

# Immunmodulatorische und -suppressive Behandlung der Multiplen Sklerose

E. Mauch

*Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, Schwendi*

## Zusammenfassung

Zur Behandlung des autoimmunen Entzündungsprozesses bei der Multiplen Sklerose (MS) gibt es inzwischen eine größere Anzahl von Medikamenten, deren Wirksamkeit in validen Studien belegt werden konnte. Aktuell werden die Beta-Interferone und Glatirameracetat als Basistherapeutika eingesetzt; bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber diesen Substanzen kommen in zweiter Linie auch Azathioprin/Methotrexat bzw. Immunglobuline in Frage. Bei unzureichender Wirksamkeit der Basistherapeutika hat sich eine Eskalation zum stark immunsuppressiv wirkenden Mitoxantron (evtl. auch zum Cyclophosphamid) etabliert. Neu hinzugekommen ist der Antikörper Natalizumab, der sich wohl einen Platz bei den Basistherapeutika erobern wird, insbesondere zur Behandlung der foudroyant verlaufenden, schubförmigen MS. Die meisten der zur Verfügung stehenden Präparate sind für die Behandlung der schubförmigen MS zugelassen; die Auswahl wird erheblich kleiner für die sekundär-progredienten Verlaufsformen, und für die primär-progrediente MS ist immer noch kein durch valide Studien gesichertes Vorgehen bekannt.

Allgemein gilt, aus den zur Verfügung stehenden Substanzen die für jeden MS-Patienten optimale, individuelle Therapie auszuwählen. Das Ziel ist dabei, einen Stopp der Krankheitsprogression zu erreichen. Die ausgewählte Behandlung muss daher regelmäßig hinsichtlich ihrer Effektivität kontrolliert werden. Dies geschieht durch klinische, kernspintomographische und evtl. auch elektrophysiologische Untersuchungen. Empfehlenswert ist eine erste Kontrolluntersuchung nach spätestens sechs Monaten; bis zur Stabilisierung sollten die 6-monatigen Intervalle beibehalten werden. Nach Erreichen klinischer Stabilität genügen jährliche Kontrollintervalle. Überwacht werden müssen die Therapien außerdem hinsichtlich ihrer Risiken und möglichen Nebenwirkungen mittels EKG, Echokardiographie und Labortests. Hier sind die Kontrollintervalle entsprechend den verschiedenen Substanzen unterschiedlich. Abgesehen von einer IVIG-Therapie ist bei allen Behandlungen ein Konzeptionsschutz zwingend erforderlich.

Da die medikamentöse Therapie der MS in erster Linie dazu dient, weitere Schädigungen im Zentralnervensystem (ZNS) durch den autoimmunen Entzündungsprozess zu verhindern, ist mit allen Behandlungen möglichst früh zu beginnen, um irreversible axonale Schäden zu vermeiden. Weitgehend unklar ist bis jetzt noch, wie lange die jeweiligen Behandlungen durchzuführen sind und wann und mit welcher Substanz evtl. wieder eine De-Eskalation möglich ist. Neben den unbestreitbaren Erfolgen der medikamentösen prophylaktischen Therapie sollte jedoch die Verbesserung bereits bestehender Defizite durch eine gezielte symptomatische Behandlung nicht vergessen werden.

**Schlüsselwörter:** Multiple Sklerose, Therapie, Immunmodulation, Immunsuppression

## Immunomodulatory and immunosuppressive treatment of multiple sclerosis

E. Mauch

### Abstract

Today a number of substances for the treatment of autoimmune inflammation in multiple sclerosis (ms) are available that have proven its efficacy in valid clinical trials. Beta interferons and glatirameracetate are used as basic therapeutics. In case of incompatibilities or contraindications regarding these substances, azathioprine/methotrexate or immunoglobulines (IVIG) can be a second option. If these substances fail to stop progression of disease, escalation is possible with mitoxantrone (or cyclophosphamide). The new antibody Natalizumab may presumably seize a place in basic therapy, especially in the treatment of rapidly worsening relapsing-remitting ms. Most compounds are licensed for the therapy of relapsing-remitting ms; in contrast the alternatives become rare in secondary progressive ms. For primary progressive ms – so far – there is no proven treatment option. It is the aim of any therapy to find out the optimal individual treatment that stops disease progression in each ms patient.

Therefore, it is necessary to evaluate therapy regularly by means of clinical, MRI and e.g. electrophysiological examinations to see its efficacy. We recommend a first follow-up examination six months after the start of the new treatment; until stabilization, checkups at intervals of six months should go on. After achieving clinical stability,

one-year follow-ups are sufficient. Moreover it is important to control therapies in respect of risks and side effects using ECG, Echocardiography and laboratory tests. Here, the intervals of follow-up examinations depend on the different substances. Apart from IVIG therapy, all treatment options require strict contraception. Another essential aim in ms therapy is to prevent further destruction of the central nervous system by the autoimmune inflammation of ms. Thus, any treatment has to be started very early in order to avoid irreversible deficits by axonal loss. Up to now, there is no general consent of how long treatment should be applied and at what time and with what kind of substance de-escalation is possible. Besides the unquestionable positive effects of medication in ms therapy the improvement of existing deficits by specific physiotherapy should not be disregarded.

**Key words:** multiple sclerosis, therapy, immunomodulation, immunosuppression

© Hippocampus Verlag 2006

## Einleitung

Es gibt inzwischen eine Vielzahl von Medikamenten, welche die autoimmune Krankheitsaktivität bei der MS stoppen oder zumindest verlangsamen können. Die Wirksamkeit dieser Medikamente wurde in wissenschaftlich einwandfrei durchgeführten, randomisierten klinischen Studien belegt. Außerdem gibt es aktuell einen Konsens über eine Stufen-therapie, wobei Beta-Interferone oder Glatirameracetat als Basistherapeutika und damit als Mittel der ersten Wahl bei der schubförmig verlaufenden MS angesehen werden. Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen diese Basistherapeutika kommen als Alternativen auch Azathioprin/Methotrexat oder Immunglobuline (IVIG) in Frage. Bei unzureichender Wirksamkeit der Basistherapeutika besteht dann die Möglichkeit zur Eskalation der Behandlung mit Mitoxantron (oder Cyclophosphamid). Das inzwischen etablierte Vorgehen zeigt die Abbildung 1, die einem Konsenspapier des Ärztlichen Beirats der Deutschen Multiple Sklerosegesellschaft (DMSG) entnommen ist [26]. Neu hinzugekommen zum Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten ist der monoklonale Antikörper Natalizumab, der sich vermutlich als Basistherapeutikum bei der schubförmigen MS mit hoher Krankheitsaktivität etablieren wird.

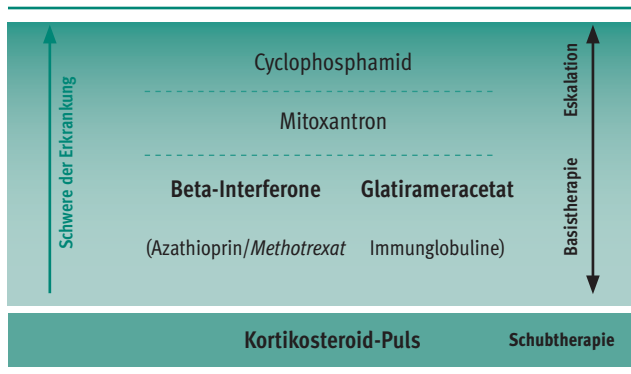


Abb. 1: Stufen-therapie der MS, modifiziert nach [26]

Grundsätzlich setzt der Beginn einer längerfristigen spezifischen Therapie die gesicherte Diagnose einer Multiplen Sklerose (MS) voraus. Zur Diagnosesicherung werden dabei die neuen Kriterien nach *McDonald* angewandt [24,

31]. Mittels dieser Diagnosekriterien kann bei objektiviertem initialen Schubereignis durch Nachweis der zeitlichen und örtlichen Dissemination von ZNS-Läsionen in der Kernspintomographie nach  $\geq 3$  Monaten die Diagnose einer MS gestellt werden.

Da ein Großteil der MS-Verläufe ausgesprochen gutartig ist, bestand bislang Übereinstimmung darin, dass vor Therapiebeginn mindestens zwei relevante Schübe innerhalb von zwei Jahren oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten vorliegen sollten. Eine Behandlung bereits nach dem ersten Schub sollte begonnen werden, wenn sich eine funktionell beeinträchtigende Schubsymptomatik unter einer Kortikoid-Pulstherapie nicht innerhalb von zwei Monaten ausreichend zurückbildete oder in der Kernspintomographie des Gehirns eine hohe Läsionslast ( $\geq 6$  Herde in der T2-Wichtung) vorhanden ist, bzw. wenn sich aktive Entzündungsherde oder neue Läsionen in der T2-Wichtung in der zweiten MRT-Untersuchung sechs Monate nach dem ersten Schub zeigen [27]. Neuere Untersuchungen haben darüber hinaus gezeigt, dass eine Frühbehandlung mit Beta-Interferonen bereits nach dem ersten Krankheitsschub die Entwicklung einer manifesten MS signifikant verzögern kann [4, 10, 20].

## Immunmodulatorische Substanzen

### Interferone

Beta-Interferone greifen über verschiedene Mechanismen in die pathologische Kaskade der MS ein, wobei vor allem die Expansion und die Intensität der immunvermittelten Entzündungsreaktionen im ZNS vermindert werden. Die drei in Deutschland zur MS-Therapie zugelassenen Beta-Interferonpräparate sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Aufgrund von validen klinischen Studien wurden alle drei Interferon-Präparate zur Behandlung der schubförmig verlaufenden MS zugelassen. In den Zulassungsstudien konnte gezeigt werden, dass die Interferone die Schubfrequenz und die Schwere der Schübe reduzieren und auch die kernspintomographisch nachweisbare Krankheitsaktivität im Vergleich zum Placebo verringern [19, 32, 38]. Eine signifikante Verbesserung des Defizits (gemessen mit der EDSS) bei der schubförmigen MS und bei sekundärprogredienten Verläufen ergab sich nur für Betaferon® und

In Deutschland zugelassene Beta-Interferonpräparate			
<b>Präparat</b>	Avonex®	Betaferon®	Rebif®
<b>Hersteller</b>	Biogen Idec	Schering	Serono
<b>Wirkstoff</b>	IFNβ 1a	IFNβ 1b	IFNβ 1a
<b>Einzeldosis</b>	30 µg	250 µg	22 / 44 µg
<b>Applikation</b>	i. m. 1 x pro Woche	s. c. jeden 2. Tag	s. c. 3 x pro Woche
<b>Lagerungsdauer bei Raumtemperatur</b>	max. 24 Monate*	max. 24 Monate	max. 30 Tage

**Tab. 1:** In Deutschland zugelassene Beta-Interferonpräparate. \*Diese Lagerungsdauer gilt nur für das Lyophilisat, nicht für die Fertigspritze (max. 12 Stunden)

Rebif® [13]. Betaferon® besitzt als einziges Interferon die Zulassung auch für die Behandlung der sekundär-progredienten MS in Deutschland, wenn sich diese in einem akuten Krankheitsstadium befindet, d.h. noch klinische Schübe auftreten. Inzwischen existieren praktische Erfahrungen mit dem zuerst zugelassenen Betaferon® über insgesamt 16 Jahre. Weiterhin sind alle drei Präparate zur Behandlung von Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis (CIS = clinical isolated syndrome) mit einem entzündlichen Prozess zugelassen, vorausgesetzt, dieses demyelinisierende Ereignis bedingt auch eine i. v. Kortikosteroidtherapie, alternative Diagnosen wurden ausgeschlossen und es besteht ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch manifesten MS [4, 10, 20].

Vergleichsstudien legen eine Wirkungsbeziehung der Beta-Interferone bei höherer Dosis und Applikationsfrequenz nahe [7, 21, 29]. Gleichzeitig steigt mit höherer Dosis und Applikationsfrequenz aber auch der Prozentsatz neutralisierender Antikörper (NAB) während der Therapie (bis zu 42%) [2, 35]. Da NAB häufig bereits innerhalb der ersten 12 Behandlungsmonate auftreten, empfehlen *Sorensen et al.* [36] die Antikörperbestimmung bei allen Patienten 12 und 24 Monate nach Beginn der Therapie. NAB-negative Patienten brauchen nicht weiter getestet zu werden, wohingegen bei anhaltend hohen Titern nach 3–6 Monaten ein Behandlungsabbruch empfohlen wird. Voraussetzung ist allerdings die valide Bestimmung der NAB in einem zertifizierten Labor. Diese Empfehlung ist allerdings bislang nicht allgemein anerkannte Praxis.

Die Tabelle 2 zeigt die Kontraindikationen, die für alle Interferon-Präparate gleichermaßen gelten. Die Nebenwir-

Kontraindikationen für eine Interferontherapie
Schwangerschaft
Überempfindlichkeit gegenüber natürlichem und rekombinantem Interferon beta
Schwere Depression und/oder Suizidgefährdung
Epilepsie mit therapeutisch nicht ausreichend kontrollierbaren Anfällen*
Dekompensierte Leberinsuffizienz
Schwere Niereninsuffizienz*

**Tab. 2:** Kontraindikationen für eine Interferontherapie. \*Bei Betaferon® nur unter Besondere Vorsicht aufgeführt

Häufigste Nebenwirkungen der Beta-Interferone
Lokale Reaktionen (Schmerzen, Rötung, Juckreiz) bis Nekrosen an den Injektionsstellen
Grippeähnliche Symptome (Gliederschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl)
Menstruationsstörungen
Depressionen
Schilddrüsenfunktionsstörungen
Leukozyto-, Thrombozytopenie
Asymptomatischer Anstieg der Transaminasen
Selten Krampfanfälle
Die Muskelspastizität kann zunehmen

**Tab. 3:** Häufigste Nebenwirkungen der Beta-Interferone

kungen, die in Tabelle 3 aufgeführt sind, unterscheiden sich nicht wesentlich bei den verschiedenen Präparaten.

Nach unseren eigenen Erfahrungen kann die Compliance der Patienten bei der Interferontherapie wesentlich verbessert und die Abbrecherrate deutlich gesenkt werden, wenn vor Behandlungsbeginn eine ausführliche praxisnahe Einweisung durch geschulte Krankenschwestern und ein langsam einschleichendes Aufdosieren erfolgt. Den Ablauf der Dosissteigerung zeigt die Tabelle 4. Die Verträglichkeit kann außerdem erheblich verbessert werden durch eine Injektion in den Abendstunden sowie die Gabe von Paracetamol (500–1000 mg) oder Ibuprofen (400 mg) zur Injektion und 3–4 Stunden danach (evtl. auch noch 3–4 Stunden vorher).

Empfehlungen zur einschleichenden Dosierung der Beta-Interferone			
<b>Präparat</b>	Avonex® 30 µg in 1 ml	Betaferon® 250 µg in 1 ml	Rebif® 22 µg in 0,5 ml
<b>1. Woche</b>	0,25 ml 1x pro Wo	0,5 ml jeden 2. Tag	3 x 0,2 ml 3x pro Wo
<b>2. Woche</b>	0,5 ml 1x pro Wo	0,75 ml jeden 2. Tag	3 x 0,2 ml 3x pro Wo
<b>3. Woche</b>	0,5 ml 1x pro Wo	1,0 ml jeden 2. Tag	3 x 0,5 ml 3x pro Wo
<b>4. Woche</b>	1,0 ml 1x pro Wo	1,0 ml jeden 2. Tag	3 x 0,5 ml 3x pro Wo

**Tab. 4:** Empfehlungen zur einschleichenden Dosierung der Beta-Interferone

In der Praxis ist es nicht möglich, die individuellen Wirkungen und Nebenwirkungen der jeweiligen Substanz beim einzelnen Patienten vorherzusagen. Daher gibt es auch keinen allgemeingültigen Algorithmus für die Auswahl des optimalen Interferonpräparats bei den Kranken. Entscheidungsgrundlagen können hier die Applikationsart und -frequenz sowie die Lagerungsdauer sein.

Zur Kontrolle der Therapiesicherheit empfehlen sich Laboruntersuchungen (Großes Blutbild und Differentialblutbild, Transaminasen und Kreatinin) 4–6 Wochen nach Behandlungsbeginn und dann in vierteljährlichem Abstand. Eine erste Überprüfung des Behandlungserfolges durch klinische Untersuchung und eine Kernspintomographie des Gehirns mit Kontrastmittel sollte nach sechs Monaten erfolgen.

## Glatirameracetat (Copaxone®)

Glatirameracetat ist das Acetatsalz eines synthetischen Polypeptids, das aus den vier Aminosäuren L-Glutaminsäure (14%), L-Lysin (34%), L-Alanin (43%) und L-Tyrosin (9%) polymerisiert wird. Es wurde konzipiert als Analogon des Basischen Myelinproteins (MBP) der Myelinscheiden im ZNS. Das Gemisch verschiedener Polypeptide bindet an MHC-Proteine und beeinflusst die Immunreaktion, weil es das Autoantigen aus seiner Bindung an den MHC-Komplex und an spezifische Effektor-T-Zellen verdrängt. Als Folge erhöht sich beispielsweise die Zahl von spezifischen Suppressorzellen, welche die Entzündung im ZNS unterdrücken können.

Der Wirksamkeitsnachweis für Glatirameracetat bei der schubförmigen MS wurde in zwei doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien in den USA erbracht [3, 22]. Dabei sind die Effekte auf die Zahl und Schwere der Schübe vergleichbar mit den Studien zu den Beta-Interferonen. Die Zulassung erfolgte dementsprechend zur Reduktion der Schubfrequenz bei gehfähigen Patienten mit schubförmig remittierender MS, bei denen mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten beiden Jahre aufgetreten sind. Eine weitere Untersuchung belegte auch den positiven Effekt der Substanz auf kernspintomographische Aktivitätsparameter [5].

Glatirameracetat wird als tägliche Einzeldosis von 20 mg s. c. verabreicht. Obwohl eine Begleitmedikation und einschleichende Dosierung laut Hersteller nicht zwingend notwendig sind, hat sich in der Praxis ein Aufdosieren bewährt:

1. Tag 0,5 ml (10 mg)
2. Tag 1,0 ml (20 mg)

Kontraindikationen für den Einsatz von Glatirameracetat sind:

- Schwangerschaft
- Bereits bestehende Herzerkrankungen
- Schwere Nierenfunktionsstörungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind in der Tabelle 5 zusammengestellt. Laborkontrollen der Transaminasen, des Differentialblutbildes und des Kreatinins sind initial einmal pro Monat sinnvoll, dann in Abständen von drei und sechs Monaten.

Häufigste Nebenwirkungen von Glatirameracetat	
lokal	Schmerzen, Rötung, Juckreiz, Lymphknotenschwellungen
systemisch	SPIR (systemic postinjection reaction)
	Flush, Brustschmerzen, Angst, Herzrasen
	Arthralgien
	Grippeähnliche Symptome
	Kopf- / Rückenschmerzen

Tab. 5: Häufigste Nebenwirkungen von Glatirameracetat

Aus den bislang vorliegenden Studien ist nicht abzuleiten, ob eine Behandlung mit Glatirameracetat beim individuellen MS-Patienten wirksamer und nebenwirkungsärmer ist als eine Therapie mit Beta-Interferonen – und umgekehrt. Die Studiendaten sprechen allerdings für einen günstigeren Effekt bei relativ kurzen Krankheitsverläufen. Glatirameracetat ist durchaus eine Alternative bei Therapieversagern einer Beta-Interferonbehandlung. Für den klinischen Einsatz ist die Kenntnis der Latenzzeit bis zum vollen Wirkungseintritt von etwa sechs Monaten wichtig.

## Immunglobuline (IVIg)

Intravenös verabreichte 7-S-Immunglobuline (IVIg) bewirken bei Autoimmunerkrankungen eine Neutralisation zirkulierender Auto-Antikörper, eine Verringerung der Auto-Antikörperproduktion, eine Reduktion von Immunkomplexen, eine Down-Regulation der Zellaktivierung sowie eine Verminderung der Komplementaktivierung.

Aus klinischen Studien gibt es klare Hinweise, dass eine Behandlung der MS mit IVIg zumindest beim schubförmigen Verlauf wirksam ist, und zwar durch Verkürzung der Schubdauer und Verminderung der Schubrate [8, 9, 17, 34]. Fazekas et al. [8] konnten sogar einen positiven Effekt auf den Behinderungsgrad, gemessen mit der EDSS, nachweisen. Dennoch erfolgte bislang keine Zulassung für diese Indikation, so dass der Einsatz von IVIg bei der MS einem *off-label-use* entspricht. Da die bisherigen Studien mit verschiedenen Präparaten und Dosierungen durchgeführt wurden, ist eine optimale Wirkdosis nicht bekannt. Bislang bewährt hat sich bei der MS eine Dosis von 0,2–0,4 g/kg Körpergewicht (bei uns 20 g) einmal monatlich i. v. per Infusomat über 4 Stunden verabreicht. Eine zu schnelle Infusionsgeschwindigkeit kann zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen sowie zu thromboembolischen Ereignissen. Seitens des Ärztlichen Beirats der DMSG wird eine Langzeitbehandlung der schubförmigen MS mit IVIg dann empfohlen, wenn für die zugelassenen Präparate Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten bestehen [26, 27].

Konsens besteht aktuell darin, dass MS-Schübe bei Kindern, während der Schwangerschaft und Stillzeit mit IVIg zu behandeln sind. In unserer Klinik bewährt hat sich die Gabe von 20 g täglich an fünf aufeinander folgenden Tagen, analog zur Therapie beim Guillain-Barré-Syndrom [41]. Das entsprechende Vorgehen kann auch als Alternative zur Plasmapherese bei Kortikoid-resistenten Schüben angesehen werden. Diskutiert wird außerdem eine Schubprophylaxe bei Frauen nach einer Entbindung [1, 16].

IVIg haben bis auf Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber den konservierenden Substanzen (leichte Allgemeinreaktionen, exanthematöse Hautreaktionen) praktisch keine Nebenwirkungen. Kontraindiziert ist die Gabe von IVIg bei einem selektiven IgA-Mangel und IgA-Antikörpern. Letztlich nicht auszuschließen ist die Übertragung von bislang noch nicht routinemäßig nachweisbaren Erregern (Prionen). Dies ist aber bisher in Deutschland noch nie vorgekommen.

## Immunsuppressive Substanzen

### Azathioprin

Azathioprin behindert als Purin-Antimetabolit die Reproduktion von T- und B-Lymphozyten, wobei die optimale Wirkung erst nach 2–5 Monaten eintritt. Obwohl Azathioprin seit langem in der MS-Behandlung eingesetzt wird, zählt die schubförmige MS erst seit 2000 zu den zugelassenen Anwendungsgebieten.

Die Dosierung liegt bei der MS bei 2–3 mg/kg Körpergewicht pro Tag (in der Regel 150 mg in drei Einzeldosen oral), wobei langsam einschleichend aufdosiert werden sollte. Als Ziel der Einstellung gilt eine

- Leukozytenzahl von 2.500–3.500/μl, eine
- Lymphozytenzahl zwischen 600–1.200/μl und eine
- Anhebung des MCV um > 7.

Unter der Therapie müssen in den ersten acht Wochen das Blutbild und die Transaminasen einmal wöchentlich kontrolliert werden; im weiteren Verlauf genügen dann monatliche Kontrollen. Durch die gleichzeitige Gabe von Allopurinol können Wirkung und Nebenwirkungen von Azathioprin potenziert werden, mit der Gefahr lebensbedrohlicher Intoxikationen, z. B. durch eine schwere Myelosuppression, Hämolyse oder Pankreatitis.

Kontraindikationen für den Einsatz von Azathioprin sind:

- Schwere Knochenmarkschäden
- Schwere Nieren- und Leberschäden
- Infektionskrankheiten
- Impfungen mit Lebendimpfstoffen

Die wesentlichen Nebenwirkungen der Behandlung zeigt die Tabelle 6. Besonders zu beachten ist, dass das Krebsrisiko nach einer Therapiedauer von 5–10 Jahren um den Faktor 2,0 erhöht ist (im Vergleich zu nicht-behandelten Personen); nach über 10 Jahren steigt der Faktor auf 4,4 [6].

Aufgrund der nach heutigen Maßstäben unzureichenden Studienlage, der zum Teil ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen und vor allem der potentiellen Kanzerogenität wird Azathioprin meist nur noch bei MS-Kranken mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen, bei Unverträglichkeiten von Interferonen oder Glatirameracetat sowie bei Abneigung von Patienten gegenüber Injektionen eingesetzt.

#### Häufigste Nebenwirkungen von Azathioprin

Gastrointestinale Beschwerden
Knochenmarksuppression
Verminderung des Gallenflusses
Allergische Reaktionen
Muskel- und Gelenkschmerzen
Akute Pankreatitis
Haarausfall selten

Tab. 6: Häufigste Nebenwirkungen von Azathioprin

### Methotrexat

Als Folsäure-Antagonist hemmt Methotrexat kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und bewirkt dadurch eine Verminderung der DNA- und RNA- sowie der Proteinsynthese. Dies führt u. a. auch zu einer Suppression rasch proliferierender Zellen. Bei der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis ist Methotrexat in niedriger Dosierung ein wichtiges Basistherapeutikum mit einem günstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis.

Die Möglichkeit der Behandlung der MS mit Methotrexat ist über die Indikation einer Autoimmunerkrankung gegeben. Bei der MS wird Methotrexat in einer einmaligen Dosis von 7,5–20 mg einmal wöchentlich verabreicht. Mit dem Wirkungseintritt ist nach 4–8 Wochen zu rechnen. Die zusätzliche Gabe von Folsäure (5 mg/Woche) drei Tage später senkt die Nebenwirkungshäufigkeiten und verhindert einen Homocysteinanstieg, ohne dass der gewünschte Effekt von Methotrexat gemindert wird.

Bemerkenswert ist beim Methotrexat, dass eine valide klinische Studie eine Wirksamkeit der Methotrexat-Behandlung gerade bei der sekundär- und primär-progredienten MS zeigte [14, 15]. Entsprechend dieser Studie sollte bei der MS mit einer Dosis von 7,5 mg einmal wöchentlich begonnen werden; eine Steigerung in 2,5 mg-Schritten ist möglich bis zu 20 mg, wie sie bei der rheumatoiden Arthritis verabreicht werden können.

Kontraindiziert ist Methotrexat bei:

- Schweren Nieren- und Leberschäden
- Erhöhtem Alkoholkonsum
- Störungen des blutbildenden Systems
- Schweren Infektionen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Methotrexat sind:

- Gastrointestinale Beschwerden
- Störungen der Hämatopoese
- Nierenfunktionsstörungen
- Lebertoxizität (Transaminasenanstieg bis Leberzirrhose)
- Interstitielle Pneumonie/Pneumonitis
- Haarausfall sehr selten

Interaktionen mit Steigerung der Toxizität sind zu befürchten bei gleichzeitiger Einnahme von Salicylaten, Amidopyrin-Derivaten, Sulfonamiden, Phenytoin und Phenylbutazon.

Im ersten Monat der Behandlung sollten wöchentlich Laborkontrollen durchgeführt werden.

Die Langzeittherapie muss in 3- bis 4-wöchigen Abständen überwacht werden. Dazu gehören die Bestimmungen von Blutbild, Kreatinin und Transaminasen [25].

Ein wesentlicher Vorteil von Methotrexat gegenüber Azathioprin besteht darin, dass es bislang keinen Anhalt für eine Kanzerogenität der Substanz gibt. Somit stellt Methotrexat bei MS-Kranken mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen, bei Unverträglichkeiten von Interferonen oder Glatirameracetat sowie bei Ablehnung von Injektio-

nen eine interessante therapeutische Alternative dar. Auch im Konsensuspapier des Ärztlichen Beirats der DMSG wird der Einsatz von Methotrexat bei der MS erwogen, wenn andere Therapiemaßnahmen versagten und wenn ein Behandlungsversuch bei Patienten zur Stabilisierung der Koordinationsfunktionen angebracht ist [26, 27]. Bei rasch progredientem Krankheitsverlauf ist jedoch die Eskalation mit Mitoxantron vorzuziehen.

**Mitoxantron**

Mitoxantron ist ein synthetisches Anthracendion, das die DNA- und RNA-Synthese hemmt. Es interkaliert in die DNA und führt durch Bindung an den Topoisomerase-II-DNA-Komplex zu DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüchen. Dadurch ist Mitoxantron ein starkes, unselektives Immunsuppressivum. Bei der MS führt es zu einer Verminderung der Sekretion von entzündungsspezifischen Zytokinen durch CD4-Zellen, einer Verringerung der Antikörperproduktion durch B-Zellen und zu einer Abnahme der Myelin-Zerstörung durch Makrophagen.

Mitoxantron ist zugelassen für die Behandlung von nicht-rollstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger MS mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6, mit und ohne überlagernde Schübe.

Die Dosis beträgt 12 mg Mitoxantron/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, verabreicht alle drei Monate über ein Jahr. Mitoxantron kann in eine gut laufende intravenöse Infusion von 250 ml isotoner Natriumchloridlösung oder 5% Glukose als Kurzinfusion langsam über einen Zeitraum von nicht unter 5 Minuten gegeben werden. Paravasate sind strikt zu vermeiden und beim Auftreten als Notfall zu behandeln. Zur antiemetischen Prophylaxe setzen wir Alizaprid (jeweils 1 Ampulle in den Natriumchloridlösungen vor und nach der Mitoxantron-Gabe) sowie Ondansetron (jeweils 1 Tablette vor und nach der Infusion) ein.

Bei wiederholter Gabe kann eine Dosisanpassung erforderlich werden, die sich am Ausmaß und an der Dauer der Knochenmarkssuppression orientiert (Tabelle 7). Nach Stabilisierung der MS während des ersten Behandlungsjahres kann die Dosis auf 5 mg Mitoxantron/m<sup>2</sup> Körperoberfläche im zweiten Jahr reduziert werden. Aufgrund seines kardiotoxischen Potentials darf Mitoxantron nicht zusammen mit anderen kardiotoxischen Substanzen angewandt wer-

den. Wichtig ist außerdem die Dokumentation der Behandlung in einem Patientenpass, welcher vom Hersteller der Substanz zur Verfügung gestellt wird.

Innerhalb von 21 Tagen nach der Applikation sollte wöchentlich und erneut vor der nächsten Gabe (bis zu 7 Tage vorher) die zu erwartende Knochenmarkssuppression anhand der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen gemessen werden. Sollte eine Dosisanpassung aufgrund der Knochenmarkssuppression in den ersten 21 Tagen nach der Infusion notwendig werden, sollte die Therapie nach drei Monaten mit der niedrigeren Dosis fortgeführt werden, auch wenn sich das Blutbild bis dahin erholt hat.

Die im onkologischen Bereich wesentlich höheren Gesamtdosen sind für die Anwendung bei der MS leider nicht durch Studiendaten belegt. So liegen Erfahrungen aus einer klinischen Studie bei der MS [18] bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 96<sup>2</sup> mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (24 Monate Behandlungsdauer) vor, was zur Limitierung der zugelassenen Anwendung bei der MS auf eine Lebensgesamtdosis von 100 mg/m<sup>2</sup> geführt hat. Außerhalb dieser Studie wurden Patienten auch länger, bis zu einer kumulativen Gesamtdosis über 100 mg/m<sup>2</sup> behandelt [12]. Diese Behandlungen sollten jedoch MS-Spezialisten vorbehalten bleiben, unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und strenger Überwachung der Herzfunktion mit Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) vor jeder erneuten Gabe.

Gegenanzeigen sind:

- Bekannte Unverträglichkeiten von Mitoxantron
- Schwere floride Infekte
- Relevante Herzerkrankungen in der Vorgeschichte
- Bei einer LVEF von unter 50% oder klinisch relevanter Reduktion der LVEF
- Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz

Die Tabelle 8 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die im Rahmen der Zulassungsstudie aufgetreten sind [18]. Es liegen einzelne Berichte über das Auftreten einer akuten Leukämie nach der Therapie der MS mit Mitoxantron vor. Manche dieser Leukämien verliefen tödlich [11].

Dosisanpassung von Mitoxantron bei Veränderungen des Blutbildes (innerhalb von 7 Tagen vor Therapie)				
Mitoxantron-Dosis	100% (= 12 mg/m <sup>2</sup> )	75%	50%	kein Mitoxantron
Leukozyten und/oder	≥ 4.000 /µl	3.500 – 3.999 /µl	3.000 – 3.499 /µl	< 3.000 /µl
Thrombozyten und/oder	≥ 100 Tsd./µl	75 – 99 Tsd./µl	75 – 99 Tsd./µl	< 75 Tsd./µl
Lymphozyten				< 500 /µl

**Tab. 7:** Dosisanpassung von Mitoxantron bei Veränderungen des Blutbildes (innerhalb von 7 Tagen vor Therapie)

**Häufigste Nebenwirkungen von Mitoxantron, die im Rahmen der Zulassungsstudie aufgetreten sind**

Übelkeit
Erbrechen und andere gastrointestinale Störungen
Amenorrhoe (meist vorübergehend)
Haarausfall (meist mild und reversibel)
Stomatitis
Infektionen (v. a. Harnwegsinfekte, oberer Respirationstrakt)
Fatigue
Leukopenie (Nadir 2 Wochen nach Injektion)
Leukämie??

**Tab. 8:** Häufigste Nebenwirkungen von Mitoxantron, die im Rahmen der Zulassungsstudie aufgetreten sind

Mitoxantron kann erbgutschädigend wirken. Männer dürfen daher während der Behandlung und bis zu sechs Monate danach kein Kind zeugen. Frauen müssen während der Therapie eine anerkannt sichere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Außerdem sollte vor jeder Anwendung von MX das Ergebnis eines aktuellen Schwangerschaftstests vorliegen. Unter der immunsuppressiven Therapie ist der Impferfolg beeinträchtigt oder in Frage gestellt. Die Impfung mit Lebendimpfstoffen kann zu schweren Reaktionen bis zum Tod führen.

Mitoxantron ist das aktuell effektivste Medikament zur Behandlung der rasch progredienten MS. Wegen des Risikopotentials und der möglichen erheblichen Nebenwirkungen sollte zumindest die Erstbehandlung unter stationären Bedingungen erfolgen. Dabei sollte durch EKG und Echokardiographie sorgfältig eine kardiale Vorschädigung ausgeschlossen werden.

### Cyclophosphamid

Im Konsensuspapier des Ärztlichen Beirats der DMSG [26, 27] wird Cyclophosphamid als Eskalation im Rahmen der immunmodulatorischen Stufentherapie bei Versagen anderer Therapiemaßnahmen empfohlen. Als alkylierende Substanz besitzt Cyclophosphamid jedoch einen ähnlichen Wirkmechanismus auf zellulärer Ebene wie Mitoxantron bei höherer Toxizität und vor allem mit hohem kanzerogenem Potential. Dagegen ist Mitoxantron 10-mal so potent wie Cyclophosphamid und dessen immunsuppressiver und antiinflammatorischer Effekt hinsichtlich der MS ist breiter.

Da die älteren vorliegenden Studien [23, 37, 40] meist bei primär- und sekundär-progredienten MS-Verläufen durchgeführt wurden sowie bei Patienten mit höherem Behinderungsgrad, ist der therapeutische Effekt dieser Substanz im Vergleich zu den anderen zugelassenen Präparaten schwer einzuschätzen. Auch ist aus den vorliegenden Studien keine eindeutige Überlegenheit eines bestimmten Therapieschemas erkennbar.

Die aktuellen Leitlinien [41] empfehlen Dosierungen um 600 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, die in Abständen von vier bis sechs Wochen verabreicht werden. Die Dosis sollte nach der Veränderung der Gesamtleukozytenzahl angepasst und nur unter Aufsicht eines in der Chemotherapie erfahrenen Arztes in enger Zusammenarbeit mit einem MS-Zentrum durchgeführt werden. Besonders zu achten ist bei der Behandlung auf die mögliche Blasentoxizität. Daher ist neben einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr (3 Liter) begleitend Mesna (200 mg 1, 4, 8 und 12 Stunden nach Infusion) als Blasenschutz zu geben. Wie beim Mitoxantron sollte auch eine antiemetische Prophylaxe durchgeführt werden. Wegen des bekannten kanzerogenen Potentials von Cyclophosphamid ist eine kumulative Gesamtdosis von 50 g als Limit anzusehen [23].

### Neue Substanzen

#### *Natalizumab (Tysabri®)*

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an das Adhäsionsmolekül  $\alpha$ 4-Integrin auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen und anderen mononukleären Leukozyten bindet. Durch Blockierung der Wechselwirkung zwischen Adhäsionsmolekülen hemmt die Substanz die Migration dieser Zellen durch die Blut-Hirnschranke an Orte des entzündlichen Geschehens. Des Weiteren unterbindet Natalizumab möglicherweise die Entzündungskaskade durch den Eingriff in Zellwechselwirkungen im Gewebe des ZNS [33].

Natalizumab ist seit dem 27.06.2006 durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) als Monotherapie für die Behandlung der MS bei folgenden Patientengruppen zugelassen:

- Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon (mindestens 1 Schub im vorangegangenen Jahr unter einer adäquaten Beta-Interferonbehandlung sowie mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen oder mindestens 1 Gadolinium-anreichernde Läsion in der kranialen MRT)
- Patienten mit rasch fortschreitender, schubförmig remittierend verlaufender MS, definiert durch  $\geq 2$  Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit  $\geq 1$  Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Vermehrung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren MRT.

In der Zulassungsstudie reduzierte Natalizumab über zwei Jahre signifikant das Fortschreiten der Behinderung der Patienten (EDSS), die Schubfrequenz sowie die Krankheitsaktivität im MRT (T2- und Gadolinium-anreichernde Läsionen) [30]. Ein erster freiwilliger Rückzug der Substanz erfolgte im Februar 2005 durch den Hersteller wegen zwei schwerwiegenden Infektionen des ZNS durch JC-Viren und einer sich dadurch entwickelnden Progressiven Multifokalen Leukoencephalopathie (PML). Ein weiterer Todesfall durch eine PML ereignete sich im Rahmen einer klinischen Studie beim Morbus Crohn.

15 ml Tysabri®-Konzentrat wird zu 100 ml 0,9%-iger Kochsalzlösung hinzu gegeben und 1-mal alle vier Wochen intravenös verabreicht (Infusionsdauer 1 Stunde = 2 ml/Minute). Vor Beginn der Behandlung mit Natalizumab sollte eine aktuelle MRT-Aufnahme vorliegen (nicht älter als drei Monate). Unter der Therapie müssen die Patienten in regelmäßigen Abständen auf sämtliche neu auftretende oder sich verschlechternde neurologische Anzeichen oder Symptome hin kontrolliert werden, die möglicherweise auf eine Progressive Multifokale Leukoencephalopathie (PML) hindeuten. Den Patienten muss ein Patientenpass ausgehändigt werden.

Die regelmäßige Kontrolle von Laborparametern unter der Behandlung wird vom Hersteller nicht vorgeschrieben. Hingewiesen wird auf eine Zunahme der Zahl von zirkulierenden Lymphozyten, Monozyten, Eosinophilen, Baso-

philen und kernhaltigen roten Blutzellen unter der Therapie sowie auf einen geringen Abfall der Werte für Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozyten.

Kontraindiziert ist Natalizumab bei

- Überempfindlichkeit gegen die Substanz oder einen der sonstigen Bestandteile
- Einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML)
- Patienten mit opportunistischen Infektionen oder immungeschwächten Patienten (z. B. nach einer Behandlung mit Mitoxantron oder Cyclophosphamid)
- Kombiniertes Anwendung mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat
- Bekannten Malignomen
- Kindern und Jugendlichen

Häufigste Nebenwirkungen der Substanz im Vergleich zu Placebo sind:

- Kopfschmerzen
- Erschöpfung
- Gelenkschmerzen
- Vaginitis

In 2-jährigen kontrollierten klinischen Studien bei MS-Patienten bildeten sich bei 10% der Patienten Antikörper gegen Natalizumab (davon 6% persistierende Antikörper). Persistierende Antikörper waren mit einem erheblichen Rückgang der Wirksamkeit von Natalizumab und einer erhöhten Inzidenz für Überempfindlichkeitsreaktionen assoziiert. Daher sollte nach einer etwa 6-monatigen Therapie an persistierende Antikörper gedacht werden, wenn entweder die Wirksamkeit herabgesetzt ist oder infusionsbezogene Nebenwirkungen persistieren.

#### Statine

Es handelt sich um Substanzen, die bereits einen festen Platz in der Behandlung von Hyperlipidämien haben. Die entzündungshemmende Wirkung, z. B. bei Autoimmunerkrankungen, wurde bislang überwiegend in tierexperimentellen Studien (EAE) festgestellt [28].

Als Dosis in klinischen Studien bei der MS scheint die Einnahme von 80 mg Simvastatin täglich oral optimal zu sein [39]. Die Behandlung sollte dabei einschleichend erfolgen, beginnend mit 10 mg oral 1-mal täglich mit Steigerungen um jeweils 10 mg in 4-wöchigen Intervallen bis zur Maximaldosis von 80 mg. Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil der Substanzen sind aus ihrem Einsatz bei Herz-Kreislaufkrankungen bekannt. Für eine Behandlung der MS außerhalb von klinischen Studien können Statine allerdings noch nicht empfohlen werden.

#### Literatur

1. Achiron A et al: Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 1996; 243 (1): 25-28
2. Bertolotto A et al: Biological activity of interferon betas in patients with multiple sclerosis is affected by treatment regimen and neutralising antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (9): 1294-1299
3. Bornstein MB et al: A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987; 317 (7): 408-414
4. Comi G et al: Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582
5. 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. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001; 49 (3): 290-297
6. Confavreux C et al: Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology* 1996; 46 (6): 1607-1612
7. Durelli L et al: Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359: 1453-1460
8. Fazekas F et al: Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997; 349: 589-593
9. Filippi M et al: European study on intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis: results of magnetization transfer magnetic resonance imaging analysis. *Arch Neurol* 2004; 61 (9): 1409-1412
10. Freedman MS et al: International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8 (1): 19-23
11. Ghalie RG et al: A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8 (5): 441-445
12. Ghalie RG et al: Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology* 2002; 59 (6): 909-913
13. Goodin DS 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 (2): 169-178
14. Goodkin DE et al: Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37 (1): 30-40
15. Goodkin DE et al: Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis: analyses of serial MRIs. *Neurology* 1996; 47 (5): 1153-1157
16. Haas J: High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. *Mult Scler* 2000; 6 (Suppl. 2): 18-20
17. 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 (5): 562-567
18. Hartung HP et al: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025
19. Jacobs LD, Cookfair DL et al (MSCRG): Intramuscular Interferon Beta-1a for Disease Progression in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294
20. Jacobs LD 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 (13): 898-904
21. Jarius S, Hohlfeld R: Interferon therapy of multiple sclerosis. Synopsis of various dosage forms. *Nervenarzt* 2004; 75 (12): 1226-1230
22. Johnson KP 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. *Neurology* 1995; 45 (7): 1268-1276



23. Mauch E et al: The course of multiple sclerosis under cyclophosphamide or mitoxantrone as compared with the spontaneous course or cortisone/ACTH. *Neurology Psychiatry and Brain Research* 1993; 1: 1-8
24. McDonald WI et al: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50 (1): 121-127
25. Mohr K, Herzig S: Methotrexat. *Dtsch Med Wschr* 2000; 125: 1435-1436
26. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 1999; 70: 371-386
27. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose – Neue Aspekte und praktische Umsetzung. *Nervenarzt* 2002; 73: 556-563
28. Neuhaus O et al: Are statins a treatment option for multiple sclerosis? *Lancet Neurol* 2004; 3 (6): 369-371
29. Panitch H et al: Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59 (10): 1496-1506
30. Polman CH et al: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354 (9): 899-910
31. Poser CM: Revisions to the 2001 McDonald diagnostic criteria. *Ann Neurol* 2006; 59 (4): 727-728
32. 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: 1498-1504
33. Rudick RA, Sandrock A: Natalizumab: Alpha 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* 2004; 4 (4): 571-580
34. Sorensen PS: The role of intravenous immunoglobulin in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206 (2): 123-130
35. Sorensen PS et al: Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 362: 1184-1191
36. Sorensen PS 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
37. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group: The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 337: 441-446
38. The IFNB MSSG: Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis; final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277-1285
39. Vollmer T et al: Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 363: 1607-1608
40. Weiner HL et al: The use of cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. *Ann Ny Acad Sci* 1984; 436: 373-381
41. Wiendl H, Melms A, Hohlfeld R: Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen. In: Brandt Th, Dichgans J, Diener HC (ed): *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. 4. Auflage, Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart 2003, 610

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Erich Mauch  
Fachklinik für Neurologie Dietenbronn  
Akademisches Krankenhaus der Universität Ulm  
88477 Schwendi  
e-mail: prof.mauch@fachklinik-dietenbronn.de