

Tidig immunterapi vid MS minskar risk för senare handikapp

Sekundärprogressivt förlopp fördröjs, enligt studie med virtuell placebo



HELEN TEDEHOLM, studerande, biovetenskapliga läkemedelsprogrammet, Göteborgs universitet

BENGT SKOOG, med dr, specialläkare, neuroområdet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

JAN HILLERT, professor, neuroområdet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

BJÖRN RUNMARKER, med dr,

överläkare, neuroområdet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

LESZEK STAWIARZ, fysiker, neuroområdet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

OLUF ANDERSEN, professor, neuroområdet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

oluf.andersen@neuro.gu.se

De första typiska kliniska symtomen (CIS, clinically isolated syndrome) vid multipel skleros (MS) utgörs oftast av en synnervsinflammation eller en övergående hjärnstams- eller ryggmärgsinflammation. Skoven som följer efter CIS hos 50–70 procent av patienterna har väsentligen samma symtomatologi. Dessa skovmanifestationer efterlämnar i regel obetydliga eller inga sequelae. Men flertalet patienter som haft upprepade MS-skov får senare ett smygande (sekundärprogressivt) förlopp med tilltagande handikapputveckling; på mycket lång sikt gäller det 80 procent av dessa patienter. Mediantiden från CIS till ett sekundärprogressivt förlopp är 16 år om man begränsar det till patienter som får kliniskt säkerställd MS med flera skov [1] eller 19 år om analysen får inkludera patienter med CIS utan upprepade skov [2].

Effekt i skovfas visad, men bevis saknas för långtidseffekt

Effekten av den sedan ett decennium etablerade långtidsbehandlingen av MS med beta-interferon eller glatirameracetat är endast säkerställd i skovfasen. Behandlingen ger en måttlig reduktion av skovfrekvensen samtidigt med en kraftig reduktion av antalet aktiva härdar påvisbara vid magnetkameraundersökningar [3-6]. En ännu kraftigare skovminskande effekt har nyligen visats av natalizumab [7]. Effekt av beta-interferon har visats redan vid CIS hos patienter där magnetkameraundersökning visat ett stort antal härdar som tecken på hög sjukdomsaktivitet [8-10].

Däremot har effekterna på sekundärprogressivt förlopp varit osäkra, med en positiv studie [11] följt av fyra negativa studier [12, 13], varav en dock visade effekt på en ny effektparameter [14], och en visade effekt endast på skov under progressfasen [15].

Som en konsekvens av dessa studier är beta-interferon nu godkänt för behandling av MS i skovfasen, med tilläggsindikationer för CIS med tecken på hög sjukdomsaktivitet eller vid progress endast associerad med skovaktivitet.

Immunmodulerande långtidsbehandling av MS saknar alltså säker effekt när förloppet blivit rent progressivt. Vi har dock goda skäl att hoppas att tidigt insatt behandling med dämpning av skovaktiviteten skall kunna bromsa utvecklingen av den 1–2 decennier senare insättande förödande handikapputveckling-

en. Man har försökt att utvärdera behandlingseffekten genom tendenser till ökande neurologisk deficitpoäng under skovfasen. Detta är dock ifrågasatt, eftersom man då ensidigt fångar upp fluktuationer åt det negativa hållet och negligerar fluktuationer åt det positiva hållet i förloppet; dessutom är fluktuationer lika vanliga som verklig progression [16].

Man har påvisat att axonskador uppkommer histologiskt vid skoven [17] och bedömt dessa med axonskademarkörer i likvor [18]. Den autoimmuna inflammationen kan vara självförstärkande bl a genom att fler strukturer blir modifierade eller tillgängliga för inflammationen och uppträder som antigener (epitope spreading).

Långtidsstudier med en öppen fas efter en randomiserad prövning med upp till 8 års uppföljning totalt talar också för att tidigt insatt behandling med beta-interferon resulterar i att handikappet utvecklas senare än vid fördröjd insättning i skovfasen [19]. Det finns således skäl att tro att immunmodulerande behandling i skovfasen kan minska risken för eller fördröja den senare utvecklingen av sekundärprogressivt förlopp, men fortfarande saknas bevis för den immunmodulerande behandlingens långtidseffekt.

Virtuell placebo – kontrollpatienter väljs från databaser

Två studier har jämfört effekten av glatirameracetat respektive intramuskulärt beta-interferon efter drygt 8 års behandling av

SAMMANFATTAT

Aktuell behandling vid multipel skleros (MS) är baserad på stora, men relativt korta läkemedelsprövningar med en duration på maximalt tre år. Behandlingen har effekt i skovfasen, men inte i progressfasen. Man har skäl att tro att tidig behandling fördröjer senare handikapputveckling, men man har inte haft bevis för det.

Nya randomiserade studier med placebokontroll är svåra att utföra, eftersom etablerad behandling finns. Placebokontrollerade studier av långtidseffekter torde vara omöjliga att genomföra.

För att undersöka långtidseffekten av immunmodulerande behandling har en studie med virtuell placebo utförts. Obehandlade patienter från en studie av MS-sjukdomens naturalhistoria utförd i Göteborg har här använts som kontrol-

ler mot behandlade patienter från Svenska MS-registret.

Virtuell placebo innebär att en jämförelse mellan behandlade och obehandlade patienter sker inom strata med mer likvärdig prognos. Därmed reduceras det största problemet med klassiska historiska kontroller, nämligen att patienterna i de två studierna kan ha olika svårighetsgrad och prognos. Virtuell placebo förutsätter att identiska definitioner använts i behandlings- och naturalförloppsstudien.

Resultaten av denna studie med virtuell placebo visar att de immunmodulerande läkemedel som idag används i tidigt skede har effekt på den senare handikapputvecklingen i MS-förloppet. Behandlingen fördröjer den senare övergången till ett sekundärprogressivt förlopp.

MS-sjuka i skovfas med historiska kontroller från en kanadensisk långtidsstudie [20] och funnit väsentligt bättre prognos beträffande handikapputvecklingen hos de behandlade [21, 22]. Det historiska kontrollmaterialet var dock inte indelat i MS med skov- respektive primärprogressivt förlopp (dvs progressivt förlopp utan skov), där patienter med det sistnämnda har sämre prognos. Dessa två studier var således öppna för de felkällor som användandet av historiska kontroller medför och är därför inkonklusiva, vilket tydligt markerats av författarna [22].

Metoder har nu utvecklats för optimering av historiska kontroller med målsättningen att ersätta placebopatienterna med s k virtuell placebo.

Taktiken i en studie med virtuell placebo består i att från databaser välja historiska kontrollpatienter med ett naturalförlopp som har samma karakteristika som patienterna i läkemedelsprövningen beträffande demografi, sjukdomsduration och sjukdomsstadium. Viktiga kriterier på att naturalförloppsstudierna är fria från bias är att analysen baseras på ett material som är välvgränsat både geografiskt och i tid (incidensmaterial) och som har longitudinell uppföljning. Det är också väsentligt att man påvisat tidiga egenskaper (prediktorer) som förklarar en stor del av spridningen i prognos. Sedan jämför man utfallet hos undergrupper med samma prognos hos de behandlade och de historiska kontrollerna.

Tekniken med virtuell placebo kan sägas låna fall-kontrollmetodiken från epidemiologin, även om metodiken för virtuell placebo jämför riskfunktioner snarare än individer. Även om man inte kan ge en individuell prognos, kan man identifiera kombinationer av prediktorer som påverkar riskfunktioner på ett förutsägbart sätt och som därmed ger en relativt enhetlig prognos. Styrkan i metodiken är att den genom effektiv stratifiering av förloppstyper och handikapprisker reducerar det största problemet med historiska kontroller, nämligen osäkerheten om huruvida fallen i databasen är representativa för de aktuella behandlade fallen. Vi uppfattar här placebo som en renodlad kontrollfunktion, en kartläggning av ett naturalförlopp under likvärdiga förhållanden i en obehandlad kontrollgrupp, för att reducera felkällor som regression mot medelvärdet.

Man har ifrågasatt om den s k placeboeffekten, inkluderande en suggestionseffekt, kan ha betydelse vid kroniska, handikappande sjukdomar. Det går dock sannolikt aldrig att få en lika rättvis jämförelsegrupp med virtuell placebo som med en verklig placebo-grupp, men även den sistnämnda har potentiella svagheter: förekomsten av svårvärderade placeboeffekter (suggestionseffekter) och risken för otursam randomisering med olikheter vid studiestart.

Man har försökt optimera historiska kontroller vid andra sjukdomstillstånd där användandet av placebo kan vara problematiskt, t ex vid epilepsi [23]. Anledningen till att optimeringen av historiska kontroller i riktning mot virtuell placebo har drivits framför allt vid MS är den unika tillgängligheten av stora databaser innehållande longitudinella data om decennier av naturalförloppet.

Den internationella MS-federationen (MSIF) har ambitionen att integrera dessa stora databaser och att därifrån med virtuell placebo utvärdera behandlingseffekter. MSIF har satsat betydande resurser på upprättandet av matematisk och statistisk analyskapacitet för detta ändamål i Sylvia Lawry-centret i München. Man har dock hittills endast använt placebomaterial från läkemedelsprövningar med högst 3 års duration, där man utnyttjat testsystemet EDSS (Expanded Disability Status

»Taktiken i en studie med virtuell placebo består i att från databaser välja historiska kontrollpatienter med ett naturalförlopp som har samma karakteristika som patienterna i läkemedelsprövningen beträffande demografi, sjukdomsduration och sjukdomsstadium.«

Scale) och skovfrekvensen. Man har hittills inte utnyttjat längre naturalförloppsstudier. En förutsättning för att använda dessa är att det finns samma definitioner av de karakteristika (prediktorer) som är väsentliga för sjukdomsförlopp och prognos i de olika naturalförloppsstudierna. Denna förutsättning har hittills inte varit uppfylld.

Den studie som presenteras i denna artikel utnyttjar en långtidsuppföljning av totalt 308 MS-patienter utförd vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset [1, 2], där man utkristalliserat ett fåtal prediktorer, dvs kliniska karakteristika som innehåller en väsentlig del av den prognostiska informationen från det initiala sjukdomsförloppet.

Samma prediktorer och definitioner registreras fortlöpande i Svenska MS-registret (SMS-registret). Detta möjliggör jämförelse mellan obehandlade patienter från Göteborgsstudien med behandlade patienter från SMS-registret.

Som effektkriterium har vi valt tiden för debut av sekundär progression. En smygande utveckling av centralmotorisk parapares är huvudsymtomet i sekundärprogression och en tidig och robust markör för irreversibel handikapputveckling, neurologiskt väldefinierad.

Eftersom immunmodulerande behandling mot MS funnits under en 10-årsperiod, måste också våra historiska data begränsas på motsvarande sätt. Vi kan därför bedöma läkemedelseffekten på handikapputvecklingen under högst 10 år. Förvisso avspeglar handikapputvecklingen enligt SMS-registret summan av alla medicinska och rehabiliterande åtgärder som kan påverka sjukdomsförloppet, men vår bedömning är att endast en verksam medicin kan förklara en betydande fördröjning av en så pass radikal förändring i sjukdomens biologi som övergången från skovfas till sekundär progression.

Mortaliteten i MS har minskat under senaste decennierna [24], men detta torde framför allt avspegla förbättrad vård och behandling av komplikationer under senare delen av sjukdomsförloppet.

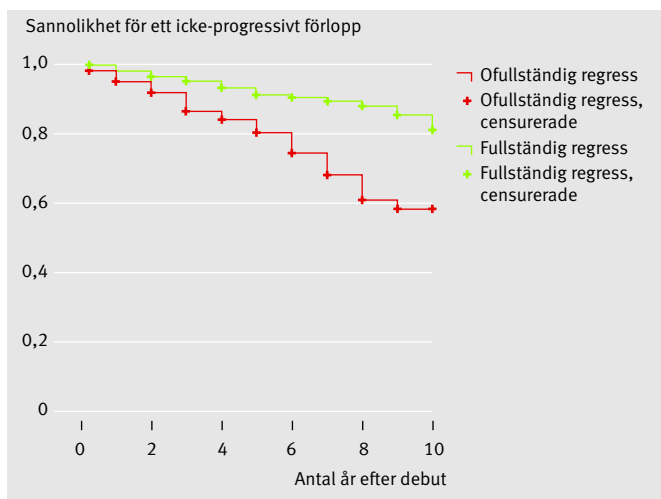
METOD

Riskfunktionen i Kaplan-Meieranalysen för övergång till sekundärprogressivt förlopp har jämförts mellan behandlade patienter från SMS-registret och obehandlade patienter, dvs de historiska kontrollfallen, från en Göteborgskohort. Riskerna har sedan utvärderats i en multifaktoriell analys med Poisson-regressionsanalys.

Studien är godkänd av de regionala etikprövningsnämnderna vid universitetssjukhusen.

Göteborgsmaterialet är en kohort av 308 patienter med 37–50 års personlig uppföljning på Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Detta är en incidenskohort, dvs välvgränsad geografiskt och i tid, med MS-debut som inträffat hos göteborgare någon gång mellan januari 1950 och december 1964 [1]. Vi valde patienter som matchade behandlade patienter i SMS-registret, alltså patienter i skovfas. Patienter med enbart CIS eller med primärprogressiv MS uteslöts. Antalet historiska kontrollpatienter från incidensmaterialet minskade därmed till 218.

Data om patientgruppen med immunmodulerande behand-



Figur 1. Jämförelse av tid till progress mellan behandlade patienter med fullständig regress (n=699) och behandlade patienter med ofullständig regress (n=236); samtliga patienter från Svenska MS-registret. Signifikant bättre prognos vid fullständig regress av debutskovet (P<0,001).

ling har hämtats från SMS-registret, som vid analystillfället omfattade drygt 7 000 patienter, se <<http://www.smsreg.net>>. I studien inkluderades endast behandlade patienter som fått MS-diagnos 1995 eller senare och som hade ett initialt skovförlopp med detaljerad beskrivning av debutskovet (n=935).

Av dessa fick 903 behandling med beta-interferon eller glatirameracetat, och flertalet övriga behandlades med IVIG (intravenöst immunglobulin) (n=12) eller mitoxantron (n=6). Mediantiden från debutskovet till insättande av behandling var 2,0 år. Ingen uppdelning på preparat har gjorts i nedanstående analyser. Eftersom maximal behandlingstid i SMS-registret är 10 år, utnyttjade vi endast de första 10 sjukdomsåren hos varje patient i incidensmaterialet.

Tiden från sjukdomsdebuten till debuten av sekundärprogressivt förlopp är studiens resultatparameter.

I den första analysen jämfördes dessa 218 obehandlade patienter från incidensmaterialet med 935 behandlade från SMS-registret med Kaplan-Meieranalyser. Som ett första steg utfördes en stratifiering i subgrupper beroende på debutsymtom. Flera faktorer i debutskovet har visats vara signifikant positiva i prediktionen av ett gynnsamt förlopp: [2]

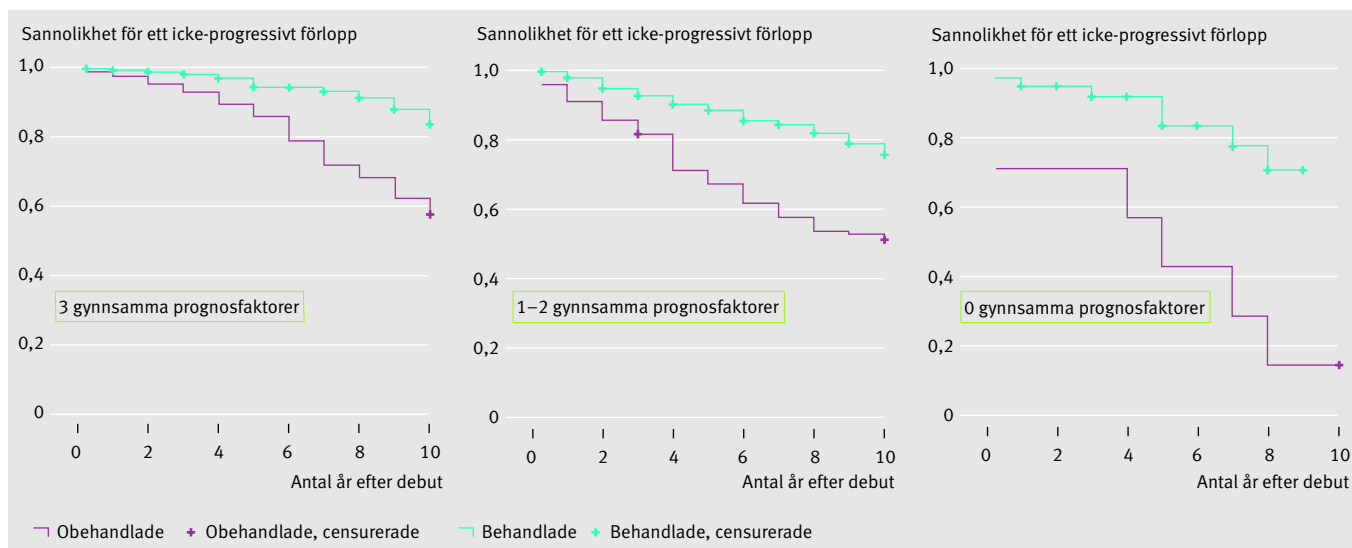
- fullständig regress av debutskovet
- rent afferent lesion (optikusneurit eller sensorisk lesion)
- monoregional lesion (endast en av centrala nervsystemets regioner).

RESULTAT

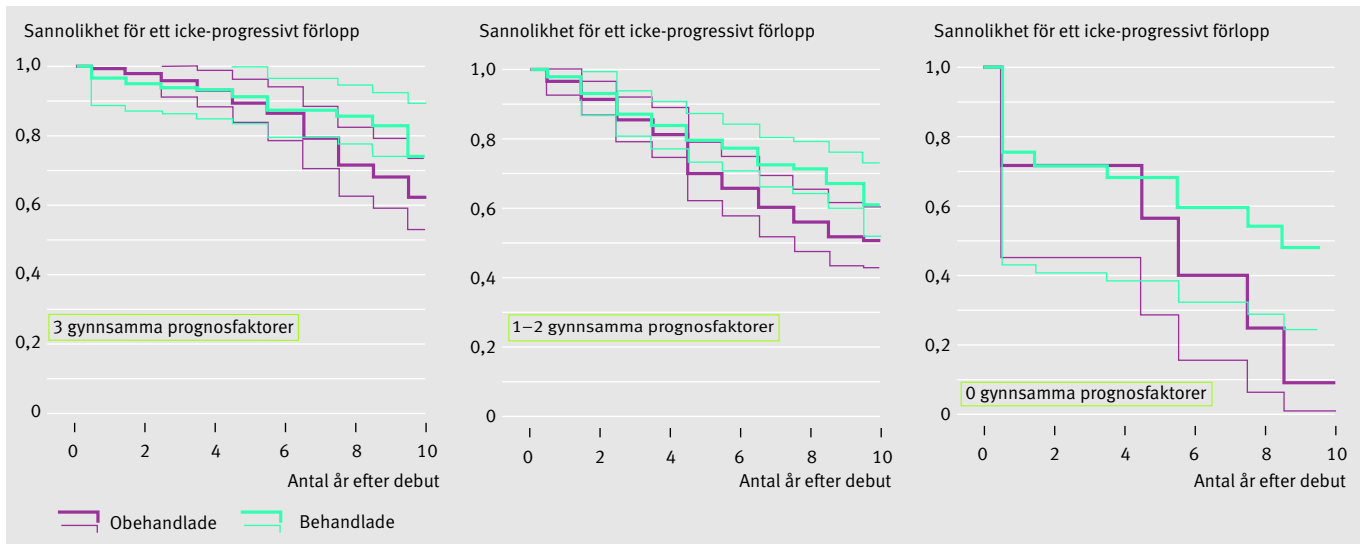
I följande Kaplan-Meieranalyser visas skillnaden i sannolikhet att inte nå progress. I Figur 1 ingår endast behandlade patienter från SMS-registret. Patienter med fullständig regress har jämförts med patienter med ofullständig regress. Prognosen beträffande utveckling av sekundär progression var signifikant bättre hos patienter med fullständig regress av debutskovet. Detta bekräftar att prediktorerna som är utkristalliserade i incidensmaterialet [1, 2] fungerar i materialet från SMS-registret.

Sedan gjordes en jämförelse av behandlade patienter med obehandlade patienter, stratifierade i grupper efter prognos. Först analyserades de patienter (behandlade n=392, obehandlade historiska kontroller n=85) som hade alla de positiva prediktorerna i debutskovet (fullständig remission, rent afferenta och monofokala symtom) (Figur 2, vänster). Totalt 42,4 procent av de obehandlade och 16,6 procent av de behandlade patienterna gick in i den progressiva fasen under de första 10 åren efter sjukdomsdebut. Skillnaden i tid till sekundär progression mellan de båda grupperna var signifikant (P<0,001).

Därefter gjordes en jämförelse i gruppen med de patienter (behandlade n=438, obehandlade historiska kontroller n=126) som hade en eller två av de negativa prediktorerna i debutskovet (Figur 2, mitten). Totalt 48,7 procent av de obehandlade och 24,2 procent av de behandlade patienterna gick in i den



Figur 2. Jämförelse av tid till progress mellan patienter med ett debutskov. Vänster: patienter med samtliga faktorer som är prediktorer för ett gynnsamt förlopp (392 behandlade, 85 obehandlade; P<0,001). Mitten: patienter med en eller två av de faktorer i debutskovet som är prediktorer för ett gynnsamt förlopp (438 behandlade, 126 obehandlade; P<0,001). Höger: patienter utan någon av de faktorer som är prediktorer för ett gynnsamt förlopp (39 behandlade, 7 obehandlade; P<0,002). Röda linjer: patienter från Göteborgsstudien; blå linjer: patienter från Svenska MS-registret.



Figur 3. Jämförelse av tid till progress mellan patienter med ett debutskov. Vänster: patienter med samtliga faktorer som är prediktorer för ett gynnsamt förlopp (392 behandlade, 85 obehandlade). Mitten: patienter med en eller två av de faktorer i debutskovet som är prediktorer för ett gynnsamt förlopp (438 behandlade, 126 obehandlade). Höger: patienter utan någon av de faktorer som är prediktorer för ett gynnsamt förlopp (39 behandlade, 7 obehandlade). Signifikansvärden anges här inte för varje kurva; signifikans anges i texten för Poisson-regressionsmodellen i sin helhet. Kraftiga linjer: överlevnadskurvor beräknade med »maximum likelihood estimate« med vänstertrunkering; tunna linjer: 95 procents konfidensintervall.

progressiva fasen under de första 10 åren efter sjukdomsdebut ($P < 0,001$).

Slutligen gjordes en jämförelse i gruppen med det minst gynnsamma alternativet. I denna grupp fanns de patienter (behandlade $n=39$, obehandlade historiska kontroller $n=7$) som hade alla de negativa prediktorerna i debutskovet (Figur 2, höger). Totalt 85,7 procent av de obehandlade patienterna och 29,4 procent av de behandlade patienterna gick in i den progressiva fasen under de första 10 åren efter sjukdomsdebut ($P < 0,002$).

I Figur 2 visas första steget i analysen i de tre prognostiskt olika kategorierna, med tilltagande allvarlig prognos (från vänster till höger). Patienter från SMS-registret som någon gång fått behandling jämfördes här med obehandlade patienter från Göteborgskohorten tillhörande samma enhetliga prognoskategori. Detta var en första approximation, med samma metod och signifikanstest som i Göteborgsmaterialet, men svagheten är att ingen hänsyn togs till behandlingens duration.

För att ta hänsyn till behandlingens duration, och därigenom få en mer strikt jämförelse, har en vänstertrunkering av de behandlade patienterna gjorts i Figur 3; här ingår alltså samma patienter som i Figur 2. Genom en vänstertrunkering startar de behandlades uppföljningstid vid start av behandling och en mer strikt jämförelse kan uppnås.

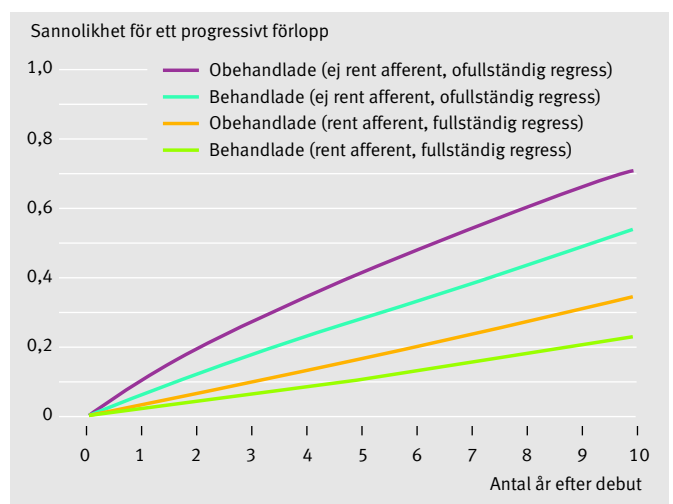
Poisson-regressionsanalys av materialet med representativa kombinationer av gynnsamma och ogynnsamma prediktorer visade signifikant skillnad mellan behandlade och obehandlade med avseende på tid till debut av sekundär progression. De behandlade patienterna i SMS-registret hade 38 procent lägre risk för progression än gruppen med de obehandlade patienterna från Göteborg ($P=0,0013$) (Figur 4). Behandling har samma effekt oavsett om patienten hade ett debutskov med rent afferenta symtom eller inte eller om patienten hade ett debutskov med fullständig regress eller inte.

DISKUSSION

I denna studie visas metodutvecklingen av virtuell placebo

med tillämpning på frågan om tidig behandling hämmar den senare handikapputvecklingen vid MS upp till 10 år. Vårt resultat talar för att pågående immunmodulerande behandling mot MS i skovfasen har en tydligt fördröjande effekt på den senare utvecklingen av sekundär progression.

Drivkraften i studien är samkörningen av de historiska kontrollfallen från det göteborgska incidensmaterialet och de aktuella data om behandlade patienter från SMS-registret, som



Figur 4. Sannolikheten för ett progressivt förlopp för olika utfall på de variabler som visade sig vara signifikanta i Poisson-regressionsmodellen: behandling ($P < 0,001$), rent afferent ($P < 0,0052$) och fullständig regress av debutskovet ($P < 0,001$). Observera att skalan för sannolikheten för ett progressivt förlopp är omvänd mot i föregående figurer. Tidigt behandlade patienter har 38 procent mindre risk att få sekundär progression under 10-årsperioden. Den grafiska framställningen visar den tydliga behandlingseffekten, som dock är svagare än den totala effekten av prediktorerna för naturalförloppet.

bygger på att definitionerna för tunga prediktiva egenskaper hos debutskovet är enhetliga i de två registren.

Det finns dock smärre olikheter mellan de två registren. Diagnostikriterierna för MS är inte exakt desamma i de två materialen. I incidensmaterialet har alla patienter diagnostiserats enligt de kliniska Poserkriterierna [25]. I SMS-registret har vissa av patienterna diagnostiserats enligt de nyare McDonald-kriterierna, där både rent kliniska fynd och kombinerade kliniska fynd och magnetkamerafynd kan utnyttjas [26], men det handlar endast om en minoritet av patienterna. En subtil diagnosproblematik kan bero på olika uppföljningstid i de två använda patientmaterialen. I incidensmaterialet har enstaka fall diagnostiserats retrospektivt (enligt Poser) på basis av ett andra skov som inträffade senare än 10 år efter debuten, och motsvarande relativt lindriga fall saknas i SMS-registret. Progressår saknas hos vissa patienter där sjukdomen sannolikt borde ha gått i progress, eftersom det fanns uppgift om att patienten behöver hjälpmedel vid gång. När progressår inte fanns angivet använde vi registreringsåret för EDSS-poäng 6 (dvs att gångstöd krävs) eller högre som uppskattning av progressåret, vilket oftast är senare än det verkliga årtalet.

Det finns således i denna första analys tre kända felkällor som verkar åt olika håll, men som möjligen kan ge skenbart ökad behandlingseffekt.

Poängen i denna studie är att vi kartlagt olika svårighetsgrader av MS-förloppet och utnyttjat detta för att neutralisera skillnader mellan behandlingsgruppen och historiska kontroller. Den aktuella analysen har visat på nödvändigheten av vissa datakompletteringar i SMS-registret, bl a beträffande årtalet för debut av sekundär progression. Prognosbedömningen kan

förbättras med fler uppgifter från det tidiga förloppet genom registrering av alla skov och med årliga bedömningar av neurologiskt deficit utanför skoven.

Den prognosstratifierade analysen i detta första steg talar ändå tydligt för att våra tidigt insatta immunmodulerande behandlingsregimer mot MS har en effekt som är märkbar många år senare. Den tidigt insatta behandlingen tycks fördröja den senare övergången till sekundärprogressivt förlopp med åtföljande svår handikapputveckling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Jan Hillert har mottagit forskningsstöd från BiogenIdec, Serono, Schering och Aventis samt ersättningar för konsulttjänster och föreläsningar från samma företag. Bengt Skoog och Björn Runmarker har erhållit kongressersättningar från dessa företag. Oluf Andersen har fått föreläsnings- och kongressersättningar från dessa företag samt forskningsstöd från Serono. Helen Tedeholm och Leszek Stawiarz: Inga uppgivna.*

■ *Svenska MS-registret – Styrelse och forskningsnämnd: Jan Hillert (ordförande), Ann-Marie Landtblom, Cecilia Ahlgren, Erik Wallström, Jan Lycke, Leszek Stawiarz, Oluf Andersen, Jan Fagius, Lotta Widén Holmqvist, Magnhild Sandberg, Magnus Vrethem, Peter Sundström, Tomas Olsson. Bidragande kliniker: Kliniker som bidragit med data till SMS-registret, se <<http://www.msreg.net>>. Anslag och forskningsbidrag: Forskningsbidrag från Göteborgs universitet (LUA); bidrag från Socialstyrelsen.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*. 1993;116:117-34.
- Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003;9:260-74.
- The IFNB Multiple Sclerosis study group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I: Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993;43:655-61.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in a relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1498-504.
- The PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001;56:1628-36.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al.

Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. 1995. *Neurology*. 2001;57(12 Suppl 5):S16-24.

- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschilde 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.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edean G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001;357:1571-82.
- European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1491-7.
- Kappos L, Polman CH, Freedman

MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006;67(7):1242-9.

- North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a three-year controlled study. *Neurology*. 2004;63:1788-95.
- Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, Hansen HJ, Mellgren SI, Myhr KM, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:706-10.
- Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*. 2002;59:679-87.
- SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. *Neurology* 2001;56:1496-504.
- Lycke J, Karlsson JE, Andersen O, Rosengren LE. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a poten-

tial marker of activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:402-4.

- Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Eralinna JP, Forrestal F, Jongen P, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2006;67(6):944-53.
- Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler*. 2000;6:255-66.
- Rudick RA, Cutter GR, Baier M, Weinstock-Guttman B, Mass MK, Fischer E, et al. Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2005;11:626-34.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121-7.