

21.06.2010

**Bewertung
der Expertengruppe Off-Label
im Bereich
Neurologie/Psychiatrie
nach § 35 c Abs. 1 SGB V
zur Anwendung von**

**Intravenösem Immunglobulin G (IVIg) im
Anwendungsgebiet
Multiple Sklerose**

Inhaltsverzeichnis

1 Angaben zum Wirkstoff und zu den Fertigarzneimitteln

- 1.1 Wirkstoff
- 1.2 Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Fertigarzneimittel

2 Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Indikation(en)

- 2.1 (IVIg Immunglobulin G) mit zugelassenem Anwendungsgebiet Immunmodulation
- 2.2 Humanes Immunglobulin ohne das zugelassenes Anwendungsgebiet Immunmodulation

3 Epidemiologische Daten zur MS

- 3.1 Diagnostische und pathogenetische Grundlagen

4 Zugelassene Wirkstoffe für die beurteilte Indikation

- 4.1 Zugelassen für die Behandlung der MS sind folgende Wirkstoffe
 - 4.1.1 Prednisolon und Prednison
 - 4.1.2 Na-Methylprednisolon-21-Succinat
 - 4.1.3 Interferon β 1a
 - 4.1.4 Interferon β 1b
 - 4.1.5 Glatirameracetat (GLA)
 - 4.1.6 Azathioprin
 - 4.1.7 Mitoxantron (einzelne Mitoxantron-haltige Arzneimittel wie z. B. Ralenova®)
 - 4.1.8 Natalizumab
- 4.2 Aktuelle evidenzbasierte Therapie mit den zugelassenen Wirkstoffen
- 4.3 Probleme der Therapie der Multiplen Sklerose mit den zugelassenen Wirkstoffen
 - 4.3.1 Symptomatische Therapie
 - 4.3.2 UAW-Profil und Grenzen der Therapie mit zugelassenen Substanzen
 - 4.3.3 Kinderwunsch und Schwangerschaft
 - 4.3.4 Stillzeit
 - 4.3.5 Komorbiditäten
 - 4.3.6 Neuropädiatrischer Anwendungsbereich
 - 4.3.7 Primär progrediente MS

- 4.4 Patientenrelevante Outcomeparameter in Studien zur MS unter besonderer Berücksichtigung von IVIG
 - 4.4.1 Schubrate
 - 4.4.2 EDSS
 - 4.4.3 MRT-Kriterien
 - 4.4.4 Andere Outcome-Parameter

5 Weitere Behandlungsstrategien

- 5.1 Cyclophosphamid
- 5.2 Experimentelle Therapien und neuere Therapieansätze
- 5.3 Perspektiven
- 5.4 Alternative und komplementäre Therapien

6 Sonstige Angaben

7 Erkenntnismaterial / Recherche

8 Auswahlkriterien für Studien

9 Ergebnisse der Recherche

- 9.1 IVIG bei MS – Pathophysiologische Begründung und experimentelle Befunde
- 9.2 IVIG bei Multipler Sklerose – Unerwünschte Wirkungen (UAW) und Risiken
- 9.3 Zusammenfassung der klinischen Studien bei Multipler Sklerose
 - 9.3.1 Methodische Probleme
 - 9.3.2 IVIG beim akuten Schub
 - 9.3.3 IVIG bei klinisch isoliertem Syndrom (CIS)
 - 9.3.4 IVIG bei schubförmig-remittierender MS
 - 9.3.5 IVIG und MS während der Schwangerschaft und Stillzeit
 - 9.3.5.1 **Behandlungsalternativen in Schwangerschaft und Stillzeit**
 - 9.3.6 IVIG und (primär bzw. sekundär) progrediente MS
 - 9.3.7 IVIG und neuronale Regeneration / Hirnatrophie
 - 9.3.8 IVIG bei Kindern mit MS
 - 9.3.9 IVIG in einer Kombinationstherapie

10 Studienextraktionsbögen

(Siehe Anlagen [26, 30, 31, 63, 114, 123, 127, 129])

11 Bewertung der Expertengruppe

12 Fazit

13 Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den gemeinsamen Bundesausschuss)

- 13.1 Off-Label-Indikation / Anwendungsgebiet
- 13.2 Angabe des Behandlungsziels
- 13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?
- 13.4 Nennung der speziellen Patientengruppe
- 13.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen
- 13.6 Dosierung (z. B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt)
- 13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen
- 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
- 13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind
- 13.10 Weitere Besonderheiten

14 Bemerkungen und offene Fragen für die Expertengruppe Off-Label

- 14.1 Anmerkungen zum wissenschaftlichen Erkenntnismaterial bei der Behandlung von MS-Patienten mit IVIG (Immunglobulin G)

15 Literaturverzeichnis

Anhang 1: Studienextraktionsbögen: Kontrollierte Studien zu IVIG bei MS

Anhang 2: Extraktionsbögen aus Reviews, Leitlinien und Expertenmeinungen zur Wirksamkeit von IVIG bei MS

Anhang 3: Empfehlungen der MSTKG (Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe)

Anhang 4: „Stellungnahme zum Einsatz von Immunglobulinen bei der Multiplen Sklerose“ der Deutschen MS-Gesellschaft

1 Angaben zum Wirkstoff und zu den Fertigarzneimitteln

1.1 Wirkstoff

Immunglobulin G vom Menschen

1.2 Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Fertigarzneimittel (Immunglobulin G) (AMIS-Recherche, aktualisiert am 23.03.2010)

Kiovig Gammagard S/D Subcuvia	Baxter Deutschland GmbH
Intratect Intraglobin F ¹	Biotest Pharma GmbH, Dreieich
Beriglobin Privigen Sandoglobulin ² Vivaglobin (s.c) Venimmun N ³	CSL Behring GmbH
Flebogamma 5% Flebogammadif 50mg/ml Infusionslösung	Grifols, Langen
Ig Vena 50g/l	Kedrion, Italien
Gammanorm Gammonativ Octagam 5% Octagam 10%	Octapharm, Dessau
Gamunex 10%	Bayer /Talecris, Frankfurt

¹ Intraglobin F wird in Deutschland für den Export hergestellt. (verkehrs-fähig bis 2011)

² Sandoglobulin enthält als Hilfsstoff Saccharose. Durch den Zusammenhang zwischen Saccharose und akutem Nierenversagen wird dieses Produkt nicht als „State-of-the-art“ gewertet.

³ Verkehrs-fähig bis 2012; Vertrieb im Ausland

Plasmaderivate Immunglobulin G

Zusammenfassende Tabelle (Historie zur Zulassung der in Studien eingesetzten Immunglobulinen)

Bezeichnung	Stoff- oder Indikationsgruppe	Zulassungsdatum	Art
Beriglobin	Normales Immunglobulin vom Menschen	22.09.1997	subkutan, intramuskulär
Flebogamma 5%	Normales Immunglobulin vom Menschen	08.12.1992	intravenös
Flebogammadif	Normales Immunglobulin vom Menschen	23.08.2007	intravenös
Gammagard S/D	Normales Immunglobulin vom Menschen	14.04.1994	intravenös
Gammanorm 165 mg/ml, Injektionslösung	Normales Immunglobulin vom Menschen	19.06.2004	subkutan, intramuskulär
Gammonativ	Normales Immunglobulin vom Menschen	04.02.1992	intravenös
Gamunex 10%	Normales Immunglobulin vom Menschen	20.02.2004	intravenös
Ig Vena 50g/l Infusionslösung	Normales Immunglobulin vom Menschen	02.02.2007	intravenös
Intraglobin F	Normales Immunglobulin vom Menschen	23.02.1996	intravenös
Intratect	Normales Immunglobulin vom Menschen	27.09.2004	intravenös
Kiovig	Normales Immunglobulin vom Menschen	19.01.2006	intravenös
Octagam	Normales Immunglobulin vom Menschen	08.01.1999	intravenös
Octagam 5%	Normales Immunglobulin vom Menschen	14.02.1995	intravenös
Octagam 10%	Normales Immunglobulin vom Menschen	09.05.2008	intravenös
Privigen	Normales Immunglobulin vom Menschen	25.04.2008	intravenös
Sandoglobulin	Normales Immunglobulin vom Menschen	20.12.1984	intravenös
Sandoglobulina (6g/200ml)	Normales Immunglobulin vom Menschen	16.10.2006	intravenös
Sandoglobulin Liquid 120 mg/ml Infusionslösung	Normales Immunglobulin vom Menschen	07.06.2005	intravenös
Subcuvia	Normales Immunglobulin vom Menschen	22.08.1988	subkutan, intramuskulär
Venimmun N	Normales Immunglobulin vom Menschen	04.09.1997	intravenös
Vivaglobin	Normales Immunglobulin vom Menschen	02.06.2004	subkutan

Tabelle 2

Übersicht über die in den ausgewerteten Studien verwendeten IVIG-Präparationen, Dosis und Anwendungsdauer (nur aktive Behandlung)

Quelle	Achiron A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. J Neurol 1996;243:25-28
Therapie mit IVIG	IVIG Gamminune N, Miles, Cutter, IL in 4.5-5.5% Lösung Postpartal Therapie mit einer Dosis IVIG von 0.4g/kgKG über 5 Tage, Beginn in den ersten drei Tagen nach Geburt, nach 6 und 12 Wochen erneut 0.4g/kgKG einmalig.
Quelle	Rothfelder U et al. Therapie der Multiplen Sklerose mit Immunglobulin G. MMW 1982;124:46-54
Therapie mit IVIG	IVIG Intraglobin, Biotest, Frankfurt Alle zwei Monate einmalig 5g IVIG über ein Jahr
Quelle	Schuller E, Govaerts A. First results of Immunotherapy with Immunglobulin G in multiple sclerosis patients. Eur Neurol 1983;22:205-212
Therapie mit IVIG	IVIG Centre National der la Transfusion Sanguine, Orsay, FR Intramuskulär, 5g, 3x/Woche, Dosisreduktion nach einiger Zeit (unscharf beschrieben) Bei wenigen Patienten auch IV-Gabe
Quelle	Soukop und Tschbitscher. Gammaglobulintherapie bei Multipler Sklerose (MS). Wien Med Wochenschr 1986;477-480
Therapie mit IVIG	Drei verschiedene Gammaglobulinpräparate (Gammonativ, „Immunglobulin von Biochemie“, Intraglobin) 2,5-5g IGIV (50mg/kg BW) Beginn bei einem Schub oder Verschlechterung und Wiederholung nach 14 bis 21 Tagen. Bei 4 Patienten Wiederholung alle 3-4 Wochen über ein Jahr
Quelle	Achiron A et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. Neurology 1998; 50:398-402
Therapie mit IVIG	Immunglobulin (Bayer, Promedico, IL) Loading dose 0.4g/kgBW an fünf Tagen, gefolgt von 0.4g/kgBW einmalig alle zwei Monate über insgesamt 2 Jahre

Quelle	Achiron A et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum – related relapses. J Neurol 2004;251:1133-1137
Therapie mit IVIG	postpartale Therapie mit 0.4g/kg IVIG/ (Omr-IgG-am, Omrix Biopharmaceuticals, IL) über fünf Tage sowie 6 und 12 Wochen pp kontinuierliche IVIG Therapie mit 0.4g/kg IVIG/ über fünf Tage während der Wochen 6-8 der Schwangerschaft, dann alle 6 Wochen einmalig 0.4g/kgKG bis 12 Wochen postpartal
Quelle	Achiron et al 2004b. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis. Arch Neurol 2004; 61:1515-1520
Therapie mit IVIG	Immunglobulin (Omr-IgG-am, Omrix Biopharmaceuticals, IL) 0,4g/kgBW über fünf Tage, anschließend 0.4g/kgKG einmal im Monat über ein Jahr.
Quelle	Fazekas F et al. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple Sclerosis. Lancet 1997; 349:589-593
Therapie mit IVIG	Immunglobulin (Sero-Merieux, Wien, AU) 0,15-0,20 g/kg einmal pro Monat über insgesamt 2 Jahre
Quelle	Fazekas F et al. Treatment effects of monthly intravenous immunoglobulin on patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Further analyses of the Austrian immunoglobulin in MS study. Multiple Sclerosis 1997; 349:589-593 Anmerkung: erweiterte Auswertung der Studie Fazekas et al 1997.
Therapie mit IVIG	Immunglobulin (Sero-Merieux, Wien, AU) 0,15-0,20 g/kg einmal pro Monat über insgesamt 2 Jahre

Quelle	Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, et al for the PRIVIG Study Group and the UBC MS/MRI Research Group. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis. A dose-finding trial. <i>Neurology</i> 2008;71:265-271.
Therapie mit IVIG	Immunglobulin IVIG-C [eine neue Präparation, die eine höhere Reinheit gewährleisten soll] (Talecris Biotherapeutics , früher Bayer Health Care) 0.2 oder 0.4 g/kg IVIG-C alle 4 Wochen über 48 Wochen (12 Infusionen), jeweils Volumen 0.4ml/kg BW per Infusion
Quelle	Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis</i> 2007; 13:900-908 (GAMPP Studie)
Therapie mit IVIG	IVIG Octagam 5% (5g/100ml), Octapharma, Wien, Österreich Therapiebeginn innerhalb von 24 Stunden nach Entbindung Niedrigdosisgruppe: 150mg/kg BW an Tag 1, gefolgt von zwei Placeboinfusionen an Tag 2 und 3. Hochdosisgruppe: 450mg/kg BW an Tag 1, 300 mg/kg BW an Tag 2, und 150 mg/kg BW an Tag 3. Offene, unkontrollierte Erhaltungsphase: fünf weitere Dosen alle vier Wochen von 140mg/kg BW (insgesamt 6 Monate).
Quelle	Haas J. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS
Therapie mit IVIG	IVIG Gamminune N, Miles, Cutter, IL in 4.5-5.5% Lösung postpartale Therapie einmalig mit 60g IVIG (fixe Dosis). Patienten mit hohem Risiko (wird nicht weiter ausgeführt) werden weiterbehandelt mit 10g/Monat IVIG bis 12 Monaten postpartal.
Quelle	Katz U, et al. Long term safety of IVIG therapy in multiple sclerosis: 10 years experience. <i>Autoimmunity</i> 2006;39:513-517
Therapie mit IVIG	Omr-IgG-am (Omrrix Biopharmaceuticals, IL) Loading Dose 0.4g/kgBW an fünf aufeinanderfolgenden Tagen, dann 0.4g/kgBW alle 6 Wochen einmalig

Quelle	Kocer B et al. The role of qualitative and quantitative MRI assessment of multiple sclerosis lesions according to their in evaluating the efficacy of intravenous immunoglobulin G. <i>Neuroradiology</i> 2004; 46:287-290
Therapie mit IVIG	Gammagard S-D (Eczacibasi, TK) Loading dose 0.4g/kgBW an fünf Tagen, gefolgt von 0.4g/kgBW jeden Monat über insgesamt 9 Monate
Quelle	Kalanie H et al. Interferon beta-1a and intravenous immunoglobulin treatment for multiple sclerosis. <i>Eur Neurol</i> 2004;52:202-206
Therapie mit IVIG	IVIG (Produktname wird nicht genannt) 0.4g/kg einmalig einmal pro Monat
Quelle	Kalanie H et al. Combined Immunoglobulin and Azathioprine in Multiple Sclerosis. <i>Eur Neurol</i> 1998;39:178-181
Therapie mit IVIG	IVIG (Sandoglobin) 2g/kg KG über 3 Tage, dann monatlich 0.2g/kg KG über 3 Jahre
Quelle	Orvieto R et al. Preganancy and multiple sclerosis: a 2 year experience. <i>Eur J Obstetrics Gyn</i> 1999;82:191-194
Therapie mit IVIG	IVIG Gamminune N, Miles, Cutter, IL in 4.5-5.5% Lösung postpartal Therapie mit 0.4g/kg BW über fünf Tage, Beginn 1-3 Tage nach Geburt. Anschliessend Weiterbehandlung mit 0.4g/kg/BW nach 6 und 12 Wochen.
Quelle	Sørensen et al 2004. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. <i>Neurology</i> 2004;63:2028-2033 (TARIMS Studie)
Therapie mit IVIG	Immunglobulin (10% IVIG-C, Bayer, D) 1g/kgBW (maximum 80g)
Quelle	Teksam M et al. Qualitative and quantitative volumetric evaluation of the efficacy of intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis: preliminary report. <i>Neuroradiology</i> 2000; 42:885-889
Therapie mit IVIG	Gammagard S-D (Eczacibasi, TK) Loading dose 0.4g/kgBW an fünf Tagen, gefolgt von 0.4g/kgBW jeden Monat über insgesamt 9 Monate
Quelle	Visser et al 2004. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of IV immune globulins in combination with IV

	methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS. Mult Scler. 2004;10:89-91
Therapie mit IVIG	Immunglobulin (Produktname wird nicht genannt) 0.4g/kgBW an fünf aufeinanderfolgenden Tagen
Quelle	Noseworthy JH et al. IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS. A double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 2000;55:1135-1143
Therapie mit IVIG	Gamminune (Bayer, West Haven, CT, USA) 0.4g/kg KG bw für 5 Tage, dann alle 2 Wochen 0.4g/kg KG, insgesamt 11 Infusionen, über drei Monate
Quelle	Hommes et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis. Randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:1149-1156
Therapie mit IVIG	IVIG (Bayer, D) 1 g /kg KG einmal im Monat über 27 Monate
Quelle	Lewanska M et al. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MR assessment. Eur J Neurol 2002;9:565-572
Therapie mit IVIG	Sandoglobin P, Swiss red Cross, Basel, CH Hochdosisgruppe: 0.4g/kg BW einmal pro Monat Niedrigdosisgruppe: 0.2g/kg BW einmal pro Monat
Quelle	Sørensen et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. Neurology 1998;50:1273-1281
Therapie mit IVIG	Gammagard und Gammagard S/D, Baxter, Glendale, CA, USA 6 Monate 1.0g/kgBW an zwei aufeinanderfolgenden Tagen alle vier Wochen über 6 Monate

2 Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Indikation(en)

(gemäß AMIS-Recherche und Recherche in Fachinfo-Service, aktualisiert am 23.03.2010)

2.1 (IVIG Immunglobulin G) mit zugelassenem Anwendungsgebiet Immunmodulation:

Für Kiovig, Gammagard S/D, Intratect, Intraglobin F, Privigen, Sandoglobulin, Flebogamma 5%, Flebogammadif 50mg/ml Infusionslösung, Ig Vena 50g/l, Gammonativ, Octagam 5%, Octagam 10%, Gamunex 10%,

Substitutionstherapie bei:

Primären Immunmangelsyndromen wie

- Kongenitale Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie
- Variables Immundefektsyndrom (CVID)
- Schwerer, kombinierter Immundefekt (SCID)
- Wiskott-Aldrich-Syndrom

Multiplen Myelom oder chronisch-lymphatischer Leukämie mit schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infektionen,

Kindern mit angeborenem AIDS und rezidivierenden schweren bakteriellen Infektionen.

Immunmodulation bei:

Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) bei Erwachsenen und Kindern mit einem hohen Blutungsrisiko oder vor chirurgischen Eingriffen zur Korrektur der Thrombozytenzahl,

Guillain-Barré-Syndrom, (nicht bei Intraglobin F)

Kawasaki-Syndrom (in Verbindung mit einer Acetylsalicylsäure-Therapie).

Allogene Knochenmarktransplantation

(Fachinformation für Octagam 5%, Octapharm, Stand der Information Juli 2009)

2.2 Humanes Immunglobulin ohne das zugelassenes Anwendungsgebiet Immunmodulation

Für Beriglobin

Substitutionstherapie bei Erwachsenen und Kindern mit primärem Antikörpermangelsyndrom wie z. B.

- Kongenitale Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie
- Allgemeine variable Immunmangelkrankheiten
- Schwere kombinierte Immunmangelkrankheiten
- IgG-Subklassenmangel mit rezidivierenden Infektionen

Substitutionstherapie bei Myelom oder chronischer lymphatischer Leukämie mit schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infektionen

Hepatitis-A-Prophylaxe

- für Reisende, die weniger als 2 Wochen vor einer möglichen Exposition stehen, vorzugsweise in Kombination mit einer Impfung

Zur Langzeitprophylaxe wird die aktive Immunisierung empfohlen.

- für Personen, die weniger als 2 Wochen zuvor exponiert waren

Therapie der radiogenen Mukositis

(Fachinformation für Beriglobin®, CSL Behring GmbH, Stand der Information September 2008)

Für Subcuvia, Vivaqlobin, Gammanorm

Substitutionstherapie bei Erwachsenen und Kindern mit primären Immundefizienzkrankheiten wie:

- kongenitale Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie,
- allgemeine, variable Immundefizienzkrankheiten,
- schwere, kombinierte Immundefizienzkrankheiten
- IgG Subklassen-Mangel mit rezidivierenden Infektionen.

Substitutionstherapie bei Myelomen oder chronisch lymphatischer Leukämie mit schwerer, sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infektionen.

(Fachinformation für Subcuvia® 160mg/l Injektionslösung, Baxter Deutschland GmbH, Stand der Information Dezember 2008)

3 Epidemiologische Daten zur MS

MS ist eine häufige neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter eine häufige Ursache bleibender und oft lebenslang zunehmender Behinderung ist. In Deutschland wird die Zahl der Patienten auf ca. 100.000 geschätzt [51]. Die individuellen gesundheitlichen und sozialen Folgen und die direkten und indirekten sozioökonomischen Kosten sind erheblich. Ungefähr ein Drittel der Patienten wird wegen der Erkrankung frühzeitig berentet [37, 3, 72]

Die Erkrankung betrifft überwiegend Frauen. Bei ungefähr 80% der Patienten verläuft die Erkrankung schubförmig (schubförmig-remittierende MS, relapsing-remitting MS = RRMS) [17], in etwa 10-15 % primär progredient, selten sind sehr milde Langzeitverläufe. Typische Symptome eines Schubs sind Sehstörungen, Unsicherheit beim Gehen, Gefühlsstörungen oder Lähmungen. Bei den meisten Patienten zeigen die Symptome des Schubs nach einigen Wochen eine Rückbildungstendenz, wobei residuelle Beeinträchtigungen zurückbleiben und schleichend akkumulieren können. Beim Verlauf ohne medikamentöse Therapie liegt die Schubrate im Anfang der Erkrankung ungefähr bei 2 Schüben pro Jahr und nimmt dann im Verlauf der nächsten Jahre ab [138, 144]. Der Erkrankungsverlauf zeigt jedoch eine hohe intraindividuelle Variabilität; der individuelle Krankheitsverlauf kann nicht genau vorhergesagt werden. Aus größeren Erhebungen geht hervor, dass ungefähr ein Drittel der Patienten keine wesentliche Behinderung aufgrund der MS entwickelt; ein zweites Drittel hat mehr oder weniger starke Einschränkungen, ist jedoch in der Lage, selbstständig zu leben, und ein weiteres Drittel der Patienten wird aufgrund der MS pflegebedürftig [17].

Bei ca. 40% der Patienten kommt es nach einigen Jahren zu einer sekundären Progredienz (sekundär schubförmig-progrediente MS), d. h. zu einer zunehmenden Verschlechterung der neurologischen Befunde auch zwischen einzelnen Schüben der schubförmig-progredienten Phase der Erkrankung [50].

Ca. 10-15% der Patienten zeigen von Anfang an einen primär progredienten Verlauf (primär chronische MS), also eine allmähliche Verschlechterung der Krankheitssymptome, meist ohne klinisch erfassbare, schubhafte Exazerbationen, wohl aber begleitet zunehmenden kernspintomographischen Läsionen [17].

Die Fähigkeit des Gehirns, nach einer schubförmigen Verschlechterung und entzündlichen Gewebläsion durch eine Remyelinisation eine funktionelle Reparatur zu erreichen, nimmt mit der Dauer der Erkrankung ab [44a].

3.1 Diagnostische und pathogenetische Grundlagen

Die Diagnosekriterien der MS basieren auf der Vorstellung, dass es sich um eine autoimmunologische Erkrankung des Gehirns und Rückenmarks handelt. Dabei werden entzündliche Herdbildungen mit sekundären Gewebsveränderungen (Narben) und axonale Schäden als individuell unterschiedlich wirksame Teilprozesse gesehen. In der Langzeitbetrachtung spielen auch neurodegenerative Prozesse eine Rolle, die z. B. zu einer ausgeprägten kortikalen Atrophie führen können. Die Entzündungsherde sind disseminiert im Marklager der Hemisphären, des Balkens und des Rückenmarks verteilt und können im MRT als Kontrastmittel(KM)-aufnehmende Läsionen erkannt werden, mit modernen Ultra-Hochfeld MRTs sind auch die begleitenden Läsionen der Hirnrinde erfassbar [80b]. Diese KM-positiven Läsionen, die auch ohne klinisch fassbare Symptome auftreten und spontan remittieren können, werden sowohl bei der klinischen Verlaufsbeurteilung als auch in Studien gerne als Marker der „Krankheitsaktivität“ verwendet. Sie heilen narbig ab und sind dann als „black holes“ im MRT sichtbar. Sie können im MRT messbar bleiben und als „lesion load“ auch als Verlaufsmerkmal, z. B. ihre Akkumulation, herangezogen werden. Die resultierenden Funktionsstörungen (Behinderungsgrad) werden in der anamnestischen Befragung und klinischen neurologischen Untersuchung dokumentiert und meist in Scores, z. B. EDSS, etc als klinische Verlaufsbeschreibung zusammengefasst.

Darüber hinaus führen die Herde zu messbaren Konduktionsstörungen der spinalen und zerebralen Bahnsysteme, die sich in neurophysiologischen Untersuchungen (z. B. evozierten Potentialen) erfassen und optional für die Diagnosesicherung und Verlaufskontrolle nutzen lassen.

Die Liquordiagnostik mit Nachweis einer Pleozytose sowie oligoklonaler Banden ist, außer in der frühesten Krankheitsphase, für eine Leitlinien-gerechte Diagnose erforderlich, ebenso wie ein sicherer Ausschluss naheliegender Differentialdiagnosen, z. B. Devic-Syndrom (Neuromyelitis optica), Neurosarkoidose, andere Autoimmunerkrankungen mit ZNS-Affektion (z. B. SLE) oder Erreger-bedingte chronische ZNS-Erkrankungen (z. B. Neuroborreliose). Die international geläufigen Kriterien gehen von den aktualisierten McDonald-Kriterien aus, die vielfach – unter den Erfahrungen und Erfordernissen in Studien – modifiziert wurden und auch neuroradiologische Befunde mit einbeziehen [3, 3a].

Die Diskussion über die Pathogenese ist einerseits von den neuropathologischen und immunohistologischen Erfahrungen mit dem Modell einer experimentellen autoimmunologischen Enzephalitis (EAE) und andererseits von den Erkenntnissen der zunehmend differenzierteren Untersuchungs-befunde des Immunsystems geprägt. Dabei ist nicht von einem einheitlichen Pathomechanismus auszugehen. Humorale und zelluläre Mechanismen spielen eine jeweils unterschiedliche Rolle, nicht zuletzt im zeitlichen Verlauf der Erkrankung [12d, 13b, 54a]. Neuerdings wird die diagnostisch nach einheitlichen Kriterien (Verlauf / MRT/ Neurophysiologie / Liquordiagnostik) definierte MS nicht nur nach dem Verlaufstyp (schubförmig / primär progredient) differenziert, sondern es werden aufgrund neuroimmunologischer Gesichtspunkte auch andere Untertypen (z. B. Typ-II-MS) für eine differenziertere Klassifikation vorgeschlagen, denen auch eine Bedeutung für die einzuschlagenden Therapiestrategien zugeschrieben wird [12d]. Der Stellenwert von Neurofascin, einem anti-axonalen Antikörper, für die MS-Klassifikation ist noch offen [54a, 144a, 80c].

Diese aktuellen Erkenntnisse bilden sich in den Formulierungen der Anwendungsgebiete der für die Behandlung der MS zugelassenen Substanzen, die zu unterschiedlichen Zeiten aus den Zulassungsstudien entwickelt wurden, noch nicht differenziert ab.

4 Zugelassene Wirkstoffe für die beurteilte Indikation

4.1 Zugelassen für die Behandlung der MS sind folgende Wirkstoffe:

4.1.1 Prednisolon und Prednison

Neurologische Erkrankungen (DS: a):

- Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin).
 - chronisches Guillain-Barre'-Syndrom.
 - Tolosa-Hunt-Syndrom.
 - Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie.
 - **Multiple Sklerose (akuter Schub)**
-
- Vorbeugung einer Neuralgie nach Herpes zoster.
 - BNS-Krämpfe.

(Fachinformationen für Decortin® H 10mg, Merck Pharma GmbH, Stand der Information Februar 2006 und für Decortin 1mg, 5mg, 5mg Rheuma, 20mg, 50 mg, Merck Pharma GmbH, Stand der Information Februar 2002)

4.1.2 Na-Methylprednisolon-21-Succinat

Dieses Arzneimittel ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems (DS: 3, 6): - bestimmter Formen von Muskellähmung (Myasthenia gravis) (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin), chronisches Guillain-Barré-Syndrom, Tolosa-Hunt-Syndrom, Poly-neuropathie bei monoklonaler Gammopathie, Multiple Sklerose).

(Metypred® 125mg GALEN , AMIS, Stand: 22.11.2005)

4.1.3 Interferon β 1a

Interferon β 1a wird zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose verwendet.

In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert.

Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden.

(Fachinformation für Rebif® 22 μ g, Serono Europe Ltd, Stand der Information Januar 2009)

4.1.4 Interferon β 1b

Dieses Arzneimittel (Interferon beta-1 b) ist zur Behandlung gefährdeter Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) indiziert, die durch mindestens zwei wiederkehrende Attacken neurologischer Funktionsstörungen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet war und bei denen zwischen den Schüben keine Anzeichen eines kontinuierlichen Fortschreitens der Erkrankung erkennbar waren. Dieses Arzneimittel verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert auch die Häufigkeit klinischer Schübe.

Dieses Arzneimittel ist auch zur Behandlung von Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit entzündlichem Prozess indiziert, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigte, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch manifesten MS besteht. Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten, die eine progrediente Form der Multiplen Sklerose entwickeln, abgesetzt werden.

(Fachinformation für Betaferon® 250 μ g, Bayer Schering Pharma, Stand der Information Dezember 2008),

4.1.5 Glatirameracetat

Glatirameracetat ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit einer klar definierten ersten klinischen Episode und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose („clinically definite multiple sclerosis“, CDMS) zu entwickeln.

Glatirameracetat ist angezeigt zur Reduktion der Schubfrequenz bei ambulanten Patienten (d. h. solche, die ohne Hilfe gehfähig sind) mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war dies gekennzeichnet durch mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten 2 Jahre.

Glatirameracetat ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.

(Fachinformation für Copaxone® 20 mg/ml, TEVA Pharma GmbH, Stand der Information März 2008)

4.1.6 Azathioprin

Azathioprin ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprinein ein stabiler Verlauf erreicht wurde.

(Fachinformation für Imurek®, GlaxoSmithKline GmbH & Co KG, Stand der Information Dezember 2008)

4.1.7 Mitoxantron (einzelne Mitoxantron-haltige Arzneimittel wie z. B. Ralenova®)

Ralenova® (INN Mitoxantron) ist indiziert für die Behandlung von nicht-rollstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv schubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernde Schübe bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten, befinden.

Anmerkung

„EDSS“ (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) ist eine multifaktorielle Bewertungsmethode, bei der die Beeinträchtigungen verschiedener neurologischer Funktionssysteme wie z. B. Sehen, Blase, Hirnstamm bewertet werden.

(Fachinformation für Ralenova® 2mg/ml, Meda Pharma GmbH & co KG, Stand der Information Januar 2008)

4.1.8 Natalizumab

Natalizumab ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta oder
- Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose

(Fachinformation für Tysabri® 300mg, Elan Pharma International Ltd. Stand der Information Januar 2008)

4.2 Aktuelle evidenzbasierte Therapie mit den zugelassenen Wirkstoffen

Zur Behandlung einer schubförmigen MS werden entsprechend den derzeit vorliegenden Leitlinien der DGN vorzugsweise die dafür zugelassenen Medikamente (In-Label-Use) angewandt (s. 4.1), aber auch andere Substanzen empfohlen (Off-Label-Use). Darüber hinaus befindet sich eine Reihe vielversprechender Substanzen, insbesondere monoklonale Antikörper und small-molecules, in der klinischen Erprobung, so dass für die nächsten Jahre neue Therapieoptionen erwartet werden dürfen [43, 71, 104, 12c.1].

Für die aktuellen Therapieempfehlungen zur symptomatischen und immunologischen Therapie der MS wird vor allem auf die Empfehlungen der Deutschen Multiplen Sklerose Therapie Konsensus Konferenz (MSTKG) (siehe Anhang 3) und die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie verwiesen [3,3a, 52, 103], wo Gewichtung und Bewertungsparadigmen für die individuelle Indikationsfindung für einzelne Medikamente ausführlich diskutiert werden.

Die aktuelle evidenzbasierte Therapie der MS wird von der Multiplen Sklerose Therapie Konferenz (MSTKG) zusammengefasst (Abb.1) und hat so Eingang in die aktuellen Leitlinien der DGN gefunden [3a]:

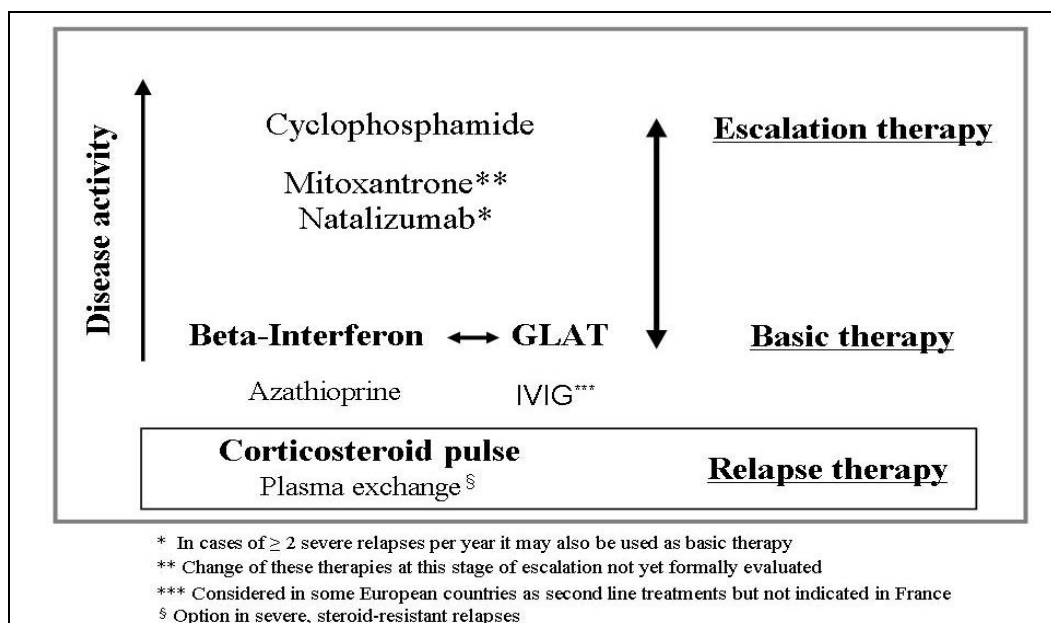


Abbildung 1: Therapie der schubförmigen MS nach den aktuellsten Empfehlungen der MSTKG (aus [103]). IVIG ist hier zusammen mit Azathioprin als Medikament der 2. Wahl aufgeführt.

Anmerkung: Die PRIVIG Studie wurde hier noch nicht berücksichtigt.

Verkürzt zusammengefasst gelten folgende Empfehlungen:

- (i) Im akuten Schub werden hochdosiert Kortikoide, meist Methylprednisolon verabreicht. Falls eine Eskalationstherapie, z. B. wegen Schwere der Symptome und Therapieresistenz notwendig ist, wird eine Plasmaaustausch (Off-Label) empfohlen.
- (ii) Als Medikament der ersten Wahl für eine immunmodulatorische Langzeit-Therapie werden β -Interferone oder Glatirameracetat eingesetzt.
- (iii) In besonderen Situationen (z. B. rasch fortschreitende schubförmig-remittierende MS) kann der monoklonale Antikörper Natalizumab auch primär verordnet werden.
- (iv) Zur Eskalationstherapie werden das Zytostatikum Ralenova® (INN Mitoxantron) und der monoklonale Antikörper Natalizumab indiziert [42].
- (v) Das Immunsuppressivum Azathioprin war seit den 70-er Jahren, also lange vor Einführung der Interferontherapie bzw. Glatirameracetat die am häufigsten verwendete Immuntherapie bei schubförmiger MS. Es wird heute als Reservemedikament bei Patienten mit schubförmiger MS empfohlen, wenn die etablierten Medikamente kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden [3, 14, 32, 103, 149]. Eine aktuelle Cochrane-Analyse schloss aus der Auswertung von fünf randomisierten Studien mit insgesamt 698 Patienten [1, 23, 40, 45, 81]: „Azathioprin ist eine angemessene Erhaltungstherapie für MS-Patienten, die unter häufigen Schüben leiden und Steroide benötigen.“ [14]. Azathioprin zeigt durchgehend positive Effekte auf eine Reduktion der Schubrate, während der Einfluss auf die Progression der Behinderung aus den bisherigen Arbeiten nicht sicher ist [14, 32, 122].

Anmerkung

Ein Vergleich zwischen der Wirkung von Interferonen und Azathioprin deutet auf eine ähnlich gute Wirkung hin [24]. Diese Aussage ist jedoch sehr vorsichtig zu bewerten, da die Datenlage für Azathioprin sich insgesamt schlechter darstellt als die für Interferone und ein Bias nicht ausgeschlossen werden kann. Eine aussagekräftige Head-to-Head Studie wurde bisher nicht durchgeführt, wobei Vermutungen geäußert wurden, dass hier wirtschaftliche Gesichtspunkte eine wesentliche Rolle spielen, da Azathioprin im Vergleich mit den neuen Immuntherapeutika mutmaßlich nur ein geringes wirtschaftliches Potential darstellt [92]. Das Risiko der Induktion maligner Erkrankungen bei längerem Gebrauch von Azathioprin hat den Gebrauch stark eingeschränkt. Eine Analyse der Sicherheitsdaten aus allen verfügbaren Studien zeigt eine generell gute Verträglichkeit und ein im Vergleich mit anderen Therapieoptionen akzeptables UAW-Risikoprofil [76].

Eine kumulative Dosis, ähnlich wie bei Ralenova® (INN Mitoxantron) soll nicht überschritten werden [14]. Eine kleine unkontrollierte Studie untersuchte bei 38 Patienten eine Kombination von Azathioprin plus IVIG; die Autoren interpretierten die Ergebnisse dahingehend, dass dies eine sinnvolle Therapie sei [62].

Zusammenfassung

Mit diesen für die Behandlung einer schubförmig-remittierenden MS zugelassenen Medikamenten kann im zugelassenen Anwendungsgebiet eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs, eine Minderung der Schubrate um etwa 30% (bei Natalizumab bis 70 %; [42, 98b]), eine geringere Progredienz oder Verzögerung der neurologischen Behinderung sowie günstige Beeinflussung von Surrogatparametern (z. B. lesion load, kortikale Atrophie) erreicht werden (aktuelles Review, siehe [16]).

4.3 Probleme der Therapie der MS mit den zugelassenen Wirkstoffen

4.3.1 Symptomatische Therapie

Die bisherigen immunmodulatorischen Therapien können eine Verminderung der Krankheitsprogression, jedoch keine Heilung versprechen. Die ergänzende symptomatische Therapie der MS, die eine Linderung behindernder Krankheitsfolgen erreichen will, ist weitgehend nicht evidenzbasiert und fast durchgängig nicht zufrieden stellend [119]. Für einige Symptome der Erkrankung wie z. B. Spastik oder depressive Symptome sind begrenzte Erfolge möglich, für andere wie Ataxie oder Fatigue sind keine hinreichend evidenzbasierten Therapien etabliert.

4.3.2 UAW-Profil und Grenzen der Therapie mit zugelassenen Substanzen

Alle zugelassenen immunmodulatorischen Therapien der MS haben zahlreiche Kontraindikationen bzw. Einschränkungen. Die Rate unerwünschter Wirkungen ist zumindest im ersten Jahr nicht unerheblich (s. Anhang 4, Tabelle 1); bedrohliche, sehr selten auch lebensgefährliche Nebenwirkungen können auftreten (siehe Übersichten bei [58, 83, 101, 102, 108, 141]). Bis auf Azathioprin müssen sämtliche zugelassenen immunmodulatorischen Medikamente parenteral (i.m., i.v., s.c.) verabreicht werden. Unter aktuellen Adhärenzprogrammen geht man von einer Abbrecherquote von etwa 10-15 % aus, wobei UAWs und Unverträglichkeit bei einem beträchtlichen Teil der Patienten zum Therapieabbruch führen. Daher sind andere Therapieoptionen weiterhin notwendig. Ein kleiner Teil der Patienten hat Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegen mehrere zugelassene Medikamente.

Für Ralenova® (INN Mitoxantron) gibt es eine kumulative Höchstdosis, die nicht überschritten werden darf, da jenseits dieser Dosis die Gefahr kardialer Komplikationen [83] und Leukämie [14a, 13a, 136a, 14b] zunimmt.

Neueste Daten zur Behandlung mit Natalizumab zeigen ein bedeutsames Risiko der Entwicklung eines PML (progressive multifocal leukoencephalopathy) [131a], insbesondere nach längerer Anwendungsdauer [80a].

Vor diesem Hintergrund ist es verständlich, dass auch in den neuesten Leitlinien der DGN Substanzen aufgeführt werden, die für die Anwendung bei MS nicht zugelassen sind (Off-Label Use), aber nach individueller Indikationsfindung und aufgrund klinischer Expertise praktiziert werden (s. auch 5.1 bis 5.5):

- (i) Cyclophosphamid
- (ii) Plasmapherese (Plasmaaustausch)
- (iii) IVIG
- (iv) Myeloablative Therapieverfahren

4.3.3 Kinderwunsch und Schwangerschaft

Besonders problematisch ist die Behandlung von MS-Patientinnen mit Kinderwunsch. Sämtliche für die MS zugelassenen Medikamente (s. 4.2) müssen – laut Fachinformation – bei Kinderwunsch und während der Schwangerschaft und Stillperiode abgesetzt werden, da bisher keine systematischen Studien mit ausreichendem Evidenzniveau, insbesondere RCTs zur Sicherheit der Substanzen in dieser Situation vorliegen [34, 54]. Frühere und aktuelle Studien schließen Frauen mit Kinderwunsch oder Schwangerschaft aus bzw. verpflichten Studien-Teilnehmerinnen zur Antikonzeption. Erste Beobachtungsstudien zum Expositionsrisiko in der Schwangerschaft liegen an kleinen Kollektiven von MS-Patientinnen vor, die während der Schwangerschaft eine fortgeführte Behandlung mit Interferonen (N=69) bzw. Glatirameracetat (N=31) erhielten und die gegenüber einem Referenzkollektiv kein „major developmental risk“ erkennen lassen [142a]. Weitere systematische und prospektive Untersuchungen liegen derzeit nicht vor, so dass bislang eine Änderung der Fachinformation nicht vorgenommen wurde.

4.3.4 Stillzeit

Es ist aus größeren Kohortenstudien bekannt, dass die Schubrate während der Schwangerschaft abfällt, aber unmittelbar nach deren Ende, d. h. im Wochenbett und während der Stillzeit [77a] vorübergehend überproportional, d. h. über das Niveau vor der Schwangerschaft ansteigt [18, 20, 86, 110, 139].

Also gerade dann, wenn eine rasch wirksame Therapie dringend erforderlich wäre, sind die verfügbaren Medikamente (mit Ausnahme einer schubassoziierten Gabe von Kortikoiden) für eine Behandlung oder Schubprävention nicht zugelassen.

4.3.5 Komorbiditäten

Bei therapiebedürftigen Zweiterkrankungen (z. B. Malignome, andere Autoimmunerkrankungen u. a.), die einer Langzeittherapie bedürfen, sind hinreichend bewertbare Studien nicht bekannt.

4.3.6 Neuropädiatrischer Anwendungsbereich

Eine weitere ungelöste Schwierigkeit stellt die Behandlung von Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) mit MS dar, die in den Zulassungsstudien der immunmodulatorischen Medikamente nicht eingeschlossen waren [12]. Daher ist keines der zur Therapie Erwachsener zugelassenen Medikamente bei Kindern und Jugendlichen zugelassen [98, 140].

Erste Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten für INF-Beta im Kindes- und Jugendalter wurden von Pohl et al. [98a] und Banwell et al. [12a] vorgelegt.

4.3.7 Primär progrediente MS

Sämtliche immunmodulatorischen Therapien sind nur für die schubförmige MS oder die sekundär-chronisch-progrediente Verlaufsform der MS (PCP-MS) mit Schüben zugelassen. Für Patienten mit primär progredienter MS, die 10-15% aller Patienten ausmachen, ist bisher keine zugelassene Immuntherapie etabliert [82]. Ob sich die ersten Hinweise auf einen günstigen Einfluss auf den Verlauf unter Rituximab bei Untergruppen von PCP-MS [49a] bestätigen werden, bleibt abzuwarten.

Zusammenfassung

Die Anwendung mit zugelassenen Substanzen (first-line: Interferone/Glatirameracetat) kann derzeit auch im Langzeitverlauf als eine sichere und wirksame Behandlungsmöglichkeit bei etwa 30% der Patienten angesehen werden. Es kommt unter der Anwendung dieser first-line Therapien immerhin in etwa 15 % zum Therapieabbruch (primäre Unverträglichkeit, Nichtansprechen der Therapie, gelegentlich auch Verschlechterungen), ferner zeigen sich Unsicherheiten des Erkenntnisstandes in der Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Komorbiditäten, Schwangerschaft und Stillzeit.

Zusammen mit den gegebenen Kontraindikationen gibt es zahlreiche Situationen, die nach neuen Therapieoptionen verlangen. Auch die Substanzen, die als first-line Medikamente bei der Eskalationstherapie zum Einsatz kommen, haben ein bedeutsames Nebenwirkungsprofil. So ist Natalizumab sehr wirksam [42], aber durch das schwer abschätzbare Risiko einer PML belastet [98b,131a]. Ralenova® (INN Mitoxantron) kann kardiotoxische Spätfolgen oder auch eine TRAL (treatment-related-acute-leukemia) bewirken [14a,13a,136a,14b,12e]. Eine kritische Betrachtung hierzu geben Wiendl und Hohlfeld [144a].

Das Problem der NON-Responder unter diesen zugelassenen Therapiekonzepten ist derzeit nicht systematisch untersucht. Der Ansatz der neuen Leitlinien der DGN beruht auf der Stellungnahme der MSTKG [103]: auf die Übersicht von Rieckmann [102b] darf verwiesen werden.

Weitere praktische, patientenrelevante Probleme werden skizziert in der Stellungnahme des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen MS Gesellschaft (DMSG; s. Anhang 4).

4.4 Patientenrelevante Outcomeparameter in Studien zur MS unter besonderer Berücksichtigung von IVIG

Die Studien zu IVIG und MS gehen in den Beginn der 80-er Jahre zurück, in eine Zeit, in der noch keine morphologischen Surrogatparameter, sondern vorzugsweise klinische Beobachtung und Verlaufsbewertungen maßgeblich waren. Aus heutiger Sicht sind diese Untersuchungen als methodisch heterogen und vor dem Hintergrund heutiger Studiendesigns nur eingeschränkt bewertbar. Tragfähige Metaanalysen liegen u. a. aus diesen Gründen nicht vor. Ebenso unterschiedlich ist die Wahl der Outcomeparameter in diesen älteren klinischen Studien.

Die am häufigsten verwendeten primären Kriterien zur Wirksamkeitsnachweis sind Änderungen des EDSS [75], MRT-Marker und die jährliche Schubrate sowie die Rate der schubfreien Patienten. Allerdings gibt es auch substantielle Kritik an dem bisher entwickelten Studienprotokollen, insbesondere bei den Einschlusskriterien, der Studiendauer und der Validierung der benutzten Surrogatparameter [z. B. 22a, 12b, 74a,12b.1].

4.4.1 Schubrate

Im klinischen Alltag ist die Diagnose eines MS-„Schubs“ nicht immer einfach. Keinesfalls darf man sich nur auf die Angaben des Patienten verlassen, da Patienten häufig in jeder Form einer akuten Verschlechterung oder Veränderung einen „Schub“ vermuten. So z. B. auch dann, wenn die Symptomatik nicht der operationalisierten Definition eines „Schubs“ im neurologischen Sinn genügt. Andererseits können leichte klinische Schübe auch übersehen werden.

Nach den Kriterien von Poser et al. [100] liegt ein „Schub“ dann vor, wenn

- a) ein neues Symptom erscheint oder ein altes Symptom wieder auftaucht
- b) dieses Symptom für eine Dauer von mindestens 24 Stunden anhält
- c) Fieber nicht vorhanden ist
- d) zuvor eine stabile Phase von mindestens 30 Tagen vorhanden war.

Daraus ergibt sich, dass die Diagnose eines „Schubs“ eine genaue Anamnese und kontinuierliche, engmaschige Untersuchung voraussetzt, was nicht in jeder Studie einheitlich durchgeführt wurde. In der Mehrzahl der Studien wird die Definition „Schub“ entweder nicht oder nicht in der o. g. Weise beschrieben. Die neueren RCTs in den Zulassungsstudien für Interferone, Glatiramacetat und Natalizumab haben eine strenge Validierung der Schübe vorgenommen. Dennoch können sich vielfältige Möglichkeiten eines Bias ergeben. Studien, in denen die Patienten nicht standardisiert und sorgfältig im Verlauf untersucht werden, sondern lediglich aufgefordert werden, nach einem neuen Schub den Studienarzt aufzusuchen, sind inadäquat.

Die Kriterien „Schubrate“ und „Rate der schubfreien Patienten“ sind patientenrelevant, mit der Einschränkung, dass die Zahl der Schübe im Einzelfall nicht immer mit der resultierenden, überdauernden Funktionseinschränkung (Behinderung) korreliert, auch wenn für die Zeit bis zum Erreichen eines EDSS von 6 eine Korrelation zwischen Schubfrequenz in den ersten beiden Krankheitsjahren anzunehmen ist [144,36a]. Auswirkungen einer Therapie auf die Progression der Behinderung haben daher einen höheren Stellenwert als Effekte auf Schubrate oder MRT-Surrogatmarker [22a, 12b.1,133a].

4.4.2 EDSS

Die modifizierte Expanded Disability Status Scale (EDSS) [75] ist nach wie vor der am häufigsten eingesetzte klinische Score bei Studien bei MS-Patienten. Gemessen wird nach klinischen Kriterien das Ausmaß der Behinderung, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf der Mobilität liegt. Vor allem wegen einer mangelhaften Reproduzierbarkeit und dem Fehlen der Berücksichtigung kognitiver Störungen ist die EDSS in die Kritik geraten [53]. Trotzdem werden damit nach übereinstimmender Auffassung patientenrelevante Gesichtspunkte, insbesondere die Mobilität erfasst.

Obwohl dies aus biomathematischer Sicht grundsätzlich zu verzerrten Ergebnissen führt, hat es sich in MS Studien eingebürgert, die Ordinalskala EDSS in der statistischen Auswertung als Intervallskala zu behandeln. Bei größeren Stichproben kann angenommen werden, dass der daraus entstehende Fehler nicht groß ist.

Bei kleinen Stichproben, wie sie in den hier besprochenen Studien zur Wirksamkeit von IVIG meist vorliegen, ist der sich daraus möglicherweise ergebende Bias ohne Rückgriff auf die Originaldaten schwer abschätzbar.

Anmerkung:

Bei mehreren Studien wurde die Interpretation statistischer Testverfahren, vor allem bei kleinen Stichproben, falsch gewichtet; und gelegentlich werden statistische Testverfahren eingesetzt, wo sie nicht sinnvoll sind (s. Beschreibung der einzelnen Studien).

4.4.3 MRT-Kriterien

Zur Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit MS hat sich das MRT in den letzten 20 Jahren fest etabliert. Im Einzelfall kann die Aussagekraft des MRTs in Hinsicht auf den klinischen Zustand aber begrenzt sein; eine Korrelation zwischen MRT-Befunden und klinischen Befunden besteht nur eingeschränkt [85]. Die Problematik kann hier nicht im Detail dargestellt werden; es wird hierzu auf aktuelle Übersichtsarbeiten verwiesen [28, 35, 22a]. MRT-Befunde als einziger Outcome-Parameter bzw. Endpunkt sind bei MS daher besonders problematisch. Allerdings kann das MRT zur Objektivierung neu auftretende klinische Befunde beitragen und wird deswegen in den neueren Studien durchgehend als Surrogatmarker für Krankheitsschwere und – progression eingesetzt, aber auch kritisch gesehen [22a, 133a, 12b, 74a,12b.1].

4.4.4 Andere Outcome-Parameter

In älteren Studien wurden vereinzelt als sekundäre Outcome-Parameter Liquorbefunde und Evozierte Potentiale eingesetzt. Die Patientenrelevanz dieser Surrogatmarker ist unklar, daher verzichtet man meist auf solche Untersuchungen.

5 Weitere Behandlungsstrategien

In diesem Abschnitt wird nur auf die Behandlungsalternativen mit für alle Formen der MS nicht zugelassenen Wirkstoffen (Off-Label Use) eingegangen, die in Leitlinien, auch den neuesten der DGN 2008, bewertet und empfohlen werden [3a].

5.1 Cyclophosphamid

Neben den zugelassenen Medikamenten wird das Zytostatikum Cyclophosphamid zur Behandlung schwerer Exazerbationen oder bei therapierefraktären Verläufen gelegentlich eingesetzt und als Reservemedikament für eine Eskalationstherapie auch von den Fachgesellschaften empfo-

len [3, 3a, 103, 149]. Die Datenlage für Cyclophosphamid ist jedoch unbefriedigend, so dass ein aktueller Cochrane-Review keine Empfehlung für den Einsatz der Substanz bei MS ausspricht [77]. Kleine Fallserien und Fallberichte legen eine Wirksamkeit bei Patienten mit schwerer schubförmiger und sekundär schubförmig-progredienter MS nahe, die auf die übliche Behandlung nicht ansprachen [21, 41, 69, 96, 99, 143, 147, 148]. Das Sicherheitsprofil ist problematisch wegen der akuten zytotoxischen Effekte und dem dadurch bedingten Risiko maligner Erkrankungen [95]. Eine aktuelle klinische Studie mit 153 Patienten verglich Ralenova® (INN Mitoxantron) (für die schubförmig-progrediente MS zugelassen) und Cyclophosphamid und fand keine Unterschiede zwischen den beiden Substanzen [151]. Zur Zeit rekrutiert eine italienische Multicenterstudie [93] Patienten für den doppelblinden Vergleich einer Kombinationstherapie mit Interferon plus Cyclophosphamid vs. Interferon plus Placebo.

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cyclophosphamid kann die Substanz nur als Reservetherapie bei schweren Verläufen oder gegebenenfalls als kurzzeitige Induktionstherapie empfohlen werden [3, 3a, 58, 103, 149].

5.2 Experimentelle Therapien und neuere Therapieansätze

In Einzelfallberichten oder kleinen Fallserien wurden Mycophenolatmofetil [38, 87, 135], Plasmaaustausch (zur Therapie schwerer oder therapierefraktärer Exazerbationen) [57, 70, 79a, 89, 94, 134], und autologe Stammzelltransplantation (ebenfalls nur bei sehr schweren Verläufen) [105, 111, 121, 132, 112b] erprobt. Diese Verfahren sind zurzeit noch alle in einem frühen, experimentellen Stadium, so dass sie ihren Platz im Bereich individueller Heilversuche haben.

Die positiven Ergebnisse einer kleinen offenen Studie mit dem monoklonalen Anti-CD25-Antikörper Daclizumab [12c] werden jetzt in einer Phase-III-Studie (SELECT) untersucht.

Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie (TRANSFORMS; [16a]) mit Fingolimod versus Interferon 1a im double-dummy design weisen auf eine zumindest äquivalente Wirkung hin.

In einer RCT zur Wirkung von Cladribin bei schubförmig-remittierender MS (CLARITY) wurde eine etwa 50-%-ige Senkung der Schubrate beobachtet [40a].

5.3 Perspektiven

Zur Zeit werden eine Reihe neuer Immuntherapeutika zur Behandlung der MS in Phase II und III-Studien untersucht, so dass die Aussicht besteht, dass in naher Zukunft weitere Wirkstoffe zur Verfügung stehen (Übersicht über neue Therapieansätze bei [43, 71, 104, 80].

Darüber hinaus sind auch sich abzeichnende Konzepte für die strategischen Therapie-Entscheidungen in der Frühphase (inducing remission) und späteren Langzeittherapie (maintaining remission), d. h. Therapie-Sequenzen, die zu einer optimierten Behandlung der MS führen können, zu berücksichtigen[102a, 102b].

5.4 Alternative und komplementäre Therapien

Die Mehrheit der Patienten mit MS verwendet zusätzlich oder alternativ zu der etablierten Therapie eine große Vielfalt alternativer Verfahren, deren Nutzen hypothetisch ist [115-118] und die daher aus wissenschaftlicher Sicht derzeit nicht empfohlen werden können.

6 Sonstige Angaben

IVIG (Immunglobulin G) ist ein Blutplasmaderivat, dessen Zulassung durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ausgesprochen wird und dessen Sicherheit durch das PEI kontinuierlich überwacht wird. Es unterliegt den Standards der Anwendung und Dokumentation wie alle Blutprodukte. Es wurde von der BÄK (Bundesärztekammer) eine aktualisierte Querschnittsleitlinie erstellt, die auch den Einsatz von IVIG bei der Indikation Immunmodulation in der Indikation MS bewertet[97a] und sich dabei an die Empfehlungen der MSTKG anlehnt, allerdings unter dem Vorbehalt, dass derzeit ein laufendes Verfahren in der Expertengruppe Off-Label (Neurologie / Psychiatrie) noch nicht abgeschlossen ist.

Die in den älteren Studien angewandten IVIG Präparate waren in einem nicht unerheblichen Umfang in Deutschland nicht (mehr) zugelassene Präparationen (s. Tabelle 2). Auch die neueren Untersuchungen setzten IVIG ein, die in Deutschland oft keine Zulassung haben. Tatsächlich aber werden derzeit in Deutschland auch hier zugelassene IVIG für eine IVIG-Langzeittherapie bei MS eingesetzt, mit denen keine RCTs durchgeführt wurden. Die tatsächliche Häufigkeit eines Off-Label-Einsatzes von IVIG bei MS, d. h. die Behandlungswirklichkeit ist nicht bekannt. Nach den Registerdaten der MS-Zentren kann die Anwendungsfrequenz auf etwa 2 % der Patienten mit schubförmig-remittierender MS bemessen werden [37a]. Der Einsatz von IVIG erfolgt nur, wenn es um das „Wirkprinzip“ der hochdosierten Immunglobulin G (IVIG) -Gabe geht, d. h. es wird davon ausgegangen, dass ein IVIG, welches das vorgesehene Zulassungsverfahren durchlaufen hat und für alle Indikationen der „Immunmodulation“ zugelassen ist, auch bei einem Einsatz Off-Label bei neuroimmunologisch bedingten Erkrankungen wirksam ist. Systematisch durchgeführte Wirksamkeitsvergleiche, insbesondere zum Problem einer „Wirksamkeits-Äquivalenz“, zwischen den angewandten IVIG liegen derzeit nicht vor.

Die wissenschaftliche Literatur geht davon aus, dass alle IVIGs, die bestimmte Konfigurationen (z. B. bestimmte Fc-Anteile) aufweisen, immunmodulatorisch wirken. Daher hat die Experten-Gruppe alle entsprechenden IVIG-Studien bei MS-Patienten, d. h. auch solche, die in Deutschland nicht zugelassen sind, für die Feststellung der Evidenz berücksichtigt.

Ein Problem bei allen Anwendungen der IVIG zur Immunmodulation ist, dass auf konventionelle Dosisfindungsstudien nicht zurückgegriffen werden kann. Die ursprünglich für die ITP (idiopathische thrombozytopenische Purpura) entwickelte, jetzige Standard-Dosierung (400 mg/kg KG) wurde als Leitdosierung für weitere Indikationen für eine Immunmodulation gewählt und als Dosis bei Kriseninterventionen empfohlen und untersucht. Dennoch war in der Anwendungspraxis sowohl eine höhere Dosierung (inducing remission) als auch – vor allem in der Langzeittherapie – eine Titrierung, d. h. minimale Dosis zur Aufrechterhaltung eines Therapieerfolges (maintaining remission) in Anwendung, wobei sich eine fallindividuelle Dosierungspraxis auch in anderen neuro-immunologischen Indikationen etabliert hat. Diese wird – international – auch in verschiedenen Leitlinien beschrieben [3a]. Es stellt sich die Frage, wie in diesem Setting „übliche“ Dosierungsempfehlungen in Studien geprüft werden können. Diese grundsätzlichen Überlegungen müssen auch für die verschiedenen Therapieziele bei der Anwendung von IVIG an MS-Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlauf bedacht werden.

Das Wirkprinzip der IVIG bei den verschiedenen Typen der MS ist noch wenig untersucht. Allerdings zeichnet sich mit der Bildung verschiedener Zytokine durch die Leukozyten als einer der möglichen zukünftigen Therapie-Marker ab [z. B. 101a].

7 Erkenntnismaterial / Recherche

Für diese Arbeit wurden die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Verfügung gestellten Unterlagen herangezogen sowie Ergebnisse einer Medline Literaturrecherche mit den Stichworten {„multiple sclerosis“ and „immunoglobulins“ alternativ „IVIG“}. Dies entspricht weitgehend auch dem Cochrane-Verfahren. Die 868 Resultate dieser Suche wurden einzeln auf klinische Studien und Übersichtsarbeiten durchsucht. Eine zusätzliche EMBASE-Recherche wurde nicht durchgeführt.

Aufgrund der starken Heterogenität der Datenqualität und der sehr unterschiedlichen Methodik der wenigen verfügbaren Studien guter Qualität ist eine zusammenfassende Beurteilung mit den Methoden einer Metaanalyse nicht sinnvoll. Die einzelnen Studien werden deshalb hier in Form eines kritischen klinischen Reviews dargestellt und bewertet sowie biometrisch kritisch analysiert.

8 Auswahlkriterien für Studien

Für diese Bewertung wurden sämtliche verfügbaren klinischen Studien mit Immunglobulinen (IVIG) bei der Indikation Multiple Sklerose herangezogen.

Außerdem wurde eine Auswahl klinischer Reviews, aktueller Leitlinien, Metaanalysen [124] und Expertenmeinungen ausgewertet. Aufgrund der großen Zahl dieser Art von Arbeiten zu dem Thema wurde eine Beschränkung auf neuere Arbeiten vorgenommen (s. Extraktionsbögen im Anhang 1 und 2).

Nur als Abstract zur Verfügung stehende Studien wurden nicht zur Auswertung herangezogen; *erst während* der Arbeit an der Recherche wurde die PRIVIG-Studie [27] publiziert, so dass sie noch in die aktualisierte Bewertung aufgenommen wurde.

Experimentelle oder theoretische Arbeiten ohne direkten klinischen Bezug werden nicht ausführlich diskutiert, sondern lediglich zusammenfassend dargestellt.

Insgesamt liegen nur wenige Studien adäquater Qualität zur Fragestellung vor. Im Gegensatz zu einem früheren Cochrane Review [46] kommt ein aktueller Cochrane Systematic Review [46a] jetzt auf 6 Studien, die PRIVIG-Studie eingeschlossen, zum Thema IVIG und MS, die deren Anforderungen an den Einschluss in die Analyse erfüllten. Dabei wurden die Selektionskriterien Prävention von Schüben und Krankheitsprogression angewandt [46a]. Dieser Review hat andere Therapieziele, z. B. Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht berücksichtigt.

Um ein möglichst umfassendes Bild zu ermöglichen und den Anforderungen an ein bestmögliches Bild über das gegebene Evidenzniveau zu erhalten, wurden in dieser Arbeit zunächst sämtliche klinischen Studien unabhängig von methodischen Problemen berücksichtigt; methodische Fehler und Einschränkungen der einzelnen Arbeiten werden gesondert bei den Einzeldarstellungen diskutiert.

Nicht berücksichtigt wurde eine Arbeit, die ausschließlich spezielle MRT-Parameter (Magnetization Transfer MRI Analysis) unklarer klinischer Relevanz untersuchte (Filippi et al [36]).

Nicht berücksichtigt wurde weiter eine Arbeit von Achiron et al. 1995 [4], die als „Double Publication“ gewertet wurde.

9 Ergebnisse der Recherche

9.1 IVIG bei MS – Pathophysiologische Begründung und experimentelle Befunde

In dieser Zusammenstellung der Daten zur klinischen Wirksamkeit werden im Folgenden die pathophysiologischen Aspekte und die umfangreichen experimentellen Ergebnisse nur zusammenfassend dargestellt.

Bei MS laufen komplexe autoimmunologische, inflammatorische, reparative und neurodegenerative Prozesse ab [43]. Während man bis vor kurzem vor allem die T-Zell Reaktionen in der Pathophysiologie der MS untersuchte, insbesondere die Funktion autoreaktiver T-Zellen, ist in der letzten Zeit die Bedeutung des humoralen Immunsystems bei der Pathophysiologie der MS verstärkt berücksichtigt worden [43]. Sie spielen wohl zusammen mit der T-Zell-induzierten Blut-Hirn-Schrankenstörung zusammen mit den B-Zellen eine wichtige „konditionale Rolle“ [54a].

Das Devic-Syndrom (Neuromyelitis optica (NMO)) konnte durch den Nachweis von Aquaforin-4-Antikörpern als eine eigene nosologische Entität definiert werden und damit von der Diagnose MS eindeutig getrennt werden. Ob und in welchem Umfang in früheren Studien Patienten mit NMO unabsichtlich eingeschlossen wurden, ist in unserer Kenntnis nicht systematisch nachuntersucht.

Möglicherweise können Antikörper dominierte Verlaufsformen der MS, wie sie aufgrund neuropathologischer Untersuchungen definiert wurden (z. B. Typ-II-MS [12d, 13b]), auf eine selektiv gegen B-Zellen gerichtete Therapie, z. B. Rituximab, ansprechen [49a]. Studien, die zwischen verschiedenen Varianten der MS unterscheiden, liegen für die zugelassenen Substanzen nicht vor. Hinweise auf verschiedene Reaktionsmuster der Zytokine auf verschiedene Therapieformen (Interferone, Glatirameracetat, IVIG) deuten neue Monitoringverfahren für zukünftige Studien an [101a].

IVIG wirken auf mehreren Ebenen der Immunantwort [66-68]. Bei der MS werden ganz unterschiedliche Effekte von IVIG angenommen, u. a. Effekte auf die B-Zell vermittelte Immunantwort, das Komplementsystem, die T-Zellen, Monozyten sowie die Migration von Lymphozyten [44, 90, 128]. Die Frage, welche der vielfältigen immunologischen Effekte von IVIG bei der MS hauptsächlich zu der vermuteten Wirksamkeit im Einzelfall beitragen, ist nicht geklärt [67]. Neuerdings wird darauf hingewiesen, dass IVIG modulierend auf die Expression von Chemokinen in peripheren T-Zellen wirken [12c.1]. Vermutlich muss, viel stärker als bisher angenommen, damit gerechnet werden, dass unterschiedliche und gleichzeitig verschiedene Pathomechanismen den individuellen Krankheitsverlauf unterlagern können und so tatsächlich verschiedene Typen von MS zu behandeln sind, ohne dass derzeit schon hinreichend eine Voraussage für oder gegen bestimmte Therapieoptionen gemacht werden kann. Solchen Stratifizierungsüberlegungen tragen die derzeitigen Studien zur MS-Therapie noch nicht hinreichend Rechnung.

In Tiermodellen der multiplen Sklerose (experimentelle autoimmunogene Enzephalitis (EAE)) sind IVIG wirksam [56, 59, 60, 84, 106, 150]. Experimentelle Befunde deuten darauf hin, dass IVIG vor allem bei der Remyelinisierung eine Rolle spielen könnten (für eine Übersicht, siehe [84]).

9.2 IVIG bei Multipler Sklerose – Unerwünschte Wirkungen (UAW) und Risiken

Im Allgemeinen sind IVIG bei Einhaltung der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit gut verträglich. Die Therapie mit hochdosierten IVIG kann zu verschiedenen UAW führen. Die häufigsten UAW sind aber vorübergehend und mild. Für eine umfassende Darstellung der UAW von IVIG wird auf die Produktinformationen und aktuelle Übersichten [11, 64, 146] verwiesen. Es gibt keine Hinweise, dass IVIG bei Patienten mit MS ein besonderes Nebenwirkungsprofil haben. Kurz zusammengefasst können IVIG zu Leberwerterhöhungen, Nierenfunktionsstörungen, Leukopenie, arterieller Hypertonie, thrombembolischen Komplikationen, Kopfschmerzen, aseptischer Meningitis (drug induced aseptic meningitis (DIAM)) und allergischen Reaktionen führen [90, 130].

In Bezug auf die Anwendung bei MS, auch unter Langzeitbedingungen, fanden nahezu alle klinischen Studien eine sehr gute Verträglichkeit der IVIG-Therapie, in kontrollierten Studien häufig nicht verschieden von der UAW-Rate unter Placebo. Die Einzelergebnisse werden bei der Diskussion der einzelnen Studien aufgeführt (s.u.).

Kritisch angemerkt werden muss, dass in der Mehrheit der – zumeist älteren – Studien kein standardisiertes Monitoring unerwünschter Ereignisse (AE, adverse events) oder UAW's durchgeführt wurde.

In einer Studie bei schubförmiger MS wurde eine sehr hohe Rate (52%) von UAW's und AE's gefunden [126]. In dieser Studie wurde allerdings eine höhere IVIG-Dosis als in anderen Studien verabreicht. Aber auch hier bildeten sich alle Störungen folgenlos zurück. In der Studie von Fazekas et al. [25] kam es zu einem Todesfall infolge Lungenembolie, was die Autoren bei diesem Patienten nicht in Verbindung mit der IVIG Therapie brachten.

Häufigste Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Hautreaktionen und allergische Reaktionen. Das Risiko für Infektionen bei der Anwendung von IVIG wird minimiert durch verschiedene Standardmaßnahmen zur Vorbeugung (z. B. Spenderauswahl, Screening der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker, Inaktivierung/Entfernung von Viren im Herstellungsverfahren. Die Beobachtung des Auftretens von HIV oder Hepatitis stammen aus älteren Studien [125].

Die Ansicht, dass IVIG eine sichere Therapie darstellen, wird einhellig von sämtlichen Autoren klinischer Reviews und Leitlinien geteilt (s. a. Extraktionsbögen im Anhang 1 und 2).

Zwei prospektive Fallserien haben die UAW's bei der hochdosierten Anwendung von IVIG bei 117 bzw. 84 neurologischen Patienten untersucht [131, 145], darunter jeweils eine große Anzahl von Patienten mit MS. Obwohl die Rate von UAW hoch war (43%, [145]), waren die meisten UAW's mild und selbstlimitierend. Bei 341 Infusionen kam es zu 3 SAE's (severe adverse event): Ein Patient entwickelte eine Jugularvenenthrombose, ein weiterer eine behandlungsbedürftige allergische Reaktion, und der dritte ein retrosternales Druckgefühl, in jedem Fall mit kompletter Rückbil-

dung der Beschwerden [131]. In der zweiten Studie wurden bei 408 Infusionen 2 SAE's gefunden (in beiden Fällen Beinvenenthrombose) [145].

Die Anwendung von IVIG während Schwangerschaft und Stillzeit wird gesondert besprochen.

Zusammenfassung

Die Therapie mit IVIG bei MS ist nebenwirkungsarm; schwerwiegende Nebenwirkungen sind sehr selten.

Spezielle UAW's bei Langzeittherapie sowie die Langzeitverträglichkeit von IVIG in der Behandlung bei MS sind bisher nicht bekannt geworden.

Die bekannten Kontraindikationen von IVIG (Überempfindlichkeit gegen homologe Immunglobuline, insbesondere bei IgA-Mangel, wenn der Patient Antikörper gegen IgA aufweist) müssen beachtet werden. Es wird empfohlen, vor der ersten Infusion einen hereditären IgA Mangel nicht zu übersehen [90, 130].

9.3 Zusammenfassung der klinischen Studien bei Multipler Sklerose

9.3.1 Methodische Probleme

Es gibt nur wenige Studien über IVIG bei MS, die nach heutigen Kriterien als hochwertig zu betrachten sind. Einzelheiten zu den jeweiligen Studien werden unten dargestellt. Ein aktueller Cochrane-Review fand 6 Studien, die für die Auswertung herangezogen werden konnten; alle anderen Arbeiten wurden wegen methodischer Probleme nicht berücksichtigt [46a].

Ein allgemeines Problem ist die kleine Stichprobengröße vieler Arbeiten. Eine Power-Berechnung wurde nur bei wenigen Studien durchgeführt. Ein weiteres Problem ist die Verblindung. Einige Studien benutzten Kochsalzinfusionen als Placebo, ohne jedoch genauere Angaben über die Applikationstechnik zu machen. Ältere Studien waren noch nicht auf Verlaufs-MRTs basiert, was in den meisten modernen Studien als wesentlicher Surrogatparameter für die klinische Wirksamkeit herangezogen wird. Ein weiteres Problem ist die Wahl des Endpunktes, der häufig nicht ausreichend präzise definiert wurde, was insbesondere in Bezug auf die Definitionen von „Schub“ oder „Verschlechterung“ Bedeutung erlangt. Die Definition des Schubes und die Erhebung des neurologischen Status mit der EDSS wurden – aus heutiger Sicht – in vielen Studien nicht adäquat angewendet [46]. Ein standardisiertes Monitoring unerwünschter Ereignisse wird nur in wenigen Studien dezidiert erwähnt. Vor allem in den kleineren Studien wurden häufig nicht aussagefähige statistische Auswerteverfahren angewendet. In den meisten älteren Arbeiten finden sich keine Angaben zu einem möglichen „Conflict of Interest“.

Übersicht über die randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien über IVIG bei Multipler Sklerose

Autor / Quelle	Indikation	IVIG Dosierung	Dauer (mon)	N	Primäres Zielkriterium	Ergebnis	Bemerkung
Achiron 1994 [6]	RRMS	0.4g/kgKG über 5 Tage, dann 0.4g/kgKG alle 2 Monate	36	IVIG: 10 Kontrolle: 10	Schubrate EDSS	Schubrate und EDSS unter IVIG niedriger	Keine Placebogruppe unverblindet
Achiron 1998 [5]	RRMS	0.4g/kgKG über 5 Tage, dann 0.4g/kgKG alle 2 Monate	24	IVIG: 20 Placebo: 20	Schubrate Zeit bis erstem Schub Anteil Schubfreier Patienten	Alle drei primären Zielkriterien positiv für IVIG. EDSS nach 2 Jahren nicht unterschiedlich	Verblindung problematisch
Achiron 2004 [8]	CIS **	0.4g/kgKG über 5 Tage, dann 0.4g/kgKG jeden Monat	12	IVIG: 45 Placebo: 46	Erneutes Ereignis	Unter IVIG seltener erneutes Ereignis und weniger MRT-Läsionen	Grossteil der Population hat nach heutigen Kriterien bereits initial MS
Fazekas 1997 [25]	RRMS*	0.15-0.2g/kgKG jeden Monat	24	IVIG: 75 Placebo: 75	a) Veränderungen des EDSS b) Anteil der Patienten mit verbessertem, stabilen, oder verschlechtertem Grad der Behinderung	a) EDSS unter IVIG günstiger. b) Anteil der Patienten mit Verschlechterung/Verbesserung nicht unterschiedlich Zahl der Schübe unter IVIG niedriger	Verblindung problematisch
Fazekas 2008 [27]	RRMS*	0.20 oder 0.4g/kgKG alle 4 Wochen	11	IVIG 0.2g/kg: 44 IVIG 0.2g/kg: 42 Placebo: 41	Zahl der schubfreien Patienten nach 48 Wochen	In keiner Dosis Hinweise auf positive Wirkung auf primäre oder sekundäre Zielkriterien	
Haas [48]	RRMS und Schwangerschaft (post partum)	I: 150mg/kg BW an Tag 1, Placebo an Tag 2 und 3. II: 450mg/kg BW an Tag 1, 300 mg/kg BW an Tag 2, 150 mg/kg BW an Tag 3. I+II: 140mg/kgKG alle 4 Wochen	6 pp***	Niedrigdosierte: 76 Hochdosierte: 75	Anteil schubfreier Patienten	Kein Unterschied zwischen den IVIG-Dosierungen. Insgesamt geringere Schubrate als erwartet	Keine Placebogruppe, Vergleich zweier Dosierungen.
Hommes [55]	Sekundär-progressive MS	1g einmal im Monat	27	IVIG: 159 Placebo: 159	Zeitintervall bis zum Beginn einer Progression	Kein Einfluss von IVIG auf Zeit bis zur Progression. Kein Einfluss auf Schubrate oder andere Sekundärkriterien	Methodisch hochwertige Studie

Kalanie [61]	RRMS	Beta-Interferon 1a: 6MIU/ Woche i.m. vs. IVIG: 0.4g/kgKG einmal im Monat	12	Interferon: 34 IVIG: 38	Schubrate EDSS	Unter IVIG Abnahme der Schubrate EDSS: kein Unterschied	Keine Placebogruppe. Methodik unzureichend beschrieben.
Kocer [73]	RRMS	0.4g/kgKG über 5 Tage, dann 0.4g/kgKG jeden Monat	9	IVIG: 12 Placebo: 12	MRT-Läsionen EDSS	Läsionszahl unter IVIG abnehmend. EDSS unter IVIG günstiger	Sehr klein, Methodik unzureichend beschrieben
Lewanska [78]	RRMS	Hochdosis: 0.4g/kg BW/ mon Niedrigdosis: 0.2g/kg BW/mon Placebogruppe: NaCl	15	niedrig: 17 hoch: 15 Placebo: 17	Schubrate	Schubrate: Trends zugunsten IVIG EDSS: IVIG besser als Placebo, kein Unterschied zwischen den Dosierungen	Kleine Fallzahl
Noseworthy [88]	Weakness bei MS	0.4g/kgKG über 5 Tage, dann 0.4g/kgKG alle zwei Wochen	6	IVIG: 30 Placebo: 29	Veränderung der Muskelkraft nach 6 Monaten	Kein Unterschied zwischen Verum und Placebo Keine Unterschiede in sekundären Kriterien.	Studie nach Interimsanalyse wegen Wirkungslosigkeit abgebrochen
Sørensen [125]	Akuter Schub bei RRMS	IVIG: 1g/kgBW plus 1 g Prednisolon iv über 3 Tage vs. Prednisolon mono	2.1	IVIG: 36 Placebo: 40	Veränderung des z-Wert des jeweiligen Defizits	Kein Unterschied zwischen Verum und Placebo Keine Unterschiede in sekundären Kriterien.	Studie wegen Rekrutierungsproblemen abgebrochen
Sorensen [126]	RRMS	Cross-over Design 1.0g/kgBW an 2 Tagen alle 4 Wochen vs. Placebo	2x6	IVIG- Placebo: 13 Placebo- IVIG: 13	MRT-Läsionen	Zahl der Läsionen und Gd+-Läsionen unter IVIG niedriger Schubrate unter IVIG nur im Trend niedriger	Kleine Stichprobengrösse. Klinische Parameter negativ
Teksam [133]	RRMS	0.4g/kgKG über 5 Tage, dann 0.4g/kgKG jeden Monat	6	IVIG: 7 Kontrolle: 6	MRT-Läsionen	Läsionszahl unter IVIG geringer als unter Placebo.	Sehr klein. Klinische Relevanz unklar. Methodik unzureichend beschrieben. Kurzes follow-up.
Visser [136]	Akuter Schub bei RRMS	IVIG: 0.4g/kgBW an 5 Tagen plus 0.5g Prednisolon iv über 5 Tage vs. Prednisolon mono	3	IVIG: 10 Placebo: 9	Veränderung des EDSS	Alle Zielkriterien negativ	Zahlreiche methodische Probleme. Kurzes Follow-up. Kleine Fallzahl. Fraglicher Outcomeparameter.

*RRMS: Schubförmige MS

** CIS: Clinically isolated syndrome suggestive of MS

*** pp: *post partum*

9.3.2 IVIG beim akuten Schub

Zur Behandlung des akuten Schubs der MS besteht die aktuelle, evidenzbasierte Behandlung in hochdosiertem (500-1000mg/d) Methylprednisolon über drei bis fünf Tage [3, 102].

In zwei randomisierten Studien wurde die Wirksamkeit von IVIG als Add-on Therapie zu Methylprednisolon untersucht [125, 136]. Beide Studien waren klein (76 bzw. 19 Patienten). In der gut geplanten Studie von Sørensen [125] konnte aufgrund von Rekrutierungsproblemen die angestrebte Fallzahl nicht erreicht werden. In beiden Studien zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse zugunsten IVIG, in der Studie von Sørensen et al. [125] ein positiver Trend zugunsten von IVIG.

Auch in einer randomisierten Studie bei 38 Patienten mit isolierter Optikusneuritis, einer mit der MS verwandten Erkrankung, hatten IVIG im Vergleich zu Placebo keine Vorteile [107].

Zusammengefasst ergeben die bisherigen Studien keinen belegbaren Hinweis auf eine Wirksamkeit von IVIG beim akuten Schub der MS, sei es als Monotherapie oder als Add-on-Therapie.

Die verfügbaren Studien sind allerdings klein und haben nicht genügend Power, um einen Effekt sicher zu zeigen oder auszuschließen.

Aufgrund der aktuellen Datenlage können IVIG bei akutem Schub der MS nicht empfohlen werden.

9.3.3 IVIG bei klinisch isoliertem Syndrom (CIS)

CIS (clinical isolated syndrome) ist eine klinische Konstellation mit Verdacht auf Erstmanifestation einer MS. Eine randomisierte Studie [8] untersuchte an 91 Patienten die Wirkung von IVIG bei CIS. Die Wahrscheinlichkeit eines zweiten Schubes und des Übergangs in eine MS war unter IVIG geringer als unter Placebo. Positive Auswirkungen auf MRT Parameter waren ebenfalls sichtbar. Trotz einiger methodischer Probleme (s.u.) deutet diese Studie auf eine Wirksamkeit von IVIG bei CIS, d. h. in der Frühphase der MS hin. Allerdings lag gemäß den heutigen, revidierten Kriterien der MS nach McDonald bei einer großen Zahl der Patienten offenbar bereits am Anfang der Studie eine MS vor und damit eine Indikation für eine evidenzbasierte Therapie mit für CIS zugelassenen Interferonen oder Glatirameracetat [3]. Daher ist diese Studie aus heutiger Sicht als Behandlung mit IVIG bei früher MS einzustufen und 9.3.4 zuzuordnen.

9.3.4 IVIG bei schubförmig-remittierender MS

Die erste Arbeit zu IVIG bei MS stammt aus dem Jahr 1982 [109]. Seit dieser Zeit wurde die Wirksamkeit von IVIG auf Schubrate, neurologisches Defizit und MRT-Parameter wiederholt untersucht. Die Studien werden weiter unten ausführlich dargestellt.

Insgesamt sprechen die älteren Studien nahezu einheitlich für eine Wirksamkeit auf die damaligen Outcomekriterien: Schubrate, Anteil schubfreier Patienten, weniger einheitlich auch auf die Endpunkte: klinische Verschlechterung und diverse MRT-Parameter unter IVIG. In einzelnen Studien war die Effektgröße auf die Surrogatparameter ähnlich groß oder z. T. größer als in den Therapiestudien mit Interferonen bzw. Glatirameracetat: Die jährliche Schubrate wurde im Vergleich mit Placebo um bis zu 59% reduziert [25], und die aktiven Läsionen im MRT waren bis zu 60% niedriger [126]. Mehrere Studien in der zu bewertenden Anwendung haben methodische Probleme, die in den Studienextraktionsbögen einzeln besprochen werden (Teil 2), z. B. kleine Fallzahl, Single-Center Design, Probleme mit der Verblindung, oder ungenügende Definition der klinischen Outcomeparameter sowie der MRT-Parameter.

Grosse Phase III RCT's mit mehreren hundert Teilnehmern sind nicht verfügbar. Es gibt zumindest zwei methodisch bewertbare RCTs (Fazekas et al 1997, [25], Achiron et al 1998 [5]), die auch in dem Cochrane-Review enthalten sind, sowie eine Anzahl kleinerer randomisierter Studien [6, 73, 78, 133] und unkontrollierte Kohortenstudien [9, 49, 65], die durchgehend eine positive Wirkung von IVIG z. B. auf die Schubrate und den lesion load bei guter Verträglichkeit ergeben haben. Die einzige Metaanalyse, die bislang versucht wurde, ergab einen deutlich positiven Einfluss von IVIG auf die jährliche Schubrate, weniger deutlich auf die Zahl der schubfreien Patienten und EDSS, sowie einen Trend zur Abnahme des Anteils von sich verschlechternden MS-Patienten [124].

Alle Studien waren vergleichsweise kurz (maximal 2 Jahre), so dass mögliche Langzeiteffekte nicht beurteilt werden können (s. z. B. [22a, 133a]).

Im Jahr 2008 wurde die bereits seit zwei Jahren abgeschlossene PRIVIG-Studie veröffentlicht [27]. Diese methodisch hochwertige Studie war angelegt auf den Nachweis eines positiven Effekts von IVIG und untersuchte zwei Dosen IVIG (0.2g/kg und 0.4g/kg) in 4-wöchigem Abstand über 48 Wochen in Vergleich zu Placebo (Humanalbumin) mit dem

primären Zielkriterium „Anteil schubfreier Patienten“ bei insgesamt 127 Patienten mit schubförmiger MS.

Überraschenderweise fand sich für keine der beiden Dosen von IVIG ein Vorteil zugunsten der relevanten Outcomekriterien gegenüber Placebo. In der nachfolgenden Diskussion wurde problematisiert, dass die Placebogruppe so wenig Progredienz zeigte und sich auch deutlich von Placebogruppen anderer Vergleichsstudien (z. B. Interferonen, Glitameracetat) unterschied. Ob Humanalbumin ein vielleicht doch nicht wirkungsloses Placebo ist, ist erst neuerdings in der Diskussion (s. [55a]). Eine schlüssige Erklärung der Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der vorherigen Untersuchungen und der PRIVIG Studie gibt es bislang nicht. In der PRIVIG Studie waren die Patienten im Mittel geringer krank und hatten eine kürzere Krankheitsdauer. Die Behandlungsdauer und die Einschlusskriterien, z. B. stabile Vorlaufphase vor Einschluss, wie sie z. B. Ebers et al [22a] fordern, wurden noch nicht evaluiert. Die biometrischen Messinstrumente können möglicherweise nicht zwischen statistischem Rauschen und Trend unterscheiden. Die stetig sich bessernde Basistherapie (best medical treatment), z. B. konsequente Schubtherapie mit Methylprednisolon, hat insgesamt – also studienunabhängig - über die Jahre möglicherweise den Gesundheitszustand des teilnehmende Studien Klientel verändert.

Anmerkung:

Neuerdings deutet die NORMIMS-Studie [112a] darauf hin , dass eine regelmäßige Ko-Medikation mit Methyl-prednisolon (200 mg alle 4 Wochen an 5 aufeinander folgenden Tagen bzw. 500 mg alle 4 Wochen an 3 aufeinander folgenden Tagen) additiv zu einer Basistherapie mit Interferonen eine wesentliche Verbesserung erreichen kann. Die ME-COMBIN-Studie mit einem ähnlichen Design war diesbezüglich nicht aussagefähig[103a].

Mögliche Unterschiede zwischen den verschiedenen IVIG-Produkten [39, 120] wurden bisher in keiner Studie untersucht. Darüber hinaus muss darauf verwiesen werden, dass in der frühen IVIG Anwendungsperiode Produkte verwendet wurden, die heute nicht mehr bzw. inzwischen modifiziert hergestellt werden, z. T. auch in Deutschland nicht zugelassen sind (s. Tabelle 1).

Eine unbeantwortete Frage ist die optimale Dosierung von IVIG bei MS(s. auch Abschnitt 6). Zahlreiche Studien verwendeten daher eine Dosierung, wie sie zur Anwendung bei

anderen Erkrankungen [90] zugelassen ist (loading dose) mit 0.4g/kgKG an fünf Tagen, dann Booster-Dosen z. B. von 0.4g/kgKG alle 4 Wochen). Zwei kleine Dosisfindungsstudien brachten jedoch keinen Unterschied zu niedrigeren Dosierungen [48, 78]. In der Studie von Sørensen et al 1998 mit einer vergleichsweise hohen Dosierung (1g/kgBW) [126] war die Rate von UAWs bzw. AE's höher als in anderen Studien [126]. Somit sollte, falls eine Therapie mit IVIG durchgeführt wird, eher eine niedrigere Dosis verwendet werden. Empfehlungen über die oben gemachten Angaben hinaus sind jedoch nicht belegbar.

Eine aussagekräftige Head-to-Head Vergleichsstudie über die Wirksamkeit von IVIG mit etablierten Therapien ist nicht verfügbar, die einzige kleine Studie zu diesem Thema (Beta-Interferon 1 α vs. IVIG, [61], siehe Abschnitt 2) ist wegen methodischer Schwächen nur sehr eingeschränkt verwertbar.

Die bisherige Position in der Bewertung von IVIG bei schubförmiger MS, wie sie sich in zahlreichen, auch internationalen Leitlinien z. B. als Reservetherapie bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit zugelassener Behandlungsverfahren findet, ist durch die aktuelle PRIVIG Studie zu überdenken. Die bis zur PRIVIG-Studie veröffentlichten Studienergebnisse sprechen weit überwiegend für eine Wirksamkeit von IVIG auf Schubrate, Anteil schubfreier Patienten, und MRT-Parameter bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS; die Wirkung auf das Ausmaß der neurologischen Defizite ist weniger gut belegt. Im Gegensatz zu den älteren Studien und klinischen Erfahrungen konnte die PRIVIG-Studie jedoch keine positive Wirkung von IVIG auf die verschiedenen Messparameter aufzeigen.

Resümee

Die zu bewertende Studienlage ist heterogen: Zwei methodisch verwertbare Studien und mehrere unkontrollierte oder – aus heutiger Sicht – methodisch nicht hinreichend aussagefähige Studien sprechen für eine Wirksamkeit von IVIG bei schubförmiger MS, die neueste Studie (PRIVIG-Studie) zeigt jedoch keinen messbaren Einfluss im Hinblick auf die gewählten primären Endpunkte.

In der Behandlungswirklichkeit werden IVIG bei MS im Off-Label Use langjährig verwendet. In einer eigenen Erhebung bei 1573 Patienten mit MS gaben 7% der Befragten an,

entweder aktuell oder in der Vergangenheit wirksam mit IVIG behandelt worden zu sein [115].

Die Wirksamkeit von IVIG im Anwendungsgebiet MS ist schwach belegt und wird für möglich gehalten

- (i) bei Unverträglichkeit der zugelassenen first-line Therapie oder
- (ii) bei NON-Respondern auf die zugelassenen Therapieoptionen sowie
- (iii) bei Rezidiven nach Absetzen von dem eingesetzten IVIG [3a].

9.3.5 IVIG und MS während der Schwangerschaft und Stillzeit

Die zugelassenen immunmodulatorischen first-line Therapien bzw. Eskalations-Therapien der MS sind – bis auf die Gabe von Kortikoiden – während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Gerade in der Postpartal- und Stillperiode wird eine gut verträgliche, wirksame Therapiealternative bzw. Schubprävention dringend benötigt. Leider ist die Datenlage, wie bei allen anderen zugelassenen Substanzen, auch für IVIG in der Schwangerschaft und Stillperiode nicht optimal. Nahezu alle RCTs zur Anwendung von IVIG bei schubförmiger MS schlossen Schwangere und Stillende ausdrücklich aus (s. u.).

Aussagekräftige kontrollierte und randomisierte Studien zur Wirksamkeit von IVIG in Schwangerschaft und Stillzeit sind nicht verfügbar. Dies entspricht dem Sachstand in vielen Anwendungsgebieten aus ethischen und systematischen Gründen des Zulassungsverfahrens. Daher können die Therapiesicherheit und Wirksamkeit meist nur auf anderem Wege abgeklärt werden. Die einzige methodisch gut strukturierte kontrollierte Studie mit IVIG-Behandlung in der Schwangerschaft (GAMPP) verglich zwei Dosen von IVIG [48]. Eine Placebogruppe war nicht eingeschlossen. Die beiden Dosierungen unterschieden sich nicht in der Wirksamkeit. Im Vergleich zu historischen Kollektiven schwangerer Patientinnen mit MS [18, 86, 139] war die Schubrate sehr niedrig, und ein erwarteter Anstieg der Schubrate in der Postpartalphase blieb aus. Dies ist ein Argument für die präventive Wirksamkeit von IVIG auf die postpartale Schubrate, wie es aus Studien zur Hypothesenbildung ableitbar erscheint, allerdings kann diese Studie nicht die Kriterien eines Wirksamkeitsnachweises erfüllen.

Gerade bei MS sind Vergleiche mit historischen Kollektiven wegen stark veränderter diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten und daraus resultierender inhomogener Studienkollektive in den letzten Jahren immer problematischer geworden.

Eine kleine Studie von Achiron et al [7], die retrospektiv drei Gruppen verglich (keine Therapie, hoch und niedrig dosiert IVIG) legte einen positiven Effekt von IVIG in der Schwangerschaft nahe, hat aber zahlreiche methodische Mängel und ist daher nur eingeschränkt verwertbar (s. unten).

Einige unkontrollierte Fallserien mit IVIG bei MS und Schwangerschaft weisen ebenfalls auf positive Effekte von IVIG hin [10, 47, 91].

In keiner Studie allerdings fanden sich negative Auswirkungen auf die schwangere Patientin oder das Kind.

Die Sicherheit von IVIG bei Schwangerschaft wurde bisher nicht in kontrollierten, geeigneten Studien untersucht, weswegen sich auch ein entsprechender, einheitlicher Warnhinweis in den Produktinformationen der IVIG findet. Allerdings gibt es bisher keine Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen oder negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder die Stillperiode [3, 33, 34, 54, 74]. Tatsächlich werden IVIG sogar als Therapie zur Verhinderung bestimmter Schwangerschaftskomplikationen erprobt [15]. IVIG treten in die Muttermilch über, ohne dass negative Auswirkungen auf das Kind bekannt geworden sind [54].

Zusammengefasst deuten die bisherigen Daten und klinischen Erfahrungen darauf hin, dass IVIG in der Schwangerschaft sicher sind. Die bisherigen Studien sprechen für eine Wirksamkeit, erreichen allerdings nicht eine bestmögliche Evidenz.

In den aktuellen (2008) Therapieempfehlungen zur Behandlung der MS stellt die MSTCG (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group) zum Thema Schwangerschaft fest: „[...] There is now limited evidence from open trials that IVIG may be a safe treatment alternative in pregnancy but the evidence for any efficacy of this particular indication is still not

tested by appropriate clinical trials. During pregnancy, any treatment other than glucocorticosteroids remains an off-label option even for marketed compounds.” [103].

Ungeachtet der geschilderten Datenlage, werden in der Praxis IVIG in Schwangerschaft und insbesondere in der Stillperiode als individueller Heilversuch zur Schubprävention bereits eingesetzt [19].

9.3.5.1 Behandlungsalternativen in Schwangerschaft und Stillzeit

Angaben zum Wirkstoff und den zu besprechenden Fertigarzneimitteln

Die im Geltungsbereich des AMG zugelassenen **IVIG** weisen in den Fachinformationen den nachfolgenden Text aus:

„4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Daher ist bei der Verabreichung des Arzneimittels an schwangere und stillende Frauen Vorsicht geboten.

Die klinischen Erfahrungen mit Immunglobulinen weisen darauf hin, dass keine schädigende Wirkung auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Feten oder das Neugeborene zu erwarten sind.

Immunglobuline treten in die Muttermilch über und können zur Übertragung protektiver Antikörper auf das Neugeborene beitragen.“

Angaben für die zugelassenen Wirkstoffe für die beurteilte Indikation (Multiple Sklerose)

Zugelassen sind folgende Wirkstoffe:

(Hier sind die Texte der jeweils gültigen Fachinformationen zu Schwangerschaft und Stillzeit aufgeführt)

(i) Prednisolon (Fachinformation für Prednisolon Jenapharm, November 2008)

„Während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, soll eine Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Feten nicht auszuschließen. Prednisolon führte im Tierexperiment zur Ausbildung von Gaumenspalten (siehe 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glucocorticoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert.

Werden Glucocorticoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

Glucocorticoide gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über (bis zu 0,23% der Einzeldosis). Bei Dosen bis zu 10 mg/Tag liegt die über die Muttermilch aufgenommene Menge unter der Nachweisgrenze. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem sollte die Indikation in der Stillzeit streng gestellt werden.

Da das Milch/Plasma-Konzentrationsverhältnis bei höheren Dosen ansteigt (25% der Serumkonzentration in der Milch bei 80 mg Prednisolon/Tag), empfiehlt sich in diesen Fällen das Abstillen.“

(ii) Prednison (Fachinformation für Prednison-ratiopharm, Juli 2008)

„Während der Schwangerschaft soll eine Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Feten nicht auszuschließen. Prednison führte im Tierexperiment zur Ausbildung von Gaumenspalten (siehe Abschnitt 5.3). Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glucocorticoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert.

Werden Glucocorticoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

Glucocorticoide gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über (bis zu 0,23% der Einzeldosis). Bei Dosen bis zu 10 mg/Tag liegt die über die Muttermilch aufgenommene Menge unter der Nachweisgrenze. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem sollte die Indikation in der Stillzeit streng gestellt werden. Da das Milch/Plasma-Konzentrationsverhältnis bei höheren Dosen ansteigt (25% der Serumkonzentration in der Milch bei 80 mg Prednison/Tag), empfiehlt sich in diesen Fällen das Abstillen.“

(iii) Interferon β 1a (Fachinformation für Rebif® 22 μ g, Serono Europe Ltd., Stand der Information Januar 2009)

„*Schwangerschaft*

Es liegen bisher nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Interferon β 1a während der Schwangerschaft vor.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko von Spontanaborten bestehen könnte. Daher ist ein Therapiebeginn während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung effektive Verhütungsmaßnahmen anwenden. Patientinnen, die während der Behandlung mit Interferon β 1a schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, müssen über das potenzielle Risiko informiert werden und das Absetzen der Therapie sollte in Erwägung gezogen werden. Bei Patientinnen mit einer hohen Schubrate vor Behandlungsbeginn, muss das Risiko eines schweren Rezidivs nach Absetzen der Behandlung gegen das möglicherweise erhöhte Risiko eines Spontanaborts abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Interferon β 1a in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Da jedoch die Möglichkeit besteht, dass bei gestillten Kindern schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können, ist entweder abzustillen oder die Behandlung mit Interferon β 1a auszusetzen.“

(iv) Interferon β 1b (Fachinformation für Betaferon 250 μ g/ml , Bayer Schering Pharma, Stand der Information , Oktober 2008)

„Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten über die Anwendung von Betaferon während der Schwangerschaft vor. Die zur Verfügung stehenden Daten deuten auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Spontanaborte hin. Der Beginn einer Behandlung mit Betaferon während der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Therapie mit Betaferon geeignete Kontrazeptionsmaßnahmen treffen. Tritt während der Behandlung mit Betaferon eine Schwangerschaft ein oder ist eine Schwangerschaft geplant, sollte die Patientin über die möglichen Risiken informiert und ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Bei Patientinnen mit einer hohen Schubrate vor Therapiebeginn sollte das Risiko eines schweren Schubes, nach Abbruch der Therapie mit Betaferon im Falle einer Schwangerschaft gegen das Risiko eines Spontanabortes abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Interferon beta-1b in die Muttermilch übertritt. Da bei Säuglingen während der Stillzeit schwere Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden können, soll entweder das Stillen oder die Behandlung mit Betaferon abgebrochen werden.“

(v) Glatirameracetat (Fachinformation für Copaxone® 20mg/ml, Teva Phartma GmbH, Stand der Information, März 2009)

„Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Glatirameracetat bei Schwangeren vor. Tierversuche sind unzureichend bezüglich der Auswirkungen auf Schwangerschaft, Embryonal-/Fetalentwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Über ein potenzielles Risiko für den Menschen ist nichts bekannt. Copaxone darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während der Anwendung dieses Arzneimittels sollten kontrazeptive Maßnahmen in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Daten zum Übergang von Glatirameracetat, seiner Metabolite oder deren Antikörper in die Muttermilch liegen nicht vor. Bei der Gabe von Copaxone an eine stillende Mutter ist Vorsicht geboten. Sowohl für die Mutter als auch für das Kind ist das jeweilige Risiko gegen den Nutzen der Behandlung abzuwägen.“

(vi) Azathioprin (Fachinformation für Imurek®, GlaxoSmithKline GmbH & Co KG, Stand der Information Dezember 2008)

„Schwangerschaft

Im Tierversuch sind Missbildungen durch Azathioprin aufgetreten, beim Menschen gibt es aber widersprüchliche Befunde über ein teratogenes Potenzial von Azathioprin. Azathioprin darf in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter sollten während der Anwendung von Azathioprin empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Männer sollten während und bis 6 Monate nach Ende der Behandlung keine Kinder zeugen. Dies gilt auch

für Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert.

Fallberichte deuten darauf hin, dass Intrauterinpressare (Spirale, Kupfer-T) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten.

Azathioprin und seine Metaboliten erscheinen in geringen Konzentrationen im fötalen Blutkreislauf und im Fruchtwasser nach mütterlicher Behandlung mit Azathioprin. Bei einer Reihe von Neugeborenen, deren Mütter Azathioprin während der Schwangerschaft einnahmen, wurde eine Veränderung des Blutbildes (Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie) festgestellt. Während der Schwangerschaft ist eine besonders sorgfältige hämatologische Überwachung anzuraten.

Bei einer Kombination von Azathioprin mit Prednison wurde bei intrauterin exponierten Neugeborenen eine vorübergehende Beeinträchtigung der Immunreaktion festgestellt. Es existieren Berichte über Frühgeburten und verringerte Geburtsgewichte nach mütterlicher Azathioprin-Exposition, insbesondere in Kombination mit Glukokortikosteroiden. Ferner liegen Berichte über spontane Aborte sowohl nach mütterlicher wie nach väterlicher Exposition vor. Chromosomale Veränderungen, die im Laufe der Zeit verschwanden, wurden in Lymphozyten von Kindern gefunden, deren Eltern mit Azathioprin behandelt wurden. Mit Ausnahme von extrem seltenen Fällen wurden keine sichtbaren physischen Anzeichen für eine Abnormalität bei den Nachkommen von mit Azathioprin behandelten Patienten beobachtet.

Stillzeit

Der aktive Metabolit von Azathioprin, Mercaptopurin, wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Deshalb ist eine Therapie mit Azathioprin während der Stillzeit kontraindiziert. Falls eine Behandlung mit Azathioprin unumgänglich ist, muss abgestillt werden.“

(vii) Ralenova® (INN Mitoxantron)

(Fachinformation für Ralenova® 2 mg/ml, Meda Pharma GmbH & Co KG, Stand der Information Januar 2008)

„Vor jeder Anwendung von Ralenova sollte das Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen.

Im Tierversuch zeigten sich keine Hinweise auf ein teratogenes (fruchtschädigendes) Potential von Mitoxantron. Mitoxantron kann jedoch erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen.

Mitoxantron darf daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, da im Rahmen einer MS-Therapie in der Regel keine vitale Indikation vorliegt (siehe Abschnitt 4.3). Während der Behandlung mit Mitoxantron ist eine sichere Kontrazeption durchzuführen. Tritt dennoch während der Behandlung eine Schwangerschaft ein oder sollte eine vitale Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin vorliegen, muss eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von fruchtschädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Ralenova wird mit der Muttermilch ausgeschieden und 28 Tage nach seiner letzten Anwendung wurden signifikante Konzentrationen (18 ng/ml) berichtet. Daher ist die Behandlung mit Mitoxantron während der Stillzeit und auch danach kontraindiziert. Vor einer Behandlung mit Mitoxantron muss abgestellt werden.“

(viii) Natalizumab (Tysabri® 300mg, Elan Pharma International Ltd., Stand der Information Januar 2009)

„Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Natalizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Natalizumab darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn eine Frau unter der Anwendung von Natalizumab schwanger wird, sollte die Beendigung der Therapie mit Natalizumab in Erwägung gezogen werden.

Es ist nicht bekannt, ob Natalizumab auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Dieses wurde jedoch in tierexperimentellen Untersuchungen beobachtet. Mit Natalizumab behandelte Patientinnen sollten daher nicht stillen.“

Wie aus den Zulassungsdaten ersichtlich, ist eine sichere und wirksame Behandlung von MS-Patientinnen während der Schwangerschaft und Stillperiode ein ungelöstes Problem. Sämtliche etablierten und zugelassenen immunmodulatorischen Medikamente sind, abgesehen von Kortikoiden, zur Schubbehandlung während Schwangerschaft und Stillzeit nicht zugelassen und abgesehen von dringender Indikation, nicht indiziert [54, 137]. Sicherheitsstu-

dien sind – ebenso wie bei den Immunglobulinen – nicht verfügbar. Allerdings haben neuere, große Beobachtungsstudien ergeben, dass Glatirameracetat vermutlich keine teratogene Wirkung und auch keine anderen negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft und die Stillperiode ausübt [33, 54]. Unter Beta-Interferon deuten Tierversuche und Daten aus Beobachtungsstudien nicht auf Teratogenität hin [54, 112, 142]. Eine klinische Beobachtungsstudie ergab kein erhöhtes Risiko für Spontanabort, jedoch ein geringeres Geburtsgewicht bei Kindern unter Interferontherapie der Mutter [13, 142a]. Eine andere klinische Studie fand eine nicht-signifikant erhöhte Abortrate unter Glatirameracetat, jedoch keine signifikanten negativen Auswirkungen der Interferontherapie auf Mutter und Kind [112].

Für Schwangerschaft unter Natalizumab gibt es noch keine Daten. Die Cytostatika Azathioprin und Mitoxantron sind wegen des Risikos der Teratogenität nicht einsetzbar (was auch für betroffene Männer mit Kinderwunsch gilt) [97].

Obwohl weiterhin die Empfehlung gilt, die immunmodulatorische etablierte Medikation bei Schwangerschaft und in der Stillperiode abzusetzen [54, 137], kann bei sorgfältiger Abwägung der Nutzen/Risiko Relation die Immuntherapie im Einzelfall nach sorgfältiger Diskussion mit der Patientin auch während der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Diese Information findet sich inzwischen auch auf der aktuellen Produktinformation von INF-beta was von der europäischen Arzneimittelbehörde nach Vorlage von Post-Marketingdaten genehmigt wurde [113].

De Seze et al. [22] behandelten eine Kohorte von Frauen in der Postpartalphase mit 1g Methylprednisolon / Monat iv über 6 Monate und schlossen aus dem Vergleich mit einer historischen, unbehandelten Gruppe auf eine prophylaktische Wirksamkeit der Cortisontherapie. Darüber hinaus gibt es keine aussagekräftigen kontrollierten Studien zu diesem Therapiekonzept.

IVIG sind eine wahrscheinlich sichere Behandlungsoption während der Schwangerschaft und Stillperiode, deren klinischer Nutzen wegen unzureichender Daten aus aussagekräftigen Studien jedoch unsicher ist. Kontrollierte Studien sind dringend erforderlich. Die GAMPP Studie [48] hat demonstriert, dass es prinzipiell möglich ist, auch für diese Indikation eine ausreichend große Kohorte von Patientinnen zur Teilnahme an einer klinischen Studie zu motivieren.

9.3.6 IVIG und (primär bzw. sekundär) progrediente MS

In einer größeren, methodisch hochwertigen Studie (ESIMS) bei 318 Patienten mit sekundär progredienter MS fanden Hommes et al. [55] keine Hinweise auf eine Wirksamkeit von IVIG auf das primäre Zielkriterium EDSS und die meisten sekundären Outcomeparameter. Allerdings war die Abnahme des Hirnvolumens unter IVIG geringer als unter Placebo. Die Verträglichkeit von IVIG war gut.

9.3.7 IVIG und neuronale Regeneration / Hirnatrophie

Aufgrund theoretischer Überlegungen und Ergebnissen von Tierversuchen wurde vermutet, dass IVIG bei der Remyelinisierung und Regeneration von Hirngewebe wirksam sein könnten und daher auch eine klinische Befundverbesserung erreichen könnten.

Es gibt zwar Daten aus klinischen Studien (ESIMS und PRIVIG), die eine geringere Abnahme des Hirnvolumens unter IVIG nahelegten [27, 29, 79], allerdings ohne dass sich daraus in diesen Studien Vorteile für klinische Parameter ergaben bzw. die Bedeutung dieses Befundes hinreichend gewichtet werden kann.

Noseworthy et al [88] unternahmen eine randomisierte, methodisch gut strukturierte Multicenterstudie bei Patienten mit persistierender Muskelschwäche infolge MS. Nach einer Interimsanalyse von 67 Patienten wurde die Studie abgebrochen, da keine Wirkung sichtbar war. Aus diesen Daten geht weder ein Nutzen noch die Unwirksamkeit sicher hervor.

9.3.8 IVIG bei Kindern mit MS

Es liegen keine Daten aus aussagekräftigen Studien zur Anwendung von IVIG bei Kindern- und Jugendlichen vor. Lediglich Fallberichte lassen sich finden [127a].

9.3.9 IVIG in einer Kombinationstherapie

Die Idee einer Kombinationstherapie von IVIG mit einem etablierten Immunsuppressivum ist aus theoretischen Überlegungen sinnvoll. Gute klinische Studien zu diesem Ansatz liegen nicht vor. Eine unkontrollierte Studie untersuchte die Kombination von IVIG mit Azathioprin [62]; die Ergebnisse können jedoch allenfalls als Ermunterung gesehen werden, dieses Therapiekonzept in größeren Studien zu untersuchen. Aufgrund der zumindest in Teilen unbekanntem Wirkungsweise der verschiedenen Immunsuppressiva sind theoretisch auch negative Effekte denkbar, so dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Indikation für eine Kombinationstherapie besteht.

10. Studienextraktionsbögen

(Siehe Anlagen [Literaturverzeichnis: 26, 30, 31, 63, 114, 123, 127, 129])

11. Bewertung der Expertengruppe Off-Label Fachbereich Neurologie/Psychiatrie

Die hier formulierten Empfehlungen decken sich in großen Teilen mit den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften und der meisten Autoren von Übersichtsarbeiten zu dem Thema (siehe Abschnitt 3). Dabei muss beachtet werden, dass die PRIVIG-Studie erst im Juli 2008 veröffentlicht wurde und somit in diesen Publikationen und Empfehlungen noch nicht berücksichtigt werden konnte [s.a. 3a, 118a].

- (1) Bei der schubförmig-remittierenden MS sind als first-line Medikamente Interferone und Glatirameracetat, in Fällen mit einer hohen Schubfrequenz sowie besonders rasch progredientem Verlauf auch Natalizumab indiziert, wenn die Indikation in einem MS-Zentrum bestätigt wird. Als second-line Medikament ist Azathioprin verfügbar. First-line Medikamente zur Eskalationstherapie sind Mitoxantron und Natalizumab.
- (2) Aufgrund der recherchierten Datenlage kann IVIG als first-line Medikament zur Behandlung der schubförmigen MS beim Erwachsenen nicht empfohlen werden.

- (3) IVIG kommt grundsätzlich ein Stellenwert als Reserve-Medikament bei der schubförmigen MS zu, wenn alle anderen zugelassenen Medikamente (first-line Basistherapie: Interferon/Glatirameracetat sowie Eskalationstherapie: Natalizumab/Mitoxantron) sowie Azathioprin kontraindiziert bzw. unwirksam sind bzw. nicht vertragen werden (NON-Responder). Dies ist im klinischen Alltag eine seltene Situation. Für die Dosierung von IVIG wird auf die Überlegungen unter 9.3.4 sowie unter 6 verwiesen. Die Wirkung von IVIG ist aufgrund inhomogener Datenlage widersprüchlich. Die Ursachen für die widersprüchlichen Ergebnisse insbesondere der beiden älteren randomisierten Studien (Fazekas et al 1997, [25], Achiron et al 1998 [5]) einerseits im Vergleich zur PRIVIG-Studie[72] andererseits sind nicht erkennbar, die wissenschaftliche Diskussion hält an[s. 69a].
- (4) IVIG haben ein günstiges Nebenwirkungsprofil, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind sehr selten. Leichte unerwünschte Nebenwirkungen sind dagegen häufig, vor allem in Assoziation mit der Infusion.
- (5) In Schwangerschaft und Stillzeit ist die Wirksamkeit von IVIG wegen fehlender aussagekräftiger klinischer Studien nicht mit einem hinreichenden Evidenzniveau gesichert. Hier ist im zu begründenden Einzelfall (z. B. starke Krankheitsaktivität) unter Abwägung der Behandlungsalternativen eine Therapie mit IVIG als individueller Heilversuch denkbar. Eine abgesicherte Dosierungsempfehlung kann derzeit nicht gegeben werden. Eine Therapie mit IVIG in der Schwangerschaft oder in der Postpartalphase kann anhand der verfügbaren Daten nicht allgemein empfohlen werden.
- (6) Es wird empfohlen, dass vor der Verordnung von IVIG bei MS eine Konsultation in einem spezialisierten MS-Zentrum, wie es auch für Natalizumab empfohlen wird [103, 149], erfolgen muss, um die Möglichkeit einer Therapie mit einem wirksamen, zugelassenen Medikament abzuwägen.
- (7) Eine Erfassung aller Patienten mit MS, die IVIG erhalten, in einem zentralen Register zur Erfassung der Wirkung und UAW bzw. PEM (prescription event monitoring) ist zu fordern.
- (8) Für die primär oder sekundär chronisch progrediente MS kann IVIG derzeit nicht empfohlen werden.

(9) Weitere methodisch angemessene Studien sind erforderlich, insbesondere für die vielversprechende, aber bisher unzureichend gesicherte Indikation Schwangerschaft und Stillzeit, da hier ein besonderer Mangel an Therapiealternativen besteht.

(10) Über die Wirksamkeit von IVIG im Kinder- und Jugendalter ist bislang keine Aussage möglich.

12 Fazit

Die Expertengruppe hat aufgrund der Bewertung der aktuellen Evidenzlage einstimmig entschieden, weder eine positive noch eine negative Empfehlung von IVIG (intravenöses Immunglobulin G) zur Off-Label-Behandlung bei MS abzugeben.

Die Gründe liegen in den Diskrepanzen der Ergebnisse der unterschiedlichen Studien, die publiziert wurden. Diese Diskrepanzen sind angesichts der variablen Studiendesigns, unterschiedlicher Populationen, unterschiedlicher Laufzeiten, heterogener Endpunkte und Surrogatparameter, fehlender Patientenstratifizierung etc. nicht unerwartet. Insbesondere finden sich unter den verfügbaren methodisch guten, kontrollierten und randomisierten Studien zur Wirksamkeitsbeurteilung sowohl solche mit positivem als auch mit negativem Ergebnis.

13 Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den gemeinsamen Bundesausschuss)

13.1 Off-Label-Indikation / Anwendungsgebiet

entfällt

13.2 Angabe des Behandlungsziels

entfällt

13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?

Prednisolon

Prednison

Methylprednisolon

Interferon β 1a

Interferon β 1b

Glatirameracetat

Azathioprin

Einzelne Mitoxantron-haltige Arzneimittel (wie z. B. Ralenova®)

Natalizumab (bei bestimmten Patientengruppen, s. FI)

13.4 Nennung der speziellen Patientengruppe

entfällt

13.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen

entfällt

13.6 Dosierung (z. B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt)

entfällt

13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen

entfällt

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

entfällt

13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind

entfällt

13.10 Weitere Besonderheiten

entfällt

14 Bemerkungen und offene Fragen für die Expertengruppe Off-Label

14.1 Anmerkungen zum wissenschaftlichen Erkenntnismaterial bei der Behandlung vom MS-Patienten mit IVIG (Immunglobulin G)

- (1) Die Dosierung von IVIG ist für den Einsatz in der Langzeittherapie, auch in den zugelassenen Anwendungsgebieten, nicht generell durch Dosisfindungsstudien abgesichert, dies gilt auch für die Anwendung bei MS. In den bisherigen Studien wurden unterschiedliche Dosierungen (0.2g/kg bis 2.0 g/kg in monatlichen Dosen) verwendet. Eine Dosisempfehlung ist daher auf der Basis hinreichender

wissenschaftlicher Evidenz nicht möglich. Die Arbeiten, die unterschiedliche Dosierungen verglichen, hatten zu geringe statistische Power [78] bzw. untersuchten nur einen kurzen Zeitraum [48] oder zeigten keinen Effekt gegenüber Placebo [27].

- (2) Ein besonderes Problem ist die Fortführung bzw. Indikation einer Therapie bei MS in der Schwangerschaft und während der Stillperiode, da hier die etablierten, zugelassenen Medikamente kontraindiziert bzw. problematisch sind. Die vorliegenden Erkenntnisse liefern Argumente für eine Wirksamkeit von IVIG in dieser Indikation; der Evidenzgrad dieser Arbeiten ist jedoch niedrig. Dennoch werden IVIG deswegen und insbesondere wegen guter Verträglichkeit und raschem Wirkungseintritt in der klinischen Praxis bereits jetzt trotz fehlender Zulassung häufig eingesetzt. Hier sind verbesserte Studien-Daten aus aussagekräftigen Studien notwendig.
- (3) Der Einsatz von IVIG bei Kindern und Jugendlichen ist nicht systematisch untersucht.
- (4) Ein zentrales Register von allen MS Patienten, die mit IVIG behandelt werden, inkl. Schwangerschaft und Stillzeit, ist zu empfehlen.
- (5) IVIG als Reserve-Therapie sollte nur gebunden an einen Zweitmeinungsprozess, z. B. durch ein anerkanntes MS-Zentrum, verordnet werden, ähnlich wie bei der Indikationsstellung für Natalizumab.
- (6) Studien im Head-to-head-Design oder Sequenztherapien bei MS könnten sinnvoll sein [80, 102b].
- (7) NON-responder auf die zugelassenen Therapieformen sind nicht selten. Eine systematische Analyse der dann jeweils zweckmäßigen und notwendigen Therapieentscheidungen durch geeignete Studien ist nicht gegeben. Bessere Stratifizierungskonzepte (z. B. über Zytokindiagnostik [101a], s.a.[80,133a,,144a,12d,102a,97a] u. a.) scheinen vielversprechend.
- (8) Die Bedeutung von relevanten Komorbiditäten bei der Therapieplanung bedarf einer gesonderten Einbeziehung in die Versorgungsforschung.

15 Literaturverzeichnis

1. Double-masked trial of Azathioprine in Multiple Sclerosis. British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. *Lancet* 1988;322:179-183.
2. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001); Centre for Evidence-Based Medicine, University Department of Psychiatry, Warneford Hospital, Headington, Oxford, OX3 7JX, England, www.cebm.net, accessed 12.02.2008. In, 2001.
3. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. . In: Diener HC, ed. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart: Thieme, 2005.
- 3a. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener HC (ed) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart, Thieme, 2008.
4. Achiron A, Cohen IR, Lider O, Melamed E. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. *Isr J Med Sci* 1995;31:7-9.
5. Achiron A, Gabbay U, Gilad R, Hassin-Baer S, Barak Y, Gornish M et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998;50:398-402.
6. Achiron A, Gilad R, Margalit R, Gabbay U, Sarova-Pinhas I, Cohen IR et al. Intravenous gammaglobulin treatment in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: delineation of usage and mode of action. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57 Suppl:57-61.
7. Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1133-1137.
8. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, Raz H, Faibel M, Stern Y et al. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:1515-1520.
9. Achiron A, Pras E, Gilad R, Ziv I, Mandel M, Gordon CR et al. Open controlled therapeutic trial of intravenous immune globulin in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992;49:1233-1236.

10. Achiron A, Rotstein Z, Noy S, Mashiach S, Dulitzky M, Achiron R. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 1996;243:25-28.
11. Ballow M. Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events. *Immunol Res* 2007;38:122-132.
12. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007;6:887-902.
- 12a Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, Pohl D, Freedman M, Schelensky L, Antonijevic I: Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66(4):472-476
- 12b Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC: Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol* 2009;5(5):256-266
- 12b.1 Barkhof F, Filippi M: MRI – the perfect surrogate marker for multiple sclerosis? *Nat Rev Neurol* 2009;5(4):182-183
- 12c Bielekova B, Becker BL. Monoclonal antibodies in MS: mechanisms of action. *Neurology*. 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S31-40. Review.
- 12c.1 Bielekova B, Howard T, Packer AN, Richert N, Blevins G, Ohavon J, Waldmann TA, McFarland HF, Martin R: Effect of anti-CD25 antibody daclizumab in the inhibition of inflammation and stabilization of disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66(4):483-489
- 12d Bitsch A, Brück W: Differentiation of multiple sclerosis subtypes: implications for treatment. *CNS Drugs* 2002;16(6):405-418
- 12e Bosca I, Pascual AM, Casanova B, Coret F, Sanz MA: Four new cases of therapy-related acute promyelocytic leukemia after mitoxantrone. *Neurology* 2008;71(6):457-458
13. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology* 2005;65:807-811.

- 13a Brassat D, Recher C, Waubant E, LePage E, Rigal-Huguet F, Laurent G, Erdan G, Clanat M: Therapy-related acute myeloblastic leukemia after mitoxantrone treatment in a patient with MS. *Neurology* 2002;59(6):954-955
- 13b Brück W: Clinical implications of neuropathological findings in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005;252 Suppl 3:iii10-iii14
14. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003982.
- 14a Capobianco M, Malucchi S, Uisciani S, Fava C, Cambrin GR, Avonto L, Saglio G, Betrolotto A: Acute myeloid leukemia induced by mitoxantrone treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2008;29(3):185-187
- 14b Cartwright MS, Feffery DR, Lewis ZT, Koty PP, Stewart WT, Molnár I: Mitoxantrone for multiple sclerosis causing acute lymphoblastic leukemia. *Neurology* 2007;68(19):1630-1631
15. Clark DA, Coulam CB, Stricker RB. Is intravenous immunoglobulins (IVIg) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF). *J Assist Reprod Genet* 2006;23:1-13.
16. Clerico M, Rivoiro C, Contessa G, Viglietti D, Durelli L. The therapy of multiple sclerosis with immune-modulating or immunosuppressive drug A critical evaluation based upon evidence based parameters and published systematic reviews. *Clin Neurol Neurosurg* 2007.
- 16a Cohen J.A., Barkhof F., Comi G., Hartung H.-P., Khatri B., Montalban X., Pelletier J., Capra R., Gallo P., Izquierdo G., Tiel-Wilck K., de Vera A., Jin J., Stites T., Wu S., Aradhye S., Kappos L., for the TRANSFORMS Study Group; [193] Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis, *NEJM* 2010, Feb 4 No.5; 362:402-415
17. Compston A, Confavreux C, Lassman H. *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 4 ed. Oxford: Churchill Livingstone, 2005.
18. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med* 1998;339:285-291.

19. Coyle PK, Christie S, Fodor P, Fuchs K, Giesser B, Gutierrez A et al. Multiple sclerosis gender issues: clinical practices of women neurologists. *Mult Scler* 2004;10:582-588.
20. Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72:977-989.
21. de Bittencourt PR, Gomes-da-Silva MM. Multiple sclerosis: long-term remission after a high dose of cyclophosphamide. *Acta Neurol Scand* 2005;111:195-198.
22. de Seze J, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:596-597.
- 22a Ebers GC, Heigenhauser L, Daumer M, Lederer C and Noseworthy JH: Disability an an outcome in MS clinical trials. *Neurology* 2008;71:624-631
23. Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, Graves MC, Tourtellotte WW, Syndulko K et al. A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:1018-1026.
24. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:1723-1728.
25. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997;349:589-593.
26. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Treatment effects of monthly intravenous immunoglobulin on patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: further analyses of the Austrian Immunoglobulin in MS study. *Mult Scler* 1997;3:137-141 (Anhang Studienextraktionsbögen).
27. Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008;71:265-271.
28. Fazekas F, Soelberg-Sorensen P, Comi G, Filippi M. MRI to monitor treatment efficacy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007;17 Suppl 1:50S-55S.

29. Fazekas F, Sorensen PS, Filippi M, Ropele S, Lin X, Koelmel HW et al. MRI results from the European Study on Intravenous Immunoglobulin in Secondary Progressive Multiple Sclerosis (ESIMS). *Mult Scler* 2005;11:433-440.
30. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Hommes OR. Intravenous immunoglobulin in MS: promise or failure? *J Neurol Sci* 2007;259:61-66 (Anhang Studienextraktionsbögen).
31. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, Tinmouth A, Wilson K, Cameron DW et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion* 2005;45:1640-1657 (Anhang Studienextraktionsbögen).
32. Fernandez O, Fernandez V, De Ramon E. Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;223:29-34.
33. Ferrero S, Esposito F, Pretta S, Ragni N. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. *Expert Rev Neurother* 2006;6:1823-1831.
34. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:3-9.
35. Filippi M, Rocca MA. Conventional MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007;17 Suppl 1:3S-9S.
36. Filippi M, Rocca MA, Pagani E, Iannucci G, Sormani MP, Fazekas F et al. European study on intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis: results of magnetization transfer magnetic resonance imaging analysis. *Arch Neurol* 2004;61:1409-1412.
- 36a. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkief KA, Benton CE, Lanvorn R, Thompson AJ, Miller DH: Disability and T2 MRI lesions: A 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131(Pt3):808-817
37. Flachenecker P, Zettl UK, Gotze U, Haas J, Schimrigk S, Elias W et al. [MS registry in Germany--design and first results of the pilot phase]. *Nervenarzt* 2005;76:967-975.
- 37a. Flachenecker P, Stuke K. National MS registries. *J Neurol*. 2008 Dec;255 Suppl 6:102-8. Review.
38. Frohman EM, Brannon K, Racke MK, Hawker K. Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:80-83.
39. Gelfand EW. Differences between IGIV products: impact on clinical outcome. *Int Immunopharmacol* 2006;6:592-599.

40. Ghezzi A, Di Falco M, Locatelli G. Clinical controlled randomized trial of azathioprine in multiple sclerosis. In: Consette RE, Delmotte P, eds. Recent advances of multiple sclerosis therapy: Elsevier, 1989.
- 40a Giovannoni G., Comi G., Cook S., Rammohan K., Rieckmann P., Soelberg Sørensen P., Vermersch P., Chang P., Hamlett A., Musch B., Greenberg S.J., for the CLARITY Study Group, A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis NEJM 2010 Feb 4, No.5; 362:416-426
41. Gladstone DE, Zamkoff KW, Krupp L, Peyster R, Sibony P, Christodoulou C et al. High-dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis. Arch Neurol 2006;63:1388-1393.
42. Gold R, Jawad A, Miller DH, Henderson DC, Fassas A, Fierz W et al. Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. J Neuroimmunol 2007;187:156-158.
43. Gold R, Rieckmann P. Recent advances in the pathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. Nervenarzt 2007;78 Suppl 1:15-24; quiz 25.
44. Gold R, Stangel M, Dalakas MC. Drug Insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology--therapeutic considerations and practical issues. Nat Clin Pract Neurol 2007;3:36-44.
- 44a Goldschmidt T., Antel J., König F.B., Brück W., Kuhlmann T., Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity. Neurology 2009;72:1914-1921
45. Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 1991;41:20-25.
46. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. The Cochrane Library, 2008;Volume1 2008.
- 46a. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD002936.
47. Haas J. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. Mult Scler 2000;6 Suppl 2:S18-20; discussion S33.
48. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2007;13:900-908.

49. Haas J, Maas-Enriquez M, Hartung HP. Intravenous immunoglobulins in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis--results of a retrospective multicenter observational study over five years. *Mult Scler* 2005;11:562-567.
- 49a Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460-71.
50. Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:148-152.
51. Hein T, Hopfenmuller W. Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany. *Nervenarzt* 2000;71:288-294.
52. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 2006;56:78-105.
53. Hobart J, Freeman J, Thompson A. Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain* 2000;123 (Pt 5):1027-1040.
54. Hoffmann LA, Kumpfel T, Heer I, Hohlfeld R. Pregnancy and immunomodulatory therapy in multiple sclerosis patients. *Nervenarzt* 2006;77:663-664, 666-668, 670.
- 54a Hohlfeld R, Meinl E, Dornmaier K: B- and T-cell responses in multiple sclerosis: novel approaches offer new insights. *J Neurol Sci* 2008;274(1-2):5-8
55. Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, Enriquez MM, Koelmel HW, Fernandez O et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1149-1156.
- 55a Hommes OR, Haas J, Soelberg-Sorensen P, Friedrichs G: IVIG trials in MS. Is albumin a placebo? *J Neurol* 2009;256(2):268-270
56. Humle Jorgensen S, Sorensen PS. Intravenous immunoglobulin treatment of multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 2005;233:61-65.

57. Jacquerye P, Ossemann M, Laloux P, Dive A, De Coene B. Acute fulminant multiple sclerosis and plasma exchange. *Eur Neurol* 1999;41:174-175.
58. Jeffery DR. The argument against the use of cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;223:41-46.
59. Jorgensen SH, Jensen PE, Laursen H, Sorensen PS. Intravenous immunoglobulin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and reduces neuropathological abnormalities when administered prophylactically. *Neurol Res* 2005;27:591-597.
60. Jorgensen SH, Storm N, Jensen PE, Laursen H, Sorensen PS. IVIG enters the central nervous system during treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis and is localised to inflammatory lesions. *Exp Brain Res* 2007;178:462-469.
61. Kalanie H, Gharagozli K, Hemmatie A, Ghorbanie M, Kalanie AR. Interferon Beta-1a and intravenous immunoglobulin treatment for multiple sclerosis in Iran. *Eur Neurol* 2004;52:202-206.
62. Kalanie H, Tabatabai SS. Combined immunoglobulin and azathioprine in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1998;39:178-181.
63. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, Boiko A, Chofflon M, Fazekas F et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2006;13:61-71 (Anhang Studienextraktionsbögen).
64. Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. *Autoimmun Rev* 2007;6:257-259.
65. Katz U, Kishner I, Magalashvili D, Shoenfeld Y, Achiron A. Long term safety of IVIg therapy in multiple sclerosis: 10 years experience. *Autoimmunity* 2006;39:513-517.
66. Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. The antiinflammatory IgG. *N Engl J Med* 2008;359:307-309.
67. Kazatchkine MD, Bellon B, Kaveri SV. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin (IVIG). *Mult Scler* 2000;6 Suppl 2:S24-26; discussion S33.
68. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-755.

69. Khan OA, Zvartau-Hind M, Caon C, Din MU, Cochran M, Lisak D et al. Effect of monthly intravenous cyclophosphamide in rapidly deteriorating multiple sclerosis patients resistant to conventional therapy. *Mult Scler* 2001;7:185-188.
- 69a Khan OA, Tselis A, Boster A: Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2009;72(24):2134;author reply 2134-2135
70. Khatri BO, McQuillen MP, Hoffmann RG, Harrington GJ, Schmoll D. Plasma exchange in chronic progressive multiple sclerosis: a long-term study. *Neurology* 1991;41:409-414.
71. Kieseier BC, Wiendl H, Hemmer B, Hartung HP. Treatment and treatment trials in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2007;20:286-293.
72. Kobelt G, Jonsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jonsson B. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16:768-780.
73. Kocer B, Yildirim-Gurel S, Tali ET, Irkec C, Isik S. The role of qualitative and quantitative MRI assessment of multiple sclerosis lesions according to their in evaluating the efficacy of intravenous immunoglobulin G. *Neuroradiology* 2004;46:287-290.
74. Koliba P, Zapletalova O, Petzel M. [Pregnancy and multiple sclerosis]. *Ceska Gynekol* 2005;70:426-430.
- 74a Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag BM, Knol DL, Vrenken H, Rovira A, Frederiksen J, Miller DH, Fernando K, Filippi M, Agosta F, Rocca MA, Fazekas F, Enzinger C, Parry A, Polman CH, Montalban X, Barkhof F: A search for new MRI criteria for dissemination in space in subjects with clinically isolated syndrome. *Eur Radiol* 2009;19(9):2244-2248
75. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
76. La Mantia L, Mascoli N, Milanese C. Azathioprine. Safety profile in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2007;28:299-303.
77. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002819.

- 77a Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, Leimpeter AD, Greenwood E, Albers KB, Van Den Eeden SK, Nelson LM. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Aug;66(8):958-63. Epub 2009 Jun 8.
78. Lewanska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment. *Eur J Neurol* 2002;9:565-572.
79. Lin X, Turner B, Constantinescu C. Cerebral volume change in secondary progressive multiple sclerosis: effects of intravenous immunoglobulins. *J Neurol* 2002;249:169 (abstract).
- 79a Linker RA, Chan A, Sommer M, Koziol M, Muller GA, Paulus W et al. Plasma exchange therapy for steroid-refractory superimposed relapses in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:1288-1289.
- 80 Lopez-Diego RS, Weiner HL: Novel therapeutic strategies for multiple sclerosis – a multifaceted adversary. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7(11):909-925
- 80a Major EO Reemergence of PML in Natalizimab-treated Patients - New cases, some concerns. *N Engl J Med* 2009;361:1041-1043
- 80b Mainero C, Benner T, Radding A, van der Kouwe A, Jensen R, Rosen BR, Kinkel RP. In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI. *Neurology*. 2009 Sep 22;73(12):941-8. Epub 2009 Jul 29.
- 80c Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, Williams KR, Hales K, Wooley DR, Al-Hayani A, Davies SN, Rasband MN, Olsson T, Moldenhauer A, Velhin S, Hohlfeld R, Meinl E, Lington C: Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J Exp Med* 2007;204(10):2363-2372
81. Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Eoli M. A double blind study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis: final report. *J Neurol* 1993;240:295-298.
82. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6:903-912.
83. Morrissey SP, Le Page E, Edan G. Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Int MS J* 2005;12:74-87.
84. Nakashima I, Fujihara K, Itoyama Y. Oligoclonal IgG bands in Japanese multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 1999;101:205-206.

85. Neema M, Stankiewicz J, Arora A, Guss ZD, Bakshi R. MRI in multiple sclerosis: what's inside the toolbox? *Neurotherapeutics* 2007;4:602-617.
86. Nelson LM, Franklin GM, Jones MC. Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast-feeding. *JAMA* 1988;259:3441-3443.
87. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2007;4:654-660.
88. Noseworthy JH, O'Brien PC, Weinshenker BG, Weis JA, Petterson TM, Erickson BJ et al. IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS. *Neurology* 2000;55:1135-1143.
- 88a. Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis T, Stevens L, Peterson WK et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology* 2001;56(11):1514-1522
89. Noseworthy JH, Vandervoort MK, Penman M, Ebers G, Shumak K, Seland TP et al. Cyclophosphamide and plasma exchange in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;337:1540-1541.
90. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S525-553.
91. Orvieto R, Achiron R, Rotstein Z, Noy S, Bar-Hava I, Achiron A. Pregnancy and multiple sclerosis: a 2-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;82:191-194.
92. Palace J, Rothwell P. New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* 1997;350:261.
93. Patti F, Amato MP, Filippi M, Gallo P, Trojano M, Comi GC. A double blind, placebo-controlled, phase II, add-on study of cyclophosphamide (CTX) for 24 months in patients affected by multiple sclerosis on a background therapy with interferon-beta study denomination: CYCLIN. *J Neurol Sci* 2004;223:69-71.
94. Pericot I, Rio J, Rovira A, Castella MD, Tintore M, Montalban X. Serial gadolinium-enhanced MRI in acute attack of multiple sclerosis treated with plasma exchange. *J Neurol* 2003;250:243-244.

95. Perini P, Calabrese M, Rinaldi L, Gallo P. The safety profile of cyclophosphamide in multiple sclerosis therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:183-190.
96. Perini P, Gallo P. Cyclophosphamide is effective in stabilizing rapidly deteriorating secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:834-838.
97. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003;36:51-56.
- 97a Pigard N, Elovaara I, Kuusisto H, Paalavuo R, Dastidar P, Zimmermann K, Schwarz HP, Reipert B: Therapeutic activities of intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis involve modulation of chemokine expression. *J Neuroimmunol.* 2009 Apr 30;209(1-2):114-20
- 97b Poehlau D, Przuntek H, Sailer M, Methke F, Koenig N et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Multiple Sclerosis* 2007;13:1107-1117
98. Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007;68:S54-65.
- 98a Pohl D, Rostasy K, Gärtner J, Hanefeld F: Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005;64(5):888-890
- 98b Poleman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH et al. A randomised, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2006;354(9):899-910
99. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, Piacentini S, Sorbi S, Amato MP. Safety and tolerability of cyclophosphamide 'pulses' in multiple sclerosis: a prospective study in a clinical cohort. *Mult Scler* 2003;9:446-450.
100. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
101. Ransohoff RM. Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:2622-2629.
- 101a Reske D, Thomas AV, Petereit HF, Fink GR, Schroeter M: Impact of immunomodulatory treatment on leucocyte cytokine production in multiple sclerosis patients and healthy donors. *Neuroimmunomodulation* 2009;16(6):385-391

102. Rieckmann P. Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. Update (September 2006). *Nervenarzt* 2006;77:1506-1518.
- 102a Rieckmann P: Clinical trials in multiple sclerosis: Current and future requirements - potential pitfalls. *J Neurol*. 2008;255 Suppl 6:66-8.
- 102b Rieckmann P: Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009 Feb 1;277 Suppl 1:S42-5
103. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R: Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis. Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255:1449-1463
- 103a Ravnborg M, Sørensen PS, Andersson M, Celius EG, Jongen PJ, Elovaara I, Bartholomé E, Constantinescu CS, Beer K, Garde E, Sperling B: Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ME-COMBIN study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol*. 2010 Jun 7. [Epub ahead of print]
104. Rizvi SA, Bashir K. Other therapy options and future strategies for treating patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:S47-54.
105. Rocca MA, Mondria T, Valsasina P, Sormani MP, Flach ZH, Te Boekhorst PA et al. A three-year study of brain atrophy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in rapidly evolving secondary progressive multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1659-1661.
106. Rodriguez M. Central nervous system demyelination and remyelination in multiple sclerosis and viral models of disease. *J Neuroimmunol* 1992;40:255-263.
107. Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, Lauritzen M, Bang P, Morup A et al. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. *Neurology* 2005;64:804-810.
108. Ross C, Clemmesen KM, Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Bendtzen K. Measuring and evaluating interferon beta-induced antibodies in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:39-46.
109. Rothfelder U, Neu I, Pelka R. Therapy of multiple sclerosis with immunoglobulin G. *MMW Munch Med Wochenschr* 1982;124:74-78.

110. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995;118 (Pt 1):253-261.
111. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Kazis A, Havrdova E et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler* 2006;12:814-823.
112. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, Lopez-Bresnahan M, Stamm-Moraga M et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:802-806.
- 112a. Sorensen PS, Mellgren SI, Svenningsson A, Elovaara I, Frederiksen JL, Beiske AG, Myhr KM, Sjøgaard LV, Olsen IC, Sandberg-Wollheim M: NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009 Jun;8(6):519-29.
- 112b Schippling S, Martin R: Stammzelltherapie bei Multipler Sklerose: ein klinisches Update. *Z Rheumatol* 2009;68(3):214-215, 217-219
113. Schroder S, Schilli M. "Other circumstances": on the contribution by L. A. Hoffmann, T. Kumpf, I. Heer et al. (2006) "Other circumstances": Pregnancy and immunomodulatory therapy in multiple sclerosis. *Nervenarzt* 77: 663-670. *Nervenarzt* 2006;77:1519.
114. Schuller E, Govaerts A. First results of immunotherapy with immunoglobulin G in multiple sclerosis patients. *Eur Neurol* 1983;22:205-212 (Anhang Studienextraktionsbögen).
115. Schwarz S, Knorr C, Geiger H, Flachenecker P. Complementary and alternative medicine for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008, in press.
116. Schwarz S, Leweling H. Multiple sclerosis and nutrition. *Mult Scler* 2005;11:24-32.
117. Schwarz S, Leweling H, Meinck HM. Alternative and complementary therapies in multiple sclerosis. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2005;73:451-462.
118. Schwarz S, Leweling H, Sagstetter BU, Meinck HM. Complementary and alternative therapies for multiple sclerosis. *Med Monatsschr Pharm* 2008;31:89-98; quiz 99-100.
- 118a Schwarz S, Meincke LM, Storch-Hagenlocher B: Intravenöse Immunglobuline bei Multipler Sklerose. Ein Update. *Nervenarzt* 2009(80(8):918-928

119. Schwendimann RN. Treatment of symptoms in multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006;28:306-315.
120. Siegel J. The product: All intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy* 2005;25:78S-84S.
121. Silani V, Cova L. Stem cell transplantation in multiple sclerosis: safety and ethics. *J Neurol Sci* 2008;265:116-121.
122. Silberberg DH. Azathioprine in multiple sclerosis: the cons. *Neurology* 1988;38:24-27.
123. Soelberg Sorensen P. Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis* 2008;5:8-15.
124. Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002;9:557-563.
125. Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, Olsson T, Ravnborg M. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology* 2004;63:2028-2033.
126. Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, Schreiber K, Blinkenberg M, Ravnborg M et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1273-1281.
127. Soukop W, Tschabitscher H. Gamma globulin therapy in multiple sclerosis. Theoretical considerations and initial clinical experiences with 7S immunoglobulins in MS therapy. *Wien Med Wochenschr* 1986;136:477-480 (Anhang Studienextraktionsbögen).
- 127a Spalice A, Properzi E, LoFaro V, Acampora B, Tannetti P: Intravenous immunoglobulin an interferon: successful treatment of optic neuritis in pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2004;19(8):623-626
128. Stangel M, Gold R. Use of i.v. immunoglobulins in neurology. Evidence-based consensus. *Nervenarzt* 2004;75:801-815.
129. Stangel M, Gold R. Intravenous Immunoglobulins in MS. *Int MS J* 2005;12:5-10, 14 (Anhang Studienextraktionsbögen).
130. Stangel M, Hartung HP, Marx P, Gold R. Side effects of high-dose intravenous immunoglobulins. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:385-393.

131. Stangel M, Kiefer R, Pette M, Smolka MN, Marx P, Gold R. Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders--a prospective study. *J Neurol* 2003;250:818-821.
- 131a Stüve O, Gold R, Chan A, Mix E, Zettl U, Kieseier BC: α 4-Integrin antagonism with natalizumab. Effects and adverse effects. *J Neurol* 2008;255(Suppl 6): 58-65
132. Su L, Xu J, Ji BX, Wan SG, Lu CY, Dong HQ et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. *Int J Hematol* 2006;84:276-281.
133. Teksam M, Tali T, Kocer B, Isik S. Qualitative and quantitative volumetric evaluation of the efficacy of intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis: preliminary report. *Neuroradiology* 2000;42:885-889.
- 133a Tintoré M, Sastre-Garriga J: New treatment measurements for treatment effects on relapses and progression. *J Neurol Sci* 2008;274(1-2):80-83
134. Vamvakas EC, Pineda AA, Weinshenker BG. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *J Clin Apher* 1995;10:163-170.
135. Vermersch P, Waucquier N, Michelin E, Bourteel H, Stojkovic T, Ferriby D et al. Combination of IFN beta-1a (Avonex) and mycophenolate mofetil (Cellcept) in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:85-89.
136. Visser LH, Beekman R, Tijssen CC, Uitdehaag BM, Lee ML, Movig KL et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins in combination with i.v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS. *Mult Scler* 2004;10:89-91.
- 136a Voltz R, Starck M, Zingler V, Strupp M, Kolb HJ: Mitoxantrone therapy in multiple sclerosis and acute leukemia: a case report out of 644 treated patients. *Mult Scler* 2004;10(4):471-474
137. Vukusic S, Confavreux C. Multiple sclerosis and pregnancy. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:299-309.
138. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol* 2007;20:269-274.
139. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovia-Tourniaire P, Adeleine P et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-1360.

140. Waldman A, O'Connor E, Tennekoon G. Childhood multiple sclerosis: a review. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12:147-156.
141. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999;53:1622-1627.
142. Waubant E, Sadovnick AD. Interferon beta babies. *Neurology* 2005;65:788-789.
- 142a Weber-Schöndorfer C, Schäfer C: Multiple Sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler*. 2009 Sep;15(9):1037-42
143. Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Mult Scler* 2002;8:142-154.
144. Weinshenker BG, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987;14:255-261.
- 144a Wiendl H, Hohlfeld R: Multiple sclerosis therapeutics: unexpected outcomes clouding undisputed successes. *Neurology* 2009;72(11):1008-1015
145. Wittstock M, Benecke R, Zettl UK. Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects. *Eur Neurol* 2003;50:172-175.
146. Wordell CJ. Use of intravenous immune globulin therapy: an overview. *Dicp* 1991;25:805-817.
147. Zephir H, de Seze J, Duhamel A, Debouverie M, Hautecoeur P, Lebrun C et al. Treatment of progressive forms of multiple sclerosis by cyclophosphamide: a cohort study of 490 patients. *J Neurol Sci* 2004;218:73-77.
148. Zephir H, de Seze J, Dujardin K, Dubois G, Cabaret M, Bouillaguet S et al. One-year cyclophosphamide treatment combined with methylprednisolone improves cognitive dysfunction in progressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:360-363.
149. Zhou D, Srivastava R, Nessler S, Grummel V, Sommer N, Bruck W et al. Identification of a pathogenic antibody response to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:19057-19062.
150. Ziemssen T, Ziemssen F. The role of the humoral immune system in multiple sclerosis (MS) and its animal model experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Autoimmun Rev* 2005;4:460-467.

151. Zipoli V, Portaccio E, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Pia Amato M. Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: an open-label comparative study of efficacy and safety. *J Neurol Sci* 2008;266:25-30.