumeist nur in Fußnoten (z. B. Angaben zur Häufigkeit bei  $\geq 2\%$  oder  $\geq 5\%$  oder  $\geq 10\%$  der Studienpatienten). Außerdem sind möglicherweise Vergleiche von potenziell therapieassoziierten Risiken bei MS-Studienpatienten gegenüber der Prävalenz derselben Risiken in der Gesamtbevölkerung nicht zulässig, weil MS-Patienten vermutlich grundsätzlich ein beispielsweise niedrigeres Tumorrisiko haben dürften. Schließlich führt die prinzipiell absolut notwendige Transparenz im Berichtswesen von NW/Risiken in Studien und klinischem Alltag aber auch dazu, dass mitunter bei fehlender Evidenz zur Kausalität zwischen berichtetem Ereignis und respektiver Therapie, siehe das Beispiel NTZ und Auftreten von Melanom [18], mehr Verwirrung als Erkenntnisgewinn gestiftet wird. Hinzu kommt zusätzlich, dass

im Gegensatz zu den langjährigen klinischen Erfahrungen bisheriger immunmodulierender Therapien (INF- $\beta$ , GLAT) – inklusive deren sehr günstigen Langzeit-NW/Risiko-Profilen – jedes neue MS-Therapeutikum *a priori* (berechtigterweise) kritisch gesehen wird. Die „Skepsis“ gegenüber neuen Medikamenten begründet sich in all dem Obgenannten zur „Nutzen-Risiko-Abwägung“, in neuen Wirkmechanismen und Nebenwirkungen und im naturgemäß fehlenden Umgang mit solchen Medikamenten, vor allem in der (völlig unbekannt) sequenziellen (oder gar kombinierten) Anwendung. Komplizierend kommt dazu, dass nicht nur eine neue MS-Therapie in den nächsten Jahren zugelassen werden könnte, sondern dass eine Vielzahl solcher antizipiert wird: Cladribin [19], Fingolimod [20, 21], Teriflunomid [22], Fumarsäure [23], Laquinimod [24], Rituximab [25], Daclizumab [26], Alemtuzumab [27] etc.

Man müsste annehmen, dass die „Nutzen-Risiko-Abwägung“ zu einem Medikament idealerweise in allen relevanten sachlichen Aspekten ausschließlich evidenzbasiert und anhand objektiver „Decision-analysis“-Programme erfolgt – außer Acht lassend, dass sowohl Patienten als auch behandelnde Ärzte entsprechend ihren unterschiedlichen Persönlichkeiten unterschiedlichen Einflussgrößen (z. B. Vertrauen, Ängste, Risikobereitschaft, situative/kulturelle/religiöse/ökonomische Kontexte) bei Entscheidungsfindungsprozessen unterliegen und immer unterliegen werden.

Die „Nutzen-Risiko-Abwägung“ eines Medikaments ist daher letztendlich immer ein Konglomerat aus

- den über allem stehenden Dogmen der Heilung/Linderung/ Vorbeugung und des *primum non nocere*
- evidenzbasierter Sachlichkeit zu Nutzen und NW/Risiken
- Berücksichtigung der Individualität von Patient und Arzt (mit Selbstreflexion zu den Handlungsweisen aus [a] und [b])

## ■ Welche Überlegungen spielen bei Therapieentscheidungen eine Rolle?

Die nachfolgenden Überlegungen sind bewusst exemplarisch und damit unvollständig, weil sie einerseits im Detail bücherfüllend wären, andererseits weil auch viele Fakten und Zusammenhänge noch unklar oder unbekannt sind. Die nachfolgenden Überlegungen sind daher für die „Nutzen-Risiko-Abwägung“ im engeren Sinne als Denkanstöße und Diskussionsgrundlagen gedacht (Abb. 1).

### Nutzen/Effektivität von Therapien bei schubförmiger MS

Die randomisierten und kontrollierten Studien zu den INF- $\beta$ -Präparaten und GLAT haben letztendlich eine vergleichbare relative und absolute Effektivität („number needed to treat“ [NNT]) hinsichtlich der annualisierten Schubrate gegenüber Placebo gezeigt (Tab. 1, 2). NTZ hat hingegen einen neuen Maßstab zur Effektivität gesetzt. Es besteht natürlich (bei unterschiedlichen Interessensgruppen) ein wogender Diskurs über die Vergleichbarkeit dieser Studien, in erster Linie geht es natürlich um die Vergleichbarkeit der verwendeten Medikamente, aber auch um die prinzipielle Frage, ob bei Therapiestudien zur schubförmigen MS noch immer die (klinisch)

**Tabelle 1:** Relative Effektivität zugelassener immunmodulierender Therapien

	IFN-β-1a i.m.	IFN-β-1a s.c.	IFN-β-1b	GLAT	NTZ
Annualisierte Schubrate	-32 %	-32 %	-34 %	-29 %	-68 %

GLAT: Glatirameracetat; NTZ: Natalizumab; IFN-β: Interferon-β

**Tabelle 2:** Absolute Effektivität (NNT) zugelassener immunmodulierender Therapien

	IFN-β-1a i.m.	IFN-β-1a s.c.	IFN-β-1b	GLAT	NTZ
Annualisierte Schubrate	3	3	3	4	2

NNT: „number needed to treat“; GLAT: Glatirameracetat; NTZ: Natalizumab; IFN-β: Interferon-β

relevanten und somit richtigen Studienendpunkte definiert sind. Diese letzte Diskussion entspringt der konstanten Beobachtung des so genannten klinisch-radiologischen Paradoxons, welches die Diskrepanz und geringe Korrelation zwischen MRT (-Läsionstopographie/-Last/-Aktivität) und klinischer Symptomatik beschreibt. In diesem Zusammenhang zeigen klinische Studien stets deutliche Effekte im objektiven Surrogatmarker MRT bei jedoch oft nur klinisch mäßig relevanten Ergebnissen. Dies hat sicher mit der unterschiedlich zeitlichen Dynamik dieser Studienendpunkte zu tun, aber auch mit der Veränderung der untersuchten Studienpopulationen in den vergangenen 10 Jahren. Zweifellos sind Patienten, die an den zuletzt publizierten Phase-III-Studien teilnahmen, im Gegensatz zu früheren Studienteilnehmern jene, die sich in einer früheren Krankheitsphase befinden, eine geringere Krankheitsaktivität aufweisen und damit einen prinzipiell anderen (auch natürlichen) Krankheitsverlauf haben. Der Vergleich von Phase-III-Studien zeigt einerseits, dass die annualisierten Schubraten der Verumgruppen in den früheren Studien (bis 2001) zwischen 0,54 und 0,87 lagen, hingegen bei den rezenten Studien (seit 2001) deutlich geringer zwischen 0,09 und 0,35 [28]. Dies betraf auch jene Studien, die dieselben Therapien zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersuchten. Beispielsweise verringerte sich in 2 IFN-β-1b-Studien die annualisierte Schubrate von 0,84 [1] auf 0,35 [29], bei 2 Studien mit GLAT von 0,59 [5] auf 0,34 [29]. Dementsprechend verändert zeigt sich auch das Verhalten der Placebogruppen, in den rezenten Studien zu Cladribin [19] und Fingolimod [20] haben die Placebogruppen eine annualisierte Schubrate von 0,3–0,4, das bedeutet, dass diese unbehandelten (bzw. mit Placebo behandelten?) Patienten durchschnittlich nur alle 2,5–3 Jahre eine Krankheitsschub erleiden. In beiden genannten Studien hatten die Patienten in etwa eine Krankheitsdauer von 8–9 Jahren und nahezu 50 % dieser Patienten einen EDSS von lediglich 0–2,0. In diesem Zusammenhang ist vielleicht auch erklärbar, warum sich in diesen beiden Studien kein klinisch signifikanter Dosiseffekt für Cladribin [19] und Fingolimod [20] zeigte: Möglicherweise reflektiert dieses Phänomen bei über einen bestimmten Zeitraum wenig krankheitsaktiven Patienten einen therapeutischen Plateau-effekt.



**Abbildung 2:** Spezifische Risiken (mit zum Teil letalen Folgen) immunmodulierender/-suppressiver MS-Therapien. © T. Berger

**Nebenwirkungen und Risiken von Therapien bei schubförmiger MS**

Grundsätzlich sind natürlich die Therapien aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkmechanismen zu ihren spezifischen NW (und zum Teil Risiken) nicht direkt, sondern nur in der Spezifität bzw. Summe ihrer NW vergleichbar (Abb. 2).

Die NW zu den IFN-β-Präparaten und GLAT sind durch die jeweiligen Observationsstudien zur Langzeitanwendung [30–32], durch Patientenregister [33] und durch die langjährigen klinischen Erfahrungen bestens dokumentiert. Im Grunde zeigen die Langzeitstudien keine Änderung des bekannten günstigen NW-Profiles aus den Zulassungsstudien [1–5]. Ein spezifisches Risiko des IFN-β stellt das Auftreten neutralisierender Antikörper (NAB) gegen IFN-β dar, weil dieses die biologische Wirksamkeit einer IFN-β-Therapie und somit den therapeutischen Nutzen hinsichtlich Verminderung der Schubfrequenz bzw. Krankheitsprogression blockiert. NAB treten in der Regel 7–12 Monate nach Therapiebeginn auf, die Häufigkeit von permanenten hochtitrigen NAB variiert je nach IFN-β-Präparat zwischen 4 % (IFN-β-1a i.m.) und 20 % (IFN-β-1b) [34]. Wenn Patienten persistierende (d. h. bei 2 zumindest 3–6 Monate voneinander getrennten Nachweisen) NAB haben, dann soll aufgrund der Ineffektivität der IFN-β-Therapie, verbunden mit dem Risiko weiterer Schübe bzw. einer Krankheitsprogression, die IFN-β-Therapie beendet und eine andere Therapiealternative gewählt werden [35].

NTZ hat im klinischen Alltag ein sehr günstiges NW-Profil. Die biologische Natur des monoklonalen Antikörpers kann allergische Reaktionen in einem geringen Prozentsatz von 1 % und persistierende NAB mit einer Häufigkeit von 6 % bedingen [13, 14]. NTZ hat ein spezifisches Risiko für das Auftreten einer JC-Virus-verursachten PML im Ausmaß von 1 PML-Fall auf 1000 NTZ-behandelte Patienten innerhalb eines Therapiezeitraums von 18 Monaten [17]. Bislang sind bei weltweit ca. 70.000 NTZ-behandelten Patienten (Stand März 2010) 58 PML-Fälle (davon 12 Patienten [= 21 %] verstorben) aufgetreten (Stand Juli 2010) [36].

Bei Mitoxantron, welches bei Patienten mit sekundär chronisch progredientem, aber auch progredient schubförmigem Verlauf eingesetzt wird, ist es seit der Zulassung 2003 zu einer Revision des ursprünglichen Risikoprofils gekommen: Rezente Studien haben aufgezeigt, dass das Risiko für Kardiotoxizität und sekundäre Leukämien (mit einer Mortalität von 23–33 %) in den vergangenen Jahren deutlich um das 5- bzw. 8-Fache zugenommen hat [37, 38]. Das Risiko einer durch Mitoxantron als Monotherapie induzierten akuten Leukämie betrifft derzeit zumindest 1 von 123 behandelten Patienten [39].

Die potenziell neuen oralen bzw. parenteralen immunmodulierenden/-suppressiven Therapien konfrontieren Patienten und behandelnde Ärzte mit einem „neuen“ NW-Spektrum: Auftreten/Reaktivierung opportunistischer, viraler/ bakterieller und latenter Infektionen, Neoplasien und so genannte „Rekonstitutions-Autoimmunität“ (Tab. 3). Cladribin und Fingolimod sind jene oralen Therapien, die sich bereits im Zulassungsprozess der EMA befinden. Cladribin bewirkt eine nach seinem immunsuppressiven Wirkmechanismus zu erwartende Dosis- und Behandlungszyklus-abhängige Reduktion der Lymphozyten um 46–65 % bzw. am Studienende nach 96 Wochen um noch 50 % [19]. Cladribin hat somit einen über zumindest jeweils 12 Monate anhaltenden lymphopenischen Effekt, der offenbar durch die zweite Behandlungsphase akkumuliert bzw. eine zunehmend verzögerte Regenerationsphase von Lymphozyten bedingt. Die CLARITY-Studie [19] listet als infektiöse NW nur unter Cladribin aufgetretene 21 Herpes-zoster-Infektionen bei 20 Patienten und eine vermutlich durch Cladribin reaktivierte, letztlich letale Tuberkulose. Unter bzw. (2–19 Monate) nach Cladribin-Behandlung wurden 5 benigne (Uterusleiomyom) und 5 maligne Neoplasien (Melanom, metastasierendes Pankreaskarzinom, Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom *in situ*, Chorionkarzinom) dokumentiert.

Die FREEDOM- [20] und TRANSFORM- [21] Studien zeigen nach 1 Monat eine durch Fingolimod zu erwartende Reduktion peripherer Lymphozyten um deutliche 73–77 %. Inwieweit die insgesamt breite Wirkung von Fingolimod auf Immunzellen die Immunkompetenz von Patienten im Hinblick auf Infektionen mindert [40], ist derzeit noch ungeklärt. Jedenfalls ist es unter Fingolimod 1,25 mg zu 2 Todesfällen bei disseminierter Varizella-zoster-Infektion und Herpes-enzephalitis gekommen [21]. Dosisabhängig kam es bei bis zu 3 % der Patienten zu einer Bradykardie innerhalb der ersten Stunde nach Fingolimod-Einnahme, bei einigen Patienten auch zu AV-Blöcken 1° und 2°. Ebenfalls dosisabhängig zeigten 200 (12 %) Patienten 3-fach über dem oberen Normwert erhöhte Transaminasen. Bei 1703 Fingolimod-behandelten Patienten wurden 13 Makulaödeme und 20 Neoplasien (Basalzellkarzinom, Mammakarzinom, Melanom) diagnostiziert. Sowohl für Cladribin als auch Fingolimod ist noch zu klären, inwieweit kausale Zusammenhänge mit dem Auftreten von Neoplasien bestehen.

Eine wesentliche NW von Alemtuzumab [27] ist das Auftreten von Erkrankungen, die auf eine „Rekonstitutions-Autoimmunität“ zurückzuführen sind: Bei insgesamt 23 % der behandelten Patienten kam es zu einer Schilddrüsenerkrankung, davon bei 9 zu einer Autoimmunthyreoiditis. Sechs Alemtuzumab-behandelte Patienten erkrankten an einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP), von diesen ist ein Patient infolge einer intrazerebralen Blutung verstorben. Infektionen traten unter Alemtuzumab dosisabhängig häufiger gegenüber IFN- $\beta$ -behandelten Patienten auf, erwähnenswert sind 2 Fälle von Listeriose. In den Alemtuzumab-Behandlungsgruppen wurden 3 Neoplasien detektiert (Burkitt-Lymphom ohne EBV-Assoziation, Mammakarzinom, Zervixkarzinom *in situ*).

**Tabelle 3:** Nebenwirkungen neuer bzw. potenziell neuer MS-Therapien

Natalizumab	(Re-) Aktivierung latenter JC-Virusinfektion (PML)
Rituximab	(Re-) Aktivierung latenter JC-Virusinfektion (PML) Reaktivierung latenter Enteroviren (Enzephalitis)
Alemtuzumab	„Rekonstitutions-Autoimmunität“ (ITP, Thyroiditis) Reaktivierung latenter Virusinfektionen (Masern, CMV) Opportunistische Infektionen (Toxoplasmose) Bakterielle (Listerien) und Pilzinfektionen Neoplasien?
Daclizumab	Reaktivierung latenter Virusinfektionen (CMV) Bakterielle und Pilzinfektionen (Hirnabszess)?
Fingolimod	Lymphopenie Reaktivierung latenter Virusinfektionen (VZV, HSV) Kardiologische Nebenwirkungen (Bradykardie, eventuell atrioventrikulärer Block) Makulaödem Neoplasien Erhöhung der Transaminasen
Cladribin	Lymphopenie Reaktivierung latenter Virusinfektionen (HSV) Reaktivierung latenter Tuberkulose Neoplasien
Laquinimod	Reaktivierung latenter Virusinfektionen
Teriflunomid	Teratogenität?
Fumarsäure	Lympho- und Leukopenie

JC-Virus: Humanes Polyomavirus 2; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie; ITP: idiopathische thrombozytopenische Purpura; CMV: Cytomegalie-Virus; VZV: Varizella-zoster-Virus; HSV: Herpes-simplex-Virus

### Patientenperspektive des Nutzens bzw. Risikos einer MS-Therapie

Die ärztliche Sorge um NW/Risiken einer bestimmten Therapie und die resultierende „Nutzen-Risiko-Abwägung“ sind nicht immer kongruent der Sichtweise eines betroffenen Patienten. Ausgehend von der bemerkenswerten und erfreulichen Tatsache, dass Patienten genau wissen, dass die Verzögerung der Krankheitsprogression das entscheidende therapeutische Ziel darstellt [41], würden nach einer Umfrage 55 % der Patienten für eine effektive Therapie ein selbst fatales Risiko im Ausmaß von 1:1000 akzeptieren, immerhin noch 18 % der Patienten ein entsprechendes Risiko von 1:100 [42]. Eine recente Publikation hat die Bereitschaft von Patienten gezeigt, selbst ein deutliches jährliches Risiko einer schwerwiegenden NW (inklusive PML und Tod) für einen deutlichen Therapieeffekt (Reduktion der Krankheitsschübe in den nächsten 5 Jahren von 4 auf 1, Verzögerung der Krankheitsprogression um 3 Jahre) zu akzeptieren [41]. Diesbezügliche Entscheidungen wohlinformierter und daher auch mündiger Patienten fordern ein höchst sorgfältiges, verantwortungsbewusstes und reflektierendes ärztliches Handeln in der „Nutzen-Risiko-Abwägung“ einer Therapie, umso mehr, wenn es tatsächlich um eine höhere therapeutische Effektivität zulasten tatsächlich schwerwiegender NW und Risiken geht (Abb. 3).

### ■ Interessenkonflikt

TB hat in den vergangenen Jahren Honorare für Vortrags- und Beratungstätigkeiten sowie Reise- und Kongressunterstützungen von Allergan, AOP Pharma, Astra, Bayer Schering, Baxter, Biogen Idec, Biotest, CSL Behring, Ebewe,

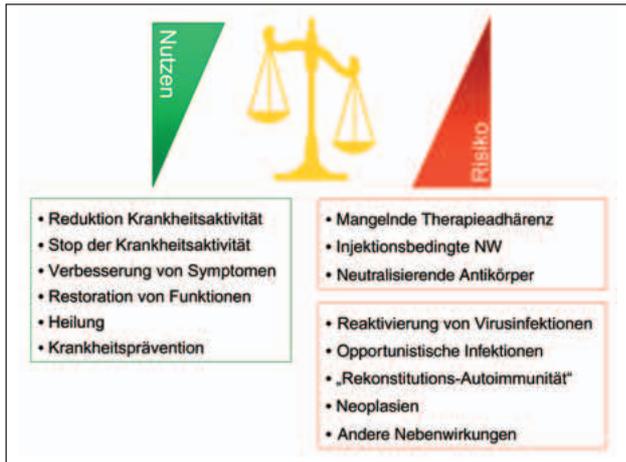


Abbildung 3: Nutzen-Risiko-Abwägung. © T. Berger

KED Pharmaceuticals, Merck Serono, Novartis, Octapharma, Sanofi Aventis und Teva erhalten. Seine Arbeitsgruppe wurde von den meisten genannten Unternehmen in den vergangenen Jahren mit „unrestricted research grants“ unterstützt und hat an klinischen Prüfungen von Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis, Octapharma, Sanofi Aventis und Teva teilgenommen.

### ■ Relevanz für die Praxis

- Innerhalb der vergangenen 15 Jahre wurden 5 immunmodulierende und ein immunsuppressives Medikament zur Behandlung des klinisch isolierten Syndroms bzw. der schubförmigen MS (Interferon-β [IFN-β-] 1a i.m. [Avonex®], IFN-β-1a s.c. [Rebif®], IFN-β-1b [Betaferon®], Glatirameracetat [Copaxone®], Natalizumab [Tysabri®] und der sekundär chronisch progredient/progredient schubförmigen MS (Betaferon®, Mitoxantron [Novantron®]) zugelassen.
- Neue Medikamente sind gegenwärtig zur Zulassung bei MS eingereicht (Cladribin, Fingolimod) bzw. stehen aufgrund ihrer (erwarteten) Phase-III-Studienergebnisse als weitere MS-krankheitsmodifizierende Therapien *ante portas* (Alemtuzumab, Daclizumab, Fumarsäure, Laquinimod, Rituximab, Teriflunomid, etc.).
- Spezifische immunmodulierende bzw. -suppressive Wirkmechanismen der neuen MS-Therapeutika erfordern zunehmende Auseinandersetzungen mit deren therapeutischen Effekten gegenüber deren spezifischen Nebenwirkungen und Risiken.
- Bei sich erweiterndem Therapiespektrum werden Nutzen-Risiko-Evaluationen von krankheitsmodifizierenden Therapien für individuelle Therapieentscheidungen in der täglichen klinischen Praxis zunehmend bedeutsam.

### Literatur:

1. 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: 655–61.

2. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277–85.

3. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS,

Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3<sup>rd</sup>, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285–94. Erratum in: *Ann Neurol* 1996; 40: 480.

4. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498–504.

5. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. 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. *Neurology* 1995; 45: 1268–76.

6. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T, Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–25.

7. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352: 1491–7.

8. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.

9. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeltrayters P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576–82.

10. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radü EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT Study Group. 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* 2007; 370: 389–97.

11. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Mola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M; PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–11.

12. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255: 1449–63.

13. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.

14. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F,

Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–23.

15. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Giovannoni G, Phillips JT, Lublin FD, Pace A, Kim R, Hyde R. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254–60.

16. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, Havrdova E, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analysis of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256: 405–15.

17. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438–46.

18. Mullen JT, Vartanian TK, Atkins MB. Melanoma complicating treatment with natalizumab for multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2008; 358: 647–8.

19. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416–26.

20. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2010; 362: 387–401.

21. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2010; 362: 402–15.

22. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GP, Confavreux C, Paty DW, Stewart JA, Scheyer R; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group; University of British Columbia MS/MRI Research Group. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66: 894–900.

23. Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, Polman CH, Schmierer K, Yousry TA, Yang M, Eraksoy M, Meluzinova E, Rektor I, Dawson KT, Sandrock AW, O'Neill GN; BG-12 Phase IIb Study Investigators. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 372: 1463–72.

24. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, Abramsky O, Arbizu T, Boiko A, Gold R, Havrdova E, Komoly S, Selmaj K, Sharrack B, Filippi M; LAQ/5062 Study Group. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 371: 2085–92.

25. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith

- CH; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676–88.
26. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J, O'Neill G, Neyer L, Sheridan J, Wang C, Fong A, Rose JW; CHOICE investigators. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol* 2010; 9: 381–90.
27. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–801.
28. Goodin DS. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71 (Suppl): S8–S13.
29. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T; BEYOND Study Group, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Cook S, Goodin D, Harung HP, Kappos L, Jeffery D, Comi G. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889–97. Erratum in: *Lancet Neurol* 2009; 8: 981.
30. Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Goodin DS, Wolf C, Beckmann K, Konieczny A; Investigators of the 16-Year Long-Term Follow-Up Study. Long-term follow-up of the original interferon- $\beta$ 1b trial in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study. *Clin Ther* 2009; 31: 1724–36.
31. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Erilina JP, Forrestal F, Jongen P, Pollard J, Sandberg-Wollheim M, Sindic C, Stubinski B, Uitdehaag B, Li D. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67: 944–53.
32. Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, Luzzio C, Myers L, Panitch H, Preiningerova J, Pruitt A, Rose J, Rus H, Wolinsky J. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 2010; 16: 342–50.
33. Río J, Tintoré M, Nos C, Téllez N, Galán I, Montalban X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol* 2005; 252: 795–800.
34. Gneiss C, Tripp P, Reichertseder F, Egg R, Ehling R, Lutterotti A, Khalil M, Kuenz B, Mayringer I, Reindl M, Berger T, Deisenhammer F. Differing immunogenic potentials of interferon beta preparations in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006; 12: 731–7.
35. Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, Polman C, Pozzilli C, Ross C; EFNS Task Force on Anti-IFN-beta Antibodies in Multiple Sclerosis. 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: 817–27.
36. Information von Biogen Idec GmbH Österreich vom 16.7.2010.
37. Ellis R, Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? *Mult Scler* 2009; 15: 505–8.
38. Capobianco M, Malucchi S, Ulisciani S, Fava C, Cambrin GR, Avonto L, Saglio G, Bertolotto A. Acute myeloid leukemia induced by mitoxantrone treatment for aggressive multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2008; 29: 185–7.
39. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 1463–70.
40. Garber K. Infections cast cloud over Novartis' MS therapy. *Nature Biotech* 2008; 26: 844–5.
41. Johnson FR, Van Houtven G, Ozdemir S, Hass S, White J, Francis G, Miller DW, Phillips JT. Multiple sclerosis patients' benefit-risk preferences: serious adverse event risks versus treatment efficacy. *J Neurol* 2009; 256: 554–62.
42. Calfee JE. A representative survey of MS patients on attitudes toward the benefits and risks of drug therapy. AEL-Brookings Joint Center for Regulatory Studies. Related Publication, 2006.

### Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Berger

1991 Promotion an der Universität Wien. Univ.-Assistent an der Abt. für Experimentelle Neuroimmunologie und Neuropathologie und der Klinischen Abt. für Neurologische Rehabilitation, Univ.-Klinik für Neurologie Wien. Seit 1995 an der Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck. 1998 Facharzt für Neurologie und Psychiatrie; 2003 Habilitation für das Fach Neurologie; 2005 Masterstudium der Gesundheitswissenschaften. Leiter der „AG Neuroimmunologie und Multiple Sklerose“ an der Univ.-Klinik für Neurologie Innsbruck. Klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt: Neuroimmunologische Erkrankungen des Nervensystems.



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)