

Aus dem Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg – Klinik für Neurologie
AG Klinische Neuroimmunologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang H. Oertel

**Prädiktoren bei der schubförmigen Multiplen Sklerose
im Hinblick auf die Entwicklung einer
sekundären Progression**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Torsten Schloßhauer

aus Kassel

Marburg 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität, Marburg
am 03. März 2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. Wolfgang H. Oertel

Korreferent: PD Dr. Hans A. Braun

Meinen Eltern und
meinem verstorbenen Großvater, Karl David Sohl,
gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung.....	6-32
1.1. Grundlagen zur Multiplen Sklerose.....	6
1.1.1. Epidemiologie und Genetik.....	6
1.1.2. Klinische Symptomatik, Krankheitsverläufe und Prognose..	7
1.1.3. Magnetresonanztomographie und Diagnostik.....	13
1.1.4. Pathogenese.....	15
1.1.5. Behandlungsmöglichkeiten der Multiplen Sklerose.....	18
1.1.6. Bisherige Daten zu immunmodulatorischen Therapien.....	20
1.1.6.1. β -Interferone.....	20
1.1.6.2. Glatirameracetat (Copaxone).....	27
1.1.6.3. Vergleichsstudien von IFN β und CPX.....	29
1.2. Ziele der Arbeit.....	30
2. Patienten und Methoden.....	33-41
2.1. Patienten und Datenerhebung.....	33
2.2. Datenstruktur.....	34
2.3. Einschluss-und Ausschlusskriterien.....	37
2.4. Statistische Methoden.....	39
2.4.1. Anwendung statistischer Verfahren.....	39
2.4.1.1. Überlebensanalyse.....	40
2.4.1.2. Box-Plot.....	40
2.4.2. Verwendete Computerprogramme.....	41
3. Ergebnisse.....	42-52
3.1. Charakterisierung des Patientenlientels.....	42

	Seite
3.2. Änderung des EDSS unter immunmodulatorischer Behandlung.....	45
3.3. Liquorbefunde.....	46
3.4. Vergleich der Häufigkeit einer SP-MS unter immunmodulatorischer Therapie.....	48
3.5. Fallzahlberechnung für neue prospektive Studien.....	52
4. Diskussion.....	53-66
4.1. Vorteile und Grenzen der Methode.....	53
4.2. Prädiktoren für einen sekundär progredienten Krankheitsverlauf.....	56
4.3. Vergleich der Therapieeffekte im Hinblick auf die Entwicklung einer SP-MS.....	57
4.4. Neue Therapieoptionen.....	65
4.5. Ausblick der MS-Therapie.....	65
5. Zusammenfassung.....	67
6. Summary.....	69
7. Literatur.....	72
8. Abkürzungen.....	93
9. Anhang.....	95-118
9.1. Tabellen.....	
9.2. Patientendatenbogen (Worksheet).....	
9.3. Lebenslauf	
9.4. Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	
9.5. Danksagung.....	
9.6. Ehrenwörtliche Erklärung.....	

1. EINLEITUNG

1.1. Grundlagen zur Multiplen Sklerose

1.1.1. Epidemiologie und Genetik

Die multiple Sklerose (MS) gehört zu den sehr häufigen Erkrankungen des ZNS. Erste Symptome treten typischerweise zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auf. Weltweit sind etwa 2,5 Millionen Menschen, in den USA ca. 250 000 – 300 000 Personen und in Europa 350 000 Menschen an MS erkrankt (Pozzilli et al., 2002). In Deutschland rechnet man zur Zeit mit 140 000 Erkrankten (www.dmsg.de). Die Prävalenz der MS variiert erheblich mit einem typischen geographischen Verteilungsmuster. Danach ist die Prävalenz der MS in Kaukasien am höchsten, wird in Mitteleuropa mit 60 – 100 pro 100 000 Einwohner angegeben und ist in südlichen Breitengraden extrem gering (Pugliatti et al., 2002). Die MS zeigt außerdem eine deutliche Geschlechtsverteilung mit einem Frau/Mann-Verhältnis von annähernd 2:1 (Pugliatti et al., 2002).

Hinsichtlich ihrer Entstehung werden sowohl genetische Einflüsse als auch Umweltfaktoren diskutiert. Das Risiko an MS zu erkranken beträgt in der Gesamtbevölkerung 1:1000 und bei Verwandten 1. Grades, z.B. Kindern von einem an MS erkrankten Elternteil, 1:75 und ist somit etwa 13 mal höher als in der Normalbevölkerung (Robertson et al., 1996). Eineiige Zwillinge von MS-Kranken haben ein MS-Risiko von 1:3, welches gegenüber der Gesamtbevölkerung um mehr als 300-fach erhöht ist (Willer et al., 2003). Frühe Migrationsstudien weisen daraufhin, dass auch Umweltfaktoren oder das Reservoir an viralen Erregern das MS-Erkrankungsrisiko insbesondere vor dem 15. Lebensjahr beeinflussen können (Kurtzke et al., 1985).

1.1.2. Klinische Symptomatik, Krankheitsverläufe und Prognose

Die MS ist eine chronisch entzündliche degenerative Erkrankung des ZNS, die zu multifokalen Läsionen in weißer und grauer Substanz führt. Klinische Folgen sind motorische, sensible, vegetative und kognitive Defizite der Betroffenen. Bei den meisten MS-Patienten (85%) beginnt die Krankheit mit einem schubförmigen Verlauf, der nach 10 -19 Jahren in eine sekundär progressive Phase übergeht (Vukusic et al., 2003). Ein Krankheitsschub im frühen Stadium basiert auf einer akuten Entzündungsreaktion und wird durch fokale Läsionen in der weißen Substanz mit primärer Demyelinisierung, partiellem Axonverlust und reaktiver Gliose charakterisiert (Kutzelnigg et al., 2005). Die Folge ist eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten in Form einer körperlichen Behinderung oder kognitiven Dysfunktion, die sich vollständig oder partiell zurückbildet. Mit zunehmender Krankheitsdauer nimmt die Neurodegeneration entweder bedingt durch die chronische Entzündung oder als primäre Neurodegeneration zu. In dieser späten Phase der MS findet die Krankheitsprogression in Form einer schleichenden axonalen Degeneration in scheinbar inaktiven demyelinisierten Läsionen statt (Lassmann et al., 2007). Außerdem können dünn myelinisierte Areale der grauen Substanz (Kortex und tiefe Hirnkerne) betroffen sein (Lassmann et al., 2008a; Peterson et al., 2001) und diffuse hauptsächlich axonale Läsionen in der normal erscheinenden weißen Substanz auftreten (Kutzelnigg et al., 2005). Axonale Läsionen und Axonverlust führen schließlich zu einer permanenten klinischen Behinderung (Lassmann, 1998; Wujek et al., 2002). Nach einer großen neuen Studie mit 1800 Fällen benötigen MS-Patienten ohne Behandlung im mittleren Alter von 55 Jahren (nach ca. 25 Krankheitsjahren) eine Gehhilfe (Confavreux et al., 2006a).

Histopathologisch finden sich bei MS-Kranken zufällig verteilte Entmarkungsherde, so genannte Plaques, in der Nähe größerer Blutgefäße. Bevorzugt sind die stark myelinisierten Regionen des ZNS (Sehnerven, Balken, Hirnstamm, die Pyramidenbahn, der Boden des IV. Ventrikels und Hinterstränge des Rückenmarks) betroffen. Je nach Lokalisation und Umfang der Läsion treten die unterschiedlichsten klinischen Symptome auf. Typische Initialsymptome sind bei mehr als 30 % der Fälle Optikusneuritis, Störungen der Okulomotorik, Lähmungen, Parästhesien und schnelle Ermüdungsercheinungen (Heckl, 1996). Im weiteren Verlauf können ebenfalls Sehstörungen, Paresen, Ataxien und Parästhesien als dominierende Symptome auftreten, bei ca. 60 % der Patienten auch Blasen- und Darmfunktionsstörungen. Ferner zeigen sich typischerweise auch psychische Veränderungen mit emotionalen und kognitiven Störungen sowie Schmerzen unterschiedlicher Lokalisation und Ausprägung.

Der tatsächliche Erkrankungsbeginn liegt in den meisten Fällen deutlich vor den ersten klinischen Symptomen und es kommt bereits im Frühstadium der aktiven Demyelinisierung zu einer Schädigung des ZNS in Form von Plaques, zerebralen Atrophien und axonalen Läsionen (Ferguson et al., 1997; Trapp et al., 1998; Brex et al., 2000; De Stefano et al., 2001).

Der Krankheitsverlauf der MS ist heterogen. Grundsätzlich unterscheidet man 5 verschiedene Verlaufsformen der MS (Abb.1):

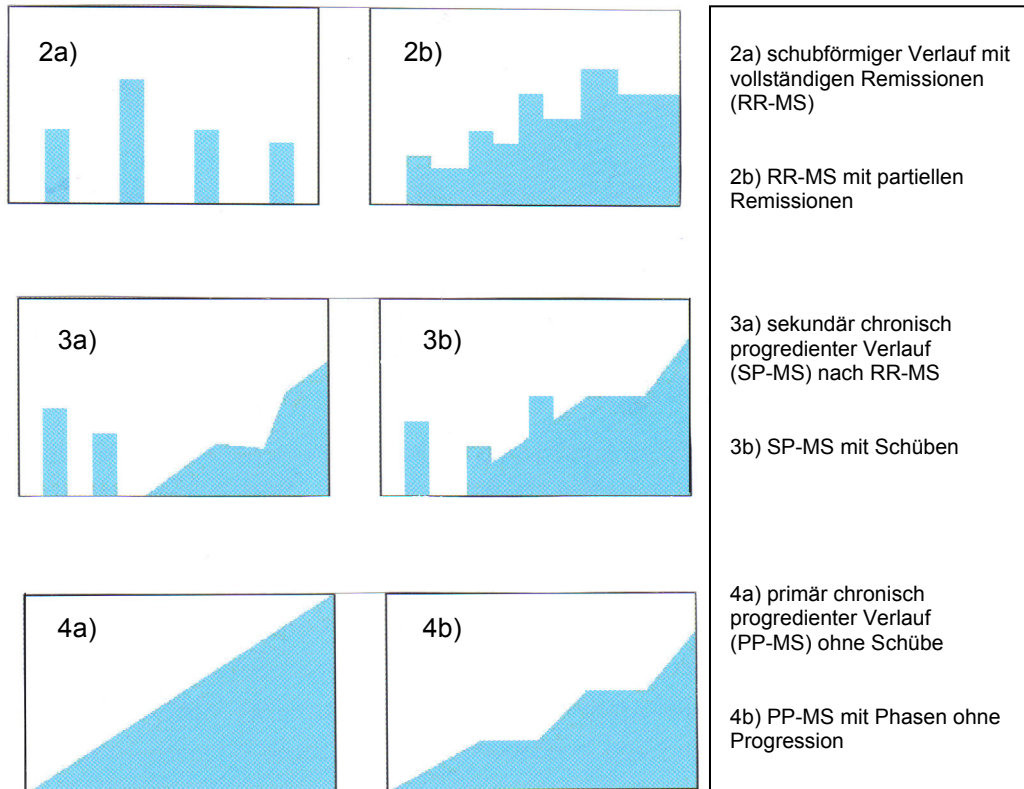
- benigne MS
- schubförmig-remittierende MS (RR-MS)
- sekundär chronisch progrediente MS (SP-MS)
- primär chronisch progrediente MS (PP-MS)
- MS vom Marburg-Typ (Pittock et al., 2008; Lublin et al., 1996; Marburg, 1906).

Es gibt MS-Patienten, die über einen Zeitraum von mehr als 20 Jahren keine oder nur leichte Behinderungen und damit milde und benigne Verlaufsformen haben (Pittock et al., 2008). Gutartige MS-Fälle sind im frühen Stadium von MS-Patienten mit einem schnellen klinischen Verlauf nicht zu unterscheiden.

Nahezu 85 % der Patienten zeigen zunächst einen schubförmig-remittierenden Verlauf (RR-MS). Die MS beginnt mit akut auftretenden neurologischen Symptomen oder Verschlechterungen bestehender Symptome (Schüben; Definition siehe 2.2.), die länger als 24 Stunden anhalten und sich nach Tagen bis Monaten vollständig oder partiell zurückbilden (Keegan et al., 2002) (Abb.1: 2a, 2b). Zwischen unvorhersehbaren Schüben kann der Patient unterschiedlich lange keine klinischen Symptome verspüren, obwohl Magnet-resonanztomographie (MRT)-Befunde darauf hinweisen, dass die Krankheit subklinisch als Demyelinisierung und/oder Neurodegeneration über den gleichen Zeitraum weiterläuft (O’Riordan et al., 1998; Brex et al., 2000).

Bei etwa zwei Drittel der Patienten mit RR-MS geht die ursprünglich schubförmige Erkrankung innerhalb von 10 - 19 Jahren in eine sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform (SP-MS) über (Tremlett, 2008; Vukusic et al., 2003) d.h. es entwickelt sich eine kontinuierliche Zunahme der neurologischen Symptome und Behinderungen zwischen zwei oder mehreren Schüben (Abb.1: 3a). Möglich ist auch das gelegentliche Auftreten von aufgelagerten Schüben (Abb.1: 3b).

1) benigner Verlauf



5) Marburg-Typ

Abb.1: Verlaufsformen der multiplen Sklerose (modifiziert nach Lublin et al., 1996) 1) benigner Verlauf; 2a)+2b): schubförmig-remittierende MS (RR-MS) mit vollständigen bzw. partiellen Remissionen; 3a)+3b): sekundär progrediente MS (SP-MS) nach RR-MS ohne bzw. mit Schüben; 4a)+4b): primär progrediente MS (PP-MS) ohne Schübe bzw. mit Phasen ohne Progression; 5) Marburg-Typ.

Die Krankheitsprogression bei SP-MS und anderen chronisch-progredienten Verläufen wird am häufigsten über die Beeinträchtigung der Patienten mit Hilfe des EDSS (Expanded-Disability-Status-Scale) nach Kurtzke (1983) modifiziert nach Kappos (1998) bewertet (siehe Anhang 9.1. Tabelle 1 und Kapitel 2.2.).

Der Begriff „Progression“ wird unterschiedlich definiert. In der Regel wird eine Progression als eine Verschlechterung des EDSS um mehr als 0,5 Punkte über mindestens 6 oder 12 Monate hinweg ohne klinische Evidenz eines Schubes betrachtet (Poser et al., 1983; McDonald et al., 2001).

Bei 10 % der MS-Patienten verläuft die Krankheit von Beginn an mit kontinuierlich zunehmenden neurologischen Defiziten jedoch ohne Schübe (primär chronisch-progrediente MS oder PPMS) (Lublin et al., 1996) (Abb.1: 4a). Zwischen einem progredienten Verlauf können auch Phasen ohne Progression liegen (Abb.1: 4b). Oft beginnt dieser Verlauf mit einer kaum wahrnehmbaren Beeinträchtigung beim Gehen. Sehr selten findet man einen initial progredienten Verlauf mit leichten aufgelagerten Schüben (Kappos, 2004).

Daneben gibt es auch die schwere akute MS (Marburg-Typ), welche durch eine schnell fortschreitende, entzündungsbedingte Demyelinisierung und einen Axonverlust gekennzeichnet ist. Damit einhergehende schwere neurologische Defizite können akut oder innerhalb von Monaten nach Krankheitsbeginn zum Tod der Betroffenen führen (Marburg, 1906).

Wegen der klinischen Heterogenität der MS ist der Krankheitsverlauf im Einzelfall schwer vorhersehbar und eine individuelle Prognose zu Beginn der Erkrankung kaum möglich. Klinische Faktoren und MRT-Befunde (s. Kapitel 1.1.3.) des frühen Krankheitsverlaufs können jedoch zur Risikoabschätzung einer MS beitragen (Langer-Gould, 2006).

So können z.B. die Schwere des ersten Schubes und eine schlechte unvollständige Rückbildung der Symptome, ein kurzes Intervall zwischen den ersten beiden Schüben, eine hohe Schubrate in den ersten 5 Jahren sowie frühe motorische und zerebelläre Symptome oder Sphinkterbeteiligung einen schwereren klinischen Verlauf vorhersagen (Martinelli und Comi, 2005).

Aus kontrollierten Langzeitstudien mit einem großen repräsentativen Patientenkollektiv (N=1844) lassen sich weitere Prognosefaktoren für die MS ableiten. Ein jüngeres Alter bei Erkrankungsbeginn, weibliches Geschlecht und eine längere Zeitspanne bis zur sekundär progredienten Phase sind mit einer günstigeren Prognose verbunden, d.h. ein längerer Zeitraum bis zur sekundären Progression und permanenten Behinderung (Confavreux et al., 2006a; Vukusic und Confavreux, 2003). Ein höheres Alter bei Erkrankungsbeginn bedingt andererseits eine schnellere Zunahme der irreversiblen Behinderung (Stankoff et al., 2007; Confavreux et al., 2006a; Trojano et al., 2002). Außerdem ist das Vorliegen einer Optikusneuritis ein schwach signifikanter Prädiktor für einen günstigen Krankheitsverlauf und eine voraussichtlich leichte Behinderung (Vukusic und Confavreux, 2003).

Die Schubfrequenz im frühen Krankheitsstadium beeinflusst zwar den Beginn der progressiven Krankheitsphase und bleibenden Behinderung (Confavreux et al., 2000 und 2003), die Zeiträume bis zum Erreichen bestimmter Behinderungsgrade (EDSS 4, 6 und 7) werden durch die Schubaktivität im initialen Krankheitsverlauf jedoch nicht beeinflusst, aber durch das Alter. Sobald klinisch meßbare Schwellenwerte der irreversiblen Behinderung erreicht sind (EDSS 4, 6, und 7), zeigen Fälle mit RR-MS und PP-MS ähnliche zeitliche Verläufe hinsichtlich der Behinderungszunahme (Confavreux et al., 2006b).

Eine neue Studie spricht dafür, dass oligoklonale IgG-Banden im Liquor auch prognostische Bedeutung für die MS haben. Der Nachweis oligoklonaler IgG-Banden im Liquor kann das Risiko für einen zweiten Schub nach einem 1. klinischen Ereignis (siehe CIS-Patienten in Kapitel 1.1.3.) unabhängig vom Ausgangs-MRT verdoppeln, scheint aber die Krankheitsprogression und Behinderungszunahme nicht zu beeinflussen (Tintoré et al., 2008).

Die hier vorliegende Studie untersucht retrospektiv die langfristigen Therapieeffekte von Interferon- β und Copaxone (Glatirameracetat) hinsichtlich der Entwicklung einer sekundären Progression. Es liegen bereits große Vergleichsstudien zum Therapieeffekt dieser immunmodulativ wirksamen Medikamente bei Patienten mit schubförmiger MS vor, hier soll jedoch die Wirkung hinsichtlich der Entwicklung einer sekundären Progression gezeigt und verglichen werden.

1.1.3. Magnetresonanztomographie und Diagnostik

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist das wichtigste Hilfsmittel zur Früherkennung einer MS und paraklinischer Surrogatmarker für die Aktivität. Gadolinium (Gd)-aufnehmende Läsionen im T1 gewichteten MRT repräsentieren Bereiche, in denen die Blut-Hirn-Schranke gestört ist und eine akute Entzündung vorliegt, die jedoch klinisch stumm ist. Eine Dissemination des ZNS-Befalls in Ort und Zeit lässt sich durch neue Läsionen in zeitlich versetzten Aufnahmen nach 1 Monat nachweisen (Polman et al., 2005). Schließlich erlauben Gd-aufnehmende Läsionen eine Unterscheidung zwischen aktiven und chronischen Läsionen.

Oft tritt als erstes klinisches Zeichen einer MS ein solitäres entzündlich-demyelinisierendes Ereignis oder klinisch isoliertes Syndrom (CIS) auf, das den Sehnerv, das Rückenmark, den Hirnstamm oder das Kleinhirn betrifft. Bei 50 – 70 % dieser CIS-Patienten findet man ein pathologisches MRT mit klinisch stummen T2-gewichteten Hirnläsionen der weißen Substanz (Barkhof et al., 1997; O’Riordan et al., 1998). Die Zahl der Entzündungsherde (Läsionslast) im initialen kranialen MRT zum Zeitpunkt erster klinischer Symptome beeinflusst das Risiko eines zweiten Schubereignisses und damit die Diagnose der MS (Tintore et al., 2006). 60 – 90% der CIS-Patienten entwickeln nach 7 – 14 Jahren eine klinisch sichere MS (Brex et al., 2002; Tintoré et al., 2006). Als Konsequenz gilt die initiale T2-Läsionslast als bedeutender Prädiktor für die Progression einer MS.

Darüber hinaus zeigen neuere Untersuchungen, dass initiale MRT-Befunde auch mit der Krankheitsprogression und dem langfristigen Behinderungsgrad korreliert sind. Die Zahl der Hirnläsionen im ersten MRT kann den Behinderungsgrad der MS nach 5 Krankheitsjahren am besten voraussagen (Tintoré et al., 2006). Außerdem korreliert die Zunahme des T2-Läsionsvolumens in den ersten 5 Jahren nach CIS mit dem langfristigen Behinderungsgrad der MS nach 14 (Brex et al., 2002) bzw. 20 Krankheitsjahren (Fisniku et al., 2008). Dieser MRT-Parameter hat jedoch nur eingeschränkte prognostische Aussagekraft. So kann das Läsionsvolumen allein keine geeignete Basis für die Entscheidung zur Therapieumstellung sein (Brex et al., 2002).

1.1.4. Pathogenese

Die MS wird zumindest in der frühen schubförmigen Krankheitsphase als eine Autoimmunkrankheit betrachtet, bei der T-Lymphozyten durch Fehlregulation eine Entzündungsreaktion gegen Myelinantigene des ZNS auslösen (Hohlfeld und Wekerle, 2004). Als potenzielle Antigene für die lokale T-Zellaktivierung kommen Bestandteile des Myelins: PLP (Proteolipidprotein), MOG (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein), MAG (Myelin-assoziiertes Glykoprotein) und MBP (basisches Myelinprotein) in Frage. Diese Pathogenese ähnelt dem experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis-Modell der MS in Mäusen. Im Rahmen einer bakteriellen oder viralen Infektion werden T-Lymphozyten im peripheren Immunsystem aktiviert und können unter dem Einfluss von zellulären Adhäsionsmolekülen und proinflammatorischen Zytokinen die Blut-Hirn-Schranke überwinden und in das ZNS eindringen. Pathologisch überwiegen in diesem Stadium fokale Demyelinisierungsherde in der weißen Substanz mit unterschiedlich ausgeprägtem Axonverlust und reaktiver Gliose (Kutzelnigg et al., 2005). Allen Gewebeschäden der MS (demyelinisierte und axonale Läsionen) liegen Entzündungsreaktionen zugrunde, an der zytotoxische T-Zellen ebenso wie B-Zellen, Plasmazellen und autoimmune Antikörper sowie aktivierte Makrophagen oder Mikrogliazellen beteiligt sein können (Racke, 2008).

Der tatsächliche Erkrankungsbeginn liegt in den meisten MS-Fällen deutlich vor den ersten klinischen Symptomen und es kommt bereits im Frühstadium der aktiven Demyelinisierung zu einer massiven Schädigung des ZNS in Form zerebraler Atrophien und axonaler Läsionen (Ferguson et al., 1997; Trapp et al., 1998; Brex et al., 2000; De Stefano et al., 2001).

Bei Patienten mit primär oder sekundär progressiver MS wurden selten aktive Demyelinisierungsherde gefunden (Lassmann et al., 2007), dagegen breiteten sich bereits vorhandene demyelinisierte Plaques an ihren Rändern langsam aus (Prineas et al., 2001). Charakteristische Merkmale für PP-MS und SP-MS sind diffuse axonale Läsionen in der makroskopisch und kernspintomographisch normal erscheinenden weißen Substanz und ausgedehnte kortikale Demyelinisierungen (Kutzelnigg et al., 2005; Peterson et al., 2001).

Als Grundlage dieser späten pathologischen Veränderungen wird eine diffuse globale Entzündungsreaktion im gesamten Gehirn und den Meningen sowie eine generalisierte starke Aktivierung von Mikrogliazellen diskutiert (Kutzelnigg et al., 2005; Lassmann et al., 2007).

Neue neuropathologische Studien liefern klare Hinweise, dass aktive Gewebeläsionen sowohl im frühen Stadium der schubförmigen MS als auch im späten Krankheitsverlauf der progressiven MS auf einem Entzündungsprozess beruhen. Es lassen sich verschiedene Entzündungsmuster mit unterschiedlicher Beteiligung von Immunzellen und humoraler Immunabwehr nachweisen. Die Art der Entzündungsantwort unterscheidet sich zwischen akutem schubförmigem und progressivem Krankheitsverlauf. In der RR-MS kann die Entzündung durch das periphere Immunsystem in Gehirn und Rückenmark häufig neu aufflammen und es kommt zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke wahrscheinlich infolge der Invasion von inflammatorischen Zellen, die das ZNS über das Blut erreichen. Im Verlauf der PP-MS oder SP-MS kann der Entzündungsprozess dagegen die geschlossene oder reparierte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden (Lassmann et al., 2007). Mit zunehmender Dauer des Krankheitsprozesses breitet sich die Entzündung auf das gesamte Gehirn und die Meningen aus.

In dieser progressiven Phase sind zunehmend B-Zellen und Plasmazellen an der Pathogenese der MS beteiligt (Ozawa et al., 1994; Racke, 2008).

Die beschriebenen pathogenetischen Mechanismen können in verschiedenen Demyelinisierungsherden ebenso wie bei verschiedenen Patienten und in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf variieren (Lassmann et al., 2001). Das führte zur Heterogenitätshypothese, nach der die MS als komplexe Erkrankung mit heterogenen klinischen, pathologischen und immunologischen Phänotypen betrachtet wird (Lassmann et al., 2007; Lucchinetti et al., 2000).

Neben destruktiven Veränderungen in MS-Läsionen laufen oft gleichzeitig reparative Vorgänge im Gehirn von MS-Patienten ab. Mit stark unterschiedlicher Ausprägung bei den Patienten kommt es zur Neubildung von Markcheiden (Remyelinisierung). Es gibt große Unterschiede in Läsionen der weißen Substanz, nicht nur in der Ausprägung des axonalen Schadens, sondern auch bei der Remyelinisierung.

Eine von der Entzündungsaktivität abhängige Pathogenese der MS ist Grundlage und Ansatzpunkt für eine immunmodulatorische Therapie, die durch Veränderung immunologischer Reaktionen auf eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs zielt und Gegenstand der nachfolgenden Untersuchungen ist.

1.1.5. Behandlungsmöglichkeiten der Multiplen Sklerose

Prinzipiell gibt es für die MS drei Behandlungsoptionen:

- die symptomatische Therapie,
- die Schubtherapie und
- die Langzeittherapie.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die pathophysiologisch orientierte Immuntherapie (Langzeittherapie), die folgende Hauptziele verfolgt:

- Verminderung der Schwere der Schübe,
- Reduktion der Schubhäufigkeit und Schubstärke,
- Verlangsamung der Krankheitsprogression und
- Verbesserung der Lebensqualität.

Niedergelassene Neurologen fragten sich angesichts der hohen Variabilität und Unvorhersehbarkeit des klinischen Verlaufs der MS, welches neue Präparat sich für die optimale Behandlung eines bestimmten MS-Patienten eignet. Demzufolge bildete sich eine deutschsprachige MS-Therapie Konsensus-Gruppe (MSTKG), die ab 1999 Empfehlungen zur sogenannten immunmodulatorischen Stufentherapie formuliert hat (MSTKG, 2008) (Abb.2). Hierbei handelt es sich um Algorithmen für eine Eskalations-therapie der MS.

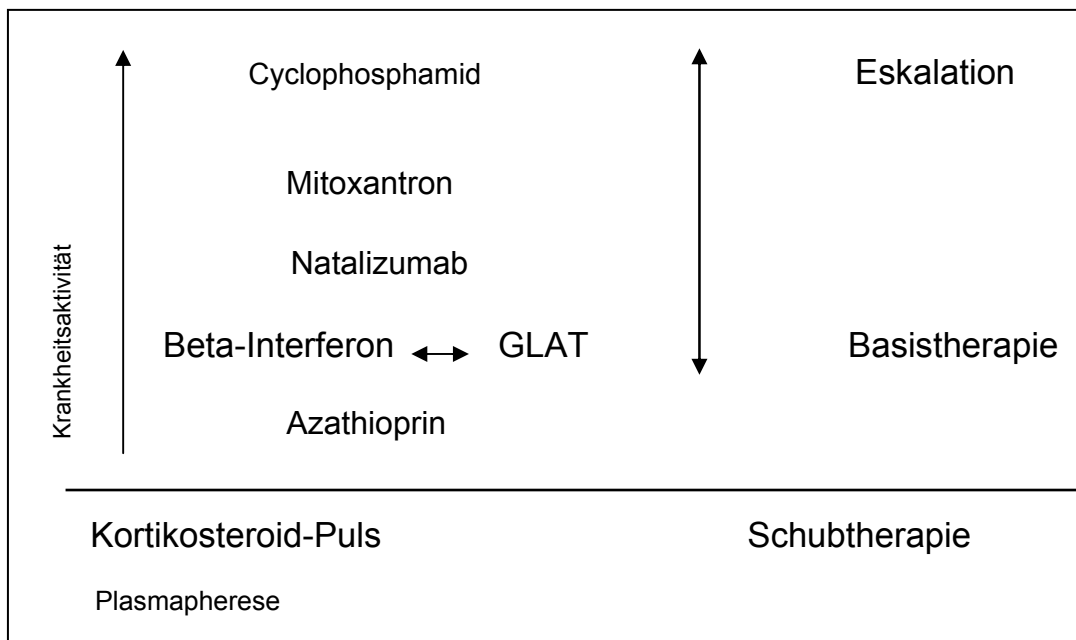


Abb.2: Immunmodulatorische Stufentherapie der schubförmig-remitierenden MS (modifiziert nach MSTKG, 2008, GLAT= Glatirameracetat)

Für die langfristige immunmodulatorische Therapie (Langzeittherapie) stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung. Diese bewirken entweder eine spezifische Modulation verschiedener Immunantworten (β -Interferone, Glatirameracetat und Natalizumab) (siehe 1.1.6.1., 1.1.6.2. und 4.4.) oder zeigen eine nicht selektive immunsupprimierende Wirkung (Mitoxantron, Azathioprin und Cyclophosphamid).

β -Interferone und Glatirameracetat haben als erste Substanzen der Basistherapie große Bedeutung. Bei Unverträglichkeit kann Azathioprin als Basistherapie eingesetzt werden (MSTKG, 1999). Der humanisierte Antikörper Natalizumab ist seit 2006 als Eskalationstherapie der RR-MS bei anhaltender Entzündungsaktivität unter Interferontherapie sowie als Primärtherapie bei hoher Krankheitsaktivität (≥ 2 schwere Schübe/pro Jahr) zugelassen (MSTKG, 2008) (Abb.2 und 4.4.).

Eine Therapie mit Mitoxantron hat sich seit 2002 bei Patienten mit hochaktiver, schubförmiger MS, die unter Basistherapie nicht ausreichend ansprechen, oder bei Patienten mit sekundär-chronisch progredienter MS bewährt (MSTKG, 2008; Hartung et al., 2002). Bei Patienten mit RR-MS und bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Mitoxantron-Therapie ist Cyclophosphamid eine weitere Behandlungsoption.

1.1.6. Bisherige Daten zu immunmodulatorischen Basistherapeutika

Zwei Klassen immunmodulierender Substanzen, β -Interferone und Glatirameracetat, wurden bei Patienten mit CIS, RR-MS und SP-MS in kontrollierten klinischen Studien untersucht.

1.1.6.1. β -Interferone

β -Interferone sind natürlich vorkommende Zytokine. In Therapiestudien wurden gentechnisch in Bakterien (IFN β -1b) bzw. Säugetierzellen (IFN β -1a) hergestellte β -Interferone verwendet. Alle β -Interferone haben antivirale, antiproliferative und immunmodulierende Eigenschaften. Es wurden folgende Wirkungsmechanismen postuliert:

- IFN β hemmt die Produktion proinflammatorischer Zytokine (TNF α und IFN γ)
- induziert antiinflammatorische Zytokine (IL-10 und TGF β)
- hemmt die Proliferation von Leukozyten
- hemmt die Antigen-Präsentation

- vermindert die Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität für T-Zellen durch Blockade von Adhäsionsmolekülen und Metalloproteinasen (Yong et al., 2002; Kieseier et al., 1999)
- wirkt auf unterschiedliche Art gegenüber B-Lymphozyten (Racke, 2008).

Drei rekombinante β -Interferone (IFN β 1b [Betaferon[®]] 8 Mio. Einheiten jeden zweiten Tag s.c. und IFN β -1a [Avonex[®]] 6 Mio. Einheiten einmal pro Woche i.m. sowie IFN β -1a [Rebif[®]] 3 x 22 μ g und 3 x 44 μ g pro Woche s.c.) sind für die Behandlung der schubförmigen MS (RR-MS) zugelassen (The IFN β -Study 1993 und 1995; Jacobs et al., 1996; PRISMS Study Group, 1998). Alle drei Substanzen (Betaferon[®], Avonex[®] und Rebif[®]) zeigten nach 2 Jahren einen Behandlungsvorteil gegenüber Plazebo durch die signifikante Reduktion von Schubrate (ca. 30 %), subklinischer Krankheitsaktivität im MRT (Zahl und Volumen Gd-anreichernder und T2-gewichteter Läsionen) und Krankheitsprogression (EDSS-Verschlechterung \geq 1 Punkt innerhalb von 6 Monaten).

Zur Frage des frühzeitigen Therapiebeginns der MS wurden in drei Studien (CHAMPS = Controlled High-Risk-Subjects Avonex Multiple Sclerosis Evention Study und ETOMS = Early Treatment Of Multiple Sclerosis) Patienten mit einem CIS, bei denen eine subklinische Krankheitsdissemination im kranialen MRT belegt war, zwei bis drei Jahre lang mit β -IFN-1a (Avonex[®] oder Rebif[®]) behandelt und gegenüber Plazebo getestet (Jacobs et al., 2000; Comi et al., 2001a). Die Studien haben gezeigt, dass die Zeit bis zum Auftreten eines zweiten Schubes durch eine frühe Behandlung mit niedrigdosiertem IFN β -1a signifikant um 9 – 13 Monate hinausgezögert werden konnte. Die jährliche Schubrate und Zunahme der T2-Läsionen im MRT war zwei Jahre nach Frühtherapie signifikant niedriger.

Die Frage, ob eine frühe Behandlung von CIS-Patienten mit hochdosiertem und hochfrequentem IFN β das Zeitintervall zwischen 1. und 2. Schub noch stärker verlängern kann, wurde in der BENEFIT-Studie (BETAferon[®]/ Betase-ron[®] in Newly Emerging multiple sclerosis For Initial Treatment) untersucht (Kappos et al., 2006a). In dieser multizentrischen, plazebokontrollierten, doppelt geblindeten Phase III-Studie wurden Patienten mit CIS, die mindestens zwei klinisch stumme Läsionen in der MRT zeigten, in zwei Gruppen aufgeteilt und erhielten entweder Plazebo (n=176) oder IFN β -1b 250 μ g s.c. jeden zweiten Tag (n=292) für eine Studienzeit von zwei Jahren oder bis zur Diagnose einer klinisch sicheren MS. Unter einer frühen Therapie mit IFN β -1b wurde die Zeit bis zum Auftreten eines zweiten Schubereignisses und bis zur Umwandlung in eine klinisch sichere MS signifikant verzögert ($p < 0,0001$ bzw. $p < 0,00001$). Gleichzeitig hatte eine Behandlung mit IFN β -1b einen positiven Einfluß auf MRT-Parameter (neue Gd- und T2-Läsionen und -Volumina) (Barkhof et al., 2007).

Aufgrund der positiven 2-Jahres-Daten der BENEFIT-Studie (Kappos et al., 2006a) und 5-Jahres-Daten der CHAMPIONS-Studie erfolgte die Zulassung von IFN β -1b (Betaferon[®]) für die prophylaktische Behandlung nach dem ersten Schub (CIS) bei Nachweis einer örtlichen Dissemination des Krankheitsprozesses im kranialen MRT (MSTKG, 2008).

Die Subgruppenanalyse der BENEFIT-Studie ergab weiterhin, dass das Erkrankungsalter, das Vorhandensein oligoklonaler Banden im Liquor sowie die Läsionslast in der initialen MRT das Risiko für CIS-Patienten bestimmt, eine klinisch sichere MS zu entwickeln (Polman et al., 2008). Eine Therapie mit IFN β -1b führte in allen Patientengruppen zu einem signifikanten Behandlungserfolg.

Das betraf Patienten mit und ohne MRT-Aktivität bei Krankheitsbeginn und mit initial hoher und niedriger klinischer oder subklinischer Krankheitsdisseminierung im MRT, sowie Patienten mit und ohne Kortikosteroidtherapie beim ersten Schub.

In einer darauffolgenden Verlängerung der BENEFIT-Studie um weitere drei Jahre wurden die Effekte einer frühen IFN β -Behandlung mit derjenigen einer verzögerten Therapie verglichen, die nach Diagnose einer klinisch sicheren MS bzw. zwei Jahre nach Studienbeginn begonnen wurde (Kappos et al., 2007). Eine frühe Therapieintervention mit IFN β -1b zeigte einen signifikanten Effekt auf die Krankheitsprogression innerhalb eines Beobachtungszeitraums von drei Jahren im Sinne einer Reduktion der bestätigten Krankheitsprogression (EDSS-Verschlechterung ≥ 1 Punkt innerhalb von 6 Monaten) (16% vs. 24%) und damit einen langfristigen Nutzen der immunmodulatorischen Therapie. Für IFN β -1a i.m. (Avonex[®]) gibt es dazu 10-Jahres-Daten der CHAMPIONS-Studie.

Für die subkutan (s.c.) applizierten IFN β -Präparate (Betaferon[®] und Rebif[®]) ließ sich eine dosis- und frequenzabhängige Wirksamkeit bei mehrmaliger Applikation pro Woche nachweisen (MSTKG, 2004 und Goodin et al., 2002, INCOMIN-Studie: Durelli et al., 2002; EVIDENCE-Studie: Panitch et al., 2002).

In der weltweit größten kontrollierten multizentrischen MS-Studie (n=2200) (BEYOND) wurde die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von drei verschiedenen Therapieformen zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger MS verglichen (500 μ g Betaferon[®] und Standarddosis 250 μ g jeden zweiten Tag sowie Copaxone 20 mg s.c. täglich). Primärer Endpunkt der Studie war das Risiko eines zweiten MS-Schubes.

Die höhere Dosis (500 µg) zeigte keine statistisch signifikant höhere Wirksamkeit von Betaferon[®] im Vergleich zur zugelassenen Standarddosis (250 µg) und zu Copaxone. Alle Therapieformen waren über 3,5 Behandlungsjahre gut verträglich und konnten sicher angewendet werden (vorläufige Daten unter www.bayer.at: Bayer Austria GmbH; Pressemitteilungen Berlin, 29.10.2007).

Frühe Nebenwirkungen wie Myalgie, Fieber und Schüttelfrost oder Entzündungsreaktionen an der Injektionsstelle der subkutan applizierten β -Interferonen (Betaferon[®] und Rebif[®]) können gut behandelt und kontrolliert werden (MSTKG, 2006, 2008). In den ersten beiden Behandlungsjahren können sich in 4,8 % der Fälle neutralisierende Antikörper (NAB) entwickeln (Kappos et al., 2005), die nachweislich mit einem Wirkungsverlust von IFN β verbunden sind (Sorensen et al., 2003). Deshalb empfiehlt die Arbeitsgruppe EFNS (European Federation of Neurological Societies) bei Verdacht auf ein sekundäres Therapieversagen, den Titer von NAB zu bestimmen und bei wiederholtem Nachweis hoher Titer innerhalb von 3 – 6 Monaten das IFN β -Präparat abzusetzen (Sorensen et al., 2005). In diesem Fall empfiehlt sich eine Therapieumstellung auf Glatiramernetat (Copaxone[®]) (siehe 1.1.6.2. und Abb.2).

Auch Langzeitstudien von bis zu 16 Jahren (meist retrospektive Verlaufsbeobachtungen) zeigten positive Effekte von IFN β im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression von Patienten mit RR-MS. Gleichzeitig bestätigten sie die Verträglichkeit und Sicherheit in der Langzeitbehandlung (Kinkel et al., 2006; Rio et al., 2005; Rudick et al., 2005). Rio und Mitarbeiter (2005) haben nach 8 Jahren für die verschiedenen β -IFN-Präparate eine vergleichbare Wirkung in Bezug auf die Reduktion der Schubrate (64-74%) gefunden.

In einer großen kontrollierten Langzeitstudie (n=1504) zeigten die über 7 Jahre mit IFN β behandelten Patienten eine signifikante Reduktion in der Entwicklung einer SP-MS ($p < 0,0001$) und in der Inzidenz von EDSS=4 ($p < 0,02$) und EDSS=6 ($p \leq 0,03$) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Trojano et al., 2007). In der Verlängerung der PRISMS-Studie wurden 382 Patienten mit RR-MS zwei Jahre lang mit IFN β -1a (Rebif[®]: 44 oder 22 μ g 3 x wöchentlich) behandelt; 187 Patienten erhielten Plazebo. Nach zwei Jahren wurde auch die Kontrollgruppe für weitere vier Jahre mit IFN β behandelt. Nach 8 Jahren Behandlung war die Schubrate, T2-Läsionslast und EDSS-Progression bei frühem Therapiebeginn signifikant niedriger als bei verzögertem Therapiebeginn (Kappos et al., 2006b). Insgesamt entwickelten 19,7% der Patienten nach 8 Jahren eine sekundäre Progression.

Bei Patienten mit sekundär progredienter MS (SP-MS) haben β -Interferone in vier kontrollierten klinischen Studien gegensätzliche Resultate ergeben. In einer europäischen Studie mit IFN β -1b konnte bei einer Dosierung von 8 Mio. Einheiten jeden zweiten Tage s.c. ein signifikanter Effekt auf die Krankheitsprogression gezeigt werden. Nach drei Behandlungsjahren wurde die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden Krankheitsprogression (EDSS-Verschlechterung = 1 über mindestens 6 Monate) signifikant verzögert ($p = 0,007$) gegenüber der Plazebogruppe (European Study Group on IFN β -1b, 1998; EUSPMS: European Multicenter Trial on IFN β -1b in SPMS; Kappos et al., 2001). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten mit höherer initialer Krankheitsaktivität bezüglich Schubfrequenz und EDSS-Progression am meisten von einer IFN β -Therapie profitieren konnten. Zusätzlich hat IFN β Parameter der Krankheitsaktivität (Schubfrequenz und T2-Läsionslast im MRT) günstig beeinflusst.

Weder in der nordamerikanischen SP-MS-Studie, IFN β -1b 8 Mio Einheiten s.c. jeden 2. Tag oder mit gewichtsadaptierter Dosis – 939 Patienten über 3 Jahre (NASPMS: Panitch et al., 2004), noch in der SPECTRIMS-Studie, IFN β -1a / Rebif® - 22 μ g oder 44 μ g vs. Plazebo 3 x pro Woche - 618 Patienten (SPECTRIMS, 2001; Li et al., 2001), ergab sich ein signifikanter Behandlungsvorteil in einer Krankheitsverzögerung. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur bestätigten Behinderungszunahme (Definition vergleiche EUSPMS-Studie). Dagegen wurden vergleichbare Therapieerfolge bei den sekundären Zielparametern (Schubfrequenz, T2-Läsionslast und Zahl neuer Gd-anreichernder Läsionen) erreicht.

In einer vierten SP-MS-Studie zur Wirksamkeit von IFN β -1a, 60 μ g Avonex i.m. einmal pro Woche – 436 Patienten über 2 Jahre, zeigte sich kein signifikanter Behandlungseffekt auf den EDSS (IMPACT-Studie: Cohen et al., 2002). Mit Hilfe eines kombinierten Scores aus Untersuchungen von Gehfähigkeit, Armfunktion und kognitiven Funktionen (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC) konnte jedoch ein signifikanter Effekt auf die Krankheitsprogression (Reduktion des mittleren MSFC um 40 %) nachgewiesen werden, der hauptsächlich auf der verbesserten Handfunktion beruhte. Gleichzeitig zeigten mit Avonex behandelte Patienten in der IMPACT-Studie eine verminderte Schubrate und verringerte Läsionslast im MRT, d.h. einen günstigen Einfluss auf die Entzündung. Weiterhin ließ sich ein positiver Effekt auf die Lebensqualität feststellen.

Insgesamt zeigen β -Interferone bei der Therapie von SP-MS nur einen mäßigen Behandlungserfolg (Kappos, 2004). Die Bedeutung von IFN β bei SP-MS scheint eher in den frühen Phasen mit noch überlagerter Krankheitsaktivität (Schüben) zu liegen, denn an der EUSPMS-Studie nahm überwiegend dieses Patientenkollektiv teil (Rovaris et al., 2006).

Dagegen haben β -Interferone offenbar nur einen geringen Einfluss auf die Krankheitsprogression und Behinderungszunahme durch axonale Degeneration in der späten Phase der MS.

1.1.6.2. Glatirameracetat (Copaxone)

Glatirameracetat (Copaxone[®] oder CPX) ist ein synthetisches Tetrapeptid aus den 4 Aminosäuren L-Glutamin, L-Lysin, L-Alanin und L-Tirosin. Glatirameracetat enthält die Anfangsbuchstaben der einzelnen Aminosäuren. Es wurden folgende Wirkungsmechanismen für Glatirameracetat oder CPX postuliert:

- Blockade von Bindungsstellen für MBP an HLA-Molekülen auf antigenpräsentierenden Zellen
- dadurch Hemmung MBP spezifischer potenziell pathogener T-Zellen
- Induktion von regulatorischen CPX-spezifischen T-Helferzellen (TH2 Typ)
- diese setzen nach Aktivierung antiinflammatorische Zytokine frei wie IL-4, IL-6 und IL-10 oder sezernieren BDNF
- Neuroprotektion durch BDNF (brain-derived neurotrophic factor) (Ziemszen et al., 2007; Farina et al., 2005; Yong, 2002; Kipnis et al., 2000)

Positive klinische Effekte von CPX zeigten sich in einer großen kontrollierten Multicenter-Studie bei 251 Patienten mit RR-MS (EDSS 0-5 und mit ≥ 2 Schüben in vergangenen 2 Jahren). Nach zwei Jahren Behandlung mit CPX (20 mg täglich s.c. oder Plazebo) ließ sich eine signifikante Reduktion der Schubfrequenz (29 %; $p=0,007$) nachweisen (Johnson et al., 1995), ein ähnlich großer Effekt wie unter β -IFN.

Die Verlängerung der Therapie um ein Jahr ergab für das ursprüngliche Patientenkollektiv einen noch stärkeren Behandlungseffekt (Johnson et al., 1998).

In derselben kontrollierten Studie erhielt die Kontrollgruppe nach dreijähriger Beobachtung in den darauffolgenden drei Jahren auch CPX (Johnson et al., 2000). Bei den früh behandelten Patienten war die Krankheitsprogression deutlich langsamer als bei der ursprünglichen Kontrollgruppe, die erst nach einer Verzögerung von 3 Jahren therapiert wurde. Das weist daraufhin, dass Patienten mit RR-MS von einem möglichst frühen Therapiebeginn mit CPX profitieren können. In einer großen kontrollierten Studie wird zur Zeit weltweit die Wirksamkeit von CPX (täglich 20 mg s.c.) bei 481 Patienten mit CIS gegenüber Plazebo untersucht (PreCIS-Studie). Erste unpublizierte Resultate weisen darauf hin, dass eine Frühtherapie mit CPX das Risiko für das Auftreten eines neuen Schubes signifikant reduzieren kann und bei Patienten mit CIS durchaus berechtigt ist, ähnlich wie die Frühtherapie mit IFN β .

MRT- Untersuchungen an 239 Patienten mit RR-MS (EDSS 0-5 und mindestens eine Gd aufnehmenden Läsion im Basis-MRT) zeigten über einen Zeitraum von 9 Monaten gegenüber Plazebo eine signifikante Reduktion der Zahl Gd-aufnehmender und neuer T2 Läsionen um 29 % ($p=0,001$). Gleichzeitig wurde die Zunahme des Läsionsvolumens in der T2-gewichteten MRT signifikant reduziert (-45%) (Comi et al., 2001b). In einer über 9 Monate verlängerten Verlaufsbeobachtung erhielten alle Patienten (Therapie- und Kontrollgruppe) CPX. In der früh behandelten Gruppe zeigte sich über 9 Monate eine weitere Abnahme der Zahl neuer Läsionen im MRT um 24,6 % gegenüber 54 % in der verspätet behandelten Gruppe (Wolinsky et al., 2002). Das spricht für einen über 18 Monate anhaltenden positiven Therapieeffekt von CPX auf die MRT-Läsionen.

Es wurde ein langfristiger klinischer Effekt von CPX für bis zu 22 Jahre beschrieben (Miller et al., 2008). In einer offenen Verlaufsstudie führte eine Behandlung mit CPX nach 22 Jahren zu einer Reduktion der jährlichen Schubrate von 2,9 auf 0,1 ($p < 0,0001$) und zu einer langsamen EDSS-Verschlechterung von 3,0 auf 3,9.

Insgesamt werden tägliche subkutane Injektionen von 20 mg CPX gut vertragen. Häufigste Nebenwirkungen sind geringfügige lokale Hautreaktionen an der Einstichstelle (Johnson et al., 2000).

Da die Wirkmechanismen von CPX und IFN β voneinander abweichen (siehe 1.1.6.1. und 1.1.6.2.), stellt die CPX-Therapie bei Unverträglichkeit oder Therapieversagen von β -IFN eine geeignete Alternative für die Basistherapie von Patienten mit RR-MS dar (Abb.2).

Der Krankheitsverlauf von Patienten mit SP-MS wurde durch eine Behandlung mit CPX nicht signifikant verbessert (Teitelbaum et al., 1997). Weiterhin zeigte CPX in einer großen kontrollierten Studie von Patienten mit PP-MS keinen signifikanten Effekt auf die Krankheitsprogression (Wolinsky et al., 2007).

1.1.6.3. Vergleichsstudien von IFN β und CPX

Zwei große kontrollierte Studien haben die Therapieeffekte von IFN β -1a (Rebif[®]) und CPX (REGARD-Studie: Mikol et al., 2008) sowie IFN β -1b (Betaferon[®]) und CPX bei Patienten mit RR-MS (BECOME-Studie: Cadavid et al., 2009) miteinander verglichen.

Die Studienergebnisse weisen ebenso wie die BEYOND-Studie auf eine ähnliche Wirksamkeit dieser Therapieformen hin. Patienten mit RR-MS zeigten nach zwei Jahren Behandlung mit IFN β -1a und CPX keine signifikanten Unterschiede in der klinischen Aktivität (Zeit bis zum Erreichen eines neuen MS-Schubes, jährliche Schubrate und EDSS-Progression) und im kranialen MRT (gesamte Zahl aktiver Gd-aufnehmender und T2-Läsionen) (REGARD-Studie). Jedoch hatten mit IFN β -1a behandelte Patienten signifikant weniger Gd-aufnehmende Läsionen im MRT ($p=0,0002$). In der BECOME-Studie ließ sich nach einem Jahr Behandlung mit IFN β -1b und CPX eine ähnliche subklinische Krankheitsaktivität im MRT (gesamte Zahl aktiver Läsionen ($p=0,58$)) und nach zwei Behandlungsjahren eine vergleichbare Zahl neuer Läsionen und eine ähnliche klinische Aktivität (Schubrate) nachweisen.

Daneben wurden in offenen Verlaufsstudien nach 2 Behandlungsjahren entweder Unterschiede im Einfluß von IFN β und CPX auf die Schubfrequenz bei Patienten mit RRMS (Haas und Firzlaß, 2005) oder ähnliche schubreduzierende Wirkungen gefunden (Flechter et al., 2002 und Khan et al., 2001).

1.2. Ziele der Arbeit

Patienten mit einem CIS können aufgrund der bisherigen Daten von einer möglichst frühzeitigen Behandlung mit IFN β oder CPX nach dem ersten Schub profitieren, d.h. der Krankheitsverlauf wird bis zur Diagnose einer klinisch sicheren MS signifikant verzögert. Der Einfluß der Therapie richtet sich dabei hauptsächlich gegen die schub-assoziierte Entzündungsreaktion und Demyelinisierung.

Bei der schubförmigen MS ist der positive Einfluss von IFN β und CPX auf Schubfrequenz, subklinische Aktivität im MRT und Krankheitsprogression in der frühen Phase in kontrollierten Studien nachgewiesen. Langzeitstudien von Patienten mit RR-MS von bis zu 22 Jahren legen auch langfristige Wirkungen von IFN β und CPX im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression nahe. IFN β zeigt nur einen mäßigen und CPX keinen Behandlungsvorteil bei sekundär-progredienter MS. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Immunantwort der ebenfalls entzündungsabhängigen progressiven Phase von derjenigen der schubförmigen Phase abweicht (siehe 1.1.4. und Lassmann et al., 2007).

Große Vergleichsstudien haben ähnliche Wirkungen von IFN β und CPX auf Schubfrequenz und MRT-Läsionen im frühen Krankheitsverlauf von Patienten mit RR-MS gezeigt (BEYOND-, REGARD- und BECOME-Studie). Therapieeffekte auf die langfristige Krankheitsprogression und die Entwicklung der SP-MS, wurden für die beiden Wirkstoffe bisher nicht verglichen.

Deshalb soll in der vorliegenden Studie bei insgesamt 777 Patienten mit RR-MS der Effekt einer immunmodulatorischen Monotherapie mit IFN β oder CPX auf die Entwicklung einer SP-MS nach 6 Behandlungsjahren retrospektiv bewertet und verglichen werden. Dabei sind die folgenden Fragen von Bedeutung:

1. Welche immunmodulatorische Therapie kann die Entwicklung einer SP-MS (Verschlechterung des EDSS um $> 0,5$ Punkte innerhalb von 6 Monaten) nach 6 Behandlungsjahren effektiver verzögern und damit das Gesamtüberleben (oder die Wahrscheinlichkeit, ohne Behinderungszunahme zu bleiben) in der Kaplan-Meier-Analyse, günstiger beeinflussen?

2. Wieviele Patienten zeigen unter immunmodulatorischer Therapie keine sekundäre Progression und gibt es diesbezüglich signifikante Unterschiede für die verschiedenen Behandlungsregime?
3. Welche Prädiktoren (EDSS beim 1. Schub und Liquorbefunde) korrelieren mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf oder der Entwicklung einer SP-MS?
4. Gibt es Hinweise, dass die verschiedenen Medikamente auch in der Langzeitanwendung über 6 Jahre einen klinischen Nutzen haben und gut verträglich sind?

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Patienten und Datenerhebung

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Beobachtungsstudie. Es wurden sämtliche an Multipler Sklerose erkrankten Patienten in die Datenbank einbezogen, die in den Neurologischen Universitätskliniken Marburg, Gießen und Regensburg zwischen 1998 und Mai 2009 behandelt wurden.

Insgesamt wurden in die Untersuchung 777 Patienten mit RR-MS und SP-MS aufgenommen und im Rahmen eines „quasi-Experiments“ (=Evidenzklasse IIb) analysiert. Um homogene, vergleichbare Gruppen zu erhalten, wurden alle Patienten nach bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert. Diese sind in Tabelle 3A,B aufgeführt und werden in Kapitel 2.3 erklärt. Nach Filterung blieben 388 Patienten übrig, die entsprechend ihrer Behandlung in zwei Gruppen IFN β (n=264) und CPX (n=124) getrennt analysiert wurden. Da anzunehmen ist, dass IFN β in seinen unterschiedlichen Ausführungen [Interferon- β -1a (Avonex[®] - Biogen) für die intramuskuläre Anwendung in der Dosierung von 6 Mio. Einheiten einmal pro Woche, Interferon- β -1a (Rebif[®] - Serono) für die subkutane Applikation in der Dosierung von 3 x 22 μ g und 3 x 44 μ g Einheiten pro Woche und Interferon- β -1b (Betaferon[®] - Schering) für die subkutane Anwendung von 8 Mio. Einheiten jeden zweiten Tag] weitgehend gleich wirksam ist, kann von einem Klasseneffekt ausgegangen werden, weswegen alle Patienten mit IFN β einer Gruppe zugeordnet wurden. Die andere Gruppe (CPX) wurde mit Glatiramerazetat [(Copaxone[®] - Teva) 20 mg täglich subkutan] therapiert.

Es wurde vom gleichen Behandlungskonzept in allen drei Kliniken ausgegangen (MSTKG 1999). Als Datenquelle dienten Patientenakten und die bereits zum Teil bestehenden MS-Datenbanken der genannten neurologischen Zentren. Zur standardisierten Datenerhebung wurde ein Worksheet erarbeitet, das für jeden Patienten neu angelegt wurde (siehe Anhang 9.2.). Mit Hilfe des Worksheets wurden Prädiktoren der Multiplen Sklerose (anonymisierte epidemiologische, krankheits- und therapierelevante Daten) sowie die einzelnen EDSS-Werte im Verlauf erfasst. Die in den Akten und Datenbanken dokumentierten EDSS-Werte wurden zu jedem Besuch des Patienten anhand der dokumentierten Anamnese und der klinischen Daten validiert und auf Plausibilität hin überprüft. Dies wurde nach Zertifizierung von einer Person durchgeführt, d.h. dem Autor Torsten Schloßhauer. Jeder Patient stellte sich in regelmäßigen Zeitintervallen zwischen halbjährlich und jährlich zur Verlaufskontrolle bei nicht progredientem Verlauf und entsprechend häufiger bei Auftreten von Schüben in der jeweiligen neurologischen Klinik vor. Aufgrund der Einbeziehung eines Großteils der Patienten in aktuelle Therapiestudien (BEYOND, BENEFIT, CHAMPS mit n=2200, n=468 und n=383) waren regelmäßige Vorstellungen und somit eine ausführliche Verlaufsdokumentation hinsichtlich der Entwicklung einer möglichen sekundären Progression gewährleistet.

2.2. Datenstruktur

Als therapierelevante Daten und Prädiktoren der Multiplen Sklerose wurden folgende Daten erfasst und in die Datenbank aufgenommen:

- Geschlecht (m/w)
- Diagnose 05/2009 (MS-Verlaufsform)
- Diagnose bei Symptombeginn

- Alter bei Krankheitsbeginn: 1. Alter bei Symptombeginn (erster Schub)
2. Alter bei Diagnosestellung
- Alter 05/2009 (Beobachtungszeitraum 6 Jahre)
- Erkrankungsdauer in Monaten ab 1. Schub bis 05/2009
- Erkrankungsdauer in Monaten ab Diagnosestellung bis 05/2009
- Liquor (Zellzahl [μl], Protein [mg/l], IgG-Synthese im Quotientendiagramm)
- Anzahl der Schübe (Gesamtzahl bis 05/2009)
- EDSS beim ersten Ereignis
- EDSS bei letzter Erhebung (last visit oder 05/2009)
- Sekundäre Progression [Monate nach Diagnosestellung]
- Sekundäre Progression [Monate nach Therapiebeginn]
- Therapie mit IFN [gesamter Zeitraum]
- IFN-Therapiedauer [Monate bis 05/2009]
- Therapie mit CPX [gesamter Zeitraum]
- CPX-Therapiedauer [Monate bis 05/2009]
- keine immunmodulatorische Therapie
- Grund der Umsetzung (1: Nebenwirkungen, 2: Unwirksamkeit)

Es wurde zu jeder dokumentierten Vorstellung eines Patienten der EDSS ermittelt und ein Zeitpunkt für den Beginn einer sekundären Progression definiert.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Der EDSS ist die am meisten verbreitete Skala zur Beschreibung des neurologischen Defizits von an MS erkrankten Patienten (Kurtzke 1983 modifiziert nach Kappos, 1998). Der EDSS beruht auf einer standardisierten neurologischen Untersuchung, anhand derer 8 Funktionssysteme (FS) bewertet werden (siehe Anhang 9.1.: Tabelle 1).

Die Funktionssysteme (Pyramidenbahn, Motorik, Zerebellum, Hirnstamm, Sensibilität, Blase und Mastdarm, Visus, mentale Funktionen und andere einschließlich Abgeschlagenheit) werden von 0 - 6 Punkten bewertet: Grad 0 = normale Funktion, Grad 1 = abnorme Zeichen ohne Behinderung, Grad 2 = leichte Behinderung, Grad 3 – 6 = mäßige bis schwere Beeinträchtigung. Der EDSS von 0 – 4,5 bezeichnet gehfähige Patienten und wird durch die neurologische Untersuchung bestimmt (Anhang 9.1: Tabelle 1). Der EDSS von 4,0 bis 7,0 ist definiert durch die maximal mögliche Gehstrecke und der EDSS von 6,5 – 10,0 wird durch die Pflegebedürftigkeit bestimmt. Der EDSS von 10,0 bezeichnet den Tod infolge von MS.

Sekundäre Progression

Die sekundär chronisch-progrediente MS besteht aus einem initial schubförmigen Verlauf gefolgt von einer Phase der progressiven Verschlechterung. Für die hier durchgeführten Untersuchungen wurde die sekundäre Progression als Verschlechterung des EDSS-Wertes um $> 0,5$ Punkte innerhalb eines halben Jahres ohne klinische Evidenz eines Schubes definiert (Zimmermann et al., 1999).

Schub

Ein Schub ist definiert als das Auftreten neuer oder das Wiederaufflammen bereits bekannter MS-bedingter neurologischer Ereignisse, die länger als 24 Stunden anhalten und denen eine entzündlich-entmarkende Schädigung des ZNS zugrunde liegt (MSTKG, 2002). Typischerweise treten neue Symptome bei der MS subakut, also innerhalb von Stunden bis Tagen, auf. Um einen neuen Schub von einem vorangegangenen abgrenzen zu können, müssen definitionsgemäß mindestens 30 - 90 Tage zwischen beiden klinischen Ereignissen liegen.

Klinische Symptome eines Schubes können nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder durch einen fieberhaften Infekt erklärt werden. Die Dauer eines Schubes beträgt meist einige Tage bis wenige Wochen. Je nachdem, ob sich die aufgetretenen Symptome vollständig oder nur unvollständig zurückbilden, spricht man von einer kompletten oder inkompletten Remission.

Überlebenszeit

Als Überlebenszeit wurde die Zeit bis zur jeweiligen Verschlechterung des EDSS um 0,5 Punkte definiert.

2.3. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Vor Datenerhebung wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Tabelle 3A,B: Einschluss- und Ausschlusskriterien

A: Einschlusskriterien
1. Klinisch gesicherte MS nach den McDonald Kriterien
2. Schubförmige MS (RR-MS) bei Therapiebeginn
3. IFN oder CPX als Erst- und Monotherapie über mindestens 9 Monate oder Wechsel der Therapie innerhalb von 9 Monaten nach Therapiebeginn wegen Nebenwirkungen
4. Diagnosestellung bei Therapiebeginn < 5 Jahre (60 Monate)
5. EDSS < 5

B: Ausschlusskriterien
1. Entwicklung einer sekundär progredienten MS (SP-MS) vor Therapiebeginn oder innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapiebeginn
2. Therapiewechsel wegen Unwirksamkeit

Bei der Auswertung der MS-Datenbank nach Einschlusskriterien wurde der Datensatz in jedem der drei Zentren in identischer Weise gefiltert. Sämtliche für die Definition der Kriterien notwendigen Patientendaten wurden aus den ausführlich dokumentierten Patientenakten und internen Datenbanken der Kliniken gewonnen. Jeder in die Studie einbezogene Patient erfüllte die McDonald Kriterien zur Diagnosestellung der MS (Anhang 9.1.: Tabelle 2) (McDonald et al., 2001). Es wurden ausschließlich Patienten einbezogen, bei denen eine schubförmige MS (RR-MS) bei Therapiebeginn diagnostiziert und ein EDSS von 5,0 seit Krankheitsbeginn nicht überschritten wurde. Der Zeitraum zwischen der Diagnosestellung und dem Therapiebeginn lag bei diesen Patienten unter fünf Jahren (72 Monate, Beobachtung bis 05/2009). Betrug dieser Zeitraum mehr als fünf Jahre, war nicht sicher, ob sich die MS-Patienten noch in der schubförmigen Phase befanden. Es wurden nur Patienten in die Studie einbezogen, die Interferone (IFN) oder Glatirameracetat (CPX) als Erst- und Monotherapie über mindestens neun Monate erhielten oder bei denen ein Therapiewechsel innerhalb von neun Monaten wegen Nebenwirkungen auf die jeweils andere Immuntherapie erfolgt war. Unter diesen Bedingungen war es möglich, den Einfluss der verschiedenen Behandlungsregime auf die Entwicklung einer SP-MS und die langfristige Behinderungszunahme zu vergleichen. Das Alter der Patienten war kein Ausschlusskriterium, um den Prozentanteil der MS-Patienten zu maximieren, die nach Therapiebeginn eine SP-MS entwickelten.

Zum Ausschluss führte die Entwicklung einer sekundär progredienten MS (SP-MS) vor Therapiebeginn und innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapiebeginn. Ein weiterer Grund für einen Ausschluss war ein Therapiewechsel wegen Unwirksamkeit. Bei diesem ungünstigen Krankheitsverlauf mit schnell fortschreitender Behinderungszunahme und bei therapieresistenten Fällen ist eine Basistherapie mit IFN β oder CPX ungeeignet und der Einsatz von Mitoxantron oder Cyclophosphamid vorzuziehen (Therapieeskalation, siehe Abb.2). Ebenso wurden Patienten nicht einbezogen, die keine immunmodulatorische Therapie erhalten haben.

2.4. Statistische Methoden

2.4.1. Anwendung statistischer Verfahren

Die vorliegende Studie entspricht als „quasi Experiment“ einer in drei Zentren durchgeführten retrospektiven Analyse einer Kohorte von an RR-MS erkrankten Patienten, die entweder der CPX-Gruppe oder der IFN-Gruppe zugeordnet wurden. Sämtliche klinischen Patientendaten und Prädiktoren wurden mittels standardisierter Datenbögen erhoben und gespeichert. Die Ergebnisse wurden mittels deskriptiver Statistik als Mittelwerte mit Standardabweichung dokumentiert. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen kamen der T-Test und der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung. Die Unterschiede zwischen verschiedenen Behandlungen wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ war.

2.4.1.1. Überlebensanalyse

Der Log-Rank Test gehört zu den nichtparametrischen Verfahren und ist das Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche, wie z.B. für den Vergleich zweier Therapien in einer klinischen Studie. Mittels des Log-Rank Tests erfolgte eine Gruppenprüfung von Überlebenskurven auf signifikante Unterschiede.

Mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan Meier lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt (Kaplan und Meier, 1958). Dieses ist auch dann möglich, wenn nicht alle Patienten identische Beobachtungszeiträume haben. Die Überlebensfunktion nach Kaplan Meier ist eine nichtparametrische Schätzfunktion der Überlebensrate. Der entscheidende Inhalt dieser Methode ist, dass die Ereignisse die Beobachtungsintervalle definieren. Für jedes Zeitintervall wird die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet, dass der Patient das Zeitintervall überlebt. Im vorliegenden Fall wird nicht das Überleben eines Patienten betrachtet, sondern die Entwicklung einer sekundären Progression. Die Gesamtwahrscheinlichkeit lässt sich darstellen als Produkt der entsprechenden bedingten Wahrscheinlichkeiten.

2.4.1.2. Boxplot

Zur statistischen Auswertung der Daten kam der Boxplot (Box-Whisker-Plot) zur Anwendung. Im Bereich der Box liegen die mittleren 50 % der Daten, begrenzt durch das obere und untere Quartil (interquartile range, IQR) als Maß für die Streuung der Daten. Der Median wird in diesem Diagramm als durchgehende Linie gezeigt, die die Box in zwei Teile teilt. Durch Whisker werden außerhalb der Box liegende Werte dargestellt.

2.4.2. Verwendete Computerprogramme

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS in der Version 15.0 für Windows XP. Graphiken und Tabellen wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel in der Version Microsoft Office XP erstellt. Die schriftliche Ausarbeitung der Dissertationsschrift wurde mit dem Programm Word in der Version Microsoft Office XP vorgenommen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Charakterisierung des Patientenlientels

In der vorliegenden retrospektiven Beobachtungsstudie führte die Filterung von insgesamt 777 MS-Patienten nach bestimmten Auswahlkriterien (siehe Kapitel 2.3. Tabelle 3A,B) zum Einschluß von 388 Patienten. Die Charakteristika der ausgeschlossenen Patienten finden sich in Tabelle 4. 92 Patienten erhielten keine immunmodulatorische Therapie und 14 Patienten zeigten einen primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf. 13 Patienten wurden zu kurz, d.h. weniger als 9 Monate, behandelt.

Tabelle 4: Ausschluss von Patienten

Grund für Ausschluss	Patientenzahl n
keine immunmodulatorische Therapie	92
PP-MS	14
Therapie < 9 Monate	13
SP-MS vor Therapiebeginn	12
SP-MS innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapiebeginn	49
Therapiewechsel wegen Unwirksamkeit	17
Therapiewechsel wegen Nebenwirkungen	62
keine Erst- und Monotherapie über 9 Monate	
Abstand zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn > 5 Jahre	130
Ausschluss insgesamt	389

In einigen Fällen entwickelte sich eine sekundäre Progression bereits vor Therapiebeginn (n=12) oder innerhalb der ersten sechs Monate der Therapie (n=49). Eine geringere Anzahl an Patienten wurde ausgeschlossen aufgrund einer Therapieumsetzung wegen Unwirksamkeit (n=17). Bei 62 Patienten wurde ein Therapiewechsel mehr als 9 Monate nach Therapiebeginn wegen Nebenwirkungen veranlaßt. Deshalb war das Einschlusskriterium einer Monotherapie nicht mehr erfüllt. Das am häufigsten zum Ausschluss führende Kriterium war der zeitliche Abstand zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn von über fünf Jahren (n=130).

Alle 388 eingeschlossenen Patienten hatten zu Beginn des Beobachtungszeitraums die Diagnose schubförmige MS oder RR-MS. Davon erhielten 264 Patienten eine immunmodulatorische Behandlung 1. Wahl mit β -Interferonen (IFN β) und 124 Patienten alternativ mit Glatirameracetat (CPX). Beide Gruppen wurden bis zu 6 Jahre Beobachtungszeit (72 Monate) getrennt analysiert.

Abbildung 3 zeigt die prozentuale Verteilung aller MS-Patienten dieser Studie nach Alter bei Krankheitsbeginn (1. Schub) und Geschlecht. Der Erkrankungsgipfel der eingeschlossenen MS-Patienten liegt zwischen 21 und 30 Jahren. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen beträgt 1 : 2,4 und entsprach somit publizierten Kohorten für schubförmige MS (Confavreux et al., 2006a; PRISMS-Studie, 1998).

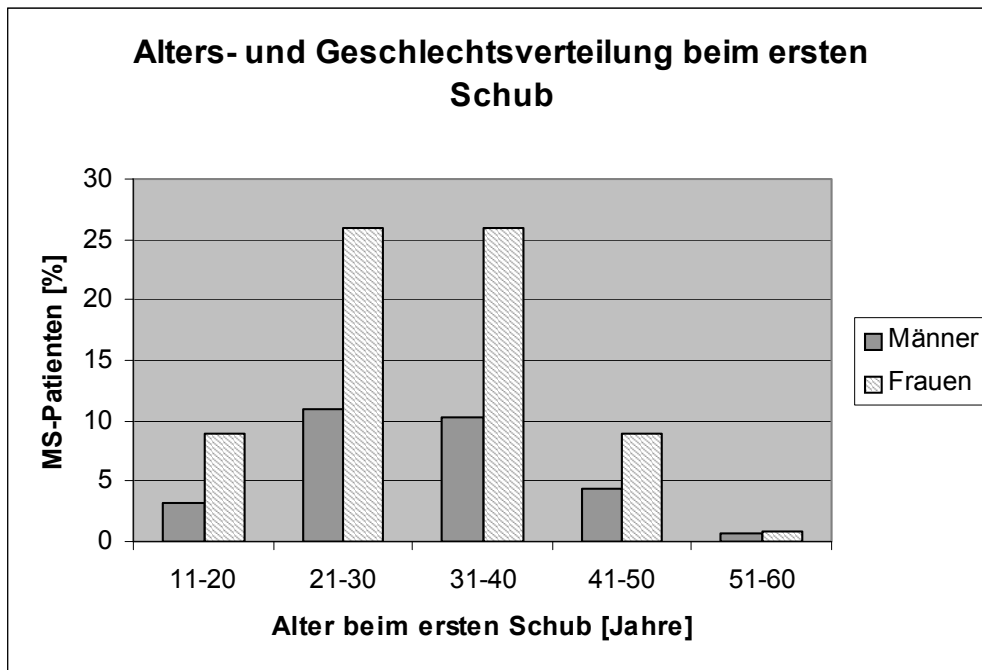


Abb. 3: Alters- und Geschlechtsverteilung beim ersten Schub
388 MS-Patienten werden berücksichtigt.

Demographische und klinische Basis-Patientendaten werden für die beiden Behandlungsgruppen (CPX und IFN) getrennt in Tabelle 5 gezeigt. Der Anteil weiblicher MS-Patienten, mittleres Alter und mittlerer EDSS bei Diagnosestellung der RR-MS sowie mittleres Alter nach maximal 6 Jahren Therapie sind für die beiden Therapieformen vergleichbar. So gibt es zum Studien- und Therapiebeginn keine deutlichen Unterschiede in den Basis-Patientendaten zwischen den Behandlungsgruppen bis auf geringe Abweichungen in der mittleren Erkrankungsdauer (CPX: 17,6 Monate vs. IFN: 11,6 Monate). Die Diagnose der RR-MS wurde für die CPX-Behandlungsgruppe im Mittel 6 Monate später gestellt als für die IFN-Gruppe (Tabelle 5).

Tabelle 5: Demographische und klinische Basis-Patientendaten

Basis-Patientendaten	CPX (n=124)	IFN (n=264)
Männer / Frauen (% Frauen)	39 / 85 (68,5%)	77 / 187 (70,8%)
Alter beim 1. Schub [Jahre]	31,24 ± 9,02	30,33 ± 8,88
Basis-EDSS bei Diagnose	1,53 ± 0,53	1,54 ± 0,48
Alter 05/2009 nach max. 6 Jahren Therapie [Jahre]	40,73 ± 9,62	39,23 ± 9,68
Erkrankungsdauer [Monate] (ab 1. Schub bis Therapiebeginn)	60,70 ± 55,64 (5,06 ± 4,61 Jahre)	51,61 ± 62,68 (4,30 ± 5,22 Jahre)
Erkrankungsdauer [Monate] (ab Diagnose bis Therapiebeginn)	17,62 ± 16,98 (1,47 ± 1,42 Jahre)	11,56 ± 13,70 (0,96 ± 1,14 Jahre)

3.2. Änderung des EDSS unter immunmodulatorischer Behandlung

Im Boxplot wird die Änderung des EDSS zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und 6 Jahren Beobachtungszeit bzw. maximal 6 Jahren Therapie für die beiden Behandlungsregime gezeigt (Abb.4). Weder die Basis-EDSS-Werte bei Diagnosestellung der RR-MS noch die EDSS-Werte nach maximal 6 Jahren Therapie waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen signifikant unterschiedlich. Folglich war die EDSS-Verschlechterung oder Behinderungszunahme nach 6 Jahren Verlaufsbeobachtung unter IFN-Therapie ähnlich hoch wie unter CPX-Behandlung.

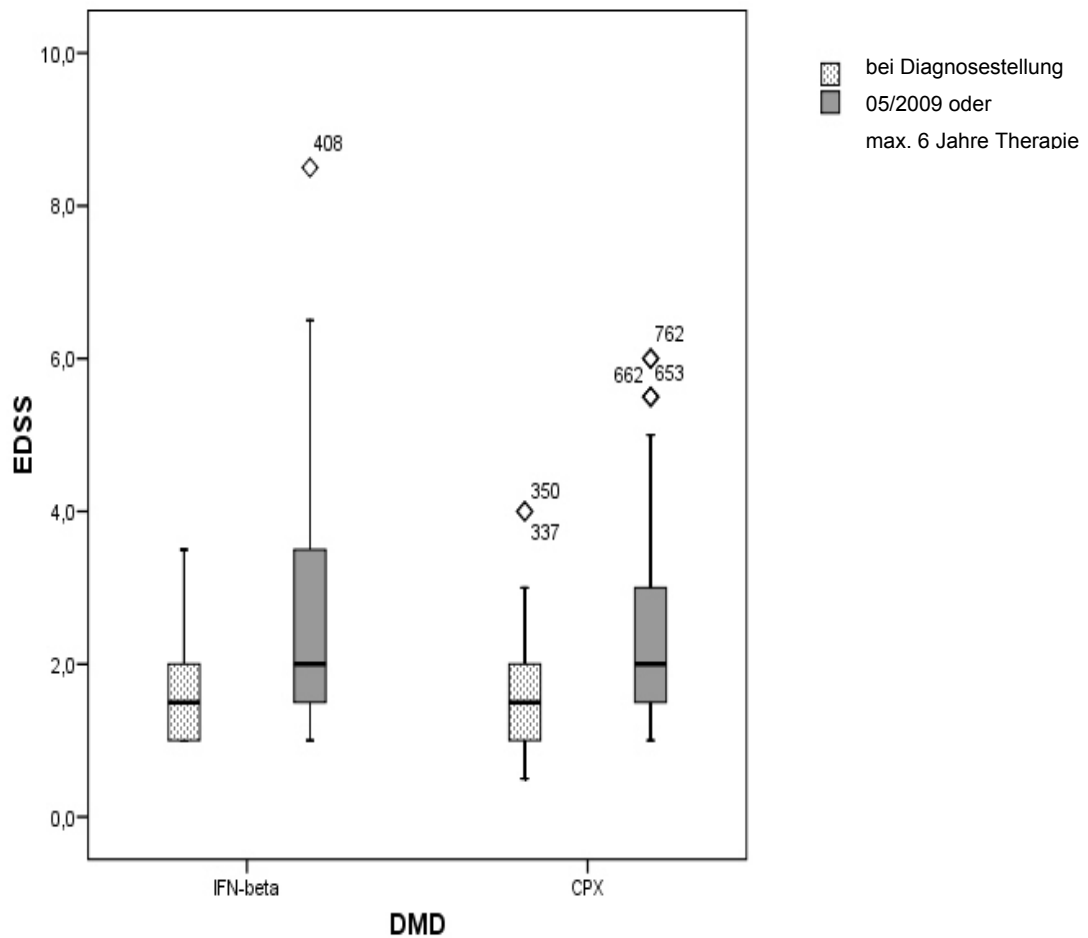


Abb. 4: Änderung des EDSS zwischen Zeitpunkt der Diagnosestellung und 6 Jahren Beobachtungszeit

DMD: Disease Modifying Drug

3.3. Liquorbefunde

In Bezug auf Liquorbefunde konnte bei 121 von 326 MS-Patienten aus Marburg im Beobachtungszeitraum von 6 Jahren eine IgG-Synthese im Quotientendiagramm nachgewiesen werden (rechnerische Daten). Von diesen Patienten entwickelten 23/121 oder 19,0 % nach Therapie mit IFN oder CPX eine sekundäre Progression (siehe unten, Vierfeldertabelle).

Im gesamten Patientenkollektiv aus Marburg zeigten 73/326 oder 22,4 % eine SP-MS. Bei 20 MS-Patienten konnte unter den gleichen Bedingungen keine IgG-Synthese im Liquor nachgewiesen werden (Tabelle 6). Bei dieser Subgruppe ließ sich auch keine SP-MS feststellen.

Es war jedoch nicht möglich, aus den Datenquellen sämtlicher hier erhobenen Patientendaten Informationen bezüglich der Liquorbefunde zu gewinnen.

Tabelle 6: Prognostische Bedeutung von positivem Liquorbefund beim CIS für Entstehung einer SP-MS

	SPMS +	SPMS -
IgG + n=121	23 (19,0%)	98 (81%)
IgG - n=20	0	20 (100%)

Sensitivität	100 %
Spezifität	16,9 %
positiv prädiktiver Wert PPW	19 %
negativ prädiktiver Wert NPW	100 %

Die statistische Auswertung der hier erhobenen Daten zeigt, dass die IgG-Synthese nicht positiv prädiktiv für SP-MS ist.

3.4. Vergleich der Häufigkeit einer SP-MS unter immunmodulatorischer Therapie

Als primäre Effektivitätsparameter einer Behandlung mit IFN oder CPX wurden verglichen (Tabelle 7):

- der Überlebensanteil in der Kaplan-Meier-Kurve (Abb.5) oder der Prozentanteil der MS-Patienten, die nach 6 Jahren Beobachtungszeit ohne sekundäre Progression blieben (Tabelle 7); (SP-MS wurde als Krankheitsprogression im Sinne einer Verschlechterung des EDSS um $> 0,5$ Punkte innerhalb von 6 Monaten definiert; siehe 2.2.)
- der Prozentanteil der MS-Patienten, die in dieser Zeit eine SP-MS entwickelten.

Tabelle 7: Entwicklung einer sekundären Progression nach Therapieregime

	CPX (n=124)	IFN (n=264)
Patienten n (%) mit SP-MS nach max. 6 Jahren Therapie	20 / 124 (16,1 %)	52 / 264 (19,7 %)
Patienten n (%) mit RR-MS	104 / 124 (83,9 %)	212 / 264 (80,3 %)

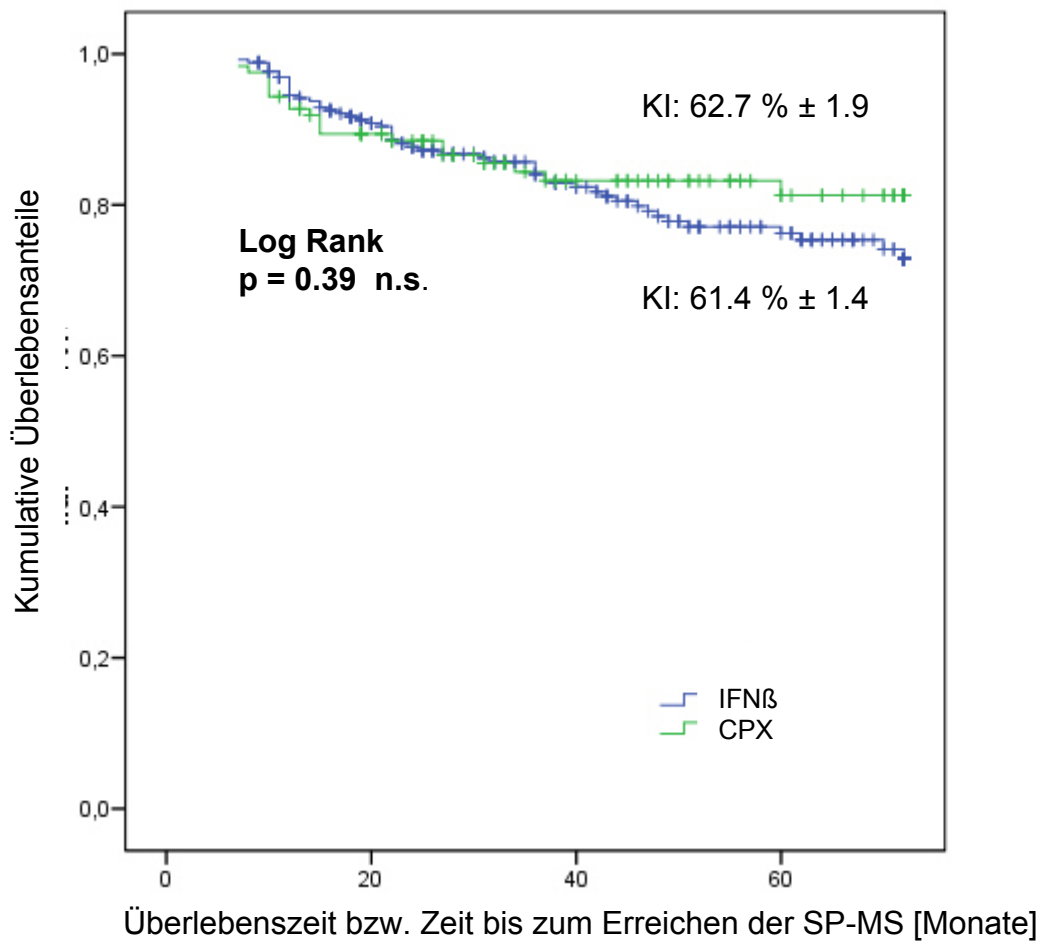


Abb. 5: Überlebenskurven für die Behandlung über einen 6-Jahreszeitraum (72 Monate)

Kumulierte Überlebensanteile für die Behandlungsgruppen IFNβ und CPX; KI: mittleres 95 % Konfidenzintervall
 IFNβ: 95% KI = 58.8 – 64.1
 CPX: 95% KI = 59.0 – 66.5

In der Kaplan-Meier-Analyse wurden die Überlebenskurven beider Behandlungsregime miteinander verglichen (Abb.5). Nach 6 Jahren Verlaufsbeobachtung waren die Überlebensanteile oder %-Anteile der MS-Patienten, die ohne SP-MS blieben, in der CPX-Gruppe etwas höher als in der IFN-Gruppe (CPX: 104 / 124 oder 83,9 % vs. 212 / 264 oder 80,3 %). Dieser Unterschied war im Log Rank Test jedoch statistisch nicht signifikant (p=0,39).

Insgesamt wurden 316 / 388 oder 81,4 % Patienten zensiert; davon gehörten 104 / 124 oder 83,9 % zur CPX-Gruppe und 212 / 264 oder 80,3 % Patienten zur IFN-Gruppe.

Das kumulative Überleben (keine Entwicklung einer SP-MS) aller in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten betrug 316 / 388 oder 81,4 % (Abb.6). 6 Jahre nach Behandlungsbeginn entwickelten 72 / 388 oder 18,6 % aller behandelten MS-Patienten eine SP-MS.

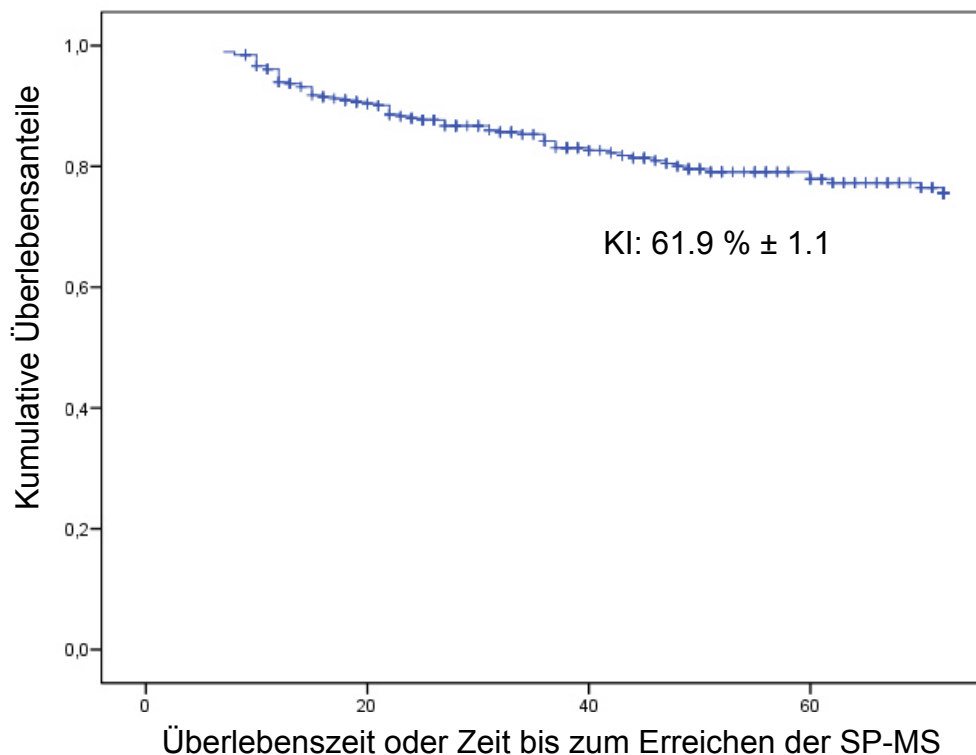


Abb.6: Überlebenskurve für alle behandelten MS-Patienten über 6-Jahreszeitraum Überlebensanteile für alle behandelten MS-Patienten (n=388); KI: mittleres 95 % Konfidenzintervall
95 % KI = 59.7 – 64.0

In einem 6-Jahreszeitraum nach Behandlungsbeginn entwickelten 20 / 124 CPX-Patienten eine sekundäre Progression; somit betrug der Anteil der Patienten, die von der schubförmigen in den sekundär progredienten Verlauf übergingen, 16,1 % (Abb. 5 und Tabelle 7). Im Vergleich dazu entwickelten 52 / 264 oder 19,7 % MS-Patienten unter IFN-Therapie eine SP-MS.

Es fällt auf, dass die Überlebenskurven für beide Therapieformen in den ersten 3,5 Behandlungsjahren einen ähnlich steilen Verlauf zeigen und danach insbesondere die Kurve für CPX deutlich flacher wird (Abb.5).

Insgesamt sind die langfristigen Therapieeffekte von IFN und CPX im Hinblick auf die Entwicklung einer SP-MS vergleichbar. In der IFN-Gruppe entwickelten 19,7 % der Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 6 Jahren nach Therapiebeginn eine SP-MS, in der CPX-Gruppe dagegen nur 16,1 %. Ein klinisch relevanter Unterschied in den Therapieeffekten bezüglich der Entstehung einer SP-MS ist anzunehmen, ist aber statistisch nicht signifikant. Die Überlebenskurven der beiden Behandlungsregime zeigten über einen 6-Jahreszeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben bzw. in der Wahrscheinlichkeit, ohne SP-MS zu bleiben.

Bei der Behandlung mit IFN zeigten 14,5 % der MS-Patienten grippeähnliche Nebenwirkungen oder lokale Entzündungsreaktionen nach subkutaner Injektion, die Grund für eine Therapieumstellung auf CPX waren. Umgekehrt traten bei der Behandlung mit CPX bei 12 % der MS-Patienten Nebenwirkungen auf, die zum Therapiewechsel auf IFN führten.

3.5. Fallzahlberechnung für neue prospektive Studien

Auf der Basis der hier erhobenen Daten lässt sich über die Hazard-Funktion (logarithmische Überlebensfunktion, Ereigniszeitanalyse) eine geeignete Fallzahl für eine prospektive Studie berechnen. Die Ereigniszeitanalyse ist eine statistische Analyse, mit der aufgrund der hier vorliegenden Daten die Zeit bis zum Auftreten einer SP-MS („time to event“) zwischen den zwei Therapiegruppen verglichen wird, um die Wirkung zu schätzen. Die zentrale Größe ist die Hazardrate (hazard ratio). Unter der Annahme, dass das wahre Hazard-Ratio tatsächlich 0,8 wäre, würden für den Log Rank-Test 626 beobachtete Fälle mit SP-MS für beide Behandlungsgruppen genügen, um eine Power von 80 % zu erreichen. Die Power entspricht der Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied zwischen den beiden Therapieformen nachzuweisen, wenn er tatsächlich vorhanden ist.

Da während der Beobachtungszeit von 6 Jahren (72 Monaten) auf der Basis dieser Studie etwa 1/6 bis 1/5 der Patienten eine SP-MS zeigten und die übrigen Patienten früher oder später zensiert wurden, müsste man das 5- bis 6-fache von 626 als Gesamtfallzahl für beide Gruppen, also 3000 – 4000 Patienten in die Studie einbeziehen. Da die Hazard ratio für CPX einen großen Varianzbereich besitzt, der Effekt kann von einer Hazard-Halbierung bis zu einer Erhöhung auf das 1,34fache reichen, muss ein kleineres Konfidenzintervall erreicht werden. Um dieses zu erzielen, ist eine größere Fallzahl notwendig. Die vorliegende Arbeit will durch Fallzahlberechnung einen Ausblick auf weitere mögliche multizentrische Studien geben, um den bisher wenig untersuchten Effekt der immunmodulatorischen Therapie hinsichtlich der Entwicklung einer sekundären Progression genauer zu betrachten.

4. DISKUSSION

Nach neuen Konzepten in der Behandlung der MS wird eine immunmodulatorische Therapie im frühen Krankheitsverlauf begonnen, um die Schubrate und den zugrundeliegenden Entzündungsprozess zu hemmen (Rieckmann, 2009). Dadurch könnten auch eine entzündlich bedingte Neurodegeneration und irreversible neurologische Defizite sowie die Entwicklung einer sekundären Progression verzögert werden.

Der positive Einfluß der Basistherapeutika (Interferon β (IFN β) und Copaxone (CPX)) im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression (EDSS-Verschlechterung ≥ 1 Punkt innerhalb von 6 Monaten) von Patienten mit schubförmiger MS (RR-MS) wurde im frühen Krankheitsverlauf gezeigt. Außerdem haben große kontrollierte Vergleichsstudien nach 2 – 3 Behandlungsjahren bereits ähnliche Wirkungen von IFN β und CPX auf Schubfrequenz und MRT-Läsionen im frühen Krankheitsverlauf (BEYOND-, REGARD-, BECOME-Studie) nachgewiesen.

4.1. Vorteile und Grenzen der Methode

Die vorliegende retrospektive Verlaufsstudie hat gegenüber einer prospektiven randomisierten plazebo-kontrollierten Therapiestudie den Vorteil, dass darin große Patientenkollektive über lange Zeiträume betrachtet und so wichtige Hinweise zu Langzeitwirkung und –sicherheit von Immunmodulatoren gewonnen wurden (Concato et al., 2000; Weinshenker, 1999).

Untersuchungen zu langfristigen Therapieeffekten sind für die Behandlung einer chronischen Erkrankung wie der MS, die 30 Jahre und länger dauert und vom Krankheitsverlauf sehr heterogen ist, besonders wichtig. Diese Studie entspricht nach dem Untersuchungsdesign einem „Quasi-Experiment“, d.h. die Zuteilung der Patienten zu den Studiengruppen erfolgte nicht randomisiert sondern durch Selektion. Mit Hilfe bestimmter Einschlusskriterien wurden nur für die Fragestellung geeignete Patienten eingeschlossen, um auf diese Weise möglichst homogene Gruppen bezüglich der Wirkungen von zwei Monotherapieregimen (IFN β und CPX) zu untersuchen. Die Patientenselektion führte einerseits zum Ausschluss der Hälfte aller primär registrierten Patienten (389 / 777) (siehe Tabelle 3 und 4). Dazu gehörten u.a. unbehandelte Patienten (n=92) und MS-Patienten, bei denen eine immunmodulatorische Therapie wahrscheinlich wegen früher benigner Verläufe erst mehr als 5 Jahre nach Diagnosestellung begonnen wurde (n=130) sowie Patienten mit häufigem Therapiewechsel (n=62). Mit abnehmender Fallzahl entsteht eine niedrigere Power der Studie. Andererseits kann die Auswahl der Studienteilnehmer nach Einschlusskriterien und die Verringerung der Heterogenität der Studienpopulation die Power und Aussagekraft der Resultate steigern (Studie der Evidenzklasse IIb). Ein weiterer Vorteil ist, dass die vorliegenden Daten in drei verschiedenen Zentren (Marburg, Gießen und Regensburg) erhoben wurden und dadurch wesentlich aussagekräftiger sind als Daten mit geringerer Fallzahl, die nur aus einem Zentrum stammen.

Ein Nachteil der Studie könnte sein, dass aus ethischen Gründen keine Vergleichsgruppe ohne Behandlung (interne Kontrollgruppe) untersucht wurde. In dieser Studie wurden die erhaltenen Therapiedaten alternativ mit gut dokumentierten Langzeitdaten zum natürlichen Krankheitsverlauf der MS verglichen.

Insgesamt konnte die Studie Daten zu langfristigen Wirkungen von IFN β und CPX auf die Entwicklung einer SP-MS liefern, die sich mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen decken.

Auf der Basis der vorliegenden Resultate und mit der Definition von Power, Signifikanzniveau und klinisch relevantem Unterschied (0,80; 0,05 und 4/5 bzw. 5/4) war es möglich, eine optimale Fallzahl für eine neue prospektive Studie zu berechnen, um mögliche klinische Unterschiede zwischen IFN β und CPX mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 % nachweisen zu können. Wie sinnvoll eine bestimmte klinische Relevanzgrenze ist, ist keine statistische sondern eine klinische Frage, ab welchem Unterschied sich die andere Behandlung lohnt. Durch Fallzahlkalkulation wird die methodische Qualität und Aussagekraft einer neuen Studie erhöht. Jedoch ergab sich für das Patientenkollektiv dieser Studie eine Gesamtfallzahl von 3000 – 4000, die nicht einmal in der bislang weltweit größten multizentrischen MS-Studie (BEYOND-Studie: n=2200) erreicht wurde. Daher bleibt zur Abschätzung möglicher klinischer Unterschiede zweier Therapieformen, über Einschlusskriterien möglichst viele geeignete Patienten (maximal 3000) in eine neue prospektive Studie einzuschließen und zu untersuchen (d.h. in Bezug auf die Krankheitsaktivität homogene Gruppen, an denen die Wirkungen von zwei Monotherapieregimen verglichen werden können).

Die vorliegende Arbeit ermöglicht einen Ausblick auf weitere Studien, die die Wirkung einer immunmodulatorischen Therapie hinsichtlich der Entwicklung einer sekundären Progression bei MS Patienten untersuchen.

4.2. Prädiktoren für einen sekundär progredienten Krankheitsverlauf

Die Subgruppenanalyse der Patienten dieser Studie gibt keine Hinweise auf eine Korrelation zwischen einem positiven Liquorbefund (mit Nachweis einer IgG-Synthese) bei Patienten mit RR-MS und der Entwicklung einer SP-MS. Es ist deshalb unwahrscheinlich, dass Liquorbefunde für die Risikoabschätzung einer SP-MS Bedeutung haben könnten.

Frühere Studien haben gezeigt, dass die Gegenwart oligoklonaler Banden im Liquor das Risiko für CIS-Patienten, eine klinisch sichere MS zu entwickeln, unabhängig vom initialen MRT erhöhen (Polman et al., 2008) oder sogar verdoppeln konnte (Tintoré et al., 2008). Während das Vorliegen von T2-Läsionen in der weißen Substanz im initialen kranialen MRT als wichtigster Prädiktor für die Krankheitsaktivität und –progression der MS angesehen wird (Tintoré et al., 2006), hat auch ein positiver Liquorbefund einen prädiktiven Wert für die Diagnose und eine Liquoruntersuchung wird insbesondere empfohlen, wenn das Basis-MRT nicht eindeutig ist (McDonald et al., 2001).

Der Zusammenhang zwischen einem positiven Liquorbefund und der Krankheitsprogression bei MS-Patienten wird dagegen kontrovers diskutiert. Zwei Studien aus den letzten Jahren konnten keine Unterschiede in der klinischen Behinderungszunahme und Prognose in Abhängigkeit vom Liquorbefund (oligoklonale Banden) nachweisen (Imrell et al., 2006: n=1505 und Tintoré et al., 2008: n=415).

Die vorliegende Studie hat die Rolle eines positiven Liquorbefundes bei RR-MS als Prädiktor für die Entwicklung der SP-MS untersucht. Die Ergebnisse sind wegen der geringen Fallzahl (n=141) vorsichtig zu bewerten. Man kann nicht ausschließen, dass mit einer höheren Patientenzahl und längerer Verlaufsbeobachtung Unterschiede im Risiko einer SP-MS bei positivem und negativem Liquorbefund festgestellt werden können.

4.2. Vergleich der Therapieeffekte im Hinblick auf die Entwicklung einer SP-MS

Die Überlebenskurven der beiden Behandlungsregimes (IFN β und CPX) zeigen in dieser Kohorte über einen 6-Jahreszeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, ohne SP-MS mit entsprechender Behinderungszunahme zu bleiben (Abb.5; CPX: 83,9 % vs. IFN β : 80,3 %; p=0,39). Das weist auf vergleichbare Wirkungen von IFN β und CPX auf die Entwicklung einer SP-MS hin. Die Krankheitsprogression, gemessen mittels EDSS-Verschlechterung über 6 Jahre Verlaufsbeobachtung, war für die beiden Medikamente ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 4; p=0,7). Die Überlebenskurven für IFN β und CPX zeigten zunächst einen äquivalenten zeitlichen Verlauf. Zudem war die Häufigkeit eines Therapiewechsels infolge ungünstiger Nebenwirkungen auf das jeweils andere Medikament ähnlich hoch.

In dieser Studie wurde erstmals der Einfluss der o.g. immunmodulatorischen Basistherapeutika hinsichtlich der Entwicklung einer sekundären Progression untersucht. Es ließen sich ähnliche Wirkungen von IFN β und CPX im Hinblick auf die Entwicklung der SP-MS nachweisen.

In großen kontrollierten Vergleichsstudien zeigten Patienten mit RR-MS nach Behandlung mit IFN β und CPX eine ähnliche klinische Krankheitsaktivität und ähnliche MRT-Befunde (BEYOND-, REGARD- und BECOME-Studie). Bei einer Behandlungsdauer von 2 – 3,5 Jahre zielten diese Untersuchungen darauf ab, den Einfluß zweier Basistherapeutika für RR-MS auf die Schubfrequenz und damit auf die frühe entzündliche Krankheitsaktivität in der schubförmigen Phase zu bewerten. Als primäre und sekundäre Endpunkte dienten Parameter der klinischen und subklinischen Aktivität, wie z.B. die Zeit bis zum Erreichen des nächsten MS-Schubes, die Reduktion der jährlichen Schubrate und die Zahl und Volumenänderung von T2 gewichteten und Gd-aufnehmenden Läsionen (Tabelle 8). In der BEYOND- Studie war das Risiko eines MS-Schubes in allen Behandlungsgruppen (250 μ g oder 500 μ g Betaferon[®] jeden 2. Tag s.c. oder 20 mg CPX täglich s.c.) ähnlich niedrig.

Die Anwendung von Betaferon[®] in der Standarddosis (250 μ g) reduzierte die jährliche Schubrate nach 2 Jahren Behandlung um 78 % bezogen auf die Schubrate im Jahr vor Studienbeginn. Bei der Therapie mit 500 μ g Betaferon[®] ergab sich unter gleichen Bedingungen eine Reduktion von 79 % und für CPX ebenfalls eine Reduktion von 79 %.

Tabelle 8: Vergleichsstudien von IFNβ und CPX

Studie	Dauer [Jahre]	Patienten mit RR-MS	Medikamente	initiale klinische Aktivität	Zeit bis zum nächsten Schub	jährliche Schubrate	Zahl, Volumenänderung von aktiven MRT-Läsionen
BEYOND	3,5	2244	250µg oder 500µg IFN-β 1b s.c. jeden 2. Tag oder 20mg CPX tägl. s.c.	vergleichbar mit REGARD-Studie	Risiko für MS-Schub in allen Gruppen ähnlich niedrig	Reduktion 250µg IFNβ:78% 500µg IFNβ:79% CPX:79%	etwas günstiger für IFN-β 1b
REGARD	2	764	3 x 44µg IFN-β 1a s.c. pro Woche oder 20mg CPX tägl. s.c.	EDSS = 2,3 Erkrankungsdauer = ca. 6 Jahre	Unterschied nicht signifikant (p=0,64)	Reduktion ca.70%; Unterschied nicht signifikant	kein sign. Unterschied; <u>aber</u> : unter IFN-β signifikant weniger Gd-aufnehmende Läsionen (p=0,0002)
BECOME	2	75 RR-MS	250µg IFN-β 1b s.c. jeden 2. Tag oder 20mg CPX tägl. s.c.	EDSS = 2,0 Erkrankungsdauer = ca. 1 Jahr	n.b.	vergleichbare Schubrate nach 2 Jahren Basiswert 1,1-1,2	vergleichbar sind gesamte Zahl aktiver Läsionen nach 1. Jahr und Zahl neuer Läsionen nach 2 Jahren
EIGENE STUDIE	6	388	3 x 44 µg IFN-β 1a s.c. pro Woche oder 250µg IFN-β 1b s.c. jeden 2. Tag oder 30 µg IFN-β 1a i.m. pro Woche oder 20mg CPX tägl. s.c.	EDSS = 1,50 Erkrankungsdauer = 4,3 – 5,0 Jahre	n.b.	n.b.	n.b.

Legende: n.b.: nicht bestimmt; CPX = Copaxone

In der REGARD-Studie zeigte sich nach 2 Jahren Behandlung kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum nächsten Schub und in Zahl und Volumenänderung von T2-gewichteten und Gd-aufnehmenden Läsionen. Jedoch wurden unter IFN β signifikant weniger Gd-aufnehmende Läsionen nachgewiesen ($p=0,002$).

In der BECOME-Studie ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtzahl neuer aktiver Läsionen (Gd-aufnehmende und T2) im MRT nach einem Behandlungsjahr und in der Zahl neuer Läsionen und der klinischen Aktivität (Schubzahl) nach 2 Behandlungsjahren. Diese Resultate sprechen für ähnliche Wirkungen von IFN β und CPX in Bezug auf die Suppression der Blut-Hirnschranken-Störung und gegen eine Überlegenheit von IFN β (Dhib-Jalbut, 2002).

In weiteren offenen Verlaufsstudien war der Einfluß von IFN β und CPX auf die Schubfrequenz von Patienten mit RR-MS entweder signifikant unterschiedlich (Haas et al., 2005) oder ähnlich (Flechter et al., 2002; Khan et al., 2001). Auch hier war die Therapiedauer von maximal 2 Jahren zu kurz, um Behandlungseffekte auf die langfristige Krankheitsprogression messen zu können.

Insgesamt waren die Therapieeffekte von IFN β und CPX im Hinblick auf die frühe entzündliche Krankheitsaktivität miteinander vergleichbar. Die hier vorliegenden Daten sprechen auch für ähnliche Wirkungen von IFN β und CPX auf die langfristige Krankheitsprogression und insbesondere auf die Entwicklung der SP-MS und die damit verbundene Behinderungszunahme.

Die Mechanismen, die zur axonalen Degeneration führen, sind bislang nicht verstanden. Man geht davon aus, dass die Krankheitsprogression zum Teil durch die Restaktivität von Schüben mit inkompletter Rückbildung verursacht wird (Martinelli und Comi, 2005).

Langzeit-MRT-Daten zeigen, dass die initiale subklinische Krankheitsaktivität (Ausmaß von T2-Läsionslast und Zunahme des T2-Läsionsvolumen in den ersten 5 Jahren) die Schwere des späteren Behinderungsgrades nach 13 – 20 Krankheitsjahren bestimmt (Brex et al., 2002; Rudick et al., 2006b; Fisniku et al., 2008). Daher ist eine möglichst frühzeitige immunmodulatorische Therapie in nahezu jedem MS-Fall indiziert. Daneben spielt das Alter eine wichtige Rolle für die Prognose der RR-MS und den Zeitpunkt bis zum Erreichen einer SP-MS (Confavreux et al., 2006a). Neben akuten entzündlichen Schüben und einer diffusen chronischen Neurodegeneration können physiologische altersabhängige Prozesse (Abnahme der Remyelinisierung, immunologischen Reaktivität oder adaptiven Antwort auf oxidativen Stress) im ZNS von MS-Patienten beschleunigt ablaufen, die durch Medikamente mit neuroprotektivem Potential kontrolliert werden können.

Die Immunmodulatoren IFN β und CPX wirken über unterschiedliche Mechanismen. IFN β wirkt auf die humorale Immunabwehr und verhindert den Transport inflammatorischer T-Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS (Yong, 2002). Es aktiviert außerdem CD8-positive Zellen und Killerzellen (Racke, 2008). CPX hemmt die Entzündung im ZNS direkt am Läsionsort durch CPX-spezifische TH2-Suppressor-Zellen und könnte über BDNF das Überleben von Neuronen in Entzündungsherden regulieren (Ziemssen et al., 2007).

In dieser Studie wurden keine signifikanten Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede in den langfristigen Behandlungseffekten von IFN β und CPX auf die Entwicklung der SP-MS gefunden. Nach 3,5 Behandlungsjahren zeigten die Überlebenskurven unterschiedliche zeitliche Verläufe (Abb.5). Dieses Ergebnis wurde mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse oder Hazard-Funktion (logarithmische Überlebensfunktion) überprüft bzw. Unterschiede in den Kurven im oben genannten Beobachtungszeitraum auf Signifikanz getestet. Dabei ergab sich das Hazard-Ratio von $\exp(\beta)=0,8$ und das log hazard ratio (LHR) von $\beta= -0,224$. Das bedeutet, dass das Risiko pro Zeiteinheit eine SP-MS zu entwickeln unter CPX nur 4/5 des Risikos unter IFN β beträgt. CPX könnte die Entstehung der SP-MS wirksamer hemmen und verzögern als IFN β . Dieser Unterschied war im Log Rank Test jedoch nicht signifikant ($p= 0,39$). Der Standardfehler für β von 0,263 legt das 95 % Konfidenzintervall (KI bzw. Vertrauensbereich) für β und $\exp(\beta)$ wie folgt fest:

KI für β (LHR): $-0,224 \pm 1,96 \times 0,263 = [-0,74; 0,29]$

KI für $\exp(\beta)$ oder Hazard Ratio: $\exp(-0,224 \pm 1,96 \times 0,263) = [0,48; 1,34]$.

Dementsprechend kann der Unterschied zwischen den Behandlungen beim Hazard-Ratio von einer Risiko-Halbierung bei CPX bis zu einer Risiko-Erhöhung auf das 1,34fache reichen. Die Nullhypothese: „Es gibt keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen“, entspricht für das Hazard-Ratio dem Wert 1. Will man nachweisen, dass sich IFN β und CPX nicht in klinisch relevanter Weise voneinander unterscheiden, dürfen beide Grenzen des KI nicht über die klinische Relevanzgrenze hinaus von der Nullhypothese abweichen.

Wird eine klinische Relevanzgrenze von z.B. 4/5 bzw. 5/4 festgelegt, wäre die Äquivalenz beider Behandlungen gezeigt, wenn das KI innerhalb von [0,8; 1,25] läge. Im vorliegenden Fall reicht das KI: [0,48; 1,34] sicherlich deutlich in den Bereich eines klinisch relevanten Unterschiedes hinein, so dass ein Effekt vorliegen könnte, der aber nicht signifikant ist ($p=0,39$).

Insgesamt kann man aus diesen Ergebnissen schließen, dass äquivalente Wirkungen von IFN β und CPX im Hinblick auf die Entwicklung der SP-MS vorliegen. Eine potenzielle neuroprotektive Wirkung von CPX, die für den langfristigen Krankheitsverlauf relevant sein könnte, da die Protektion vor Axonverlust die Geschwindigkeit der irreversiblen Behinderungszunahme herabsetzt (Ruggieri et al., 2007), wird vor diesem Hintergrund bedeutungslos. Klinisch relevante neuroprotektive Funktionen von CPX in humanen neurodegenerativen Erkrankungen wie der MS wurden bisher nicht nachgewiesen (Farina et al., 2005; Ziemssen et al., 2007).

In der vorliegenden Arbeit wurde das kumulative Überleben aller in dieser Studie behandelten MS-Patienten mit publizierten Langzeitdaten zum natürlichen Krankheitsverlauf der MS verglichen. Ein Anteil von 19,7 % aller untersuchten MS-Patienten entwickelten in einem 6-Jahreszeitraum nach Therapiebeginn eine SP-MS (Abb. 6). Dieser Wert erscheint günstiger als man aufgrund der Daten unbehandelter Patienten erwarten könnte (Weinshenker, 1995; Runmarker et al., 1993; Weinshenker et al., 1989). In einem Patientenkollektiv mit RR-MS aus London / Ontario / Kanada ließ sich bei 41 % nach 6 – 10 Jahren eine SP-MS nachweisen (Weinshenker et al., 1989).

Dies liegt aber auch darin begründet, dass 2001 empfindlichere Diagnosekriterien etabliert wurden und bei den Patienten dieser Studie eine geringere Krankheitsaktivität erwartet werden kann als in der früheren Studie. Dennoch lassen sich aus dem Vergleich deutliche und anhaltende Therapieeffekte von IFN β und CPX ableiten. Das bestätigt frühere Studien, die einen langfristigen klinischen Nutzen der immunomodulatorischen Therapie gezeigt haben (Kappos et al., 2007; Kappos et al., 2006b und Miller et al., 2008).

Ein Vergleich mit der Literatur zeigt außerdem, dass der Prozentanteil der IFN-Behandlungsgruppe, die nach 6 Jahren Beobachtungszeit in eine SP-MS übergingen (19,7 %) mit dem entsprechenden Wert einer randomisierten Langzeitstudie von Kappos und Mitarbeitern übereinstimmt (Fortsetzung der PRISMS-Studie; Kappos et al., 2006b). Hier wurden 382 Patienten mit RR-MS 7 – 8 Jahre lang mit IFN β -1a s.c. behandelt und 19,7 % davon entwickelten SP-MS. Das weist auf vergleichbare Therapieeffekte von IFN β in Bezug auf die Häufigkeit einer SP-MS hin. In einer retrospektiven Verlaufsstudie mit 1500 Patienten mit RR-MS war der Prozentanteil von Patienten mit SP-MS nach 7 Jahren Therapie mit IFN β mit 8 % deutlich niedriger als in der vorliegenden Studie (19,7 %) (Trojano et al., 2007). Diesen Unterschied könnte man mit unterschiedlichen klinischen Basis-Patientendaten erklären.

4.4. Neue Therapieoptionen

Eine immunmodulatorische Behandlung der schubförmigen MS mit IFN β oder CPX ist Standard, obwohl beide Medikamente nur partielle Therapieeffekte zeigen. Sie reduzieren Schubrate, Läsionen im kranialen MRT und Behinderungsprogression um ca. 30 % („magic thirty“) (IFN β Multiple Sclerosis Study Group, 1993; Jacobs et al., 1996; PRISMS-Studie, 1998; Johnson et al., 1995; Comi et al., 2001b; BENEFIT-Studie: Kappos et al., 2006a und Kappos et al., 2006b).

Monoklonale Antikörper (mAb) mit zielgerichteter Blockade einzelner pathophysiologisch relevanter Moleküle haben die Behandlung der RR-MS deutlich verbessert. Das erste dieser neuen Medikamente ist das 2006 zugelassene Natalizumab (Tysabri[®]), das die Schubrate um ca. 70 % und die MRT-Aktivität um 92 % reduziert (Polman et al., 2006). Als humanisierter mAb bindet Natalizumab an das α -Integrin VLA-4 auf aktivierten T-Zellen und hemmt ihren Transport ins ZNS (Rice et al., 2005). Der Einsatz von Natalizumab ist jedoch durch sein Nebenwirkungsprofil eingeschränkt und nur zur Monotherapie bei Versagen einer Basisbehandlung oder bei schnell fortschreitender RR-MS zugelassen (MSTKG, 2008).

4.5. Ausblick der MS-Therapie

In großen Vergleichsstudien zeigten IFN β und CPX bei Patienten mit schubförmiger MS einen ähnlichen Einfluss auf die Schubfrequenz und MRT-Parameter (BEYOND-, REGARD- und BECOME-Studie).

Die vorliegende Studie liefert Hinweise für eine vergleichbare langfristige Wirkung von IFN β und CPX auf die Entwicklung der SP-MS und die damit verbundene Behinderungsprogression. Gleichzeitig zeigt sie die Möglichkeit und Notwendigkeit weiterer multizentrischer Vergleichsstudien.

Da IFN β keine Überlegenheit gegenüber CPX zeigte, könnte CPX in Zukunft häufiger als bisher als Therapieregime für RR-MS gewählt werden. In jedem Fall muss die Entscheidung für ein Basistherapeutikum individuell unter dem Aspekt einer möglichst effektiven Krankheitsstabilisierung bei guter Verträglichkeit und geringem Risiko von Nebenwirkungen abgewogen werden. Für die schubförmige MS zeichnet sich eine zunehmende Individualisierung der Therapie ab. Verschiedene immunmodulierende und immunsupprimierende Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen werden entweder nacheinander oder in Kombination angewendet. Dadurch kann man von möglichen Synergieeffekten profitieren und verschiedene Aspekte des Krankheitsprozesses behandeln.

Seit die Rolle der B-Zellen in der Pathogenese der MS anerkannt ist (Racke, 2008), erlangt die Therapie mit monoklonalen Antikörpern (mAb) in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung, wobei deren Nebenwirkungsprofil bisher noch nicht vollständig bekannt ist. Vielversprechende humanisierte mAb, wie Alemtuzumab und Rituximab, werden zurzeit in klinischen Phase III-Studien untersucht und sind für die MS noch nicht zugelassen.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Im klinischen Verlauf der MS unterscheidet man einen akuten Schub im frühen Stadium von einer chronischen Neurodegeneration in der späten progressiven Phase. Einem Schub liegt eine akute Entzündungsreaktion zugrunde. Mit zunehmender Krankheitsdauer nimmt die Neurodegeneration und eine damit verbundene klinische Behinderung der Betroffenen zu. Im natürlichen Verlauf geht die schubförmige MS (RR-MS) bei 2/3 der Patienten nach ca. 10–19 Jahren in eine sekundär progrediente Verlaufsform (SP-MS) über. Eine immunmodulatorische Behandlung der RR-MS mit den Basistherapeutika der 1. Wahl, β -Interferone (IFN β) und Copaxone (CPX), wird früh begonnen, um die Entzündung zu hemmen und die Schubrate zu reduzieren sowie die entzündungsbedingte Krankheitsprogression und Entwicklung der SP-MS zu verzögern. In großen kontrollierten Studien wurden die Therapieeffekte von IFN β und CPX im frühen Krankheitsverlauf verglichen (CHAMPS-, BEYOND-, REGARD-, BECOME-Studie). Ziel dieser retrospektiven Verlaufsstudie war es, die langfristigen Wirkungen von IFN β und CPX auf die Entwicklung der SP-MS in der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zu vergleichen.

Methoden: Insgesamt 777 MS-Patienten wurden nach folgenden Einschlusskriterien gefiltert: (1) klinisch gesicherte RR-MS nach McDonald, (2) IFN oder CPX als Erst- und Monotherapie für mindestens 9 Monate oder Therapiewechsel innerhalb von 9 Monaten wegen Nebenwirkungen, (3) Diagnosestellung bei Therapiebeginn < 5 Jahre, (4) EDSS < 5. Ausschlusskriterien waren: (1) Entwicklung einer SP-MS vor und innerhalb von 6 Monaten nach Therapiebeginn, (2) Therapiewechsel wegen Unwirksamkeit. Als primäre Effektivitätsparameter wurden verglichen: %-Anteil der MS-Patienten, die nach 6 Jahren Beobachtungszeit keine SP-MS zeigten oder eine SP-MS entwickelten.

Eine SP-MS wurde als Krankheitsprogression im Sinne einer Verschlechterung des EDSS um $> 0,5$ Punkte innerhalb von 6 Monaten definiert. Als statistische Verfahren kamen die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier, die Cox-Regressionsanalyse und der Box-Plot zur Anwendung. Die Auswertung erfolgte mit dem SPSS-Programm 15,0 (SPSS inc., Chicago, Illinois). Signifikanzberechnungen wurden mittels des Log-Rank-Tests durchgeführt und Ergebnisse mit $P < 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

Ergebnisse: Insgesamt 388 Patienten mit RR-MS wurden in die Studie eingeschlossen. Davon erhielten 264 Patienten über einen 6-Jahreszeitraum IFN β und 124 Patienten alternativ CPX. Es gab zum Therapiebeginn keine deutlichen Unterschiede in den Basis-Patientendaten zwischen den Gruppen (Frauenanteil, Alter und EDSS bei Diagnosestellung und Erkrankungsdauer). In einem 6-Jahreszeitraum nach Therapiebeginn waren die prozentualen Anteile der Patienten ohne SP-MS für CPX und IFN β nicht signifikant unterschiedlich (CPX: 104/124 oder 83,9% vs. IFN β : 212/264 oder 80,3%; $p=0,39$). Gleichzeitig entwickelten 20/124 oder 16,1% der CPX-Patienten und 52/264 oder 19,7 % der IFN-Patienten eine SP-MS. Mittels Hazard-Funktion wurde kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Medikamenten nachgewiesen ($p=0,39$). Mit diesen Daten und Werten für Power, Signifikanzniveau und klinisch relevantem Unterschied (0,80; 0,05 und 4/5 bzw. 5/4) liess sich für eine prospektive Studie eine Fallzahl von 3000 – 4000 Patienten für beide Gruppen berechnen.

Schlußfolgerungen: Insgesamt waren die langfristigen Therapieeffekte von IFN β und CPX auf die Entwicklung der SP-MS vergleichbar. Es ergaben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Wirkstoffen ($p=0,39$). Mögliche klinische Unterschiede zwischen den Medikamenten können in einer prospekti-

ven Studie mit Fallzahlkalkulation und einer Power von 80 % nachgewiesen werden.

Summary

Background: In the clinical course of multiple sclerosis (MS), an acute relapse in the early phase and a chronic neuronal degeneration in the late phase are differentiated. A relapse is caused by an acute inflammatory reaction. Neuronal degeneration and accumulation of clinical disability of the persons concerned increase with increasing disease duration. During natural course after 10–19 years in two thirds of patients relapsing-remitting MS (RR-MS) transforms into a secondary progressive form of MS (SP-MS). Immunomodulatory treatment of RR-MS with first-line basic therapeutics like interferon beta (IFN β) and glatiramer acetate or copaxone (CPX) is started early in order to inhibit inflammation and to reduce relapse rate and to delay inflammation-dependent disease progression and development of SP-MS. In large controlled clinical trials treatment effects of IFN β and CPX during early clinical course were compared (CHAMPS-, BEYOND-, REGARD- and BECOME-study). The aim of the following observational study was to compare the long-term impact of IFN β and CPX on the development of SP-MS by survival analysis according to Kaplan-Meier.

Methods: A total of 777 patients were screened retrospectively for the following inclusion criteria: (1) RR-MS according to McDonald, (2) IFN β or CPX as first-line and monotherapy for at least 9 months or change of treatment within 9 months for side effect reasons (3) disease duration between diagnosis and treatment initiation < 5 years (4) current EDSS < 5. Exclusion criteria were: (1) development of SP-MS before or within 6 months after the start of treatment (2) change of treatment because of treatment failure. SP-MS was defined as disease progression in a sense of deterioration of EDSS by 0.5 points within 6 months.

The following primary outcome measures were compared: (1) percentage of patients with RR-MS after follow-up of 6 years or patients who developed SP-MS, (2) mean worsening of basic-EDSS during this period. Statistical analysis was performed by survival analysis to Kaplan-Meier, Cox-Regression-analysis and Blox-plot using SPSS programme 15.0 (SPSS inc., Chicago, Illinois). Significance was calculated using Log-Rank-Test and p-values < 0.05 were considered to be significant.

Results: A total of 388 patients with RR-MS were included in this study. 264 patients were treated for 6 years with IFN β and 124 patients received CPX. At the beginning of treatment no distinct differences in demographic and clinical characteristics (proportion of women, age, EDSS and disease duration) were seen between treatment groups. During 6 years after start of therapy the percentage of patients with RR-MS weren't significantly different for both therapy regimen (CPX: 104/124 or 83.9 % vs IFN β : 212/264 or 80,3 %; p = 0.39). In the CPX-group 20/124 or 16.1 % of patients developed SP-MS and 52/264 or 19.7 % of patients in the IFN β -group. Hazard-analysis didn't show any significant difference between both drugs (p=0.39). Using these data and values of power, level of significance and clinical relevant difference, sample size of a prospective trial was calculated to be 3000 – 4000 for both groups.

Conclusions: Long-term treatment effects of IFN β and CPX were comparable with respect to development of SP-MS. There were no clinically relevant differences between both drugs (p=0.39). Potential clinical differences between these basic therapeutics can be demonstrated in a prospective trial with calculation of sample size and power of 80 %.

7. LITERATUR

1. **Barkhof F**, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Ader HJ, Losseff N und Valk J: Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-2069
2. **Barkhof F**, Polman CH, Radue EW, Kappos L, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH: Magnetic resonance imaging effects of Interferon Beta-1b in the BENEFIT Study: Integrated 2-Year Results. *Arch Neurol* 2007; 64(9): 1292-1298
3. **Brex PA**, Jenkins R, Fox NC, Crum WR, O’Riordan JI, Plant GT: Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. *Neurology* 2000; 54: 1689-1691
4. **Brex PA**, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ und Miller DH: A longitudinal study of abnormalities on MRI and Disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 158-164
5. **Cadavid D**, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln j, Cheriyan J, Szczepanowski K, Kamin SS, Pachner AR, Halper J, Cook SD: Efficacy of treatment of MS with IFN β -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72: 1976-1983

6. **Cohen JA**, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kookjans MF, Sandrock AW, Rudick RA, Simon JH, Simonian NA, Tsao EC und Whitaker JN: Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS (IMPACT-Study). *Neurology* 2002; 59: 679-687
7. **Comi G**, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O and the Early treatment of Multiple sclerosis Study group: Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. ETOMS Study Group. *Lancet* 2001a; 357: 1576-1582
8. **Comi G**, Filippi M, Wolinsky JS: European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001b; 49: 290-297
9. **Concato J** und Shah N, Horwitz RI: Randomized, controlled trials, observational studies and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887-1892
10. **Confavreux C**, Vukusic S, Moreau T und Adeleine P: Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430-1438

11. **Confavreux C**, Vukusic S, Adeleine P: Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126: 770-782
12. **Confavreux C** und Vukusic S: Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006a; 129: 595-605
13. **Confavreux C** und Vukusic S: Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006b; 129: 606-616
14. **De Stefano N**, Narayanan S, Francis G: Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001; 58: 65-70
15. **Dhib-Jalbut S**: Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58: S3-S9
16. **Durelli L**, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M: Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (IIMCOMIN-Study). *Lancet* 2002; 359: 1453-1460
17. **European Study Group on interferon β -1b in secondary progressive MS**: Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon β -1b in secondary progressive MS (EUSPMS-Study). *Lancet* 1998; 352: 1491-1497

- 18. Farina C**, Weber MS, Meinl E, Wekerle H, Hohlfeld R: Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol* 2005; 4: 567-575
- 19. Ferguson B**, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH: Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-399
- 20. Fisniku LK**, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ und Miller DH: Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808-817
- 21. Flechter S**, Vardi J, Pollak L, Rabey JM: Comparison of glatiramer acetate (Copaxone[®]) and interferon β -1b (Betaferon[®]) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up. *J Neurol Sci* 2002; 197: 51-55
- 22. Gold R und Rieckmann P**: Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose. 1. Auflage, Uni-Med-Verlag, Bremen 1998
- 23. Goodin D**, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, van den Noort S: Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-178

- 24. Haas J** und Firzlaff M: Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments – a retrospective open label study in 308 RR-MS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone®). Eur J Neurol 2005; 12: 425-431
- 25. Hartung HP**, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP et al.: Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 2002; 360: 2018-2025
- 26. Heckl RW**: Multiple Sklerose. Diagnose und Differentialdiagnose anhand klinischer Symptome. Therapiewoche 1996; 7: 372-375
- 27. Hohlfeld R** und Wekerle H: Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. Proc Natl Acad Sci USA 101 (Suppl2): 14599-14606
- 28. IFNβ Multiple Sclerosis Study Group**: Interferon-beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1993; 43: 655-661
- 29. IFNβ Multiple Sclerosis Study Group**: Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. Neurology 1995; 45: 1277-1285

- 30. Imrell K**, Landtblom AM, Hillert J, Masterman T: Multiple sclerosis with and without CSF bands: clinically indistinguishable but immunogenetically distinct. *Neurology* 2006; 67: 1062-1064
- 31. Jacobs LD**, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM: Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294
- 32. Jacobs LD**, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Somonian 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
- 33. Johnson KP**, Brooks BR, Cohen JA und die Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group: 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: 1268-1276
- 34. Johnson KP**, Brooks BR, Cohen JA und die Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group: Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50: 701-708

- 35. Johnson KP**, Brooks BR, Ford CC, Goodman, Guarnaccia J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Pruitt A, Rose JW, Kachuck N, Wolinsky JS und die Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group: Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Multiple Sclerosis* 2000, 6: 255-266
- 36. Kaplan EL und Meier P**: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958; 53: 457-481
- 37. Kappos L**, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F: Final analysis of the European multicenter trial on IFN β -1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001; 57: 1969-1975
- 38. Kappos L**: Effect of drugs in secondary disease progression in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: S46-S55
- 39. Kappos L**, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, Radue EW, Hartung HP, Hohlfeld R, Xu J, Bennett D, Sandrock A, Goelz S und die European Interferon Beta-1a 1M Dose-Comparison Study Investigators: Neutralizing antibodies and efficacy of interferon β -1a: A 4-year controlled study. *Neurology* 2005; 65: 40-47

- 40. Kappos L**, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R, BENEFIT Study Group: Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006a; 67: 1242-1249
- 41. Kappos L**, Traboulsee A, Constantinescu C, Erälinna J-P, Forrestal F, Jongen P, Pollard J, Sandberg-Wollheim M, Sindic C, Stubinski B, Uitdehaag B und Li D: Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. (Fortsetzung PRISMS-Studie) *Neurology* 2006b; 67: 944-953
- 42. Kappos L**, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán 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: 389-397
- 43. Keegan BM**, Noseworthy JH: Multiple sclerosis. *Annu Rev Med* 2002; 53: 285-302

- 44. Khan OA**, Tselis AC, Kamholz JA, Garbern JY, Lewis RA und Lisak RP: A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN β -1a (Avonex[®]), IFN β -1b (Betaseron[®]), and glatiramer acetate (Copaxone[®]) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. *Mult Scler* 2001; 7: 349-353
- 45. Kieseier BC**, Seifert T, Giovannoni G und Hartung HP: Matrix metalloproteinases in inflammatory demyelination: targets for treatment. *Neurology* 1999; 53: 20-25
- 46. Kinkel RP**, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, Simon J, Arnold D, Bakshi R, Weinstock-Gutman B, Brod S, Cooper J, Duguet P, Eggenberger E et al.: IM Interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66(5): 678-684
- 47. Kipnis J**, Yoles E, Porat Z, Cohen A, Mor F, Sela M, Cohen IR, Schwartz M: T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: Possible therapy for optic neuropathies. *PNAS* 2000; 97(13): 7446-7451
- 48. Kurtzke JF**: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452
- 49. Kurtzke JF**, Beebe GW, Norman E: Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: III Migration and the risk of MS. *Neurology* 1985; 35: 672-678

- 50. Kutzelnigg A**, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H: Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 2705-2715
- 51. Langer-Gould A**, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, Nelson LM: Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 1686-1691
- 52. Lassmann H**: Pathology of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald J, Mathews B, Wekerle H (eds) *McAlpins's Multiple Sclerosis*, Churchill Livingstone, London, 1998, pp 323-358
- 53. Lassmann H**, Brück W, Lucchinetti C: Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 115-121
- 54. Lassmann H**, Brück W und Lucchinetti CF: The immunopathology of multiple sclerosis: An overview. Symposium: New disease mechanisms in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2007; 17: 210-218
- 55. Lassmann H**, Lucchinetti CF: Cortical demyelination in CNS inflammatory demyelinating diseases. *Neurology* 2008a; 70: 332-333

- 56. Li DK, Zhao GJ, Paty DW:** Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology* 2001; 56: 1505-1513
- 57. Lublin FD, Reingold SC:** Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-911
- 58. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H:** Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-717
- 59. Marburg O:** Die sogenannte „akute Multiple Sklerose“. *Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie*. 1906; 27: 211-312
- 60. Martinelli V und Comi G:** Induction versus escalation therapy. *Neurol Sci* 2005; 26: S193-S199
- 61. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS:** Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127

- 62. Mikol DD**, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BMJ (REGARD Study Group): Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbiv vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903-914
- 63. Miller A**, Spada V, Beerkircher D und Kreitman RR: Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 494-499
- 64. MS-Therapie Konsensusgruppe (MSTKG)**: Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 1999; 70: 371-386
- 65. MSTKG**: Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2001; 72: 150-157
- 66. MSTKG**: Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2002; 73: 556-563
- 67. MSTKG**: Escalating immunotherapy of multiple sclerosis: New aspects and practical application. *J Neurol* 2004; 251: 1329-1339
- 68. MSTKG**: Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2006; 77: 1506-1518

- 69.MSTKG:** Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255: 1449-1463
- 70.O’Riordan JI,** Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI und 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
- 71.Ozawa K,** Suchanek G, Breitschopf H, Brück W, Budka H, Jellinger K, Lassmann H: Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117: 1311-1322
- 72.Panitch H,** Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O’Connor P, Monaghan E, Li D, Weinshenker B: Randomized comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59: 1496-1506
- 73.Panitch H,** Miller A, Paty D and the North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS: Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study (NASPMS-Study). *Neurology* 2004; 63: 1788-1795
- 74.Peterson JW,** Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD: Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001; 50(3): 389-400

- 75. Pittock SJ** und Rodriguez M: Benign multiple sclerosis: a distinct clinical entity with therapeutic implications. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 318: 1-17
- 76. Polman CH**, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG und Wolinsky JS: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the „Mc Donald Criteria“. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846
- 77. 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: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. (AFFIRM-Study) *N Eng J Med* 2006; 354: 899-910
- 78. Polman CH**, Kappos L, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Selmaj K, Uitdehaag BMJ, Dahms S, Bauer L, Pohl C, Sandbrink R: Subgroups of the BENEFIT study: Risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b. *J Neurol* 2008; 255: 480-487
- 79. Poser CM**, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW: New diagnostic criteria for multiple sclerosis guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231

- 80. Pozzilli C**, Romano S, Cannoni S: Epidemiology and current treatment of multiple sclerosis in Europe today. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39: 175-185
- 81. Prineas JW**, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR, Barnett MH, Oleszak EL, Hoffman B, Morgan BP: Immunopathy of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 646-657
- 82. PRISMS** (Prevention of Relapses and Disability by Interferon Beta-1A subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group: Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504
- 83. Pugliatti M**, Sotgiu S, Rosati G: The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 182-191
- 84. Racke MK**: The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell-targeted therapies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(suppl 1): S9-S18
- 85. Rice GP**, Hartung HP, Calabresi PA: Anti-alpha 4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005; 64: 1336-1342
- 86. Rieckmann P**: Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; 277(Suppl1): S42-S45

- 87. Rio 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(7): 795-800
- 88. Robertson NP**, Clayton D, Fraser M, Deans J und Compston DAS: Clinical concordance in sibling pairs with multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 347-352
- 89. Rovaris M**, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M: Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurology* 2006; 5: 343-354 *Review*
- 90. Rudick RA**, Cutter GR, Baier M, Weinstock-Guttman B, Mass MK, Fisher E, Miller DM, Sandrock AW: Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2005; 11(6): 626-634
- 91. Rudick RA**, Stuart WH, Calabresi PA, Confravreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. (SENTINEL-Study) *N Engl J Med* 2006a; 354: 911-923
- 92. Rudick A**, Lee JC, Simon J und Fisher E: Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. *Ann Neurol* 2006b; 60: 236-242

- 93. Ruggieri M**, Avolio C, Livrea P und Trojano M: Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A Review. *CNS Drugs Reviews* 2007; 13(2): 178-191
- 94. Runmarker B**, Andersen O: Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993; 116: 117-134
- 95. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group**: Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496-1504
- 96. Sellebjerg F**, Frederiksen JL, Nielsen PM, Lesen J: Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylpredisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51: 529-534
- 97. Sorensen PS**, Ross C, Clemmesen M, Bendtzen K, Lautrup Frederiksen J, Jensen K, Kristensen O, Petersen T, Rasmussen S, Ravnborg M, Stenager E, Koch-Henriksen N und the Danish Multiple Sclerosis Study Group: Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 362: 1184-1191
- 98. Sorensen 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(11): 817-827

- 99. Stankoff B**, Mrejen S, Tourbah A, Fontaine B, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Rosenheim M: Age at onset determines the occurrence of the progressive phase of multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68(10): 779-781
- 100. Stuve O**, Bennett JL: Pharmacological properties, toxicology and scientific rationale for the use of natalizumab (Tysabri) in inflammatory diseases. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 79-95
- 101. Teitelbaum D**, Arnon R, Sela M: Copolymer-1: From basic research in clinical application. *Cell Mol Life Sci* 1997; 53: 24-28
- 102. Tintoré M**, Rovira A, Martinez M, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, Borrás C, Grivé E, Capellades J und Montalban X: Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702-706
- 103. Tintoré M**, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J und Montalban X: Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 968-972
- 104. Tintoré M**, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Nos C, Téllez N, Perkal H, Comabella M, Sastre-Garriga J und Montalban X: Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70: 1079-1083

- 105. 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: 278-285
- 106. Tremlett H**: Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(3): 314-324
- 107. Trojano M**, Liguori M, Zimatore GB, Bugarini R, Avolio DC, Paolicelli D, Guiliani F, De Robertis F, Marrosu MG und Livrea P: Age-related disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 51: 475-480
- 108. Trojano M**, Pelligrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipol V, Zimatore GB, Di Monte E, Portaccio E, Lepore V, Livrea P und Amato MP: New natural history of interferon- β -treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61: 300-306
- 109. Vukusic S**, Confavreux C: Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206: 135-137
- 110. Weinshenker BG**, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J **et al.**: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146

- 111. Weinshenker BG:** The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13: 119-146
- 112. Weinshenker BG:** Databases in MS research: pitfalls and promises. *Mult Scler* 1999; 5: 206-211
- 113. Willer CJ,** Dymont DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC und die Canadian Collaborative Study Group: Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *PNAS* 2003; 100: 12877-12882
- 114. Wolinsky JS,** Comi G, Filippi M, Ladkani D, Kadosh S, Shifroni G: Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained. *Neurology* 2002; 59: 1284-1286
- 115. Wolinsky JS,** Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, Miller A, Pardo L, Kadosh S, Ladkani D: Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61: 14-24
- 116. Wujek JR,** Bjartmar C, Richer E, Ransohoff RM, Yu M, Tuohy VK: Axon loss in the spinal cord determines permanent neurological disability in an animal model of multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 23-32
- 117. Yong VW:** Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002; 59: 802-808

- 118. Yousry TA**, Major EO, Ryschkewitsch C: Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924-933
- 119. Ziemssen T**, Schrempf W: Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79: 537-570
- 120. Zimmermann C**, Walther EU, Goebels N, Lienert C, Kappos L, Hartung HP und Hohlfeld R: Interferon β -1b zur Behandlung der sekundär chronisch progredienten multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 1999; 70: 759-763

8. ABKÜRZUNGEN

BDNF	<u>b</u> rain- <u>d</u> erived <u>n</u> eurotrophic <u>f</u> actor
CPX	<u>C</u> opaxone
CSF	<u>C</u> erebrospinal <u>f</u> luid oder Liquor
EDSS	<u>E</u> xpanded- <u>D</u> isability- <u>S</u> tatus- <u>S</u> cale oder Erweiterte Beeinträchtigungsskala
EFNS	<u>E</u> uropean <u>F</u> ederation of <u>N</u> eurological <u>S</u> ocieties
Gd	<u>G</u> adolinium
GLAT	L- <u>G</u> lutamin, L- <u>L</u> ysin, L- <u>A</u> lanin und L- <u>T</u> yrosin
HLA	<u>H</u> istokompatibilitäts <u>a</u> ntigene
IFN	β - <u>I</u> nterferone
IgG	<u>I</u> mmunglobuline
i.m.	<u>i</u> nter <u>m</u> uskulär
IVIG	<u>i</u> nter <u>v</u> enöse <u>I</u> mmunglobuline
CIS	<u>C</u> linically <u>I</u> solated <u>S</u> yndrome
MAG	<u>M</u> yelin- <u>A</u> ssoziiertes <u>G</u> lykoprotein
MBP	<u>B</u> asisches <u>M</u> yelinprotein
MOG	<u>M</u> yelin- <u>O</u> ligodendrozyten- <u>G</u> lykoprotein
MRT	<u>M</u> agnetresonanz <u>t</u> omographie
MS	<u>M</u> ultiple <u>S</u> klerose
MSFC	<u>M</u> ultiple <u>S</u> clerosis <u>F</u> unctional <u>C</u> omposite

MSTKG	<u>M</u> S- <u>T</u> herapie <u>K</u> onsensus- <u>G</u> ruppe
PLP	<u>P</u> roteolipidprotein
PP-MS	<u>P</u> rimär chronisch <u>p</u> rogrediente <u>M</u> S
RR-MS	<u>R</u> elapsing- <u>R</u> emitting <u>M</u> S oder schubförmige MS
s.c.	<u>s</u> ub <u>c</u> utaneous, subkutan
SLE	<u>S</u> ystemischer <u>L</u> upus <u>e</u> rythematodes
SP-MS	<u>S</u> ekundär chronisch <u>p</u> rogrediente <u>M</u> S
VEP	<u>V</u> isuell <u>e</u> vozierte <u>P</u> otenziale
ZNS	<u>Z</u> entrales <u>N</u> ervensystem

9. ANHANG: 9.1. Tabellen: Tabelle 1: EDSS

neurostatus

Standardisierte neurologische Untersuchung und Erhebung der *Funktionssysteme*¹ und des *Expanded Disability Status Scale*¹ von Kurtzke

NAME DES PATIENTEN / DER PATIENTIN

(oder Aufkleber)

UNTERSUCHER / UNTERSUCHERIN

--

UNTERSUCHUNGSDATUM

--

¹modifiziert nach J. F. Kurtzke, Neurology 1983; 33:1444-52
© L. Kappos, Neurologische Universitätsklinik Basel, Version 1/98

NEUROSTATUS (NS)

Im Neurostatus wird «nur Zeichen» markiert, wenn in der Untersuchung pathologische Befunde erhoben werden, deren sich der Patient/die Patientin nicht bewusst ist.

FUNKTIONSSYSTEM (FS)

Mit dem Wert 1 in den Funktionssystemen werden Defizite beurteilt, deren sich der Patient/die Patientin nicht bewusst ist und welche nicht mit den normalen Alltagsaktivitäten interferieren (Ausnahmen bilden optisches, vegetatives und cerebrales FS).

EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)

Der EDSS sollte nicht niedriger sein als der höchste Wert für die FS.

Nicht MS-bezogene Symptome gehen nicht in die Bewertung ein, sollten jedoch dokumentiert werden.

In den Definitionen für EDSS Grad 6.0 und 6.5 sind sowohl eine Beschreibung der Hilfsmittel, die benötigt werden, enthalten, als auch die Gehstrecke. Im allgemeinen wird eine notwendige bilaterale Gehhilfe gegenüber einer nur unilateralen höher bewertet als die Gehstrecke. Folgende Ausnahmen werden jedoch vorgeschlagen

Wenn ein Patient/eine Patientin gut über 100 m mit 2 Stöcken zurücklegen kann, ist die EDSS 6.0.

Kann ein Patient/eine Patientin mehr als 10 m aber bis zu maximal 100 m mit 2 Stöcken zurücklegen, ist die EDSS 6.5.

Wenn Unterstützung durch eine Hilfsperson (das heisst ein Stock reicht nicht) nötig ist und/oder er/sie nicht mehr als 50 m mit einem Stock zurücklegen kann, wird er/sie mit 6.5 bewertet.

Definitionen

Sehschärfe

Die Sehschärfe basiert auf der Linie auf den Snellentafeln, die vom Patienten/von der Patientin aus 5 m mit nicht mehr als 1 Fehler gesehen werden kann (mit der bestmöglichen Korrektur).

Gesichtsfeld

- 0 = normal
- 1 = nur Zeichen, Defizite nur beim formalen Testen nachweisbar
- 2 = mässig, Patient/Patientin bemerkt ein Defizit, jedoch bei Untersuchung inkomplette Hemianopsie
- 3 = deutlich, komplette homonyme Hemianopsie oder ähnliches

Skotom

- 0 = keines
- 1 = klein, nur bei Untersuchung festgestellt
- 2 = gross, spontan vom Patienten/von der Patientin berichtet

Papillenabblassung

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = vorhanden

OPTISCHE FUNKTIONEN	RA	LA
Sehschärfe (korrigiert)		
Gesichtsfeld		
Skotom		
Papillenabblassung		

FUNKTIONSSYSTEMBEWERTUNGEN
0 = normal
1 = Papillenabblassung und/oder leichtes Skotom und/oder (korrigierter) Visus < 1.0 aber besser als 0.67
2 = Schlechteres Auge mit grossem Skotom und/oder (korrigierter) Visus von 0.67–0.34
3 = Mässiges Gesichtsfelddefizit und/oder maximaler (korrigierter) Visus von 0.33–0.2
4 = Schlechteres Auge mit deutlichem Gesichtsfelddefizit und/oder maximaler (korrigierter) Visus von 0.1–0.2
5 = Schlechteres Auge mit maximalem (korrigiertem) Visus < 0.1; Grad 4 plus maximaler (korrigierter) Visus besseres Auge von 0.3
6 = Grad 5 plus maximaler (korrigierter) Visus besseres Auge 0.3 oder weniger

Definitionen

Bewertung der Störung/Behinderung

- 0 = keine
- 1 = nur Zeichen
- 2 = leicht, klinisch reproduzierbare Taubheit, Gesichtsmuskelschwäche, Dysarthrie oder Hirnnerven-Defizite, die der Patient/ die Patientin bemerkt
- 3 = mässig, Doppelbilder mit inkompletter Lähmung einer Augenbewegung, gestörte Spitz-/Stumpf-Diskrimination in 1 bis 2 Trigeminastrahlen, Trigeminalneuralgie, schwacher Augenschluss, kann Fingerringen nicht hören oder überhört mehrere Flüsterzahlen, offensichtliche Dysarthrie bei normaler Unterhaltung, aber noch verständlich
- 4 = schwer, vollständiger Verlust der Augenbewegung eines Auges in 1 Richtung, gestörte Spitz-/Stumpf-Diskrimination im gesamten Versorgungsgebiet eines oder beider nn. trigemini, unilaterale oder bilaterale Gesichtslähmung mit Lagophthalmus oder Schluckschwierigkeiten bei Flüssigkeiten oder anhaltende Schluckstörung, unverständliche Sprache wegen Dysarthrie
- 5 = Verlust der Funktion

Nystagmus

- 0 = keine
- 1 = nur Zeichen
- 2 = leicht
- 3 = mässig, unerschöpflicher Nystagmus bei 30 Grad horizontaler oder vertikaler Blickbewegung, aber nicht in Primärposition
- 4 = schwer, unerschöpflicher Nystagmus in Primärposition oder persistierender Nystagmus in eine Richtung, welche mit der Sehschärfe interferiert, komplette internukleäre Ophthalmoplegie mit unerschöpflichem Nystagmus des abduzierenden Auges, Oscillopsie

Dysarthrie

- 0 = keine
- 1 = nur Zeichen
- 2 = leicht
- 3 = mässig, schlecht verständliche Sprache
- 4 = schwer, nicht verständliche Sprache

UNTERSUCHUNG DER HIRNNERVEN	
Augenbewegungsstörung	
Nystagmus	
Trigeminausschädigung	
Schwäche der Gesichtsmuskeln	
Hörminderung	
Dysarthrie	
Dysphagie	
andere bulbäre Zeichen	

FUNKTIONSSYSTEMBEWERTUNGEN	
0 = normal	
1 = nur Zeichen	
2a = mässiger Nystagmus	
2b = andere leichte Behinderung	
3a = schwerer Nystagmus	
3b = schwere Augenmuskelparese	
3c = mässige Behinderung anderer Hirnnerven	
4a = schwere Dysarthrie	
4b = andere schwere Behinderung	
5 = unfähig zu schlucken oder zu sprechen	

Definitionen * = fakultativ

REFLEXE

0 = fehlend, 1 = schwach, 2 = mittellebhaft, 3 = gesteigert, 4 = kloniform, 5 = unerschöpflich kloniform (Unterschiede zwischen rechts und links sind mit < oder > zu kennzeichnen)

Babinski

0 = Flexion, 1 = suspekt/stumme Sohle, 2 = Extension

Bauchhautreflexe

0 = normal, 1 = schwach, 2 = fehlend

***Palmentalreflex**

0 = fehlend, 1 = vorhanden

MUSKELKRAFT

Der schwächste Muskel in jeder Muskelgruppe definiert den Wert für die Gruppe. Jede angegebene Bewegung sollte geprüft werden, aber nur pathologische Befunde müssen notiert werden unter Berücksichtigung der BMRC-Grade. Funktionelle Tests wie monopodales Hüpfen, Fussspitzen- oder Fersengang werden empfohlen, um Paresen Grad 3–5 zu erheben.

Bewertung nach BMRC (Muskelkraft)

0 = keine Aktivität, 1 = sichtbare Kontraktion ohne sichtbare Gelenkbewegung, 2 = sichtbare Bewegung bei Aufhebung der Schwerkraft, 3 = Bewegungen gegen die Schwerkraft möglich aber gestört, 4 = Bewegung gegen Widerstand möglich aber gestört, 5 = normale Kraft

FUNKTIONSTESTS

***Arm-Vorhalteversuch**

0 = kein, 1 = leicht, 2 = stark

***Bein-Vorhalteversuch**

Absinken: 0 = kein, 1 = leicht, 2 = stark

1 = nur einzeln möglich (Grad, gestreckt, von Horizontale ...)

2 = auch einzeln nicht möglich

***Fersen-und Zehengang**

0 = normal, 1 = beeinträchtigt, 2 = nicht möglich

***Einbeinhüpfen**

0 = normal, 1 = 6-10 mal, 2 = 1-5 mal, 3 = nicht möglich

EXTREMITÄTEN-SPASTIZITÄT

0 = normal, 1 = leicht (kaum erhöhter spastischer Tonus nach rascher Beugung einer Extremität), 2 = mässig, 3 = schwer, kaum überwindbarer spastischer Tonus nach rascher Beugung einer Extremität, 4 = Kontraktur

Gang-Spaztizität

0 = normal, 1 = kaum erkennbar, 2 = deutlich, leichte Funktionsbeeinträchtigung, 3 = permanentes Nachziehen der Beine, deutliche Funktionsbeeinträchtigung

REFLEXE	R	><	L
Biceps			
Triceps			
Radius-Periost			
PSR			
ASR			
Babinski			
Bauchhautreflexe			
*Palmentalreflex			

MUSKELKRAFT

Schulter-Abduktion			
Ellenbogen-Flexion			
Ellenbogen-Extension			
Hand-/Finger-Flexion			
Hand-/Finger-Extension			
Hüft-Flexion			
Knie-Flexion			
Knie-Extension			
Fuss-/Zehen-Flexion			
Fuss-/Zehen-Extension			
*Arm-Vorhalteversuch, Pronation			
*Arm-Vorhalteversuch, Absinken			
*Bein-Vorhalteversuch, Absinken			
nur einzeln möglich		*	*
*Fersengang			
*Zehengang			
*Einbeinhüpfen			

SPASTIZITÄT

Arm			
Bein			
Gang			

FUNKTIONSSYSTEMBEWERTUNGEN

0 = normal
1 = abnorme Zeichen ohne Behinderung
2 = minimale Behinderung: Der Patient/die Patientin klagt über Ermüdbarkeit in den motorischen Funktionen und/oder BMRC Grad 4 in 1 oder 2 Muskelgruppen.
3a = leichte bis mässige Paraparese oder Hemiparese: Bewegung gegen Schwerkraft möglich.
3b = schwere Monoparese: Bedeutet 1 Muskelgruppe ist BMRC Grad 2 oder weniger.
4a = deutliche Paraparese oder Hemiparese
4b = mässige Tetraparese (bzw. BMRC Grad 3)
4c = Monoplegie
5a = Paraplegie: Grad 0 oder 1 in allen Muskelgruppen der unteren Extremitäten.
5b = Hemiplegie
5c = deutliche Tetraparese (BMRC Grad 2 oder weniger)
6 = Tetraplegie

Definitionen

- OE = Obere Extremitäten
- UE = Untere Extremitäten
- AO = Augen offen
- AG = Augen geschlossen

Rumpf-Ataxie

- 0 = keine
- 1 = leicht, Schwanken mit Augen geschlossen
- 2 = mässig, Schwanken mit Augen offen
- 3 = deutlich, freies Sitzen nicht möglich

Extremitäten- Ataxie

- 0 = keine
- 1 = nur Zeichen
- 2 = leicht, Tremor oder offensichtlich plumpe Bewegungen mit leichter Funktionsbeeinträchtigung
- 3 = mässig, Tremor oder plumpe Bewegungen mit Funktionseinschränkungen in allen Bereichen
- 4 = schwer, schwere funktionelle Beeinträchtigung

Kopftremor, Rebound

- 0 = keine
- 1 = leichte Abnormität
- 2 = mässige Abnormität
- 3 = schwere Abnormität

Gangataxie

- 0 = keine
- 1 = nur Zeichen
- 2 = leicht, abnormales Gleichgewicht nur bei Fussspitzen- und Fersengang erkennbar oder bei Strichgang
- 3 = mässig, abnormales Gleichgewicht bei normalem Gehen
- 4 = schwer, unfähig mehr als einige Schritte zu gehen oder benötigt Unterstützung durch andere Person oder Hilfsmittel aufgrund der Ataxie

Romberg-Test

- 0 = keine
- 1 = leicht, leichte Unsicherheit mit Augen geschlossen
- 2 = mässig, nicht standstabil mit Augen geschlossen
- 3 = schwer, nicht standstabil mit Augen offen

Strichgang

- 0 = problemlos
- 1 = unsicher
- 2 = nicht möglich

Bemerkung

Das Auftreten einer schweren Gangataxie alleine resultiert in einem Grad 3 im zerebellären Funktionssystem. Interferiert eine Muskelschwäche mit der Koordinationsuntersuchung, bewerten Sie das aktuelle Untersuchungsergebnis, vermerken Sie auch die mögliche Rolle der Muskelschwäche (Box X ankreuzen).

ZEREBELLÄRE UNTERSUCHUNG		
Kopftremor		
Rumpfataxie, AO		
Rumpfataxie, AG		
	R	L
Tremor/Dysmetrie OE		
Tremor/Dysmetrie UE		
Dysdiadochokinese OE		
Dysdiadochokinese UE		
Gangataxie, AO		
Strichgang, AO		
Andere, zum Beispiel Rebound		
Romberg Test		

FUNKTIONSSYSTEMBEWERTUNGEN
0 = normal
1 = abnorme Zeichen ohne Behinderung
2 = leichte Ataxie
3a = mässige Rumpfataxie
3b = mässige Extremitätenataxie
4 = schwere Ataxie aller Extremitäten oder des Rumpfes.
5 = unfähig, aufgrund der Ataxie koordinierte Bewegungen durchzuführen.
X = Schwäche (Grad 3 oder mehr in den Pyramidenfunktionen) interferiert mit der Untersuchung

Definitionen

* = fakultativ

OE = Obere Extremitäten

UE = Untere Extremitäten

Oberflächensensibilität

0 = normal

1 = leicht, Patient/Patientin ist sich einer gewissen Taubheit bewusst, ist aber in der Lage, spitz und stumpf zu diskriminieren

2 = mässig, eingeschränkte Spitz-/Stumpf-Diskrimination

3 = deutlich, Spitz-/Stumpf-Diskrimination aufgehoben und/oder nicht in der Lage, leichte Berührung zu spüren

4 = Anästhesie

Vibrationssinn

0 = normal

1 = leicht, graduierte Vibrationsgabel 5–7/8

2 = mässig, graduierte Vibrationsgabel 1–4/8

3 = deutlich, vollständiger Verlust des Vibrationssinns

Lagesinn

0 = normal

1 = leicht, 1–2 Fehler in der differenzierten Prüfung, nur distale Gelenke betroffen

2 = mässig, viele Bewegungen des Fingers oder des Zehens können nicht erkannt werden; proximale Gelenke betroffen / nicht standstabil im Romberg

3 = deutlich, Lagesinn aufgehoben, Astatic

***Lhermitte**

0 = negativ

1 = positiv

***Parästhesien**

0 = keine

1 = vorhanden

UNTERSUCHUNG DER SENSIBILITÄT	R	L
Oberflächensensibilität OE		
Oberflächensensibilität Rumpf		
Oberflächensensibilität UE		
Vibrationssinn OE		
Vibrationssinn UE		
Lagesinn OE		
Lagesinn UE		
* Lhermitte		
* Parästhesien OE		
* Parästhesien Rumpf		
* Parästhesien UE		

FUNKTIONSSYSTEMBEWERTUNGEN

0 = normal
1 = Vibrationssinn oder Zahlenschreiben leicht vermindert in 1 oder 2 Extremitäten
2a = leichtes Sensibilitätsdefizit oder Schmerz oder Minderung des Vibrationssinns und/oder mässige Minderung des Vibrationssinns in 1 oder 2 Extremitäten
2b = Vibrationssinn oder Zahlenschreiben vermindert, alleine oder in 3 oder 4 Extremitäten
3a = mässiges Defizit von Sensibilität oder Schmerzempfindung oder verminderter Lagesinn und/oder Verlust des Vibrationssinns in 1 oder 2 Extremitäten
3b = leicht verminderte Berührungs- oder Schmerzempfindung und/oder mässige Verminderung in allen Lagesinn-Tests in 3 oder 4 Extremitäten
4a = deutlich verminderte Berührungs- oder Schmerzempfindung oder Verlust des Lagesinns, alleine oder kombiniert in 1 oder 2 Extremitäten
4b = mässig verminderter Berührungssinn oder Schmerz und/oder deutlich verminderter Lagesinn in mehr als 2 Extremitäten
5a = Anästhesie in 1 oder 2 Extremitäten
5b = deutlich verminderte Berührungs- oder Schmerzempfindung und/oder Verlust des Lagesinns für den grössten Teil unterhalb des Kopfes
6 = Sensibilität aufgehoben unterhalb des Kopfes

Definitionen

* = fakultativ

BLASE

Verzögerte Miktion/Retention

- 0 = keine
- 1 = leicht, keine wesentlichen Beeinträchtigungen
- 2 = mässig, Restharnbildung, häufige HWI
- 3 = schwer, Einmalkatheterisierung erforderlich
- 4 = Funktionsverlust, Überlaufblase

Imperativer Harndrang/Inkontinenz

- 0 = keine
- 1 = leicht, keine wesentliche Beeinträchtigung
- 2 = mässig, seltene Inkontinenz, weniger als 1x die Woche, trägt Einlagen
- 3 = schwer, häufige Inkontinenz, mehrmals die Woche bis täglich, trägt Urinar
- 4 = Funktionsverlust, praktisch keine Blasenkontrolle

KATHETERISIERUNG

- 0 = keine
- 1 = bis 2 mal pro Tag
- 2 = mehr als 2 mal pro Tag
- 3 = Dauerkatheter

MASTDARM

- 0 = keine
- 1 = leicht, keine Inkontinenz, keine wesentliche Beeinträchtigung, Obstipation
- 2 = mässig, Einlagen erforderlich oder angepasster Lebensstil in der Nähe der Toilette
- 3 = schwer, erfordert intermittierend Einläufe
- 4 = Funktionsverlust

*** Sexuelle Dysfunktion**

- 0 = keine
- 1 = leicht
- 2 = mässig
- 3 = schwer
- 4 = Funktionsverlust

BLASEN- UND MASTDARMFUNKTIONEN	
verzögerte Miktion/Retention	
imperativer Harndrang/Inkontinenz	
Katheterisierung	
Mastdarm-Störung	
* Sexuelle Dysfunktion	

FUNKTIONSSYSTEMBEWERTUNGEN	
0	= normal
1	= leicht verzögerte Miktion, imperativer Harndrang und/oder Obstipation.
2	= mässig imperativer Harndrang und verzögerte Miktion und/oder seltene Inkontinenz und/oder schwere Obstipation.
3	= häufige Urininkontinenz oder intermittierende Selbstkatheterisierung 1-2/Tag, braucht Einläufe oder manuelles Ausräumen um den Stuhl zu entleeren.
4	= bedarf fast ständiger Katheterisierung, intermittierende Selbstkatheterisierung mehr als 2x/Tag.
5	= Verlust der Blasenfunktion, Dauerkatheter
6	= Verlust der Blasen- und Mastdarmfunktion

Definitionen

Das Vorhandensein einer Depression und/oder Euphorie alleine gibt einen Wert von 1 in der zerebralen Funktionssystem-Bewertung, verändert aber nicht den EDSS-Wert.

Depression / Euphorie

0 = keine

1 = vorhanden

Der Patient/die Patientin klagt über Depression oder wird von dem Untersucher /der Untersucherin als depressiv oder euphorisch beurteilt oder sonstige Verhaltensauffälligkeiten.

Kognitive Defizite

0 = keine

1 = leicht, Schwierigkeiten, die dem Patient /der Patientin auffallen oder einer Begleitperson, wie zum Beispiel die gestörte Fähigkeit einer schnellen Unterhaltung zu folgen oder komplexe Abläufe zu erfassen, Gestörte Urteilsfähigkeit bei bestimmten Anforderungen. In der Lage die Alltagsroutine zu erledigen, aber keine Toleranz für zusätzliche Stressfaktoren. Intermittierend symptomatisch auch bei normalen Stresssituationen, reduzierte Leistungsfähigkeit, Vermehrte Nachlässigkeit, Fatigue. Jedoch nicht auffällig in der Routine-Anamnese oder Untersuchung.

2 = mässig, definitive Auffälligkeiten im formalen mentalen Status, aber noch orientiert für Zeit, Ort und zur Person.

3 = deutlich, nicht orientiert in 1 oder 2 Dimensionen, deutliche Beeinträchtigung im Alltag.

4 = Schwere kognitive Defizite, Verwirrtheit und/oder komplette Desorientierung.

Fatigue

0 = keine

1 = vorhanden

Fatigue, die mit alltäglichen Aktivitäten interferiert, geht mit maximal 2 in dieses Funktionssystem ein.

UNTERSUCHUNG DES MENTALSTATUS	
Depression	
Euphorie	
Kognitive Defizite	
Fatigue	

FUNKTIONSSYSTEMBEWERTUNGEN	
0 = normal	
1 = nur Stimmungsschwankungen (geht nicht in den EDSS-Wert ein).	
2 = leichte kognitive Defizite/Fatigue	
3 = mässige kognitive Defizite	
4 = deutliche kognitive Defizite	
5 = schwere kognitive Defizite	

Definitionen

Freie Gehstrecke obligatorisch bis 500 Meter, falls Gehen nur mit Hilfe möglich, obligatorisch bis 150 Meter.

In den Definitionen für EDSS Grad 6.0 und 6.5 sind sowohl eine Beschreibung der Hilfsmittel, die benötigt werden, enthalten, als auch die Gehstrecke. Im allgemeinen wird eine notwendige bilaterale Gehhilfe gegenüber einer nur unilateralen höher bewertet als die Gehstrecke. Folgende Ausnahmen werden jedoch vorgeschlagen:

Wenn ein Patient /eine Patientin gut über 100 m mit 2 Stöcken zurücklegen kann, ist die EDSS 6.0.

Kann ein Patient/eine Patientin mehr als 10 m aber bis zu maximal 100 m mit 2 Stöcken zurücklegen, ist die EDSS 6.5.

Wenn Unterstützung durch eine Hilfsperson (das heisst ein Stock reicht nicht) nötig ist und/oder er/sie nicht mehr als 50 m mit einem Stock zurücklegen kann, wird er /sie mit 6.5 bewertet.

UNTERSUCHUNG DER GEHFÄHIGKEIT

Anamnestische Gehstrecke (ohne Hilfe oder Gehstöcke)

	meter
in	min

Fähig, ohne Hilfe und Pause zu gehen

≥ 100 m aber < 200 m
≥ 200 m aber < 300 m
≥ 300 m aber < 500 m
≥ 500 m
unbegrenzt

Geprüfte Gehstrecke (obligatorisch bis zu 500 m)

meter

Nicht in der Lage, 100 m ohne konstante Gehhilfe oder Pausen zu bewältigen

Gehhilfe einseitig	meter
Stock oder Krücke	
anderes	
Gehhilfe beidseitig	meter
Stock oder Krücke	
anderes	
andere Person	

ZUSAMMENFASSUNG DER FS-WERTE

Visuell ¹
Hirnstamm
Pyramidenbahn
Zerebellär
Sensibel
Blase/Mastdarm ²
Zerebral

¹ Zur Berechnung des EDSS wird der Wert für das visuelle FS wie folgt konvertiert: 6 = 4; 5 = 3; 4 = 3; 3 = 2; 2 = 2; 1 = 1.

² Die Werte 5 beziehungsweise 6 im Blasen- und Mastdarm-FS werden zu 4 beziehungsweise 5 konvertiert.

EDSS-Werte unter 4.0 beziehen sich auf Patienten/Patientinnen, die voll gehfähig sind, wobei der genaue Wert durch die Funktions-systemwerte definiert wird. EDSS-Werte zwischen 4.0 und 5.0 werden durch die FS-Werte und die Gehstrecke definiert.

Im allgemeinen sollte das schlechtere von beiden den Wert bestimmen. Werte zwischen 5.5 und 8.0 sind exklusiv durch die Gehfähigkeit oder die Notwendigkeit eines Rollstuhls definiert.

Die EDSS sollte sich nicht um 1.0-Schritte ändern, wenn nicht mindestens in einem FS eine Änderung um mindestens einen Schritt in die gleiche Richtung vorliegt. Die EDSS sollte nicht niedriger sein als einer der FS-Werte (Ausnahme: Visuelles oder Blasen/Mastdarm-FS)

0	normale neurologische Untersuchung (alle FS-Werte 0)	5.5	Gehfähigkeit ohne Pause oder Hilfe \geq 100 m
1.0	keine Behinderung, minimale Zeichen in einem der FS ¹	6.0	einseitige Gehhilfe (Stock oder Krücke) benötigt, um mindestens 100 m mit oder ohne Pausen zu bewältigen
1.5	keine Behinderung, minimale Zeichen in mehr als einem FS ¹	6.5	konstante beidseitige Gehhilfe (Stock oder Krücke) benötigt, um mindestens 20 m ohne Pause zu bewältigen
2.0	minimale Behinderung in einem FS (ein FS-Wert 2, andere 0 oder 1)	7.0	nicht in der Lage, 20 m auch mit Hilfe zu bewältigen; eigentlich an Rollstuhl gebunden, bedient diesen aber selbst und kann den Transfer alleine durchführen; in der Regel 12 Std./Tag im Rollstuhl
2.5	minimale Behinderung in zwei FS (zwei FS-Wert 2, andere 0 oder 1)	7.5	nicht in der Lage, mehr als einige Schritte durchzuführen; an den Rollstuhl gebunden, kann Hilfe beim Transfer benötigen, bewegt aber den Rollstuhl selber
3.0	mässige Behinderung in einem FS (ein FS-Wert 3, andere 0 oder 1) oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (drei oder vier FS-Werte 2, andere 0 oder 1) aber voll gehfähig	8.0	grundsätzlich an das Bett oder den Sessel gebunden oder wird im Rollstuhl umhergeschoben; die meiste Zeit des Tages jedoch ausserhalb des Bettes; kann Körperpflege noch selbst durchführen; kann die Arme in der Regel sinnvoll einsetzen
3.5	voll gehfähig aber mässige Behinderung in einem FS (ein FS-Werte 3) und ein oder zwei FS-Werte 2 oder zwei FS-Werte 3 oder fünf FS-Werte 2 (andere 0 oder 1)	8.5	meiste Zeit des Tages grundsätzlich an das Bett gebunden; kann die Arme gelegentlich sinnvoll einsetzen; kann Teile der Körperpflege selbst durchführen
4.0	Gehfähigkeit ohne Pause oder Hilfe \geq 500 m; ca. 12 Std./Tag auf den Beinen trotz relativ schwerer Behinderung bestehend aus einem FS-Wert 4 (andere 0 oder 1) oder Kombinationen von geringeren Werten, die die vorherigen Werte überschreiten	9.0	auf fremde Hilfe angewiesener, bettgebundener Patient/Patientin; kann aber kommunizieren und essen
4.5	Gehfähigkeit ohne Pause oder Hilfe \geq 300 m; die meiste Zeit des Tages auf den Beinen; charakterisiert durch eine relativ schwere Behinderung, bestehend in der Regel aus einem FS-Wert 4 oder Kombinationen von geringeren Werten, die die vorherigen Werte überschreiten	9.5	vollständig auf fremde Hilfe angewiesener, bettgebundener Patient/Patientin; unfähig zu kommunizieren, zu essen oder schlucken
5.0	Gehfähigkeit ohne Pause oder Hilfe \geq 200 m (In der Regel entsprechen die FS einem Grad 5 alleine, andere 0 oder 1; oder Kombinationen aus geringeren Graden, die die Grenzen von 4.5 überschreiten)	10.0	Tod aufgrund von MS

Aktueller EDSS

Unterschrift

¹ Mentale Funktionen Grad 1 gehen nicht in die EDSS-Bewertung ein

Tabelle 2: Revidierte McDonald Kriterien

(modifiziert n. Polman et al., 2005)

Klinische Schübe	Objektive Läsionen	Zusätzlich benötigte Befunde für MS-Diagnose
≥ 2	≥ 2	keine; der klinische Befund reicht aus
≥ 2	1	Räumliche Dissemination im MRT oder positiver Liquor und ≥ 2 MS-typische Läsionen im MRT oder weiterer klinischer Schub
1	≥ 2	Zeitliche Dissemination im MRT oder 2. klinischer Schub
1 mono-symptomatisch oder KIS	1	Räumliche Dissemination im MRT oder positiver Liquor und ≥ 2 MS-typische Läsionen im MRT und zeitliche Dissemination oder 2. klinischer Schub
0 Progression von Beginn an mit Verdacht auf PP-MS		kontinuierliche Progression neurologischer Symptome für ein Jahr plus 2 der folgenden Kriterien: a) positives Hirn-MRT (9 T2-Läsionen oder ≥ 4 T2-Läsionen und positives VEP) b) positives spinale MRT (2 fokale T2-Läsionen) c) positiver Liquorbefund (Nachweis oligoklonaler IgG-Banden bzw. eines erhöhten Liquor-IgG-Index)
<p>VEP: pathologische visuell evozierte Potenziale, die typisch für die MS sind.</p> <p><u>MRT-Kriterien für eine zeitliche Dissemination:</u> a) Gadolinium aufnehmende Läsion ≥ 3 Monate nach 1. klinischem Ereignis an anderer Lokalisation als vorangegangener Schub b) neue T2-Läsion in Bezug auf Referenz-MRT mindestens 30 Tage nach 1. klinischem Ereignis</p> <p><u>MRT-Kriterien für eine räumliche Dissemination</u> (nach Barkhof et al., 1997 und Tintore et al., 2000): 3 der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: 1) mindestens 1 Gadolinium aufnehmende Läsion oder 9 T2 hyperintense Läsionen 2) mind. 1 infratentoriale Läsion 3) mind. 1 juxtacorticale Läsion 4) mind. 3 periventriculäre Läsionen Eine spinale Läsion ist gleichwertig mit zerebraler Läsion.</p>		

Die Diagnose der MS wird mittels der überarbeiteten McDonald-Kriterien gestellt (McDonald et al., 2001; Polman et al. 2005). Bei erfüllten McDonald Kriterien und Ausschluß anderer entzündlicher ZNS-Erkrankungen wird „sichere MS“ diagnostiziert. Bei Verdacht, aber teilweise nicht erfüllten Kriterien, spricht man von „möglicher MS“. Wenn Befunde auf eine andere Diagnose hinweisen, liegt „keine MS“ vor. Nach den überarbeiteten McDonald Kriterien (Polman et al., 2005) kann die Diagnose MS frühestens 1 Monat nach dem ersten demyelinisierenden Ereignis gestellt werden, wenn zu diesem Zeitpunkt ein weiterer MRT-Herd nachgewiesen wird (Tabelle 2).

Die zusätzliche Liquordiagnostik dient dazu, bei Patienten mit erstem klinischem Ereignis und Verdacht auf MS andere Autoimmunerkrankungen mit möglicher ZNS-Beteiligung differenzialdiagnostisch auszuschließen. Dazu gehören entzündliche ZNS-Erkrankungen wie der systemische Lupus erythematoses (SLE), Behcet Erkrankung, Panarteriitis nodosa, Sjögren Syndrom, Neurosarkoidose, Neuroborreliose, Lues, HIV-Infektion, Vitamin B12-Mangel, Folsäuremangel (Gold und Rieckmann, 1998).

9.2. Patientendatenbogen (Worksheet)

Wohnort:			
Geburtsdatum:			
Geschlecht:	m	w	
„Age at onset“	1. Schub (anamnestisch):		
	Jahr der Diagnosestellung:		

CSF	
Zellzahl [μl^{-1}]:	
Protein (gesamt) [$\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$]:	
IgG:	

Anzahl der Schübe (gesamt):	
EDSS „at max.“ (1. Schub):	

Verlauf des EDSS:	Datum:	EDSS:
Termin 1:		
Termin 2: Vorausgegangener Schub:	j n	
Termin 3: Vorausgegangener Schub:	j n	
Termin 4: Vorausgegangener Schub:	j n	
Termin 5: Vorausgegangener Schub:	j n	
		→

Sekundäre Progression:	ja nein
Beginn (der sekundären Progression):	

Medikamentengabe:		von:	bis:	1*:	2*:	
Glatirameracetat:						ja
Interferon-β 1a:	Rebif (22 µg):					ja
	Rebif (44 µg):					ja
	Avonex:					ja
Interferon-β 1b:	Betaferon:					ja

*: Grund der Umsetzung: 1 = Nebenwirkungen / 2 = Unwirksamkeit

Medikamentengabe:		Jahr der 1. möglichen Medikation:	Beginn der Therapie:	Grund:		
				1*	2*	3*
Glatirameracetat:						
Interferon-β 1a:	Rebif (22 µg):					
	Rebif (44 µg):					
	Avonex:					
Interferon-β 1b:	Betaferon:					

*: 1 = Patientenwunsch / 2 = geringe Frequenz der Schübe / 3 = Wechsel der Diagnosekriterien (>= 2001)

Weiterer Verlauf des EDSS:

Datum:

EDSS:

Termin 6:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 7:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 8:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 9:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 10:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 11:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 12:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 13:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 14:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 15:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 16:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 17:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 18:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 19:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 20:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 21:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 22:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 23:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 24:	Vorausgegangener Schub:	j	n					
Termin 25:	Vorausgegangener Schub:	j	n					

9.3. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Torsten Schloßhauer
Geburtsdatum	01. März 1979
Geburtsort	Kassel

Schulbildung

08/1985 – 07/1989	Grundschule Habichtswald
08/1989 – 06/1998	Wilhelmsgymnasium Kassel, Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife 06/1998

Zivildienst

07/1998 – 07/1999	Ableistung des Zivildienstes als Rettungssanitäter Arbeiter-Samariter-Bund Kassel
-------------------	--

Hochschulausbildung

10/1999 – 12/2006	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
03/2002	Ärztliche Vorprüfung
08/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
01/2007	Erteilung der Approbation als Arzt

Praktisches Jahr

10/2005 – 02/2006	Unfall-, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Rotkreuz-Krankenhaus Kassel, Prof. Dr. R. Hesterberg
02/2006 – 05/2006	Plastische- und Wiederherstellungschirurgie, Rotkreuz-Krankenhaus Kassel, Prof. Dr. E.M. Noah
06/2006 – 09/2006	Innere Medizin, Kantonsspital Luzern, Schweiz Prof. Dr. V. Briner

Beruflicher Werdegang
seit 06/2007

Wissenschaftlicher Assistent
Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg, Prof. Dr. M. Rothmund, Prof. Dr. D. Bartsch

9.4. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer im vorklinischen Abschnitt waren die Damen und Herren:

Aumüller, Basler, Baum, Berndt, Bolm, Cetin, Daut, Eilers, Feuser, Frustorfer, Geus, Grau, Grezschick, Hasilik, Kaluza, Kern, Koolmann, Lammel, Lang, Löffler, Lührmann, Meinhardt, Müller, Mutters, Rausch, Richter, Röhm, Rogausch, Seitz, Steiniger, Voigt, Wagner, Weihe, Westermann.

Im klinischen Studienabschnitt die Damen und Herren:

Alfke, Arnold, Barth, Bartsch, Baum, Becker, Behr, Bertalanffy, Beyer, Bien, Böhringer, Boudriot, Brilla, Christiansen, Czubayko, Diedrich, Dobbstein, Dünne, Eissele, Engenhardt-Cabillic, Fehmann, Fendrich, Folz, v. Garrel, Geks, Geldner, Gemsa, Gerdes, Görg, Gotthardt, Gotzen, Grimm, Griss, Gundermann, Happle, Hasilik, Hebebrandt, Hellinger, Hellwig, Herzum, Hesse, Höffken, Hörsch, Hofmann, Hoffmann, Holst, Jungclas, Kanngießler, Kienapfer, Kill, Kim-Berger, Klenk, Klose, Köhler, König, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Kuhlmann, Kuhn, Langer, Lemke, Lennarz, Leppek, Lill, Lippert, Löffler, Lohoff, Maisch, Max, Mennel, Menz, Moll, Moosdorf, Müller, Neubauer, Nies, Oertel, Peter, Petermeyer, Pfab, Pfeiffer, Printz, Ramaswamy, Renz, Richter, Riegel, Risse, Rosenow, Rothmund, Schädel- Höpfner, Schäfer, Schnabel, Schneider, Schoppet, Seyberth, Slenczka, Stief, Stinner, Stiletto, Sure, Sturm, Tebbe, Vogelmeier, Vohland, Wagner, Werner, v. Wiechert, Wilke, Wirth, Zielke aus Marburg.

Deutsch aus Wien.

Müller aus München.

Haas aus Berlin.

Hesterberg, Noah aus Kassel.

Briner aus Luzern.

9.5. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei den Menschen bedanken, die mich in der Zeit meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst bin ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang H. Oertel für die Überlassung des Dissertationsthemas zu Dank verpflichtet.

Ganz besonders danke ich aber meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Björn Tackenberg, für die freundliche Aufnahme in seine neuroimmunologische Arbeitsgruppe und die sorgfältige Heranführung an die Fragestellung sowie Unterstützung während der gesamten Zeit der Dissertation. Mein Dank gilt seiner äußerst geduligen Hilfestellung und der intensiven Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit. Zu jedem Zeitpunkt stand er mir mit uneingeschränktem Engagement, Rat und interessanten Fragestellungen zur Seite.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Neuroimmunologie der Neurologischen Universitätsklinik Marburg, insbesondere bei Frau Babette von Hagen sowie den Mitarbeiterinnen des Archivs, ohne die eine Erhebung und Auswertung der großen Datenlage nicht möglich gewesen wäre.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei Herrn Prof. Dr. Konstantin Strauch, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität Marburg, für die statistische Beratung und die Hilfestellung weiterführender Fallzahlberechnungen.

Mein besonderer Dank gilt der Arbeitsgruppe für klinische und experimentelle Neuroimmunologie der Neurologischen Universitätsklinik Regensburg, namentlich Herrn PD Dr. med. Andreas Steinbrecher. Mit seiner Hilfe war es möglich, die Patientendaten aus Regensburg zu erheben und auszuwerten.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Forschungsgruppe Neuroimmunologie und Multiple Sklerose der Neurologischen Universitätsklinik Gießen, namentlich bei dem Leiter der Arbeitsgruppe, Herrn PD Dr. med. M. Berghoff, sowie bei Frau K. Retzlaff und Herrn M. Hirsch. Durch die tatkräftige Hilfe und Bereitstellung der Räumlichkeiten war es möglich, die Patientendaten aus Giessen zu erheben. Für die nette Aufnahme in die Arbeitsgruppe möchte ich mich auch bei Herrn Dipl. Biochem. Tobias Thomas bedanken.

Mein größter Dank jedoch gilt meiner Familie, besonders meinen Eltern, Ortrud und Gerhard Andreas Schloßhauer, sowie meinem verstorbenen Großvater, Karl David Sohl. Ohne den ständigen Zuspruch, das stetige Vertrauen und die finanzielle Unterstützung wäre die Absolvierung meines Studiums und dieser Dissertation nicht möglich gewesen.

Torsten Schloßhauer

Marburg im Oktober 2009

9.6. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Prädiktoren bei der schubförmigen Multiplen Sklerose im Hinblick auf die Entwicklung einer sekundären Progression“

in der Klinik für Neurologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang H. Oertel mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. Björn Tackenberg ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Schlosshauer T, Steinbrecher A, von Hagen B, Wellek A, Oertel WH, Sommer N, Tackenberg B. Secondary progression after initiating immunomodulating treatment in multiple sclerosis - a four-year followup. Mult Scler 2007; 13: S47

Marburg, den 16.10. 2009

Torsten Schloßhauer