

Ziektemodulerende behandeling van multipele sclerose

J. Killestein, B.W. van Oosten, B.M.J. Uitdehaag, C.H. Polman

De afgelopen decennia is er vooruitgang geboekt in de behandeling van 'relapsing-remitting' multipele sclerose (RR-MS). Met immunomodulerende middelen kan momenteel een redelijke reductie in exacerbatiefrequentie worden bereikt, mits zij vroeg genoeg worden toegepast. De geregistreerde middelen zijn echter kostbaar en aan de effectievere tweedelijnsmiddelen kleven veiligheidsbezwaren. Bij de progressieve kenmerken van de ziekte spelen waarschijnlijk andere mechanismen een rol; immunomodulerende therapie is minder effectief naarmate de ziekte voortschrijdt. In dit overzicht geven wij de eerste- en tweedelijnsbehandelopties weer bij MS voor de Nederlandse situatie en aanwijzingen voor de dagelijkse praktijk.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2009; 110:274-9)

Introductie

Multipele sclerose (MS) is de belangrijkste niet-traumatische oorzaak van neurologische beperkingen onder jonge volwassenen. De ziekte is niet te genezen en de oorzaak is nog grotendeels onbegrepen. Algemeen wordt aangenomen dat het initieel een auto-immuunaandoening betreft, waarbij autoreactieve lymfocyten een ontstekingsreactie veroorzaken die leidt tot demyelinisatie en schade aan axonen.¹

Momenteel zijn 6 middelen geregistreerd voor de ziektemodulerende behandeling van MS; in de eerste lijn betreft het glatirameeracetaat (GA) en 3 soorten interferon- β (IFN- β), in de tweede lijn zijn dit natalizumab en mitoxantron. Het gemeenschappelijke doelwit van al deze behandelingen is het tegengaan van de inflammatoire aspecten van de ziekte, die met name domineren tijdens de 'relapsing-remitting' (RR)-fase. Wij geven hier een overzicht van eerste- en tweedelijnsmiddelen bij de behandeling van MS en aanwijzingen voor het toepassen hiervan binnen de neurologische praktijk.

Ziektemodulerende middelen in de eerste lijn bij 'relapsing-remitting' MS

Over de behandelindicatie van patiënten met actieve RR-MS bestaat weinig discussie. Met actieve RR-MS wordt in de praktijk vaak bedoeld minstens 2 klinische exacerbaties in de afgelopen 2 jaar. Welke patiënten met RR-MS moeten niet behandeld worden? Wij zijn van mening dat er een categorie RR-MS patiënten bestaat met zo weinig ziekteactiviteit dat daarbij behandeling niet zinvol is. Bij patiënten met hogere ziekteactiviteit kan overigens ook om goede redenen van behandeling worden afgezien, bijvoorbeeld vanwege zwangerschapswens of vanwege prikangst. Hierbij kan opgemerkt worden dat met name in de Verenigde Staten de vraag wie niet voor behandeling in aanmerking komt, anders beantwoord wordt. Daar heerst over het algemeen de mening dat eigenlijk elke patiënt met RR-MS behandeld moet worden. De voornaamste onderliggende gedachte is dat klinische exacerbaties niet als een goede maat van MS-ziekteactiviteit beschouwd worden en dat derhalve

Auteurs: dhr. dr. J. Killestein, dhr. dr. B.W. van Oosten, dhr. prof. dr. B.M.J. Uitdehaag en dhr. prof. dr. C.H. Polman, afdeling Neurologie, VU medisch centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J. Killestein, neuroloog, VU medisch centrum, afdeling Neurologie/MS Centrum Amsterdam, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, e-mailadres: j.killestein@vumc.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: dhr. dr. J. Killestein en dhr. dr. B.W. van Oosten waren betrokken bij klinische trials van bedrijven die geregistreerde middelen voor de indicatie MS op de markt brengen (Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono en Teva Pharmaceuticals) en enkele bedrijven die toekomstige middelen voor deze indicatie aan het ontwikkelen zijn. Dhr. prof. dr. Uitdehaag heeft advies verleend aan Novartis, Merck Serono en de European Charcot Foundation. Dhr. prof. dr. C.H. Polman heeft advies verleend aan Actelion Pharmaceuticals, Biogen Idec, Bayer Schering, Teva Pharmaceuticals, Merck Serono, Novartis, GSK, UCB, Roche en Antisense Therapeutics. Tevens ontving hij onderzoeksgelden van Biogen Idec, Bayer Schering, Novartis, UCB, Merck Serono en Teva Pharmaceuticals.

Trefwoorden: glatirameeracetaat, immunomodulerende therapie, interferon- β , mitoxantron, multipele sclerose, natalizumab.

Ontvangen 15 mei 2009, geaccepteerd 19 augustus 2009.

mensen zonder klinische ziekteactiviteit – maar met subklinische ziekteactiviteit – ten onrechte niet behandeld zouden worden. Deze subklinische ziekteactiviteit, die met MRI aangetoond kan worden, zou op langere termijn toch bijdragen aan het optreden van axonale schade. Mogelijk wordt dit argument indirect ondersteund door observaties dat ‘echt benigne MS’ zeldzamer is dan oorspronkelijk werd aangenomen. Ook patiënten met ‘zogenoemd benigne MS’ (score op de ‘expanded disability status scale’ [EDSS] van 3 of lager na een ziekteduur van 10 jaar of langer) tonen bij zorgvuldige longitudinale follow-up vaak later toch nog flinke ziekteprogressie.^{2,3}

Van de 3 geregistreerde IFN- β -producten (IFN- β -1a; Avonex[®] en Rebif[®] en IFN- β -1b; Betaferon[®]) is inmiddels enige tijd bekend dat zij bij RRMS op groepsniveau het aantal exacerbaties verminderen met ongeveer 30%. Ook GA reduceert de exacerbatiefrequentie met ongeveer 30%.¹ Recent zijn de resultaten gepubliceerd van de eerste wat grotere ‘head-to-head’-vergelijking van IFN- β -1a subcutaan (Rebif[®]) met GA (de ‘Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease’ (REGARD)-studie).⁴ Gedurende de follow-up van 96 weken werd tussen beide behandelarmen geen significant verschil aangetoond zowel wat betreft de tijd tot de eerste exacerbatie, de primaire uitkomstmaat, als wat betreft de voornaamste MRI-uitkomstmaten. De belangrijkste kanttekening bij deze studie is dat de geïncludeerde patiëntenpopulatie (n=764) een onverwacht laag aantal exacerbaties liet zien, waardoor de kans op het detecteren van een verschil was afgenomen.⁴ Een recente, kleinere vergelijking tussen IFN- β -1b subcutaan (Betaferon[®]) en GA liet ook geen verschil zien tussen beide producten (de ‘Betaseron vs Copaxone in Multiple Sclerosis With Triple-Dose Gadolinium and 3-Tesla MRI Endpoints’ (BECOME)-studie).⁵

‘Head-to-head’-vergelijkingen tussen de verschillende IFN- β -producten hebben beperkt plaatsgevonden en zijn over het algemeen beperkt van omvang en van duur geweest en methodologisch bekritiseerd.^{6,8} Hoewel de effectiviteit van Avonex[®] iets minder groot lijkt dan die van Rebif[®] en Betaferon[®] in deze studies,^{6,8} zijn er aanwijzingen dat dit verschil op de langere termijn weer goed zou kunnen worden gemaakt door het verschil in immunogeniciteit.⁹

Over het effect van de eerstelijnsmiddelen op de toename van persisterende functionele beperkingen is de discussie nog niet gesloten. Het moge duidelijk zijn dat de effectiviteit op de accumulatie van

blijvende uitval en beperkingen hooguit partieel is. Hoewel sommige recentere studies die enig effect van IFN- β op de EDSS-score suggereren wat aan overtuigingskracht winnen,^{10,11} blijft substantiële kritiek mogelijk en de grootte van het gemeten effect blijft globaal beperkt.¹²

Indicatie voor vroege behandeling na een eerste episode verdacht voor MS

Voor alle 3 de IFN- β -producten die voor RR-MS zijn geregistreerd, geldt dat zij effectief zijn bij de behandeling van patiënten met een eerste episode die klinisch en radiologisch verdacht is voor demyelinisatie (‘clinically isolated syndrome’; CIS).^{11,13,14} Ten opzichte van placebo wordt over de eerste jaren de mate van conversie tot klinisch definitieve MS teruggebracht met ongeveer een derde. Een soortgelijke reductie wordt gerapporteerd over de recente CIS-studie met GA (de PreCISe-studie), waarvan de definitieve resultaten overigens nog moeten worden gepubliceerd. De auteurs van de CIS-studie met Betaferon[®], de ‘Betaferon in Newly Emerging multiple sclerosis For Initial Treatment’ (BENEFIT)-studie, vonden over 3 jaar een significant verschil in bevestigde progressie van de EDSS-score, in het voordeel van de vroeg actief behandelde groep ten opzichte van de groep die de eerste 2 jaar met placebo was behandeld.¹¹ De totale groep patiënten waarin de progressie van de ziekte was vastgesteld, was echter relatief klein.¹¹

Stoppen van eerstelijns therapie

Bij vrijwel iedere MS-patiënt die een behandeling met eerstelijns therapie ondergaat, breekt een moment aan waarop de patiënt of de behandelaar zich afvraagt of het vervolgen van de behandeling nog zinvol is. Bij persisterende ziekteactiviteit onder GA of IFN- β gedurende ten minste 1 jaar ligt een verandering van medicatie voor de hand. Bij ernstige klinische verschijnselen, al dan niet ondersteund door een toename van T2-gewogen laesies en/of aankleurende laesies op de MRI-beelden, moeten de tweedelijnsmiddelen overwogen worden. In het geval van ziekteactiviteit onder IFN- β kan eerst nog een test naar neutraliserende antistoffen (‘neutralising antibodies’; NAb) en/of de afwezigheid van bioactiviteit van IFN- β worden gedaan.⁹ Voor achtergronden en de praktische toepassing van metingen van NAb en

IFN- β -bioactiviteit verwijzen wij naar onze eerdere bijdrage over dit onderwerp in dit tijdschrift.¹⁵ Als hoge NAb-titers worden gemeten en/of de bioactiviteit van IFN- β niet kan worden aangetoond, kan – vanwege het gunstige veiligheidsprofiel – eerst nog een overstap naar GA worden overwogen.

Lastig te beantwoorden is de vraag of iemand kan stoppen met eerstelijnsmiddelen bij het langdurig uitblijven van ziekteactiviteit onder therapie. Hier is, voor zover ons bekend, geen gedegen onderzoek naar gedaan.

Ziektemodulerende middelen bij relapsing-remitting MS in de tweede lijn

Bij een agressief ziektebeloop ondanks eerstelijns-therapie dient een ziektemodulerende behandeling in de tweede lijn te worden overwogen: intraveneuze natalizumab of mitoxantron.

In Nederland bestaat momenteel een indicatie voor natalizumab als monotherapie bij actieve RR-MS die niet heeft gereageerd op eerstelijns-therapie. Dit wil zeggen dat ten minste 1 klinische exacerbatie in het afgelopen jaar heeft plaatsgevonden en 1 gadolinium-aankleurende laesie of meer dan 9 T2-gewogen laesies op een MRI-scan van de hersenen zijn gevonden. Oorspronkelijk was het indicatiegebied breder: de effectiviteit van natalizumab is aangetoond als eerstelijns-therapie en naast intramusculair IFN- β -1a. De Nederlandse indicatiestelling die hierboven is vermeld, is het resultaat van aanpassingen ten gevolge van het bijwerkingenprofiel.

Behandeling vindt plaats middels intraveneuze infusie van 300 mg natalizumab iedere 4 weken. De effectiviteit is aangetoond in 2 grote studies: één als monotherapie¹⁶ en één in combinatie met Avonex®.¹⁷ Als monotherapie geeft natalizumab ten opzichte van placebo over 2 jaar follow-up een reductie van 68% in de frequentie van de exacerbaties en een reductie van 54% in 'bevestigde' progressie van de EDSS-score. Bovendien was er een significante verbetering van de kwaliteit van leven. Een en ander werd bevestigd met de secundaire MRI-uitkomstmaten: er was een significante reductie van gadolinium-aankleurende laesies (92%) en T2-gewogen hyperintense laesies (83%).¹⁶

Een recente retrospectieve analyse van de 'natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting MS' (AFFIRM)-data over een follow-upperiode van 2 jaar bracht verder aan het licht dat 64% van de patiënten

die natalizumab kregen tegenover 39% van de patiënten die placebo kregen, vrij waren van klinische ziekteactiviteit (absolute verschil 25,4%; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 18,7-32,1%; $p < 0,0001$). Het absolute verschil bij patiënten die vrij waren van radiologische ziekteactiviteit, lag nog hoger (absolute verschil 43,5%; 95%-BI 37,9-49,1%; $p < 0,0001$). Subgroepanalyse liet verder zien dat het effect standhoudt voor zowel groepen met veel als met weinig ziekteactiviteit.¹⁸

Hoe de effectiviteit van natalizumab zich verhoudt tot de overige middelen die geregistreerd zijn voor de behandeling van MS, was een van de hoofdvragen van het rapport van het 'Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee' van de American Academy of Neurology.¹⁹ De belangrijkste conclusies van dit rapport luiden dat de effectiviteit van natalizumab ten opzichte van placebo evident is, maar – vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies – ten opzichte van de overige middelen minder duidelijk is. Geen van de overige geregistreerde middelen liet echter een groter verschil zien ten opzichte van placebo voor wat betreft exacerbatiefrequentie en secundaire MRI-uitkomstmaten over een follow-upperiode van 2 jaar.

Over het algemeen wordt de behandeling met natalizumab goed verdragen. De bijwerkingen bestaan vooral uit (infusiegerelateerde) overgevoeligheidsreacties, met name in de eerste maanden. Er zijn echter nog slechts beperkt gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van een behandeling langer dan 2 jaar. Het belangrijkste nadeel aan behandeling met natalizumab is het risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).²⁰ Recent zijn – naast de 3 patiënten die de diagnose tijdens de studies hadden gekregen – in totaal 22 nieuwe MS-patiënten gemeld bij wie de diagnose 'PML' is gesteld. De diagnose werd bij deze patiënten vastgesteld tussen 12 en 42 maanden na het starten met natalizumab (gemiddeld na 24 maanden). In totaal zijn tot en met september 2009 25 patiënten beschreven die PML ontwikkelden onder natalizumab, waarvan 24 werden behandeld voor MS en 1 in studieverband voor de ziekte van Crohn. Tot op heden is van 4 van deze 24 patiënten bekend dat zij zijn overleden. Wereldwijd zijn tot september 2009 ruim 60.000 patiënten behandeld met natalizumab (in studieverband en postmarketing), waarvan echter niet meer dan 2.000 patiënten langer dan 36 maanden. Het risico op PML onder natalizumab wordt voorals-

Aanwijzingen voor de praktijk*

1. Adviseer binnen de eerste lijn immunomodulerende therapie (interferon- β of glatirameeracetaat) bij 'relapsing-remitting' MS.

'Clinically isolated syndrome' met een of meer van de volgende kenmerken:

- ten minste 1 gadoliniumaankleurende laesie op een MRI-scan met ten minste 9 T2-gewogen laesies;
- nieuwe T2-gewogen laesie en/of aankleuring op de vervolg-MRI-scan ten minste 3 maanden na de eerste scan;
- een tweede klinische exacerbatie binnen 2 jaar.

2. Adviseer binnen de tweede lijn immunomodulerende therapie (natalizumab of alternatief mitoxantron).

Actieve 'relapsing-remitting' MS die onvoldoende heeft gereageerd op eerstelijns therapie:

- ten minste 1 klinische exacerbatie in het afgelopen jaar en
- ten minste 1 gadoliniumaankleurende laesie of een toename in (en in totaal meer dan 9) T2-gewogen laesies op een recente MRI-scan van de hersenen.

*=dit schema wordt in het MS Centrum Amsterdam gehanteerd.

nog globaal geschat tussen de 1 op 400 en 1 op 1.000. Het extrapoleren van getallen over gebeurtenissen die zo zelden voorkomen, moet uiteraard met de nodige voorzichtigheid gebeuren, zeker in de context van het beperkte aantal patiënten met een langere follow-up. Niettemin zijn er tot op heden geen overtuigende aanwijzingen dat de frequentie bij behandeling van langer dan 24 maanden nog veel verder oploopt.²¹ Een regelmatige controle op aanwijzingen voor PML is aangewezen. Bij verdenking op PML dient de behandeling onmiddellijk te worden opgeschort totdat PML is uitgesloten (middels MRI en eventueel lumbaalpunctie). Bij bewezen PML dient met spoed plasmaferese, immunoabsorptie en antivirale behandeling te worden overwogen. Bij exacerbaties of infusiegerelateerde bijwerkingen kan het zinvol zijn te controleren op de aanwezigheid van antilichamen tegen natalizumab. Deze kunnen al na enkele maanden aantoonbaar zijn (persisterende antistoffen komen voor bij 6%). Als in een antistof-test ter bevestiging na 6 weken de uitslag positief blijft, dient de behandeling te worden gestaakt vanwege de relatie tussen persisterende antilichamen en een aanzienlijke daling van de werkzaamheid. Bovendien is er een hogere incidentie van overgevoeligheidsreacties bij antinatalizumab-antistof-positieve patiënten.²² Voor de komst van natalizumab werd vooral een behandeling met intraveneuze mitoxantron over-

wogen bij patiënten met een agressief ziektebeloop, al dan niet onder ziektemodulerende therapie binnen de eerste lijn.²³ De toepassing wordt voornamelijk beperkt door het ernstige bijwerkingenprofiel, met name cardiomyopathie en secundaire leukemie. Vooral het risico op cardiale bijwerkingen beperkt de toepassingsduur. Bij vroege detectie van een afname van de ejectionfractie en het tijdig staken van de mitoxantron kan de cardiomyopathie reversibel zijn. Het indicatiegebied heeft zich met de komst van natalizumab verder versmald. Het is niet uitgesloten dat mitoxantron in de toekomst bij sommige patiënten een plaats zal krijgen als inductie voorafgaand aan IFN- β of GA. Het lijkt hoe dan ook raadzaam om een eventuele behandeling met mitoxantron te laten uitvoeren in een centrum dat daarmee voldoende ervaring heeft opgebouwd.

Behandeling van progressieve MS

De progressieve fase van 'relapse-onset' MS is gedefinieerd als die fase waar geleidelijke achteruitgang optreedt in aan- of afwezigheid van exacerbaties. De diverse studies die uitgevoerd zijn met IFN- β in secundair progressieve (SP) MS geven geen eenduidige resultaten. Naar alle waarschijnlijkheid is dit het gevolg van een verschillende patiëntenmix in de diverse studies. Naarmate er meer patiënten in de studie opgenomen waren die (nog) wel exacerbaties

hadden, was het resultaat positiever.²⁴ Subanalyses waren hiermee in overeenstemming. Dit betekent dat als het ziektebeeld bij een patiënt gedomineerd wordt door geleidelijke progressie, er geen indicatie is voor behandeling met IFN- β . Als er behalve geleidelijke progressie ook flinke exacerbaties zijn, valt behandeling te overwegen. De afwezigheid van een behandelindicatie bij primair progressieve (PP) MS is in overeenstemming met het bovenstaande. Voor een behandeling met GA tijdens de progressieve fase van MS is evenmin een indicatie.

Overige producten en toekomstige ontwikkelingen

In de afgelopen jaren zijn er diverse fase II-studies van nieuwe producten met positieve resultaten gerapporteerd. Voor een deel zijn deze middelen inmiddels in een volgende fase van effectiviteitsonderzoek (fase III-studies). Het geven van een volledig overzicht valt buiten het bestek van dit artikel. Tot de veelbelovende strategieën behoren behandelingen met monoclonale antilichamen gericht tegen CD20 (rituximab),²⁵ CD25 (daclizumab)²⁶ en CD52 (alemtuzumab)²⁷. Veel wordt ook verwacht van oraal fingolimod (FTY720) dat, behalve in een fase III-studie bij RR-MS, ook in onderzoek is bij PP-MS.²⁸ Daarnaast wordt onder meer de effectiviteit en veiligheid van laquinimod,²⁹ teriflunomide,³⁰ statines³¹ en oraal fumarate³² nader in kaart gebracht. Het voert te ver om binnen de context van dit artikel alle beoogde werkingsmechanismen afzonderlijk weer te geven. Verder vindt veel onderzoek plaats naar combinaties van therapieën en alternatieve doseringschema's. Verschillende strategieën zijn reeds eerder onderzocht. Zonder dat dit onderzoek tot registratie bij MS heeft geleid, worden behandelingen met intraveneus immunoglobuline, plasmaferese, methotrexate, azathioprine, cladribine en cyclofosfamide soms toegepast in escalerende immunomodulerende schema's bij patiënten met veel ziekteactiviteit, die niet reageren op de geregistreerde middelen.

Beschouwing

Al met al is er de afgelopen decennia duidelijke vooruitgang geboekt in de behandeling van RR-MS. De inflammatoire verschijnselen in de initiële fase van de ziekte reageren over het algemeen redelijk tot goed op de immunomodulerende middelen, mits zij

vroeg genoeg worden toegepast. Hierbij moet worden opgemerkt dat deze middelen kostbaar zijn en dat aan de effectievere tweedelijnsmiddelen de genoemde veiligheidsbezwaren kleven.

Bij de progressieve kenmerken van de ziekte spelen waarschijnlijk andere mechanismen een rol; immunomodulerende therapie is minder effectief naarmate de ziekte voortschrijdt. Bij progressieve ziekte is waarschijnlijk een hele andere categorie middelen nodig, die is gericht op neuroprotectie en herstel. Het klinisch onderzoek naar de toepasbaarheid van dergelijke middelen staat helaas nog in de kinderschoenen.

Referenties

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-17.
2. Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:148-52.
3. Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 2007;68:496-500.
4. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:903-14.
5. Cadavid D, Wolansky LJ, Skumick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFN{beta}-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009;72:1976-83.
6. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359:1453-60.
7. Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K, et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:1056-60.
8. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002;59:1496-1506.
9. Farrell RA, Giovannoni G. Measuring and management of anti-interferon beta antibodies in subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:567-77.
10. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61:300-6.
11. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFT study. *Lancet* 2007;370:389-97.
12. Coles A. The fragile benefit of BENEFT. *Lancet Neurol* 2007;6:753-4.

13. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
14. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
15. Van der Voort LF, Schellekens H, Oudejans CB, Blankenstein MA, Polman CH, Killestein J. Neutraliserende antilichamen tegen interferon-beta bij multipole sclerose. Aanwijzingen voor de praktijk. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2007;108:108-13.
16. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
17. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.
18. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8:254-60.
19. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;71:766-73.
20. Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, Miller D, Polman CH, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007;6:431-41.
21. Hartung HP. New cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with natalizumab. *Lancet Neurol* 2009;8:28-31.
22. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007;69:1391-1403.
23. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018-25.
24. Killestein J, Polman CH. Current trials in multiple sclerosis: established evidence and future hopes. *Curr Opin Neurol* 2005;18:253-60.
25. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:676-88.
26. Rose JW, Watt HE, White AT, Carlson NG. Treatment of multiple sclerosis with an anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody. *Ann Neurol* 2004;56:864-7.
27. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359:1786-1801.
28. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124-40.
29. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, Abramsky O, Arbizu T, Boiko A, et al. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008;371:2085-92.
30. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GP, Confavreux C, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006;66:894-900.
31. Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004;363:1607-8.
32. Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008;372:1463-72.