Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Therapie der Multiplen Sklerose:

Wer? Was? Wann? Wie lange?

Vass K, Schmied M

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2001; 2 (4), 7-15

Homepage:

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031117M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

e-Abo kostenlos

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

THERAPIE DER MULTIPLEN SKLEROSE: WER? WAS? WANN? WIE LANGE?

K. Vass, M. Schmied
Universitätsklinik für Neurologie, Wien

Therapy of multiple sclerosis: Who? How? When? For how long?

Summary

The introduction of modern immunmodulating therapies opened new possibilities for the treatment of multiple sclerosis. For the first time it was possible to reduce the number of relapses and to slow down the progression of disability significantly at least in some patients. Primarily patients with not so good prognostic indicators should start with immunmodulating therapies early in the course of their disease. Yet, since there are only minor differences regarding clinical effects and side effects the choice of the best-suited drug is not easy and the patient's particular situation must be considered in the process of decision making.

Keywords: *multiple sclerosis, therapy, interferon, glatiramer-acetate, immunmodulation, prognosis*

ZUSAMMENFASSUNG

Die Einführung moderner immunmodulierender Therapien hat neue Perspektiven in der Behandlung der Multiplen Sklerose eröffnet. Erstmals kann zumindest bei einem Teil der betroffenen Patienten die Zahl der Schübe verringert und auch die Progredienz der Behinderung signifikant verlangsamt werden. Vor allem bei Patienten mit schlechterer prognostischer Ausgangslage sollte früh mit einer immunmodulierenden Therapie begonnen werden. Bei wenig Unterschieden im Wirkprofil und ähnlichen Nebenwirkungen ist allerdings die Wahl des Präparats nicht einfach, und es sollte auch die konkrete Lebenssituation des Betroffenen in der Entscheidung berücksichtigt werden. *J Neurol Neurochir Psychiatr 2001; 2 (4): 7–15.*

EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose ist eine chronische, häufig zunächst schubförmig verlaufende entzündliche Autoimmunerkrankung des Nervensystems [1]. Sie beginnt meist im jugendlichen Erwachsenenalter und verläuft über viele Jahrzehnte [2, 3]. Obwohl die Lebenserwartung kaum beeinträchtigt ist, kann es über die Jahre zu ausgeprägten Behinderungen mit allen Folgen für den Patienten, seine unmittelbare Umgebung, aber auch für die Gesellschaft kommen [2–6].

Die Erkrankung ist nicht heilbar. In den letzten Jahren wurden aber erstmals therapeutische Konzepte entwickelt, die den klinischen Verlauf der Multiplen Sklerose klar positiv beeinflussen können (Tab. 1). Das bessere Verständnis der immunologischen und pathophysiologischen Abläufe in der Entstehung und beim Fortschreiten der Multiplen Sklerose hat dabei eine wichtige Rolle gespielt [1]. Moderne Therapien regeln nicht die Funktion des gesamten Immunsystems herunter, sondern greifen durch gezielte Suppression aktiver entzündlicher Autoimmunmechanismen spezifisch und differenziert in immunologische Netzwerke ein. Das Ziel immunmodulierender Therapien ist es, den aktiven Einstrom von Entzündungszellen durch die Blut-Hirn-Schranke zu verhindern und potentiell autoreaktive Zellen in Richtung entzündungshemmender Aktivität zu beeinflussen. Von drei Substanzklassen, die in großen doppeltblinden, placebokontrollierten Studien untersucht wurden, wird dieser Wirkungsmechanismus postuliert (Tab. 1): Von Klasse-II-Interferonen, von gepooltem Immunglobulin und von Glatiramerazetat, einem Polypeptidgemisch, das ähnliche biophysikalische Eigenschaften zeigt wie eine

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten placebokontrollierten Studien mit immunmodulierenden Substanzen

Substanz	Handelsname	Applikationsmodus	Menge	Studiendauer	Studie	Literatur
Interferon-beta 1a	Rebif®	22 µg s.c. 1x/Woche	6 MIU	3 Jahre	ETOMS	[7]
Interferon-beta 1a	Avonex®	30 µg i.m. 1x/Woche	6 MIU	2 Jahre	MSCRG	[8]
Interferon-beta 1a	Rebif®	22 µg s.c. 1x/Woche 44 µg s.c. 1x/Woche	6 MIU 12 MIU	1 Jahr	OWIMS	[9]
Interferon-beta 1a	Rebif®	22 µg s.c. 3x/Woche 44 µg s.c. 3x/Woche	18 MIU 36 MIU	4 Jahre	PRISMS	[10]
Interferon-beta 1b	Betaferon®	1,6 MIU jeden 2. Tag 8,0 MIU jeden 2. Tag	6 MIU 28 MIU	5 Jahre	–	[11]
Glatiramer-azetat	Copaxone®	20 mg s.c. jeden Tag	–	3 Jahre	–	[12]
i.v. Immunglobulin	–	0,2 g/kg 1x/Monat	–	2 Jahre	–	[13]

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.
Homepage Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie: http://www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

vermutete Hauptzielstruktur der Autoimmunreaktion der Multiplen Sklerose, das basische Myelinprotein.

Trotz Empfehlungen von Konsensuskonferenzen [14–16] ist die Entscheidung zwischen diesen gesicherten Therapien für den behandelnden Arzt nicht einfach. Es ist ja selbst mit den modernen immunmodulierenden Therapien eine Heilung der Multiplen Sklerose nicht möglich, und es können Nebenwirkungen, die auch gelegentlich die Lebensqualität beeinträchtigen, auftreten. Zudem handelt es sich um kostspielige Verfahren, die auch gesundheitsökonomische Folgewirkungen haben [17–21].

Therapie der Multiplen Sklerose – Wer?

In der Therapieentscheidung spielt die Langzeitprognose der Multiplen Sklerose eine zentrale Rolle (Tab. 2). Diese kann derzeit nur aus klinischen und epidemiologischen Daten gestellt werden. Prognostisch gut verwertbare Surrogatmarker sind leider nicht etabliert. Verläßliche Prognosen über den spontanen Langzeitverlauf der Erkrankung lassen sich erst nach mehrjähriger (bis zu 10 Jahren!) Beobachtung des Patienten stellen [3]. Es besteht also für den einzelnen Betroffenen lange Zeit Unsicherheit über den weiteren Verlauf der Erkrankung. Wichtige prognostische Faktoren sind Geschlecht, Alter zu Beginn der Erkrankung, der zeitliche Abstand zwischen erstem und zweitem Schub, Schweregrad des ersten Schubs (insbesondere inwieweit eine multilokuläre Symptomatik besteht oder nicht), Residualdefizit und die sich entwickelnde Verlaufsform [2]. An Surrogatmarkern steht derzeit nur die Kernspintomographie zur Verfügung [22–24]. Vor allem zu Beginn der Erkrankung korreliert die histopathologisch nachweisbare Entzündungsaktivität mit der Läsionsaktivität in der Kernspintomographie [27]. Ob die Progredienz kernspintomographischer Veränderungen aber tatsächlich als klinisch relevanter Prädiktor für den Verlauf herangezogen werden kann, wird kontroversiell diskutiert [28]. Vor allem eine große, technisch bedingte Variabilität von Folgeuntersuchungen macht die Erstellung von Prognosen schwierig. Trotzdem zeigte sich, daß Patienten mit wiederholtem Kontrastmittelenhancement eine deutlich schlechtere Prognose für den weiteren Verlauf haben als solche, die keine Kontrastmittelspeicherung zeigen [24]. Dieser Umstand wurde bereits in Therapiestudien zur Selektion von Patienten mit besonders aktiver Erkrankung angewendet [29].

Tabelle 2: Prognostische Faktoren für den Langzeitverlauf der Multiplen Sklerose

	Bessere Prognose	Schlechtere Prognose	Literatur
Klinische und demographische Faktoren	Weiblich	Männlich	Als Übersicht [2]
	Jung	Alt	
	Beginn schubförmig, sensibel, Retrobulbärneuritis	Polysymptomatisch, motorische Symptome	
	Vollständige Remission	Unvollständige Remission	
	Wenige Schübe zu Beginn	Viele Schübe zu Beginn	
	Lange Zeitspanne bis zu DSS 3	Kurze Zeitspanne bis zu DSS 3	
Surrogatmarker	Keine oder wenige T2-Läsionen im initialen MRT	Zahlreiche T2-Läsionen im initialen MRT	[22]
	Keine KM-Speicherung im initialen MRT	KM-Speicherung im initialen MRT	[23]
	Keine Zunahme von T2-Läsionen im Folge-MRT	Zunahme von T2-Läsionen im Folge-MRT	[24]
	Keine KM-Speicherung bei Folge-MRT	KM-Speicherung bei Folge-MRT	[24]
	Oligoklonale Banden negativ	Oligoklonale Banden positiv	[25] [26]

Prognostische Faktoren wurden in den meisten Studien nicht zur Stratifizierung des untersuchten Patientenkollektivs herangezogen. Es sind auch nur wenige Analysen von Subgruppen bekannt. In allen Studien wird als klinisches Aktivitätszeichen etwa 1 Schub pro Jahr verlangt. Kernspintomographische Aktivitätszeichen zu Beginn der Studien wurden durchwegs nicht vorrausgesetzt. Derzeit liegen Studien für Patienten mit schubförmigem und solche mit sekundär progredientem Verlauf vor (Tab. 1). Eindeutige Ergebnisse für Patienten mit primär progredientem Verlauf sind bislang nicht publiziert.

Epidemiologische Querschnittsuntersuchungen zeigen, daß etwa 60 % bis 80 % aller Multiple Sklerose-Patienten entweder schubförmige oder sekundär progrediente Verlaufsformen haben [30–32] und damit zumindest theoretisch für eine immunmodulierende Intervalltherapie (Tab. 1) in Frage kämen. Nicht alle Patienten haben aber auch auf lange Sicht Behinderungen zu befürchten. Obwohl der Begriff der „benignen Multiplen Sklerose“ kontrovers diskutiert wird, ist bei 5 % bis 40 % der Patienten ein gutartiger Verlauf mit wenigen Schüben und mit nur geringer Behinderung auch nach langer Beobachtungszeit zu erwarten [33–36]. Deshalb und da zusätzlich aufgrund von Nebenwirkungen (Tab. 3) manche Patienten nicht behandelt werden können, kann man davon ausgehen, daß wahrscheinlich weniger als jeder zweite MS-Patient tatsächlich für eine immunmodulatorische Therapie in Frage kommt. Diese Zahlen bestätigt unter ande-

rem eine Patientenbefragung aus Kalifornien, die zeigte, daß 74 % aller erfaßten Patienten mit immunmodulierenden Intervalltherapien behandelt werden könnten, tatsächlich aber nur 45 % der Patienten eine Therapie erhalten [37]. Eine Entscheidung für oder gegen eine immunmodulatorische Dauertherapie ist natürlich individuell abzuwägen und kann nur nach genauer Aufklärung gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden.

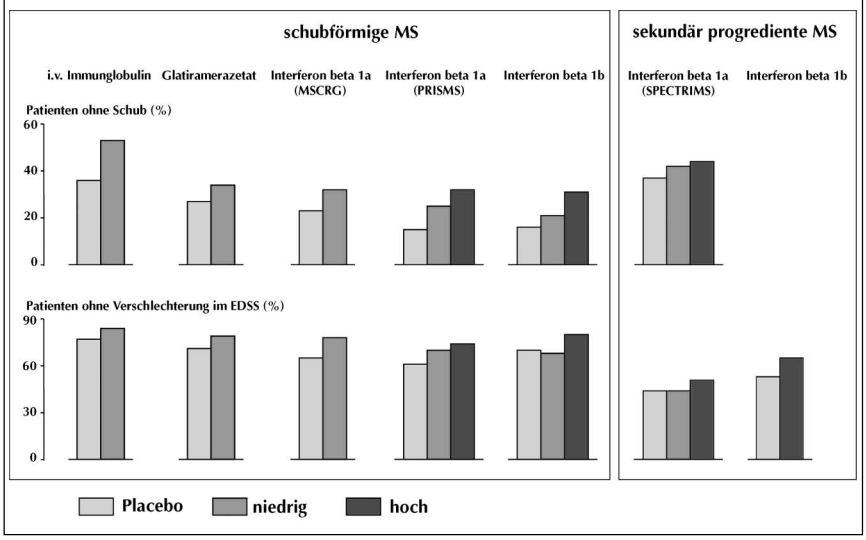
Therapie der Multiplen Sklerose – Was?

Derzeit stehen uns als etablierte, durch placebokontrollierte Studien abgesicherte immunmodulatorische Therapien beta-Interferone, Glatiramerazetat und Immunglobuline zur Verfügung (Tab. 1). Bei malignen, rasch progredienten Verläufen werden immunsuppressiv wirkende Substanzen eingesetzt [15]. Auf Grund mehrerer positiver Studien wird dabei Mitoxantron gegenüber Cyclophosphamid der Vorzug gegeben [38, 39]. Für andere Substanzen und Therapieverfahren wie Azathioprin, Methotrexat und auch Plasmapherese ist die Datenlage derzeit nicht eindeutig [40–42].

Tabelle 3: Wichtige Nebenwirkungen immunmodulatorischer Therapien

Substanz	Wichtigste Nebenwirkungen
Interferone	Grippeähnliche Symptome (Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Asthenie, Kopfschmerz, Übelkeit) Reaktionen an der Injektionsstelle vor allem bei s.c. Injektion Veränderungen im weißen Blutbild Erhöhung von Leber- und Nierenfunktionsparameter
Glatiramerazetat	Reaktionen an der Injektionsstelle, Lymphadenopathie, selten kurzzeitiger Flush
Immunglobuline	Unmittelbar nach der Infusion Kopfschmerz, Muskelschmerz, Fieber, Juckreiz, Übelkeit

Abbildung 1: Immunmodulierende Therapien in der Multiplen Sklerose: klinische Studienergebnisse. Ein Vergleich der publizierten Studienergebnisse zeigt, daß nach einer Beobachtungszeit von 2 Jahren sowohl der Anteil der Patienten ohne Schub (obere Reihe) als auch der Anteil der Patienten ohne Zunahme der Behinderung (gemessen am EDSS-Score, untere Reihe) für alle untersuchten Substanzen vergleichbar ist. Die Daten sind den jeweiligen Originalarbeiten entnommen (siehe Tabelle 1).



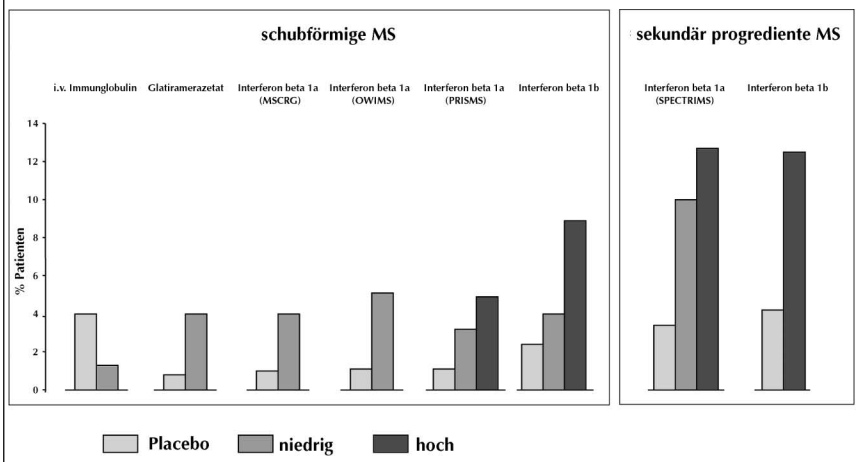
Das Wirkungsspektrum der immunmodulatorischen Therapien zeigt relativ wenig Unterschiede (Abb. 1). Es müssen also auch andere Kriterien wie etwa Nebenwirkungen (Tab. 3, Abb. 2) und Benutzerfreundlichkeit zur Therapieentscheidung herangezogen werden (Tab. 4). Derzeit ist nur ein Präparat als Einmalspritze verfügbar. Der Injektionsort wird unterschiedlich beurteilt. Subkutane Selbstinjektionen werden zumeist als eher dem Patienten zumutbar angesehen, als intramuskuläre. Ein wesentlicher Punkt ist die Frequenz der Injektionen. Da bei manchen Patienten die unmittelbaren Nebenwirkungen der Interferone auch über längere Zeiträume zu kurzfristigen Funktionseinschränkungen führen können, kann die Verordnung einer lediglich einmal pro Woche zu applizierenden Substanz von Bedeutung sein. Auch ist die notwendige Lagerung der Präparate zu bedenken. Meist ist eine Aufbewahrung im Kühlschrank nötig, was auf Reisen zu einem organisatorischen Problem werden kann. Letztlich sind auch die Kosten zu bedenken, die allerdings bei allen derzeit erhältlichen Substanzen in etwa vergleichbar sind.

Therapie der Multiplen Sklerose – Wann?

Die genauen Ursachen der durch die Multiple Sklerose entstehenden neurologischen Dauerschäden sind nicht klar. Neuropathologisch lassen sich neben entzündlichen Veränderungen

sowohl Zerstörungen der Markscheiden als auch Schädigungen der Axone nachweisen [43–46]. Entzündung und in beschränktem Ausmaß auch Entmarkung können reversibel sein [43]. Im Gegensatz dazu sind Schädigungen der Axone wahrscheinlich endgültig. Man geht heute davon aus, daß vor allem das Ausmaß der axonalen Pathologie für das bleibende Defizit im Rahmen der Multiplen Sklerose verantwortlich ist. Kernspintomographische Befunde, die mit axonalen Schädigungen erklärt werden können, korrelieren mit dem klinischen Defizit [47–54]. Allerdings ist über die Zusammenhänge zwischen entzündlichen Läsionen, Entmarkung und axonaler Pathologie noch wenig bekannt.

Abbildung 2: Immunmodulierende Therapien in der Multiplen Sklerose: Dropout-Raten der Studien. Die Dropout-Raten der Studien (siehe Tabelle 1) zeigen vor allem bei den Interferonen eine Abhängigkeit von der verwendeten Dosis und vom Verlaufstyp der Multiplen Sklerose. Die Zahlen spiegeln auch das Ausmaß der subjektiv empfundenen Nebenwirkungen der einzelnen immunmodulierenden Therapien in der klinischen Praxis wider. Die Daten sind den jeweiligen Originalarbeiten entnommen (siehe Tabelle 1).



Beobachtungen, daß axonale Schädigungen schon sehr früh im Verlauf der Multiplen Sklerose nachweisbar sein können [55, 56], haben dazu geführt, einen frühen Beginn von immunmodulatorischen Therapien zu propagieren. Bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die mit Interferon beta 1a behandelt wurden, war die Zunahme der Hirnatrophie verglichen mit der Placebogruppe etwas geringer [57]. Auch der Ausbruch einer definitiven Multiplen Sklerose (das heißt das Auftreten eines zweiten klinischen Schubes) kann verzögert werden, wenn unmittelbar nach dem ersten Ereignis mit einer Behandlung begonnen wird. Dies konnte in zwei unterschiedlich angelegten Studien mit Interferon beta 1a gezeigt werden [7, 58]. Daten, die belegen, daß durch Hinauszögern des Ausbruchs der Multiplen Sklerose auch im weiteren Verlauf das bleibende Defizit minimiert werden kann, stehen aber derzeit leider noch aus.

Tabelle 4: Immunmodulierende Therapien der Multilen Sklerose – Applikation und Lagerung

Substanz	Handelsname	Spritze	Applikation	Applikationsfrequenz	Lagerung
Interferon-beta 1a	Avonex®	Trockenstech-ampullle + Lösungsmittel-spritze	i. m.	1x/Woche	Raum-temperatur
Interferon-beta 1a	Rebif®	Einmalspritze	s. c.	3x/Woche	Kühlschrank (2–8 °C)
Interferon-beta 1b	Betaferon®	Trockenstech-ampullle + Lösungsmittel-spritze	s. c.	Jeden 2. Tag	Kühlschrank (2–8 °C)
Glatiramer-azetat	Copaxone®	Trockenstech-ampullle + Lösungsmittel-spritze	s. c.	Täglich	Kühlschrank (2–8 °C)
i.v. Immunglobulin	–	Trockenstech-ampulle	i. v.	1x/Monat	–

Die sehr frühe Behandlung von Patienten mit definitiver Multipler Sklerose und vor allem von Patienten mit Verdacht auf Multiple Sklerose muß derzeit noch vorsichtig beurteilt werden. In dieser Phase der Erkrankung ist die Wahrscheinlichkeit, auch Patienten mit sehr guter Prognose, die nach Rückgang der akuten Symptomatik häufig völlig beschwerdefrei sind und sich subjektiv gesund fühlen, unnötig zu behandeln und Nebenwirkungen auszusetzen, sehr groß [59–62]. Dazu kommt, daß viele Patienten Zeit benötigen, bis sie akzeptieren können, an einer chronischen Erkrankung zu leiden, und noch gar nicht zu einer Dauertherapie mit Selbstinjektion bereit sind [63, 64]. Derzeit glauben wir, daß es besser ist, nicht sofort nach

einer klinischen Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose zu behandeln, sondern den Patienten engmaschig zu kontrollieren. Beim Wiederauftreten von Symptomen sollte dem Patienten allerdings eine Einstellung auf eine immunmodulierende Dauertherapie dringend empfohlen werden.

Therapie der Multiplen Sklerose – Wie lange?

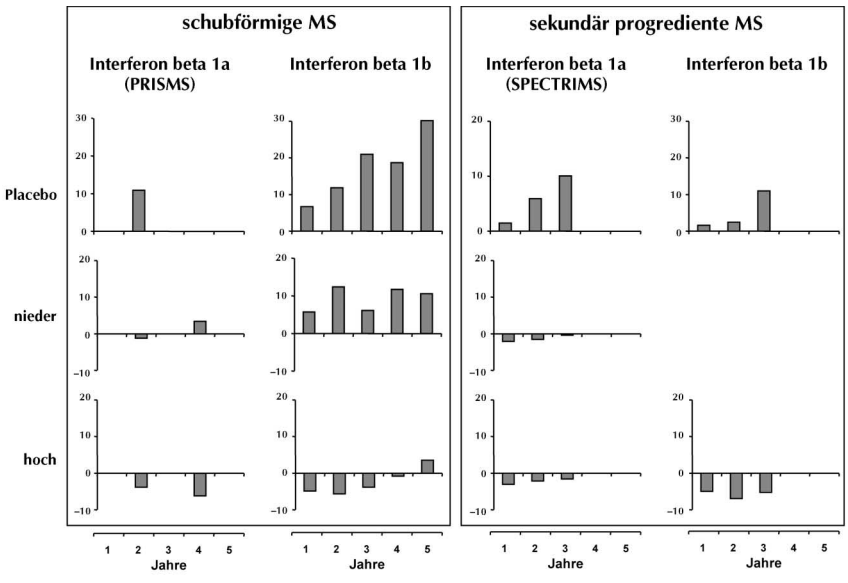
Zur notwendigen Behandlungsdauer der Multiplen Sklerose ist wenig bekannt. Die längsten kontrollierten Studien liefen über insgesamt etwa 5 Jahre [65]. Es läßt sich auch nach dieser Behandlungsdauer klinisch (Abb. 1) und in der Kernspintomographie (Abb. 3) ein Effekt der Therapie nachweisen. Die klinische Erfahrung zeigt auch, daß es einige Zeit nach Absetzen der Therapie zu einer neuerlichen Zunahme der Schubfrequenz kommen kann [66].

Schwierig kann auch die Entscheidung zum Abbruch der Therapie bei vermuteter Wirkungslosigkeit sein. Sowohl Schübe als auch Zunahme der Behinderung sind ja auch unter „wirksamer" Therapie möglich, da es nur um eine Verzögerung der Symptomatik geht. Trotzdem wurden, vor allem in Zusammenhang mit der diskutierten Wirkung von Antikörpern gegen Interferone, Algorithmen entwickelt, ab wann ein Absetzen der Behandlung bzw. eine Umstellung auf eine andere Therapie notwendig ist [67–70].

Ausblick

Die Behandlung der Multiplen Sklerose stellt nach wie vor ein großes Problem dar. Trotzdem haben die in den letzten Jahren durch ein besseres Verständnis der Immunologie und Pathophysiologie der Multiplen Sklerose entwickelten Therapien zu einer deutlichen Verbesserung der Aussichten der Patienten geführt. Es ist zu hoffen, daß es durch diese Behandlungsstrategien den Betroffenen ermöglicht wird, auch auf Dauer ein weitgehend unabhängiges Leben zu führen.

Abbildung 3: Veränderungen der T2-Läsionen in der Kernspintomographie unter Therapie mit Interferon beta. Die Säulen geben die jeweilige prozentuelle Veränderung des T2 Lesionloads (Gesamtvolumen aller T2-gewichteten Läsionen) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung an. Die Daten sind den jeweiligen Originalarbeiten entnommen (siehe Tabelle 1).



Literatur:

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 938–52.

2. Ebers G. Natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H (eds). McAlpines's Multiple Sclerosis. Churchill Livingston, London – Edingburgh – New York – Philadelphia – Sydney – Toronoto, 1998; 191–221.

3. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. Neurol Clin 1995; 13: 119–46.

4. Bourdette DN, Prochazka AV, Mitchell W, Licari P, Burks J. Health care costs of veterans with multiple sclerosis: implications for the rehabilitation of MS. VA Multiple Sclerosis Rehabilitation Study Group. Arch Phys Med Rehabil 1993; 74: 26–31.

5. Gronning M, Hannisdal E, Mellgren SI. Multivariate analyses of factors associated with unemployment in people with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 388–90.

6. Carton H, Loos R, Pacolet J, Versieck K, Vlietinck R. Utilisation and cost of professional care and assistance according to disability of patients with multiple sclerosis in Flanders (Belgium). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 444–50.

7. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, Hartung H, Seeldrayers P, Sorensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet 2001; 357: 1576–82.

8. 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, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol 1996; 39: 285–94.

9. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. Neurology 1999; 53: 679–86.

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

11. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1993; 43: 655–61.

12. 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.

13. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Lancet 1997; 349: 589–93.

14. MS Therapy Consensus Group. Immunomodulating staged therapy of multiple sclerosis. Nervenarzt 1999; 70: 371–86.

15. Rieckmann P, Toyka KV. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. Austrian-German-Swiss Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group [MSTCG]. Eur Neurol 1999; 42: 121–7.

16. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BG, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. Neurology 1996; 46: 12–8.

17. Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 144–9.

18. Kobelt G, Jonsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jonsson B. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. Int J Technol Assess Health Care 2000; 16: 768–80.

19. Kendrick M, Johnson KI. Long-term treatment of multiple sclerosis with interferon-beta may be cost effective. Pharmacoeconomics 2000; 18: 45–53.

20. Brown MG, Murray TJ, Sketris IS, Fisk JD, LeBlanc JC, Schwartz CE, Skedgel C. Cost-effectiveness of interferon beta-1b in slowing multiple sclerosis disability progression. First estimates. Int J Technol Assess Health Care 2000; 16: 751–67.

21. Forbes RB, Lees A, Waugh N, Swingler RJ. Population based cost utility study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. BMJ 1999; 319: 1529–33.

22. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. Brain 1998; 121: 495–503.

23. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, Miller D, Guttmann CR, Weiner HL, Gasperini C, Filippi M. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet 1999; 353: 964–9.

24. Brex PA, Miszkiel KA, O'Riordan JI, Plant GT, Moseley IF, Thompson AJ, Miller DH. Assessing the risk of early multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes: the role of a follow up MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 390–3.

25. Soderstrom M, Ya-Ping J, Hillert J, Link H. Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. Neurology 1998; 50: 708–14.

26. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH, Kendall BE, Rudge P, Thompson EJ, McDonald WI. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60: 27–30.

27. Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, Bruck Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. Ann Neurol 1997; 42: 783–93.

28. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossman RI, Li DK, McDonald WI, McFarland HF, Paty DW, Simon JH, Wolinsky JS, Miller DH. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. Neurology 1999; 53: 448–56.

29. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Brochet B, Berry I, Rolland Y, Froment JC, Cabanis E, Iba-Zizen MT, Gandon JM, Lai HM, Moseley I, Sabouraud O. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 112–8.

30. Minderhoud JM, van der Hoeven JH, Prange AJ. Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis. Results of an epidemiological study. Acta Neurol Scand 1988; 78: 10–5.

31. Bencsik K, Rajda C, Klivenyi P, Jardanhazy T, Vecsei L. The prevalence of multiple sclerosis in the Hungarian city of Szeged. Acta Neurol Scand 1998; 97: 315–9.

32. Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. Brain 1990; 113: 1597–628.

33. McDonnell GV, Hawkins SA. An epidemiologic study of multiple sclerosis in Northern Ireland. Neurology 1998; 50: 423–8.

34. Poser S, Wikstrom J, Bauer HJ. Clinical data and the identification of special forms of multiple sclerosis in 1271 cases studied with a standardized documentation system. J Neurol Sci 1979; 40: 159–68.

35. Hutchinson M. Disability due to multiple sclerosis: a community-based study on an Irish county. Ir Med J 1986; 79: 48–50.

36. Thompson AJ, Hutchinson M, Brazil J, Feighery C, Martin EA. A clinical and laboratory study of benign multiple sclerosis. Q J Med 1986; 58: 69–80.

37. Goodin DS. Survey of multiple sclerosis in northern California. Northern California MS Study Group. Mult Scler 1999; 5: 78–8.

38. Hartung HP, Gonsette R, Morrissey SP, Krapf H, Fazekas F. Mitoxantrone. In: Rudick R, Goodkin D (eds). Multiple Sclerosis Therapeutics. Martin Dunitz, London, 1999; 335–48.

39. Hartung HP, Gonsette R. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis (MS): A placebo-controlled, randomized, observer-blind European phase III multicenter study - clinical results (Abstract). Mult Scler 1998; 4: 325.

40. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, Mertin J, Milanese C. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. Lancet 1991; 338: 1051–5.

41. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Van Dyke C. Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis: analyses of serial MRIs. Neurology 1996; 47: 1153–7.

42. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol 1999; 46: 878–86.

43. Lassmann H. Pathology of mulitple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H (eds). McAlpines's Multiple Sclerosis. Churchill Livingstone, London, 1998; 323–58.

44. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 2000; 47: 707–17.

45. Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, Linington C, Schmidbauer M, Lassmann H. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. Am J Pathol 2000; 157: 267–76.

46. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med 1998; 338: 278–85.

47. Davie CA, Barker GJ, Webb S, Tofts PS, Thompson AJ, Harding AE, McDonald WI, Miller DH. Persistent functional deficit in multiple sclerosis and autosomal dominant cerebellar ataxia is associated with axon loss. Brain 1995; 118: 1583–92.

48. Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JI, Page R, Wang L, Barker GJ, Tofts PS, McDonald WI, Miller DH, Thompson AJ. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. Brain 1996; 119: 701–8.

49. Filippi M, Campi A, Colombo B, Pereira C, Martinelli V, Baratti C, Comi G. A spinal cord MRI study of benign and secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol 1996; 243: 502–5.

50. Losseff NA, Wang L, Lai HM, Yoo DS, Gawne-Cain ML, McDonald WI, Miller DH, Thompson AJ. Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis. A serial MRI study. Brain 1996; 119: 2009–19.

51. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). Mult Scler 1999; 5: 283–6.

52. Bjartmar C, Kidd G, Mork S, Rudick R, Trapp BD. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. Ann Neurol 2000; 48: 893–901.

53. Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C, Giugni E, Mainero C, Giuliani S, Tomassini V, Millefiorini E, Bastianello S. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with 'black holes', disease duration and clinical disability. J Neurol Sci 2000; 174: 85–91.

54. Bitsch A, Kuhlmann T, Stadelmann C, Lassmann H, Lucchinetti C, Bruck W. A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. Ann Neurol 2001; 49: 793–6.

55. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, Matthews PM, Arnold DL. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. Arch Neurol 2001; 58: 65–70.

56. Luks TL, Goodkin DE, Nelson SJ, Majumdar S, Bacchetti P, Portnoy D, Sloan R. A longitudinal study of ventricular volume in early relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2000; 6: 332–7.

57. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Duda JT, Simon J. Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a. Mult Scler 2000; 6: 365–72.

58. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor 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.

59. Gottberg K, Gardulf A, Fredrikson S. Interferon-beta treatment for patients with multiple sclerosis: the patients' perceptions of the side-effects. Mult Scler 2000; 6: 349–54.

60. Arnoldus JH, Killestein J, Pfennings LE, Jelles B, Uitdehaag BM, Polman CH. Quality of life during the first 6 months of interferon-beta treatment in patients with MS. Mult Scler 2000; 6: 338–42.

61. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI, Hanestad BR. Type I interferons and the quality of life of multiple sclerosis patients. Results from a clinical trial on interferon alfa-2a. Mult Scler 1999; 5: 317–22.

62. Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Cole B, Vollmer T. The quality-of-life effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis. An extended Q-TWiST analysis. Arch Neurol 1997; 54: 1475–80.

63. Rumpf HJ, Wessel K. Copingmuster und Adaptivität bei multipler Sklerose. Nervenarzt 1995; 66: 624–9.

64. Antonak RF, Livneh H. Psychosocial adaptation to disability and its investigation among persons with multiple sclerosis. Soc Sci Med 1995; 40: 1099–108.

65. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neurology 1995; 45: 1277–85.

66. Durelli L, Bongioanni MR, Ferrero B, Ferri R, Imperiale D, Bradac GB, Bergui M, Geuna M, Bergamini L, Bergamasco B. Interferon alpha-2a treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: disease activity resumes after stopping treatment. Neurology 1996; 47: 123–9.

67. Kivisakk P, Alm GV, Fredrikson S, Link H. Neutralizing and binding anti-interferon-beta (IFN-beta) antibodies. A comparison between IFN-beta-1a and IFN-beta-1b treatment in multiple sclerosis. Eur J Neurol 2000; 7: 27–34.

68. Antonelli G, Simeoni E, Bagnato F, Pozzilli C, Turriziani O, Tesoro R, Di Marco P, Gasperini C, Fieschi C, Dianzani F. Further study on the specificity and incidence of neutralizing antibodies to interferon (IFN) in relapsing remitting multiple sclerosis patients treated with IFN beta-1a or IFN beta-1b. J Neurol Sci 1999; 168: 131–6.

69. Rice GP, Paszner B, Oger J, Lesaux J, Paty D, Ebers G. The evolution of neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. Neurology 1999; 52: 1277–9.

70. Rudick RA, Simonian NA, Alam JA, Campion M, Scaramucci JO, Jones W, Coats ME, Goodkin DE, Weinstock-Guttman B, Herndon RM, Mass MK, Richert JR, Salazar AM, Munschauer FE, Cookfair DL, Simon JH, Jacobs LD. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Neurology 1998; 50: 1266-72.

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**