

**Evidenztabelle zur Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“**

Leitlinienkoordinator: Prof. Dr. Ralf Gold

Registernr. 030- 050

**Kapitel 5.2 Interferone und****Kapitel 5.3 Intravenöse Immunglobuline (IVIg)**

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz- klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wieder- holung	Messmethoden	Effekt	Finan- zierung
<b>Interferone</b>									
IFNB Multiple Sclerosis Study Group (1993) Interferon-beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Neurology 43:655–661	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	I	372	Interferon-beta 1b s.c. jeden zweiten Tag, 8 MIU/1.6 MIU	Placebo	2 Jahre	Primär: Unterschiede in Exazerbationsrate und Anteil der Patienten von Exazerbation frei bleiben		Schering
General comments:									
Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM et al (1996) Intramuscular interferon beta- 1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 39:285–294	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	I	301	Interferon-beta 1a i.m. einmal wöchentlich 30 µg	Placebo	2 Jahre	Primär: Zeit bis zum fortwährenden Fortschreiten der Behinderung von mindestens 1,0 Punkt auf der Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)		Biogen
General comments:									
PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon Beta-1A Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group (1998) Randomised double-blind placebocontrolled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet 352:1498–1504	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	I	560	Interferon-beta 1a s.c. 3x/Woche 44µg/22µg	Placebo	2 Jahre	Primär: Schubrate		Serono
General comments:									

## 030/050 Evidenztabelle(n) Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz- klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wieder- holung	Messmethoden	Effekt	Finan- zierung
European Study Group on Interferon Beta-1B in secondary progressive MS, Kappos L, Miller D, Polman C, Pozzilli C, Thompson A (1998) Interferon beta-1b delays progression of disability in secondary progressive multiple sclerosis: results of a european multicentre randomised study. Lancet 352:1491–1497	randomisiert, placebokontrolliert	I	358	Interferon-beta 1b s.c. jeden zweiten Tag 8 MIU	Placebo	3 Jahre	Primär: Zeit bis zum nachweislichen Fortschreiten der Behinderung, gemessen bei einem Anstieg von 1,0 Punkt auf der EDSS Skala, für mindestens 3 Monate. Oder 0,5 Punkte erhöht, wenn die EDSS baseline 6,0 bzw. 6,5 betrug		Schering
General comments:									
CHAMPS Study Group. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000 Sep 28;343(13):898-904	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	Klasse I	383	Interferon-beta 1a i.m. einmal wöchentlich 30 µg	Placebo	3 Jahre	Entwicklung einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose und Veränderungen der MRT Befunde des Gehirns		Biogen
General comments:									
Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Radü EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. Lancet. 2007 Aug 4;370: 389-97	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	I	468	Interferon-beta 1b s.c. jeden zweiten Tag 250 µg	Placebo	3 Jahre	Primär: Zeit bis zur Diagnose von CDMS, Zeit bis bestätigter Expanded Disability Status Scale (EDSS), Progression und Bewertung auf einer Patienten berichteten funktionellen Assessment Scale (FAMS-TOI)		Schering
General comments:									

030/050 Evidenztabelle Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz-klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
<b>Intravenöse Immunglobuline (IVIg)</b>									
Achiron et al. 2004, J Neurol	retrospektiv, nicht kontrollierte Studie	III	108	IVIg	Keine Therapie		Schubrate postpartal	Weniger Schübe postpartal unter IVIg	nicht angegeben
General comments: retrospektive Studie ohne Randomisierung									
Achiron et al. 2004, Arch Neurol	randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind	II	91	IVIg	Placebo	1 Jahr	Clinical definite MS, MRT	Unter IVIg signifikant geringer $p=0,03$	Omrix Bio-pharmaceuticals
General comments: Nur ein Zentrum, daher keine Klasse I Evidenz, einzige Studie zu IVIg bei CIS									
Fazekas et al. 2008, Neurology	randomisiert, kontrolliert, doppelblind	I	127	IVIg	Placebo	1 Jahr	Schubfreiheit	nicht signifikant	Bayer Health Care AG
General comments:									
Haas & Hommes 2007, Mult Scler	randomisiert, kontrolliert	I	173	IVIg Hochdosis	IVIg Niedrigdosis	6 Monate	Schubrate	Kein Unterschied	Octapharma
General comments: Keine Placebogruppe, Vergleich zu historischer Patientengruppe ist nicht zulässig									
Hommes et al. 2004, Lancet	randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind	I	318	IVIg 1g/kg monatlich	Placebo	2 Jahre	Progression (EDSS)	Kein Unterschied	Bayer Corporation
General comments: SPMS									
Noseworthy et al. 2000, Neurology	randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind	I	67	IVIg	Placebo	6 Monate	Muskelkraft	Kein Unterschied	
General comments: Studie zur Remyelinisierung									
Noseworthy et al. 2001, Neurology	randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind	I	55	IVIg	Placebo	12 Monate	Visus	Kein Unterschied	
General comments: Studie zur Remyelinisierung bei Optikusneuritis									

## 030/050 Evidenztabelle(n) Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz-klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Pöhlau et al. 2007, Mult Scler	randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind	I	231	IVIg 0,4g/kg monatlich	Placebo	2 Jahre	Behinderungsprogression (EDSS)	Kein Unterschied	Novartis Pharma
General comments: Gemischte Population mit SPMS und PPMS. Bei PPMS signifikanter Unterschied, aber zu viel drop outs, so dass keine Aussage möglich ist									
Roed et al. 2005, Neurology	randomisiert, kontrolliert, doppelblind	I	66	IVIg	Placebo	6 Monate	Visus, VEP	Kein Unterschied	Staatl. Serum Institut Dänemark, Dänische MS Gesellschaft, Johnsen's Foundation, Novo Nordisk
General comments: akute Optikusneuritis									
Sörensen et al. 2004, Neurology	randomisiert, kontrolliert, doppelblind	I	76	IVIg 1g/kg	Placebo	12 Wochen	neurologisches Defizit	Kein Unterschied	Bayer Vital
General comments: IVIg als Schubtherapie untersucht. Studie wurde wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet.									
Stangel et al. 2000, JNNP	cross-over, doppelblind	II	10	IVIg 2g/kg	Placebo	12 Wochen	MEP, EDSS, Gehstrecke	Kein Unterschied	Grifols GmbH
General comments:									
Tselis et al. 2008, Eur J Neurol	Fallserie	III	23	IVIg		1 Jahr	Visus		Wayne State university
General comments: Historische unbehandelte Kontrollgruppe. Therapie bei steroidresistenter Optikusneuritis									

**Kapitel 5.4 Glatirameracetat**

Bibliographie	Art der Studie	Evidenzklasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology.1995;45:1268-76.	Phase III, placebo-kontrolliert	I	251 (1:1 randomisiert)		Placebo	24 Monate	Schubratenreduktion	0,59 vs 0,84 - 29%	Teva, FDA
General comments: kein Effekt auf die Behinderungsprogression									
Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology.1995;45:1268-76.	Phase III, placebo-kontrolliert	I	251 (1:1 randomisiert)		Placebo	24 Monate	Primärer Studienendpunkt: Schubratenreduktion	0,59 vs 0,84 - 29%	Teva, FDA
General comments: kein Effekt auf die Behinderungsprogression									

## 030/050 Evidenztabelle(n) Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenzklasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol. 2001;49:290-7.	Phase III, placebo-kontrolliert	I	239 (1:1 randomisiert)		Placebo	9 Monate	Primärer Studienendpunkt: Gesamtzahl Kontrastmittel-aufnehmender Läsionen im T1-gewichteten Bild	p=0,003	Teva
General comments:									
Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M; PreCISE study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;374:1503-11.	Phase III, placebo-kontrolliert	I	481 (1:1 randomisiert)		Placebo	36 Monate	Primärer Studienendpunkt: Zeit bis zum zweiten Schub	45%	Teva
General comments:									

## Kapitel 5.5 Fingolimod und Natalizumab

Bibliographie	Art der Studie	Evidenzklasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354:899-910	Phase III, placebo-kontrolliert	I	942 (2:1 randomisiert)		Placebo	24 Monate	Schubratenreduktion, Behinderung sprogression	Erkrankungsprogression 42%, ARR 68%	Biogen, Elan
General comments:									
Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, Schlain B, Simon K, Pace A, Cheung A, Chen LL, Berman M, Zein F, Wilson E, Yednock T, Sandrock A, Goelz SE, Subramanyam M. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. Ann Neurol. 2010 Sep;68(3):295-303.	Kohortenstudie	III	831				JCV-AK bei Patienten unter Natalizumab	53,6% AK positiv, 100% AK positiv in 17/17 Patientenseren vor PML-Entwicklung	Biogen, Elan
General comments:									
Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment	Prospektive Follow-up Studie	VI	58 (35:23)		SS unter Natalizumab vs. 23 SS ohne DMT		SS-Komplikationen vs. Normale SS	29 Geburten unter Natalizumab (5 frühzeitige Fehlgeburten, 1 elektiver SS-Abbruch), davon 28 gesunde Kinder, 1 Hexadactylie	Biogen Idec, Merck Serono, Teva/Sanofi-Aventis
General comments:									

030/050 Evidenztabelle(n) Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenzklasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Kappos, L., Radue, E.W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., Selmaj, K., Agoropoulou, C., Leyk, M., Zhang-Auberson, L., et al. (2010). A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine 362, 387-401.	Phase III	I	1272 randomisiert (1:1:1 für Fingolimod 1.25 mg/T, Fingolimod 0.5 mg/T, Placebo)		Placebo vs. Fingolimod in 2 Dosierungen	24 Monate	Primärer Endpunkt: Schubratenreduktion. Sekundärer Endpunkt: Zeit bis zu anhaltender Behinderung sprogression und weitere MRT Endpunkte	Placebo vs. FTY 0.5 mg vs. FTY 1.25 mg: ARR: 0.4 vs. 0.18 vs. 0.16	Novartis
General comments:									
Cohen, J.A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.P., Khatri, B.O., Montalban, X., Pelletier, J., Capra, R., Gallo, P., Izquierdo, G., et al. (2010). Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine 362, 402-415.	Phase III	I	1292 randomisiert (1:1:1 für Fingolimod 1.25 mg/T, Fingolimod 0.5 mg/T, IFN-b1a 30 ug im)		IFN-b1a (Avonex) vs. Fingolimod in 2 Dosierungen	12 Monate	Primärer Endpunkt: Schubratenreduktion. Sekundäre Endpunkte: Anzahl neuer oder größtenprogr edienter T2 Läsionen, Zeit bis zu anhaltender Behinderung sprogression	Avonex vs. Fingolimod 0.5 mg vs. Fingolimod 1.25 mg: ARR: 0.33 vs. 0.16 vs. 0.2	Novartis
General comments:									



## Kapitel 5.6 Unselektive Immunsuppressiva

Bibliographie	Art der Studie	Evidenzklasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Edan G. et al., Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1997;62(2):112-8	randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, doppelblind	I	42	MX 20 mg iv + IVMP 1g monatlich	MP 1g iv	6 Monate	Primärer Endpunkt: Anteil Patienten ohne neue Gd-aufnehmende T1-Läsionen in seriellen kranialen MRT.	90% Mitoxantron Patienten ohne neue Gd-aufnehmende Läsionen versus 31% in der Kontrollgruppe, p<0.001	
General comments: Blindung wg. Nebenwirkungen und Leukozytenzahlen erschwert, MX: Mitoxantron, IVMP: Methylprednisolon intravenös, Gd: Gadolinium									
Hartung HP et al., The Lancet 2002;360(9350):2018-25	randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, doppelblind	I	188	MX 12mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche iv. alle 3 Monate; MX 5mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche iv. alle 3 Monate	Placebo	24 Monate	Primärer Endpunkt: multivariate Analyse 5 klinischer Parameter	Unterschied 0-30 [95% CI 0-17-0-44]; p<0-0001; signifikante Unterschiede in vorgeplanten univariaten Analysen	Wyeth-Lederle
General comments: multivariate Analyse 5 klinischer Parameter: EDSS-Änderung 24 Monate-Baseline, Änderung im Ambulationsindex, Anzahl Kortikosteroid-behandelter Schübe, Zeit bis zum ersten behandelten Schub, Änderung im "standardized neurological status"									
Millefiorini E. et al. Journal of Neurology 1997;244:153-9	randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, einfach-geblindet	I	51	MX 8mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche iv monatlich	Placebo	12 Monate	Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten mit bestätigter EDSS-Progression		
General comments: EDSS Progression mind. 1 Punkt									

## 030/050 Evidenztabelle Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenzklasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
van de Wygaert FA. et al., Acta Neurologica Belgica 2001;101(4):210-6	randomisiert, kontrolliert, doppelblind	I	49			32 Monate	Primärer Endpunkt: EDSS Unterschied zwischen Studienende und -beginn		
General comments:									
Edan G. et al., Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2011	randomisiert, kontrolliert, multizentrisch	I	109	MX 12mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche + 1g IVMP monatlich über 6 Monate, gefolgt von IFNβ1b über 27 Monate	IFNβ1b + 1g IVMP monatlich über 6 Monate, gefolgt von IFNβ1b über 27 Monate	3 Jahre	Primärer Endpunkt: Zeit bis bestätigter EDSS-Progression	Verzögerung bestätigter EDSS Progression um 18 Monate (p<0.012)	Akademisch, Bayer-Schering, Lederle, Immunex
General comments: IVMP Methylprednisolon intravenös, bestätigte EDSS-Progression: mind. 1 Punkt bestätigt nach 3 Monaten; IFNβ1b: Interferon-beta 1b 250ug jeden 2. Tag s.c.									
Arnold D et al., Journal of Neurology (2008);255:1473-1478	randomisiert, kontrolliert, einfach geblindet, multizentrisch	I	40	MX 12mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche monatlich über 3 Monate, gefolgt von GA über 12 Monate	GA	15 Monate	Änderung der Anzahl und Volumen Gd-aufnehmender MRT-Läsionen	Unterschied Gesamtzahl Gd-aufnehmender Läsionen Monat 12 und 15 (relatives Risiko 0.3, 0.11-0.85, p=0.0147)	keine angegeben, u.a. statistische Analyse durch Teva
General comments: GA: Glatiramerazetat 20 mg s.c. täglich, Gd: Gadolinium									
Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2007;17:CD003982	Cochrane review, randomisierte Studien	I	698		Placebo	1-3 Jahre	Schubrate		keine Angaben
General comments: Cochrane Metaanalyse von 5 kontrollierten Studien									

## 030/050 Evidenztabelle Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenzklasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J, Dwyer MG, Novakova I, Dolezal O, Ticha V, Dusek L, Houzvickova E, Cox JL, Bergsland N, Hussein S, Svobodnik A, Seidl Z, Vaneckova M, Horakova D. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. Mult Scler 2009;15;965-976	randomisiert, doppelblind, kontrolliert	I	181	IFN beta-1a plus 50 mg Azathioprin tägl. vs. IFN beta-1a plus Azathioprin plus 10 mg Prednisolon tägl.	IFN beta-1a	2 Jahre + 3 Jahre follow-up	Jährliche Schubrate, Behinderung sprogression, MRT	Kein Unterschied zwischen IFN und Kombinations-therapie	Biogen Idec und Tschechisches Ministerium für Bildungswesen
General comments:									

## Kapitel 5.7 Neue Antikörper

Bibliographie	Art der Studie	Evidenzklasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
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;66(4):460-71.	Phase II/III, placebo-kontrolliert	Ib	439, 2:1 randomisiert		Placebo	24-30,5 Monate	Reduktion der Progressionsrate (EDSS)	p=0,14	NIH, Genentech, Biogen Idec
General comments: Rituximab zeigte keine Wirksamkeit bei der Reduktion der Progressionsrate in PPMS Patienten									
Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008;358(7):676-88.	Phase II, placebo-kontrolliert	Ib	104, 2:1 randomisiert		Placebo	12 Monate	Reduktion Kontrastmittel aufnehmender Läsionen im MRT	p<0.001	Genentech, Biogen Idec
CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008 Oct 23;359(17):1786-801.	Phase II, Vergleichsstudie ("head-to-head")	Ib	334, 1:1:1 randomisiert		Interferon beta-1a (44 ug, subkutan, 3 x wöchentlich), Alemtuzumab in den Dosierungen 12 und 24 mg	36 Monate	Schubratenreduktion, Reduktion der Progressionsrate (EDSS)	Schubrate (74% Reduktion, p<0,001), Progression (71% Reduktion, p<0,001)	Genzyme, Bayer Schering Pharma
General comments:									

## 030/050 Evidenztabelle Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenzklasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J, O'Neill G, Neyer L, Sheridan J, Wang C, Fong A, Rose JW; CHOICE investigators. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. Lancet Neurol. 2010;9(4):381-90.	Phase II, Vergleichsstudie ("head-to-head")	Ib	230, 1:1:1 randomisiert		Daclizumab (6x1mg/kg KG vs. 11x2mg/kg KG) + Interferon beta vs. Interferon beta + Placebo	6 Monate	Reduktion Kontrastmittel aufnehmender Läsionen im MRT	75% Reduktion (p=0,004) Daclizumab 11x2mg/kg KG + Interferon beta)	Facet Biotech, Biogen Idec
General comments:									

## Kapitel 5.8 Symptomatische Therapie

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz-klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
<b>Ataxie und Tremor</b>									
Striano P, Coppola A, Vacca G, Zara F, Brescia Morra V, Orefice G, Striano S. Levetiracetam for cerebellar tremor in multiple sclerosis. An open-label pilot tolerability and efficacy study. J Neurol 2006; 253: 762-766	Offen	IIb	14, MS	LEV 50mg/kg/Tag	kein	bis zu 6 Wochen	Tremor Clinical Rating Scale; Spiralzeichnungen; Ataxia Clinical Scale		
General comments: 11 Patienten beendeten die Studie, Verbesserung bei allen Patienten (alle Messungen)									
Feys P, D'hooghe MB, Nagels G, Helsen WF. The effect of levetiracetam on tremor severity and functionality in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2009; 15: 371-378	randomisierte kontrollierte cross-over Studie	Ib	14, MS	LEV bis 200 mg/Tag	Placebo	6 Wochen	Fahn Tremor Rating Scale; 9HPT; Visuelle Analogskala, ATL Scale, Spiralzeichnungen, Wrist step-tracking task	kein	Belgische Charcot Foundation; National Fund for Science-Flanders, UCB Pharma
General comments: Anhand der Messmethoden kein signifikanter Effekt feststellbar									
Feys P, Helsen W, Liu X, Mooren D, Albrecht H, Nuttin, B, Ketelaer P. Effects of peripheral cooling on intention tremor in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2005; 76: 373-379	deskriptive Studie	III	18, MS	Kühlung mit einer Kühlmanschette bis zu einer Hauttemperatur von 25 oder 18	kein	30 min.	Finger Tapping Test; Wrist step tracking task	p=0.0001	Fund for Scientific Research Flanders, Belgium
General comments: Beide kühlenden Interventionen reduzierten die Tremoramplitude und -frequenz um bis zu 30 Min. nach dem Kühlen									
Jones L, Lewis Y, Harrison J, Wiles CM. The effectiveness of occupational therapy and physiotherapy in multiple sclerosis patients with ataxia of the upper limb and trunk. Clin Rehabil 1996; 10: 277-282	kontrollierte, nicht randomisierte Studie	IIa	28 vs. 9 MS	PT und OT jew. 8 mal 30 Min. an aufeinanderfolgenden Tagen	keine Behandlung	2 Wochen	Jebsen Hand Function Test; FSS, EDSS, Northwick Park Index of ADL, VAS	signifikant besser bei NPI und VAS	keine
General comments: Signifikante Effekte bei NPI und Visueller Analogskala									

030/050 Evidenztabelle(n) Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz-klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Thevathasan W, Schweder P, Joint C, et al. Permanent tremor reduction during thalamic stimulation in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2011; 82: 419-422	Kohortenstudie	III	11, MS	Stimulation des Thalamus	kein	durchschnittlich 5.2 Jahre	Spiralzeichnungen, Clinical Rating Scale, Video		Oxford Biomedical Research Centre und andere
General comments: 11 von 18 obere Gliedmaßen mit dauerhafter Tremorreduktion									
<b>Spasticity</b>									
Sosnoff JJ, Motl RW. Effect of acute unloaded arm versus leg cycling exercise on the soleus H-reflex in adults with multiple sclerosis. Neurosci Lett 2010; 42: 307-311	offene Studie, Teilnehmer dienten selbst als Kontrolle	lib	10, MS ohne Antispastika	20 Min. "Radfahren" mit Händen oder Beinen ohne Widerstand; beide Interventionen in randomisierter Folge mit Sitzen abgewechselt (Kontrolle)	20 Min. ruhiges Sitzen	30 Min, nach jeder Intervention	Post-activation depression (H-reflex des M. soleus), Ashworth Scale		keine Angabe
General comments: Signifikante Reduktion des H-Reflex und der Ashworth Skala nach "Radfahren" (Bein > Arm) ohne Widerstand im Vergleich zu ruhigem Sitzen									
Giesser B, Beres-Jones J, Budovitch A, Herlihy E, Harkema S. Locomotor training using body weight support on a treadmill improves mobility in persons with multiple sclerosis: a pilot study. Mult Scler 2007; 13: 224-231	offen	IIb	4, spinale MS (EDSS 7.0 - 7.5)	39-42 Einheiten (jew. 60 Min.) Gehtraining mit Körpergewichtsentlastung und manueller Hilfe	kein	höchstens 21 Wochen (42 Übungen zweimal pro Woche)	Veränderungen der EDSS, bei der Gehgeschwindigkeit und Ausdauer, Balance, Muskelkraft, Spastik und subjektiver Evaluation der Lebensqualität		National MS Society Pilot Grant PP#0927
General comments: Verbesserung der Spastik, Muskelkraft, Ausdauer, Balance, Gehgeschwindigkeit, Lebensqualität									
Sawa GM, Paty DW. The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. Can J Neurol Sci 1979; 6: 351-354	placebokontrolliert, crossover	IIa (da keine etablierte Messmethode für Spastik)	21, MS und vermutete MS mit Spastik	Baclofen bis zu 60mg/Tag oral	Placebo	keine Angabe	eigene Spastikskala (nicht evaluiert)		keine Angabe
General comments: Signifikante Verringerung der Spastik unter Baclofen im Vergleich zu Placebo, einige methodische Mängel									

030/050 Evidenztabelle Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz-klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Brar SP, Smith MB, Nelson LM, GFanklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols in minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 1991; 72: 186-189	doppelblind, placebokontrolliert, cross-over	Ib	30, MS	Gabe von Baclofen allein (bis 20mg/Tag) vs. Dehnungsübungen und Placebo vs. Dehnungsübungen + Baclofen vs. Placebo + keine Bewegungsübungen	vgl. E, randomisierte Folge der Interventionen	10 Wochen	Ashworth Scale, Cybex Flexion Scores, subjektiver Fragebogen funktioneller Fähigkeiten		Cybex Corp. NY
General comments: Signifikante Reduktion der Spastik unter Baclofen im Vergleich zu Placebo; zusätzliche Bewegungen bewirken zusätzliche nicht-signifikante Reduktion der Spastik									
Smith C, Birnbaum G, Carter JL, Greenstein J, et al. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. Neurology 1994; 44 suppl 9: S34-S43	multizentrisch, stratifiziert, randomisiert, placebokontrolliert	Ib	220, MS	Tizanidin bis 36 mg/Tag (Titration)	Placebo	15 Wochen	Ashworth Scale, Häufigkeit von Muskelspasmen (Tagebuch)		Athena Neurosciences (Medikamentensponsor)
General comments: Signifikante Reduktion der Spastik mit Tizanidin bezüglich der Spasmen und Klonus (Patiententagebücher), keine Signifikanz in der Ashworth Scale									
Nance PW, Sheremata WA, Lynch SG, Vollmer T, et al. Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 1997; 54: 731-736	multizentrisch, doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert (10 Zentren)	Ib	140, MS	8 oder 16 mg Tizanidin	Placebo	max. 10 Tage	Ashworth Skala, Pendeltest, Anzahl der Spasmen (Tagebuch)		Athena Neurosciences (Medikamentensponsor)
General comments: Signifikante Reduktion der Spastik (Ashworth, Pendeltest) durch Tizanidin									
UK Tizanidine Trial Group. A double-blind, placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. Neurology 1994; 44 suppl 9: S70-S78	doppelblind randomisiert	Ib	155; MS out of 187	24-36 mg/Tag Tizanidin	Placebo	9 Wochen	Ashworth Skala, British Medical Research Council Skala, FSS, EDSS, Sehnenreflex Skala, 8m Gehtest		keine Angabe
General comments: Signifikante Reduktion der Spastik durch Tizanidin (20% Ashworth, Patienten: subjektive Verbesserung, keine Steigerung der Muskelschwäche)									



## 030/050 Evidenztabelle(n) Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz-klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Mueller ME, Gruenthal M, Olson WL, Olson WH. Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78: 521-524	randomisierte cross-over Studie	Ib	15, MS	3x400 mg Gabapentin	Placebo	14 Tage inklusive einer 11-tägigen Wash-Out Phase	Schmerz und Spastik mit einer 6-Punkte Visual Faces Scale, Ashworth Scale, Functional Spasticity Battery		keine
General comments: 1200mg/Tag Gabapentin führte zu signifikanten Verbesserungen der Ashworth Scale, der Visual Faces Scale und der Kurtzke Disability Scale									
Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect in multiple sclerosis: A placebo-controlled, randomized trial. Arch Phys Med Rehabil 2000; 81: 164-169	randomisierte cross-over Studie	Ib	21, MS	3x900 mg/d Gabapentin, dann 6 d Wash-Out-Phase, dann cross-over	Placebo	26 Tage	Spasms Frequency Scale, Painful Spasm Scale, Global Assessment Scale, Ashworth, EDSS, Teile des WAIS-R, FIS		keine
General comments: Signifikante Verbesserungen der subjektiven Skalen sowie bei der Ashworth Scale									
Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomized placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362: 1517-1526	multizentrisch randomisiert, kontrolliert	Ib	611, MS	Gruppe 1: oraler Cannabisextrakt, Gruppe 2: THC bis zu 25 mg/Tag	Gruppe 3: Placebo	15 Wochen	Ashworth Scale, Rivermead Mobility Index, T10mWT, 4 subjektive Fragebögen: UK Neurological Disability Score (UKNDS), Barthel Index, General Health Questionnaire (GHQ-30), 9 Category Rating Scales		keine Angabe, kein Interessenkonflikt angegeben
General comments: Kein Effekt der beiden Cannabinoide auf die Ashworth-Scale, aber Effekt bei der von den Patienten berichteten Spastik und Schmerz									
Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (Nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. Mult Scler 2010; 16: 707-714	Metaanalyse von 3 RCTs	Ia	666, MS	Nabiximols (2,7 mg THC + 2,5 mg CBD)	Placebo	?	Visual Analogue Scale 1-10; Ashworth, Global Impression of Change		keine Angabe
General comments: Nabiximols reduziert die Spastik signifikant im Vergleich zu Placebo									

## 030/050 Evidenztabelle(n) Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz-klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of Nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol 2011; doi: 10.1111/j. 1468-1331.2010.03328.x	randomisiert, Parallelgruppen - Enriched Design	lb	241, MS ("responders")	Nabiximols	Placebo	18 Wochen	Visuelle Analogskala 1-10; Spasm Frequency, Barthel, Physician GIC, Subject GIC, Carer GIC		GW Pharma Ltd. UK
General comments: signifikante Reduktion der Spastik durch Nabiximols bei: Visuelle Analogskala, Spasm Frequency Score, Sleep disturbance NRS, Carer and Clinician GIC									
Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT et al. Sustained-release oral Fampridine in multiple sclerosis. Lancet 2009; 373: 732-738	randomisierte kontrollierte Studie	lb	78 Responder von 224, MS	2x10 mg/d Fampridin	Placebo	18 Wochen	T25FW, 12-MSWS, CGI, Ashworth, LEMMT, BMRCs, SGI		Acorda Therapeutics Inc.
General comments: Signifikanter Effekt von Fampridin auf Gehgeschwindigkeit und Gehbeeinträchtigung									
Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, et al. A Phase 3 Trial of Extended Release Oral Dalfampridine in Multiple Sclerosis. Ann Neurol 2010; 68: 494-502	randomisiert multizentrisch	lb	237, MS	2x10 mg/d Fampridin	Placebo	13 Wochen	Tt25FW, 12 MSWS, CGI, Ashworth, LEMMT, BMRCs, SGI		Acorda Therapeutics Inc.
General comments: Signifikanter Effekt von Fampridin auf Gehgeschwindigkeit und Gehbeeinträchtigung									
Snow BJ, Tsui JCK, Bhatt MH, Varelas M, et al. Treatment of spasticity with Botulinum toxin: A double-blind study. Ann Neurol 1990; 28: 512-515	randomisiert, kontrolliert, cross-over	lia	9, MS	Botox 400 U im. In die Hüft-Adduktoren	Placebo	keine Angabe	Ashworth, Hygiene-Score		British Columbia Health Care Research Found., NZ Neurol Foundation, Dystonia Med Res. Foundation
General comments: Botulinumtoxin A 400 IE reduziert die Spastik der Adduktorenmuskeln signifikant gegenüber Placebo									

030/050 Evidenztabelle Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz-klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A et al. Botulinum toxin (Dysport®) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, dose ranging study. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2000; 68: 707-712	randomisiert, kontrollierte Dosierungsstudie	Ib	60, MS	Dysport 500, 1000, 1500 U im.	Placebo	12 Wochen	CGI, Hygiene Score, Ashworth, Spasm Frequency Scale		Ipsen Ltd.
General comments: Dysport reduziert die Spastik in den Hüft-Adduktoren signifikant, außerdem Hinweis auf Dosis-Wirkungsbeziehung (nicht signifikant)									
Giovannelli M, Borriello G, Castri P, Prosperini L, Pozzilli C. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. Clin Rehabil 2007; 21: 331-337	einfach blind, randomisiert	Ib	38, MS	frühe Physiotherapie nach Injektion von Botulinumtoxin A im.	Botulinumtoxin ohne Physiotherapie	12 Wochen	EDSS, Ashworth-Scale		kein Interessenkonflikt
General comments: Botulinumtoxin A + Physiotherapie signifikant besser als nur Botulinumtoxin A									
Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, Kroin JS. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. N Engl J Med. 1989; 320: 1517-21	randomisiert, doppelblind, cross-over	Ib	20, MS und Rückenmarkstrauma	Baclofen intrathekal	Placebo	3 + 3 Tage	Ashworth, Penn Spasm Frequency Scale		NIH, FDA
General comments: Intrathekales Baclofen reduziert die Spastik signifikant gegenüber Placebo									
Middel B, Kuipers-Upmeijer H, Bouma J, Staal M, et al. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1997; 63: 204-209	doppelblind randomisiert	Ib	22, MS oder Rückenmarkstrauma	Baclofen i.th.	Placebo	13 Wochen (Verum oder Placebo; in der Langzeitbeobachtungsstudie 52 Wochen (alle Verum))	Ashworth-Scale, Sickness Impact Profile (SIP), Hopkins Symptom Checklist (HSCL), Spasmus Score, Selbstberichteter Schmerz Score		Dutch Sickfund Council (in part)
General comments: Intrathekales Baclofen verbessert die mit Spastik verbundene Lebensqualität									

## 030/050 Evidenztabelle(n) Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz-klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Ben Smail D, Peskine A, roche N, Mailhan L, et al. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. Mult Scler 2006; 12: 101-103	restrospektive Studie	III	44, MS	Baclofen intrathekal	kein	> = 1 Jahr	Ashworth-Scale, Penn Spasm Score, EDSS		keine Angabe
General comments: Baclofen intrathekal reduziert die Spastik									
Rekand T, Gronning M. Treatment of spasticity related to multiple sclerosis with intrathecal baclofen: A long-term follow-up. J Rehabil Med 2011; 43: 511-514	Beobachtungsstudie	III	14, MS	Baclofen intrathekal	kein	bis zu 11 Jahre	Ashworth-Scale, EDSS		?
General comments: Baclofen intrathekal ist gut verträglich und verbessert die Spastik (Ashworth-Scale)									
<b>Fatigue und Kognition</b>									
Pucci E, Branas P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C: Amantadin for fatigue in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2007	Systematischer Review von 5 RCT (4 crossover, 1 parallel)	I	272 (10 - 115)	Amantadin	Placebo	heterogen	Fatigue: heterogene Maße		
General comments: Metaanalyse aufgrund heterogener Outcome-Messungen und inadäquater Datenlage nicht möglich, insgesamt schwache und inkonsistente Effekte, klinische Bedeutung unklar.									
Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, Moreau T, Pelletier J, Lubetzki C, Clanet M, French Modafinil Study Group. Neurology 2005;64:1139-1143	randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie	I	115	Modafinil 200 - 400 mg	Placebo	5 Wochen	Fatigue: Modified Fatigue Impact Scale		ARSEP
General comments: verbesserter MFIS Score in beiden Gruppen, kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Modafinil									
Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. J Neurol Neurosurg Psych 2002; 72:179-183	randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie (crossover)	I	72	Modafinil 200 mg und Modafinil 400 mg	Placebo	2 Wochen	Fatigue: Fatigue Severity Scale Modified Fatigue Impact Scale visuelle Analog-Skala		Cephalon, Ohio State University General Clinical Research Center (NIH grant)
General comments: Modafinil 200 mg reduziert signifikant die Fatigue verglichen mit Placebo, kein Effekt bei 400 mg									

030/050 Evidenztabelle(n) Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz-klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, Pelligrino R, Roberts A, Harper-Bennie J, Milan MD, Guisado R, Luna B, Montgomery L, Lamparter R, Ku YT, Lee H, Goldwater D, Cutter G, Webbon B. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. Neurology 2003; 60:1955-1960	randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie (cross-over)	I	84	Hochdosis vs. Niedrigdosis-Kühlung mit Kühllanzug	Sham-Kühlung	1 Stunde Kühlung täglich für 1 Monat	Fatigue: Rochester Fatigue Tagebuch Modified Fatigue Impact Scale		National Aeronautics and Space Administration, NIH-supported General Clinical Research Center
General comments: Weniger Fatigue ausweislich Rochester Fatigue Diary und MFIS während täglicher Kühlung									
Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Pai LY, Muenz LR, He D, Benedict RHB, Goodman A, Rizvi S, Schwid SR, Weinstock-Guttman B, Westervelt HJ, Wishart H. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. Neurology 2011; 76:1500-1507	randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie	I	120	Donepezil 10 mg	Placebo	24 Wochen	Gedächtnis: Selective Reminding Test		NIH und National Center for Research Resources
General comments: Kein Effekt von Donepezil gegenüber Placebo auf Gedächtnisleistungen									

030/050 Evidenztabelle Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz-klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. Neurology 2004; 63:1579-1585	randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie	I	69	Donepezil 10 mg	Placebo	24 Wochen	Gedächtnis: Selective Reminding Test		NIH, National Institutes for Disability and Rehabilitation Research, National MS Society, National Center for Research Resources
General comments: geringer, aber signifikanter Effekt von Donepezil vs. Placebo nur im Selective Reminding Test, nicht in anderen Test der BRB oder dem PASAT									
Morrow SA, Kaushik T, Zarevics P, Erlanger D; Bear MF, Munschauer FE, Benedict RH. The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients: results of a randomized controlled trial. J Neurol 2009; 256: 1095-1102	randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie	I	151	L-Amphetamine 30 mg	Placebo	29 Tage	Gedächtnis: Subjektive globale Veränderung Zahlen-Symbol-Test		Cognition Pharmaceuticals, LLC
General comments: positive Effekte auf sekundäre Zielparameter (Lernen, verzögerter Abruf beim Brief Visual Memory Test und California Verbal Learning Test), nicht auf primäre Zielparameter (subjektive Veränderung, Zahlen-Symbol-Test)									
Solari A, Motta A, Mendoza L, Pucci E, Forni M, Mancardi G, Pozzilli C. Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. J Neurol Sci 2004; 222: 99-104	randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie	I	82	Computergestützte Trainingsprogramme für Aufmerksamkeit und Gedächtnis	Computergestützte Trainingsprogramme für visuo-konstruktive und visuo-motorische Leistungen	16 Sitzungen über 8 Wochen	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests		
General comments: spezifisches Training nur für Wortlisten-Generierung besser, ansonsten keine signifikanten Effekte nachweisbar									

## 030/050 Evidenztabelle(n) Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz-klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wiederholung	Messmethoden	Effekt	Finanzierung
Mendozzi L, Pugnetti L. Computer-assisted memory retraining of patients with multiple sclerosis. Ital J Neurol Sci 1998; 19: 431-434	randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie	I	60	Computergestütztes Gedächtnistraining vs. unspezifisches Training vs. Kontrollgruppe	Unspezifisches Training und kein Training	15 Sitzungen 2x/Woche (40 Tage)	Gedächtnis		
General comments: spezifisches Gedächtnistraining verbesserte 4 Kriterien, unspezifisches Training 1 Kriterium, in der Kontrollgruppe war kein Kriterium verbessert (definiert als 25 % über Baseline)									
<b>Blasenstörung</b>									
Schurch B, de Seze M, Denys P et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month-study. J Urol 2005; 174: 196-200	randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie	I	59	Botulinumtoxin A	Placebo	24 Wochen	Blasentagebuch, Inkontinenzfrequenz, Urodynamik, Lebensqualität		
General comments: heterogenes Patientenkollektiv mit neurogenen Blasenstörungen, nur 10 % (6) MS-Patienten									
Ehren I, Volz D, Farrelly E, et al. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Scand J Urol Nephrol 2007; 41: 335-40.	randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie	I	31	500 U Botulinumtoxin A	Placebo	6 Monate	Inkontinenzfrequenz, Zystometrie, Lebensqualität		
General comments: heterogenes Patientenkollektiv mit neurogenen Blasenstörungen, nur 20% MS-Patienten									
Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR, Nee M, Yalla SV. Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. Spinal Cord 2008; 46: 622-626	randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie (cross-over)	I	74	Cranberry-Extrakt-Tabletten	Placebo	2x6 Monate	Inzidenz von Harnwegsinfektionen		Spinal Cord Research Foundation, sponsored by the Paralyzed Veterans of America
General comments: Reduktion der Frequenz von Harnwegsinfekten von 1/Jahr auf 0,3/Jahr in der Verumgruppe									

## 030/050 Evidenztabelle Diagnose und Therapie der MS

Bibliographie	Art der Studie	Evidenz- klasse	Anzahl der Patienten	Intervention	Vergleich	Wieder- holung	Messmethoden	Effekt	Finan- zierung
Chartier-Kastler E, Denys P. Intermittent Catheterization with hydrophilic catheters as a treatment of chronic neurogenic urinary retention. Neurourology and Urodynamics 2011; 30: 21-31.	Review von 25 Studien (RCT, Beobachtungs- studien und retrospektive Studien)	I	2546	Intermittierende Selbst- katheterisierung mit hydrophilen Kathetern	Standard- therapie	hetero- gen	heterogen (Harnwegsinfekte, Lebensqualität)		
General comments: Methodisch bedingt keine Doppelblindstudien, hohe Zahl an Studien und Patienten insgesamt									