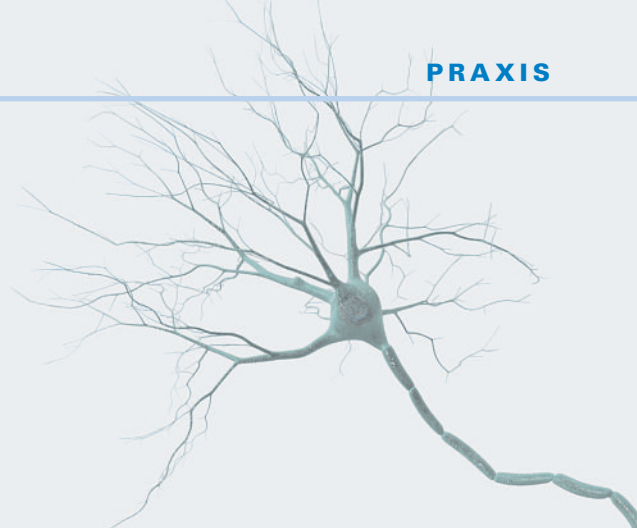


Therapie der Multiplen Sklerose

Teil 1: Update zu derzeit zugelassenen Präparaten

Matthias Mehling, Urs Pohlman, Ludwig Kappos

Neurologische Klinik und Poliklinik und Departement Biomedizin, Universitätsspital, Basel



Quintessenz

- Multiple Sklerose (MS) stellt die häufigste nichttraumatische Ursache neurologischer Behinderung im jungen Erwachsenenalter dar und ist durch chronisch-entzündliche Demyelinisierung, Axonverlust und Glia-proliferation im zentralen Nervensystem charakterisiert. Autoimmune Entzündungsvorgänge spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese.
- Eine Immunmodulation mit Interferon- β (IFN- β) oder Glatirameracetat (GA) hat bei etablierter schubförmig verlaufender MS, aber auch bereits nach einer ersten MS-verdächtigen Episode einen günstigen Effekt auf die Zeichen der Krankheitsaktivität im MRI, die Häufigkeit von Schüben und die fortschreitende Akkumulation neurologischer Defizite.
- In den letzten Jahren wurden mehrere Vergleichsstudien zwischen den etablierten IFN- β -Präparaten und GA bei Patienten mit etablierter schubförmiger MS durchgeführt. Weiterhin zeigte sich in Studien bei einer ersten, auf MS verdächtigen Episode, dass die Behandlung mit IFN- β und GA die Zeit bis zur Entwicklung einer MS verzögert und die Behandlung mit IFN- β -1b (Betaferon[®]) zudem die Entwicklung bleibender Behinderung als Folge der MS positiv beeinflusst.
- 2007 wurde die Therapiemöglichkeit bei hochaktiver schubförmiger MS in der Schweiz um Natalizumab erweitert, das zur Monotherapie bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zugelassen ist.




Matthias Mehling

Einleitung

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) [1]. In den westlichen Ländern ist sie die häufigste nichttraumatische neurologische Ursache für Behinderung im jungen Erwachsenenalter. Die Krankheit ist durch eine grosse klinische, radiologische und pathologische Heterogenität gekennzeichnet [2]. Klinisch lassen sich drei Verlaufsformen unterscheiden. Bei der schubförmigen Verlaufsform kommt es im Rahmen von Schüben zu einer Verschlechterung vorbestehender Symptome oder zu neuen neurologischen Ausfällen mit anschliessender zumindest partieller Remission. Diese Verlaufsform findet sich zu Beginn bei 85% der Patienten. Bei der sekundär progredienten Verlaufsform, die innerhalb von 10 bis 20 Jahren bei rund 80% der Patienten mit ursprünglich schubförmiger MS auftritt, kommt es mit oder ohne weitere Schübe zu einer stetigen Zunahme der Behinderung. Eine primär progrediente Multiple Sklerose findet sich bei 10–15% der Patienten. Sie ist durch eine von Anfang an langsam fortschreitende Zunahme der Behinderung charakterisiert. Sehr selten kann es auch bei dieser Verlaufsform im weiteren Ver-

lauf zu vereinzelt schubförmigen Verschlechterungen kommen (progredient-schubförmiger Verlauf).

Man nimmt an, dass der MS eine Autoimmunreaktion zugrunde liegt, die in eine Immunattacke gegen ZNS-Antigene mündet, wobei der Zusammenhang zwischen entzündlicher Komponente und Gewebsschädigung bei den verschiedenen Verlaufsformen nur teilweise verstanden ist [2, 3]. Neben der fehlgeleiteten Immunreaktion tragen mutmasslich auch neurodegenerative Prozesse, genetische Faktoren und Umwelteinflüsse zu Manifestation und Verlauf der Erkrankung bei.

Auf Grundlage eines besseren pathogenetischen Verständnisses der Erkrankung und der daraus resultierenden Entwicklung neuer Medikamente hat sich die Therapie der MS in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Neben der Schubtherapie mit hochdosierten Glukokortikoiden stehen als Basisedikamente zur Vorbeugung von Schüben und Progression drei IFN- β -Präparate (Avonex[®], Betaferon[®] und Rebif[®]) sowie GA (Copaxone[®]) zur Verfügung (Tab. 1 ) . Eine Therapie- eskalation bei besonders schwer verlaufender oder unter Basistherapie weiterhin aktiver MS kann mit Mitoxantron (Novantron[®], Mitoxantron Ebewe[®]) (bei schubförmiger MS und rasch sekundär progredienter MS) oder Natalizumab (Tysabri[®]) (bei schubförmiger MS) erfolgen. Trotz dieser Fortschritte ist die MS weiterhin nicht heilbar, und es besteht ein hoher Bedarf an effizienteren und nebenwirkungsärmeren Therapieformen. Im Folgenden werden kürzlich präsentierte Ergebnisse von Vergleichsstudien etablierter Immunmodulatoren, neue Erkenntnisse zur frühen Immunmodulation bei erster auf MS verdächtiger Episode und die Mög-

Abkürzungen

APC	Antigenpräsentierende Zellen
CIS	Clinically Isolated Syndrome
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EAE	Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis
GA	Glatirameracetat
IFN- β	Interferon- β
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
PML	Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie
S1P	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor
SLO	Sekundäre lymphoide Organe
ZNS	Zentrales Nervensystem

Ludwig Kappos und das Universitätsspital Basel haben Forschungsunterstützung von Firmen erhalten, die Medikamente zur Behandlung der MS entwickeln und vermarkten. Matthias Mehling und Urs Pohlman erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Tabelle 1. Derzeit verfügbare Therapiemöglichkeiten in der Schweiz zur Behandlung bei einem ersten auf Multiple Sklerose verdächtigen Ereignis (CIS), bei Schub der Multiplen Sklerose, bei schubförmiger (RR) Multipler Sklerose zur Basistherapie und zur Therapieeskalation bei rasch fortschreitender schubförmiger und sekundär progredienter (SP) Multipler Sklerose.

Präparat	Dosierung	Indikation	Wichtige Nebenwirkungen
Schubtherapie			
Hochdosierte Glukokortikoide	1000 mg i.v./Tag über 3 Tage (± orales Ausschleichen über 18 Tage)	Schub der Multiplen Sklerose	Gastrointestinale Beschwerden, Schlafstörungen, Hautveränderungen, Gewichtszunahme, selten Psychosen
Basistherapie			
IFN-β-1a (Avonex®)	30 mg i.m./Woche	CIS, RR	Grippeähnliche Symptome, neutralisierende Antikörper (bis zu 5%)
IFN-β-1a (Rebif®)	44 mg s.c. 3-mal/Woche	RR, SP (Indikation für CIS wird angestrebt)	Grippeähnliche Symptome, Irritationen der Injektionsstelle, neutralisierende Antikörper (bis zu 30%)
IFN-β-1b (Betaferon®)	250 mg s.c. jeden 2. Tag	CIS, RR, SP	Grippeähnliche Symptome, Irritationen der Injektionsstelle, neutralisierende Antikörper (bis zu 35%)
Glatirameracetat (Copaxone®)	20 mg s.c./Tag	RR (demnächst auch CIS)	Irritationen der Injektionsstelle, Lipoatrophie, akutes Post-Injektions-Syndrom
Therapieeskalation			
Natalizumab (Tysabri®)	300 mg i.v./Monat	Therapieversager unter IFN-β; rasch fortschreitende schubförmige MS	Hypersensitivitätsreaktion, opportunistische Infektionen, neutralisierende Antikörper (ca. 6%), Langzeitdaten fehlen
Mitoxantron (Novantron®, Mitoxantron Ebewe®)	10–12 mg pro m ² Körperoberfläche (KO) i.v., alle 3 Monaten oder zu Beginn 3-mal alle 4 Wochen, dann alle 3 Monate oder Übergang zu «Basistherapie»-Medikamenten, max. kumulative Dosis 140 mg/m ² KO	Rasch fortschreitende schubförmige und sekundär progrediente MS	Gastrointestinale Reaktionen, kumulative Kardiotoxizität, Risiko für Malignome? Zyklusstörungen, selten Alopezie

lichkeiten der Therapieeskalation mit Natalizumab dargestellt. In einem zweiten Beitrag werden in der nächsten Ausgabe des *Schweizerischen Medizin-Forums* weitere neue, derzeit in Phase-III-Studien untersuchte Medikamente vorgestellt.

Vergleichsstudien zu etablierten Immunmodulatoren

Die Zulassungsstudien für die verschiedenen IFN-β-Präparate und für GA unterschieden sich in vielerlei Hinsicht. So waren Studiendauer, Zahl der eingeschlossenen Patienten, primäre Endpunkte, die Höhe des Placeboeffekts und der durchschnittliche Schweregrad der Behinderung nicht vergleichbar und erlaubten daher keinen Vergleich der Wirksamkeit. In einer Reihe von Vergleichsstudien wurden nun einzelne immunmodulatorische Basismedikamente untereinander verglichen oder auch in neuen Dosierungen untersucht. In der *REGARD*- (REbif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease-) *Studie* (multizentrische Phase-IV-open-label-Studie) wurden 764 Patienten mit schubförmiger MS über zwei Jahre mit IFN-β-1a (Rebif® 44 µg 3-mal wöchentlich) oder GA (Copaxone® 20 mg/d) behandelt. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Schub ergaben sich hierbei keine signifikanten Unterschiede (Rebif®: 495 Tage, Copaxone®: 432 Tage) [4]. Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte «Anzahl neuer T2-hyperintensiven Läsionen» und der jährlichen Schubrate fanden sich keine Unterschiede.

In der *BEYOND-Studie* (Betaferon Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose) (internationale, multizentrische, randomisierte Doppelblind-Studie) wurde INF-β-1b (Betaferon®) in herkömmlicher Dosierung (250 µg) gegenüber einer Therapie mit doppelter Dosis (500 µg) oder GA ([Copaxone®] 20 mg/d) bei 2244 Patienten mit schubförmiger MS verglichen. Im Untersuchungszeitraum von 104 Wochen fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich des Risikos eines MS-Schubes (primärer Endpunkt), der jährlichen Schubrate oder der Zeit bis zur Zunahme bleibender Behinderung (sekundäre Endpunkte). Die Patienten wurden weiterhin alle 12 Monate im MRI untersucht wobei sich hierbei (jeweils im Vergleich zur Voruntersuchung) bei den mit INF-β-1b behandelten Patienten weniger neue T2-hyperintense Läsionen und ein geringeres Volumen T2-hyperintenser Läsionen fanden. Im Rahmen der *EVIDENCE*- («EVIDence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy»-) *Studie* (randomisierte, multizentrische, Ein-fachblind-Studie [d.h., nur die beurteilenden Ärzte waren geblendet, Patienten und betreuende Ärzte waren über Behandlung informiert]) wurde Rebif® (IFN-β-1a) (44 µg 3-mal wöchentlich) mit Avonex® (IFN-β-1a, 30 µg einmal wöchentlich) bei 677 Patienten mit schubförmiger MS verglichen [5]. In Bezug auf den primären Endpunkt «Anteil schubfreier Patienten» zeigte sich nach 24 Wochen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Rebif®. Weiterhin fanden sich bei den mit Rebif® behandelten Patienten im MRI weniger neue T1- oder T2-Läsionen. Hinsichtlich anderer klinischer Endpunkte wie «Zunahme der Behinderung» fanden sich bei dieser re-

lativ kurzen Vergleichsstudie keine Unterschiede, was als einer der Hauptkritikpunkte angeführt wird.

In der *INCOMIN*-(Independent Comparison of Interferon-)Studie wurde bei 188 Patienten mit schubförmiger MS IFN- β -1b (Betaferon[®], 250 μ g jeden 2. Tag) gegen IFN- β -1a (Avonex[®], 30 μ g einmal wöchentlich) randomisiert, aber ohne Blendung von betreuenden und beurteilenden Ärzten und der Patienten über zwei Jahre verglichen. Über den Studienzeitraum von zwei Jahren blieben 51% der mit Betaferon[®] behandelten Patienten schubfrei, wohingegen dies bei nur 36% der mit Avonex[®] behandelten Patienten der Fall war. Weiterhin blieben 55% der Interferon- β -1b-behandelten Patienten frei von neuen im MRI nachgewiesenen Läsionen des Gehirns im Vergleich zu 36% der mit Interferon- β -1a behandelten Gruppe.

Glatirameracetat (Copaxone[®]) bei einem ersten auf MS verdächtigen Ereignis

In der *PRECISE*-Studie (Effect of Early Glatiramer Acetate Treatment in Delaying the Conversion to CDMS of Subjects Presenting With a Clinically Isolated Syndrome) wurde die Wirksamkeit von GA bei einem ersten auf MS verdächtigen Ereignis zur Verzögerung einer klinisch gesicherten MS untersucht. In diese multizentrische Studie wurden 481 Patienten eingeschlossen und mit Copaxone[®] 20 mg s.c. täglich oder mit Placebo behandelt. Dabei wurden nur Patienten mit monosymptomatischer Erstmanifestation eingeschlossen. In einer geplanten Interimsanalyse – nachdem 80% der Patienten die geplante Studiendauer von drei Jahren abgeschlossen hatten – zeigte sich, dass die Behandlung mit GA im Vergleich zu Placebo das Risiko, eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln, von 43% auf 25% reduziert hatte, so dass die mit Placebo behandelten Patienten auf GA umgestellt wurden. Weiterhin fanden sich bei den mit GA behandelten Patienten weniger neue T2-hyperintense Läsionen in der MRT. Somit ist anzunehmen, dass Copaxone[®] wie die Interferone zur Behandlung von Patienten mit einer ersten auf MS verdächtigen Episode in Zukunft zur Verfügung stehen wird.

Indikation zur Behandlung schubförmig verlaufender MS früh stellen

In zwei Therapiestudien zur Frühtherapie nach einer ersten auf MS verdächtigen Episode konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Interferon- β -1a die Zeit bis zur Entwicklung einer klinisch gesicherten MS verzögert werden kann [6, 7]. In der kürzlich publizierten Benefit-Studie zum entsprechenden Einsatz von Interferon- β -1b fand sich darüber hinaus noch ein positiver Effekt auf die Entwicklung bleibender Behinderung als Folge der MS [8]. In der Studie wurden die anfangs mit Placebo behandelten Patienten nach einem zweiten klinischen Ereignis oder, falls ein solches nicht aufgetreten war, nach zwei Jahren in der Studie mit Interferon- β -1b weiter-

behandelt. Drei Jahre nach der Randomisierung war die Zunahme bleibender Behinderung in der von Anfang an behandelten Gruppe signifikant niedriger. Somit liegen die Vorteile einer frühen Behandlung sowohl in der Verminderung der Schubfrequenz und Entzündungsaktivität im MRI als auch in der Verzögerung der Progression von Behinderung.

Natalizumab zur Behandlung hochaktiver schubförmiger MS

Natalizumab (Tysabri[®]) ist ein humanisierter Antikörper, der an das Oberflächenmolekül α 4 β 1-Integrin auf T-Lymphozyten bindet. Die Blockade von α 4 β 1-Integrin verhindert die Interaktion mit seinem Liganden VCAM-1, der auf Endothelzellen exprimiert wird. Dadurch wird das Anhaften von T-Lymphozyten an Endothelzellen und in Folge davon eine Durchwanderung der Blut-Hirn-Schranke verhindert. Weiterhin verhindert Natalizumab möglicherweise die Aktivierung von T-Lymphozyten und induziert in ihnen potentiell auch Apoptose. Das Medikament wird einmal monatlich intravenös verabreicht, und Patienten sollten anschliessend wegen möglicher allergischer Reaktionen für eine Stunde überwacht werden [9].

Während einer zweijährigen Phase-III-Studie (AFFIRM-Studie) wurden 942 Patienten über zwei Jahre entweder mit Natalizumab oder Placebo behandelt. Bei den mit Natalizumab behandelten Patienten nahm das Risiko, eine Zunahme der Behinderung zu erleiden, um 42% ab.

Weiterhin reduzierte sich die Schubrate um 68%, und es kam zu einer Abnahme der aktiven kontrastmittelanreichernden Entzündungsherde im MRI um 92% [10]. Eine zweite Phase-III-Studie wurde mit 1171 MS-Patienten, die unter einer mindestens einjährigen Behandlung mit dem Interferon- β -1a-Präparat Avonex[®] weitere

Schübe hatten, durchgeführt (SENTINEL-Studie). Alle Studienteilnehmer führten die Avonex[®]-Injektionen fort und erhielten zusätzlich entweder Natalizumab- oder Placebo-Infusionen in vierwöchigen Abständen. Bei den mit Natalizumab behandelten Patienten kam es zu einer Abnahme klinischer Schübe um 54%. Weiterhin nahm das Risiko, eine Zunahme der Behinderung zu erleiden, um 24% ab, und im MRI nahm die Zahl kontrastmittelaufnehmender Läsionen um 89% ab [11]. Nach rund zweijähriger Behandlung in dieser Studie kam es jedoch bei zwei Patienten unter der Kombinationstherapie von Natalizumab mit Avonex[®] zur Manifestation einer Progressiven Multifokalen Leukoencephalopathie (PML), einer durch das JC-Virus vermittelten opportunistischen Infektion, eine davon mit fatalem Ausgang. Der zweite Patient überlebte mit schweren Residuen. Ausserhalb der Zulassungsstudien wurden im Sommer 2008 drei Fälle von PML bei Patienten mit MS unter einer Monotherapie mit Natalizumab gemeldet: Ein Patient ohne immunmodulatorische Therapie vor der Gabe von Natalizumab entwickelte nach einer Monotherapie dauer von 17 Monaten Symptome einer PML. Der zweite Fall betrifft einen Mann, welcher zuvor fünf Jahre Azathioprin

Derzeit ist das Risiko, während einer Behandlung mit Natalizumab an PML zu erkranken, nicht genau bekannt

(Imurek®), z.T. in Kombination mit Interferonen, erhalten hatte und unter einer Monotherapie mit Natalizumab über 14 Monate an PML erkrankte. Der dritte Fall betrifft einen Patienten, der nach insgesamt 14 Gaben von Natalizumab als Monotherapie, jedoch bei vorausgegangener Gabe von Methotrexat im Rahmen seiner zusätzlich vorhandenen rheumatologischen Erkrankung erkrankte. Derzeit ist das Risiko, während einer Behandlung mit Natalizumab an PML zu erkranken, nicht genau bekannt. Laut einer ersten Schätzung, basierend auf den Studienpatienten, die im Durchschnitt 17,9 Infusionen erhalten hatten, beträgt das Risiko, an PML zu erkranken, rund 1:1000 (95%-Konfidenzintervall 0,2–2,8 pro 1000 Patienten). Daher wurden für die Behandlung mit Natalizumab Sicherheitsrichtlinien erarbeitet, die dazu beitragen sollen, mögliche weitere Fälle von PML möglichst rasch zu diagnostizieren [9].

Gemäss der aktuellen Fachinformation besteht eine Indikation für Natalizumab zur Monotherapie von hochaktiver schubförmiger MS bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (mindestens ein Schub in den letzten 12 Monaten und eine kontrastmittelanreichernde Läsion in der MRT oder mindestens ein Schub in den letzten 12 Monaten und neun T2-hyperintense Läsionen im MRI) trotz Behandlung mit einem IFN- β -Präparat oder bei unbehandelten Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender MS (mindestens zwei Schübe in den letzten 12 Monaten und eine kontrastmittelanreichernde Läsion in der MRT oder mindestens zwei Schübe in den letzten 12 Monaten und eine signifikante Zunahme der T2-hyperintensiven Läsionen in der MRT). Vor Beginn der Therapie sollte ein kraniales MRI zur Basisuntersuchung und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung atypischer MS-Läsionen erfolgen. Während der Therapie sollte vierteljährlich eine eingehende neurologische Untersuchung und bei den zwischenzeitlichen Infusionsterminen ein kurzes Gespräch erfolgen. Dabei sollte jeweils besonders auf neue kognitive und neuropsychologische Störungen (z.B. Aphasie, Apraxie, kortikale Blindheit) als möglichen Hinweis für eine PML geachtet werden. Bei neuen neurologischen Symptomen, die nicht ganz eindeutig als Schub zu interpretieren sind, d.h. beim *geringsten* Verdacht auf das Vorliegen einer PML, sollte die Therapie mit Natalizumab zunächst unterbrochen und – bei fortbe-

stehendem Verdacht wiederholt – eine MRI sowie eine Lumbalpunktion mit «Polymerase chain reaction» (PCR) zum Nachweis/Ausschluss von JCV-DNA im Liquor durchgeführt werden.

Die derzeitigen Empfehlungen des wissenschaftlichen Beirats der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft zur Therapie der MS (<http://www.multiplesklerose.ch/>) stellen unter Beachtung einer grösstmöglichen Sicherheit der Patientinnen einen Kompromiss zwischen zu erwartendem Nutzen und potentielltem Risiko der Therapie dar.

Kommentar

Nachdem sich in mehreren Vergleichsstudien zwischen bereits etablierten Immunmodulatoren zur Behandlung der schubförmigen MS keine Unterschiede fanden oder die Studien methodisch nicht den Qualitätsstandards zulassungsrelevanter MS-Studien entsprachen, kann

derzeit kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit der zugelassenen Medikamente festgestellt werden. Nach wie vor besteht nur bei weiterhin aktiv entzündlichem Krankheitsverlauf unter Therapie mit einem Immunmodulator eine Indikation zur Änderung der Therapie-

strategie mit Wechsel auf einen anderen Immunmodulator oder anderweitiger Therapieeskalation. Hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit einer ersten auf MS verdächtigen Episode konnte durch die Ergebnisse der BENEFIT-Studie mit IFN- β -1b belegt werden, dass der frühe Beginn einer Immunmodulation neben der Reduktion des Risikos, eine gesicherte MS zu entwickeln, und der Krankheitsaktivität im MRI auch die Entwicklung bleibender Behinderung als Folge der MS positiv beeinflusst. Die Indikation zum Beginn einer Immunmodulation sollte bei dieser Patientengruppe also möglichst früh gestellt werden.

Derzeit ist das Risiko, während einer Behandlung mit Natalizumab an PML zu erkranken, nicht genau bekannt

Korrespondenz:

Prof. Ludwig Kappos
Neurologische Klinik und Poliklinik
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
kapposl@uhbs.ch

Empfohlene Literatur

- Mikol DD, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):903–14.
- Kappos L, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple scler-

osis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet.* 2007;370(9585):389–97.

- Kappos L, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):431–41.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch

Therapie der Multiplen Sklerose, Teil 1: Update zu derzeit zugelassenen Präparaten /

Traitement de la sclérose en plaques, 1^{ère} partie: Mise à jour à propos des médicaments enregistrés à l'heure actuelle dans cette indication

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Noseworthy JH, et al. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938–52.
- 2 Kappos L, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet.* 1999;353(9157): 964–9.
- 3 Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2002;359(9313):1221–31.
- 4 Mikol DD, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):903–14.
- 5 Panitch H, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology.* 2002;59(10):1496–506.
- 6 Comi G, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet.* 2001;357(9268):1576–82.
- 7 Jacobs LD, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(13):898–904.
- 8 Kappos L, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet.* 2007;370(9585):389–97.
- 9 Kappos L, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):431–41.
- 10 Polman CH, et al. A randomized, Placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899–910.
- 11 Rudick RA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):911–23.