

RECOMENDAÇÕES QUANTO AO USO DE DROGAS IMUNOMODULADORAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O CONSENSO DO BCTRIMS

*CHARLES PETER TILBERY, MARCOS AURÉLIO MOREIRA,
MARIA FERNANDA MENDES, MARCO AURÉLIO LANA-PEIXOTO,
BRAZILIAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS - BCTRIMS **

RESUMO - Após breves considerações a respeito da evolução clínica e diagnóstico na esclerose múltipla, os membros do BCTRIMS fazem algumas recomendações no uso de drogas imunomoduladoras no tratamento desta doença.

PALAVRAS-CHAVE: esclerose múltipla, drogas imunomoduladoras, recomendações.

Recommendations for the use of immunomodulatory drugs in multiple sclerosis: the BCTRIMS consensus

ABSTRACT - After brief considerations about clinical course and diagnosis in multiple sclerosis, the members of the BCTRIMS present some recommendations for the use of the immunomodulatory drugs in the treatment of this disease.

KEY WORDS: multiple sclerosis, immunomodulatory drugs, recommendations.

Até o início da década de 90 poucos recursos terapêuticos estavam a nossa disposição para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla (EM)¹⁻³. A introdução de imunomoduladores como medicamentos eficazes a partir de 1993, e posteriormente, a perspectiva do advento de um número de outras medidas terapêuticas, geraram euforia e entusiasmo a pacientes e médicos³⁻⁵. Os imunomoduladores modificam a história natural da forma remitente-recorrente da EM, porém são parcialmente ativos nas formas progressivas secundárias, e ineficazes nas formas primariamente progressivas⁴⁻⁶. O crescente interesse pelo estudo da EM em nosso meio, a identificação de maior número de casos, a criação de centros especializados de tratamento e as questões relacionadas à política de distribuição dos novos medicamentos pelas Secretarias Estaduais de Saúde levaram-nos a criar o BCTRIMS (Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and Neuroimmunological Disorders). O BCTRIMS visa organizar e fomentar a interação entre os pesquisadores

*BRAZILIAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS: Sérgio R. Haussen (Universidade Federal do Rio Grande do Sul), Walter O. Arruda (Universidade Federal do Paraná), Charles Peter Tilbery, Marcos Aurélio Moreira e Maria Fernanda Mendes (Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo), Alberto Alain Gabbai (Universidade Federal de São Paulo), Dagoberto Callegaro, Paulo Marchiori e Luís dos Ramos Machado (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), Fernando Coronetti Rocha (Universidade Estadual Paulista), Marco Aurélio Lana-Peixoto e Elisabeth Comini Frota (Universidade Federal de Minas Gerais), Rogério Rizzo (Uberlândia), Sérgio A. Pereira Novis (Universidade Federal do Rio de Janeiro), Elza Dias-Tosta (Hospital de Base de Brasília), Yuna Ribeiro (Brasília), Aroldo Bacellar e André Muniz (Hospital São Rafael, Salvador), Luiz Ataíde Júnior (Universidade Federal de Pernambuco), Wagner Horta (Universidade Federal do Ceará). Aceite: 10-abril-2000.

Dr. Charles Peter Tilbery - Avenida A. Einstein 627 / 1217 - 05652-000 São Paulo SP - Brasil.

de vários pontos do país implementando estudos multicêntricos, assim como traçar condutas, baseadas nas evidências científicas disponíveis, em relação ao diagnóstico e ao tratamento da doença.

O objetivo deste artigo é discutir alguns aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento da EM, e propor princípios e normas para o uso das drogas imunomoduladoras, de acordo com as informações atuais. Os critérios para o uso destes medicamentos, aqui dispostos em forma de consenso pelos membros integrantes do BCTRIMS, poderão ser igualmente úteis aos neurologistas que os prescrevem e às autoridades governamentais responsáveis por sua disponibilidade.

ASPECTOS CLÍNICOS

A mortalidade em pacientes com EM não é muito diferente da observada em indivíduos normais, porém a progressão dos déficits neurológicos ocorre em todos os portadores da doença. Sabe-se que 15 anos após o início da doença, cerca de 50% dos pacientes necessitam de auxílio para deambular, e após 25 anos a maioria está incapacitada para andar^{7,8}. Estas incapacidades parecem se relacionar com o número e a gravidade dos surtos nos primeiros anos da doença^{9,10}. Daí a necessidade do diagnóstico e do tratamento precoce.

A maioria dos pacientes inicia seu quadro clínico com surtos que se alternam com remissões. Considera-se surto a ocorrência de sintomas de disfunção neurológica, incluindo dados de anamnese, com mais de 24 horas de duração, na ausência de febre ou infecção, e com comprometimento objetivo de pelo menos dois sistemas de fibras longas (substância branca)^{7,11}. O exame neurológico, durante o surto, demonstra piora, principalmente por aumento de pelo menos um ponto em um dos escores da escala de incapacidade funcional^{2,11,12}. O índice anual de surtos e os intervalos entre eles (remissões) variam entre pacientes, sendo estimado em 0,85 surtos/ano^{8,13,14}. Durante a remissão o paciente permanece estável sem variações nos escores. Outros dados clínicos, como a idade do início da doença e o comprometimento inicial sensitivo e/ou motor são também bastante variáveis, não permitindo, na maioria dos casos, inferências quanto ao prognóstico^{10,15}.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação clínica dos pacientes com EM e de sua evolução se baseiam em escalas de incapacidade. Inúmeras escalas foram descritas¹⁶, entretanto as mais utilizadas são as de Kurtzke¹⁷, Sipe e col.¹⁸ e a escala ambulatorial¹⁹. É importante salientar que a maioria destas escalas carece de objetividade em vários aspectos, causando variabilidade de escores entre diferentes examinadores, o que as torna pouco confiáveis^{16,20}. Apesar destes fatos, a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS), descrita por Kurtzke¹⁷ permanece como a mais usada internacionalmente. O EDSS resalta alguns escores marcantes na evolução da doença: o escore 4 é aquele em que o paciente apresenta certa dificuldade à deambulação; o escore 6 quando necessita de bengala para caminhar; o escore 7 quando a marcha está limitada a alguns passos, o escore 8 quando o portador está totalmente incapacitado para caminhar^{15,21}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da EM pode ser um desafio no início da doença, porém é sempre de grande importância pois proporciona a possibilidade de uso de medicamentos que altera seu curso natural^{22,23}.

Vários critérios para o diagnóstico foram propostos, destacando-se principalmente os descritos por Schumacher²⁴ e posteriormente os de Poser e col.²⁵. Clinicamente a EM é uma doença crônica, com comprometimento da substância branca e afetando principalmente pacientes entre 10 e 59 anos. O exame neurológico deve demonstrar alterações objetivas compatíveis com a disseminação da doença no tempo e no espaço^{11,15}. O Comitê de Poser²⁵ estabeleceu critérios clinicamente iguais aos descritos por Schumacher²⁴, porém incorporou exames complementares para o diagnóstico, como anormalidades nos potenciais evocados e/ou ressonância magnética (RNM) e exame do líquido cefalorraquidiano (LCR)²⁵ (Quadro 1). Tanto os critérios de Schumacher²⁴ quanto os de Poser²⁵ ressaltam a necessidade de julgamento dos dados por neurologistas competentes na área.

Quadro 1. Critérios de diagnóstico de esclerose múltipla.

Forma		Surtos	SC		EP	BO/IgG
A - Clínica/definida						
EMCD	A1	2	2			
	A2	2	1	e	1	
B- Laboratorial/definida						
EMLD	B 1	2	1	ou	1	+
	B 2	1	2			+
	B 3	1	1	e	1	+
C-Clinica/provável						
EMCP	C 1	2	1			
	C 2	1	2			
	C 3	1	1	e	1	
D-Laboratorial/provável						
EMLP	D 1	2				+

EMCD, esclerose múltipla clinicamente definida; EMLD, esclerose múltipla laboratorialmente definida; EMCP, esclerose múltipla clinicamente provável; EMLP, esclerose múltipla laboratorialmente provável ; SC, sistemas comprometidos; EP, evidências paraclínicas; BO/IgG, bandas oligoclonais ou aumento de IgG no LCR.

Os critérios de Poser²⁵ têm sido os mais utilizados nos ensaios terapêuticos com novos medicamentos. Para alguns autores estes critérios são confusos e complexos^{12,21}, enquanto para outros a inexistência de testes complementares patognomônicos para o diagnóstico de EM, torna o diagnóstico laboratorial suspeito ou definido vulnerável¹⁹, como o que ocorre com a RNM, citada como exame complementar relevante no diagnóstico e acompanhamento de portadores da doença, apesar da correlação entre as imagens e o estado neurológico do paciente ser frágil^{12,26}. Outra controvérsia está no fato dos critérios de Poser e col.²⁵ permitirem firmar o diagnóstico de EM a partir de um primeiro e único surto, o que está em desacordo com o conceito básico da disseminação temporal da doença. De fato várias doenças desmielinizantes, como a encefalomielite disseminada aguda, evoluem de forma monofásica^{1,12}. A forma primária progressiva da EM, que evolui sem surtos e remissões, não é contemplada por estes critérios, o que é considerado como outra importante falha^{3,12}. Apesar de falhas e limitações, os critérios de Poser²⁵ permanecem ainda como os mais adequados para estudos clínicos.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

Recentemente foi proposta uma classificação das formas clínicas da EM (Quadro 2)^{8,15}. A forma remitente-recorrente (RR) caracteriza-se por ataques episódicos de disfunção neurológica, com duração mínima de 24 horas (surto) seguidos por recuperação parcial ou total dos sintomas e sinal, e separados por intervalos de estabilidade clínica (remissão) de no mínimo 30 dias de duração sem progressão^{8,14,25}. A duração dos surtos e das remissões, bem como a gravidade dos surtos são variáveis entre pacientes^{8,15}. Após alguns anos (média de 10) os surtos tendem a se tornar menos frequentes, seguidos de recuperações menos evidentes, havendo então acúmulo de seqüelas, com piora lenta e gradativa do quadro neurológico, caracterizando assim a forma secundariamente progressiva (SP). Outros portadores, geralmente na faixa de 40 a 60 anos, iniciam seu quadro com sintomas e sinais progressivos desde o início da doença - forma primariamente progressiva (PP)¹⁵.

Quadro 2. Formas clínicas da esclerose múltipla.

Benigna
Remitente-Recorrente
Transicional
Secundariamente progressiva
Primariamente progressiva

Ainda foram descritas as formas benigna¹⁴, transicional²⁷, maligna²⁸ e progressiva com surtos¹⁵, de diagnóstico mais difícil e mais raras, não interferindo nas estratégias terapêuticas aqui descritas²².

OS IMUNOMODULADORES

A partir de abril de 1993, os imunomoduladores se tornaram parte do arsenal terapêutico no tratamento de pacientes portadores da forma RR da EM, oferecendo real possibilidade de modificação do curso e da progressão da doença¹⁴. Os primeiros resultados publicados com o uso do interferon beta 1-a em mais de 350 pacientes, demonstraram redução no número e gravidade dos surtos, prolongando o tempo de remissão entre eles e reduzindo o número e volume de lesões à RNM, efeitos estes que têm como objetivo retardar a progressão da doença^{26,29}. Nos últimos anos outros imunomoduladores têm sido empregados no tratamento da EM. Os atualmente utilizados são: o interferon beta 1-a (REBIF e AVONEX), o interferon beta 1-b (BETAFERON), e o acetato de glatirâmer (COPAXONE).

Interferons beta 1-a - Os interferons beta 1-a são preparações recombinantes glicolisadas que têm a cadeia de aminoácidos idêntica a do interferon beta natural humano. No mercado estão disponíveis REBIF (Aeres-Serono)³⁰ e AVONEX (Abbott)³¹. Há diferenças na composição das ampolas entre um e outro. A ampola de AVONEX é composta por interferon beta 1-a, cloreto de sódio, fosfato de sódio e albumina, com pH de 7,2, ao passo que REBIF têm na sua composição interferon beta 1-a, cloreto de sódio, lactado de sódio, albumina e manitol, com pH de 5,5. O REBIF é utilizado em duas doses: 22 µg (6 milhões de unidades internacionais) e 44 µg (12 milhões de unidades internacionais) por via subcutânea três vezes por semana. O AVONEX é administrado na dose 30 µg (6 milhões de unidades internacionais) por injeção intramuscular, uma vez por semana.

Interferon beta 1-b - O interferon beta 1-b também é recombinante, porém produzido pela *E.coli*, e conseqüentemente não glicolisado, apresentando na sua estrutura de aminoácidos a cisteína na posição 17 da cadeia. O único medicamento disponível deste grupo é o BETAFERON (Schering), 250 µg (8 milhões de unidades internacionais) por via subcutânea em dias alternados³¹⁻³².

Acetato de glatirâmer - Este imunomodulador é um polímero de quatro aminoácidos que foi originalmente sintetizado como cópia da proteína básica da mielina. O medicamento é o COPAXONE (Biosintética) utilizado na dose de 20 mg por injeção subcutânea diária³³.

Os estudos publicados até o momento com estes medicamentos têm demonstrado eficácia parcial (ao redor de 35% dos casos), e a comparação entre suas eficácias é problemática, pelo desenho individualizado de cada estudo e pela participação de grupos de investigadores diferentes em cada um deles^{1,4,22}. As avaliações neurológicas, a determinação de escores de incapacidade pelas escalas funcionais e a caracterização do número de surtos têm tido critérios variáveis na metodologia dos estudos, tornando-os imprecisos e não padronizados. Em razão destas dificuldades, importantes questões como a dose ótima do medicamento, a via de administração mais efetiva, a frequência de aplicação das injeções e a duração do tratamento permanecem ainda indeterminadas^{2,22}.

O mecanismo de ação destes medicamentos na EM ainda não é bem conhecido, e a introdução de novas técnicas de exames, inclusive de RNM, devem ser incorporadas no futuro para melhor avaliação e compreensão dos efeitos benéficos destes mecanismos^{4,22}. Assim, por exemplo, a redução do número

e volume das lesões à RNM provocadas por estes medicamentos não permite estabelecer claramente seu benefício pois a relação entre as lesões ativas e o quadro neurológico ainda é imprecisa^{34,35}. Considerando que nas fases iniciais da doença os episódios de inflamação provocam seqüelas variáveis, e que as perdas se tornam progressivas com a evolução da doença, uma das alternativas de avaliar o efeito terapêutico de um medicamento seria analisar sua ação no retardo da atrofia cerebral decorrente da doença^{26,36}. Outra alternativa, já utilizada, é analisar o efeito terapêutico do imunomodulador sobre a fase inflamatória da EM, por meio da diminuição da celularidade no LCR³⁷.

Os efeitos colaterais causados pelos interferons são geralmente transitórios e variam entre pacientes tendendo a diminuir gradativamente três meses após o início do tratamento e raramente obriga a sua interrupção^{38,39}. Os mais frequentes são sintomas gripais, tais como febre, mialgias, calafrios e cefaléia, que habitualmente se iniciam entre três a seis horas após sua administração. São mais comuns em pacientes com baixa massa corpórea e do sexo feminino, e provavelmente são causados pela elevação transitória de citocinas pró-inflamatórias^{38,40}. No intuito de atenuar estas reações, preconiza-se o uso do medicamento à noite, mantendo meia dose nas primeiras quatro a seis semanas de tratamento^{33,39}. Outras medidas incluem a administração concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais e, se necessário, de prednisona na dose de 10 mg/dia³⁸. Alguns pacientes apresentam, nas primeiras semanas de tratamento, piora dos seus sintomas neurológicos prévios, principalmente da espasticidade; nestes casos são indicados os anti-inflamatórios não esteroidais e, se necessário, o aumento da dose de baclofeno para a espasticidade^{38,40}. As anormalidades laboratoriais incluem linfopenia, leucopenia, neutropenia e aumento das enzimas hepáticas, indicando, quando significativas, a conveniência de redução ou suspensão do medicamento^{38,39}. A ocorrência de reações locais à injeção dos interferons depende da via de administração - o uso intramuscular causa menos complicações que o subcutâneo. Em cerca de 5% dos casos ocorre necrose de pele, provavelmente relacionada a incorreções na aplicação do medicamento^{38,41}. O efeito dos interferons na gestação ainda é polêmico⁴¹.

Contrariamente ao observado com os interferons, o acetato de glatirâmer causa efeitos colaterais mais brandos, raras reações cutâneas e, em alguns pacientes, sensação de aperto precordial, cefaléia e alguns calafrios, porém de curta duração^{40,41}.

Outro ponto polêmico é a detecção de anticorpos neutralizantes séricos em pacientes em uso prolongado de interferons⁴². Alguns autores admitem que a presença destes anticorpos, em valores gradativamente crescentes no decurso do tratamento, indicaria sua perda de eficácia terapêutica⁴². Há, entretanto, dúvidas quanto às várias metodologias utilizadas nestes estudos e ainda não há padronização dos métodos laboratoriais para esta pesquisa⁴²⁻⁴⁴.

Os dados disponíveis presentemente não permitem a escolha preferencial de um determinado imunomodulador no início do tratamento, uma vez que não há diferenças terapêuticas comprovadas entre eles^{23,34}. O neurologista deve basear sua conduta em pequenas e sutis diferenças e particularidades observadas, entre as quais:

1. Os interferons foram testados em três estudos multicêntricos independentes^{29-32,45}, demonstrando sua eficácia clínica na redução no número e gravidade dos surtos, no aumento do tempo da remissão, na redução do número e volume das lesões ativas e na progressão da atrofia cerebral à RNM e na diminuição do número de células do LCR. Em relação ao acetato de glatirâmer há apenas um estudo multicêntrico, demonstrando efeitos clínicos semelhantes aos dos interferons, porém seus efeitos sobre a RNM e o LCR não foram analisados³³.
2. O BETAIFERON⁴⁵ mostrou-se mais eficaz na redução das lesões à RNM comparativamente ao REBIF³⁰, e ao AVONEX³¹, embora esta diferença possa não ter significado clínico.
3. O BETAIFERON³² e o REBIF³⁰ foram testados em duas doses. As doses maiores se mostraram mais eficazes que as menores, havendo uma dose dependência no efeito terapêutico do medicamento^{46,47}.
4. A aplicação semanal única da dose do interferon tem efeito menor que a dose fracionada durante

a semana, uma vez que os níveis séricos da droga tendem a diminuir após 24 horas da sua administração, fato que favoreceria o REBIF mas que é contestado por alguns⁴⁸. O AVONEX, por sua vez, contém 30 µg de interferon, comparativamente ao REBIF que contém 22 µg ou 44 µg^{30,47}.

5. O AVONEX tem menos efeitos colaterais que o BETAFERON e o REBIF, além da comodidade de seu uso semanal⁴⁷.

6. O COPAXONE³³ é o imunomodulador que provoca menos efeitos colaterais e não apresenta efeitos imunogênicos (desenvolvimento de anticorpos neutralizantes).

7. O BETAFERON é, entre os interferons, aquele que desenvolve maior quantidade de anticorpos neutralizantes, e o AVONEX o que desenvolve menos³¹.

8. Persiste a polêmica quanto a maior ou menor disponibilidade dos interferons em relação à via de administração^{46,49}.

9. Há evidências que o BETAFERON retarda a progressão da forma SP da EM⁵⁰.

10. Nota-se crescente tendência na literatura de se iniciar precocemente o emprego de imunomoduladores na esclerose múltipla. Há evidências de que o processo imunológico, que provoca lesão tecidual, se torna mais complexo com o tempo e refratário ao tratamento. Observa-se que o processo inflamatório permanece ativo mesmo nas fases de remissão da doença, sendo este o principal fator que contribui para o desenvolvimento de lesão axonal irreversível. Portanto, o tratamento deveria se iniciar imediatamente após a confirmação do diagnóstico. Embora não haja ainda como identificar pacientes com maior risco de progressão precoce, sabe-se que o maior número de lesões à RNM em pacientes recém diagnosticados se correlaciona com progressão clínica mais rápida^{23,34,51}. Assim, alternativamente, ao invés de iniciar o tratamento logo após o diagnóstico em todos os pacientes, poderia se repetir a RNM durante a evolução do paciente, no intuito de selecionar aqueles com maior número de lesões e que deveriam, então, receber os imunomoduladores mais precocemente.

11. O monitoramento do tratamento com imunomoduladores deve ser regular e realizado pelo médico prescritor, auxiliado por exames laboratoriais. A pesquisa de anticorpos neutralizantes está indicada somente em casos com resultados insatisfatórios ao tratamento^{25,51}.

O CONSENSO E AS RECOMENDAÇÕES DO BCTRIMS QUANTO AO USO DE IMUNOMODULADORES NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

1. Os imunomoduladores devem ser exclusivamente prescritos por neurologistas clínicos.
2. Os imunomoduladores devem ser prescritos somente para os pacientes com EM definida de acordo com os critérios diagnósticos de Poser e col..
3. Os imunomoduladores só devem ser prescritos para pacientes com as formas remitente-recorrentes e progressivas secundárias. Não há indicação de seu uso nas formas primariamente progressivas.
4. Os imunomoduladores só devem ser prescritos para pacientes com EDSS igual ou inferior a 6,5.
5. O tratamento deve ser iniciado com as doses mínimas preconizadas, mas que podem ser ajustadas, se necessário, durante a evolução.
6. Não há imunomodulador de escolha no tratamento, podendo haver substituições em seu curso.
7. Não há contraindicação da associação de imunomoduladores a corticosteróides e/ou imunossuppressores.
8. O uso dos imunomoduladores deve ser interrompido em caso de efeitos colaterais graves.
9. O uso de imunomoduladores deve ser monitorado com hemograma e provas de função hepática, não havendo necessidade de RNM ou LCR na monitoração.

10. Os imunomoduladores estão contraindicados em mulheres grávidas e apenas devem ser prescritos para mulheres em idade reprodutiva que estejam em uso de métodos contraceptivos seguros.
11. O tempo de tratamento ainda é indeterminado.
12. Estas recomendações serão revistas e modificadas quando novas evidências e condutas se tornarem normas aceitas na literatura mundial.

REFERÊNCIAS

1. Rudick RA, Cohen J A, Weinstock-Guttman B, et al. Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1997;337:1604-1611.
2. Brod SA, Lindsey JW, Indsey JW, Wolinsky JS. Multiple sclerosis: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Am Fam. Physician* 1996;54:1301-1311.
3. Schlupe M, Bogousslavsky J. Emerging treatments in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1997;38:216-221.
4. Arnason BGW, Reder AT. Interferons and multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:495-547.
5. Young VW, Chabrol S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998;51:682-689.
6. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, et al. Impact of interferon beta 1-a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998;49:358-363.
7. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-146.
8. Rolak LA. The diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 1996;14:27-42.
9. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. II. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1998;112:1419-1428.
10. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993;116:117-134.
11. Paty DW, Nosworthy JH, Ebers GC. Diagnosis of multiple sclerosis. In Paty DW, Ebers GC (eds). *Multiple sclerosis*. Philadelphia: FA Davis, 1997:48-134.
12. Nosworthy JH, Vandervoort MK, Hopkins M, Ebers GC. A referendum on clinical trial research in multiple sclerosis: the opinion of the participants at Jekyll Island workshop. *Neurology* 1989;39:977-981.
13. Weinshenker BG, Sibley WA. Natural history and treatment of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992;105:203-211.
14. Mc Alpine D. The benign form of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995;14:291-308.
15. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-911.
16. Shrack B, Hughes RAC. Clinical scales for multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1996;135:1-9.
17. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1993;33:1444-1452.
18. Sipe JC, Knobler RL, Braheny GP A, Rice GPA, Oldstone MBA. A neurological rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology* 1984;34:1368-1372.
19. Hauser SL, Dawson DM, Lechrich JR, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1983;308:173-178.
20. Amato MP, Fraglioni L, Groppi C, Siracusa G, Amadussi L. Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:746-748.
21. Confavreux C, Compston O, Hommes WI, Thompson AJ. EDMUS: a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:671-676.
22. Andersson PB, Waubant E, Goodkin DE. How should we proceed with disease-modifying treatment for multiple sclerosis?. *Lancet* 1997;349:586-587.
23. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller A.E, Arnason BGW, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta 1-b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996;46:12-18.
24. Schumacher GA, Beege G, Kebler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1998;122:552-558.
25. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;36:227-231.
26. Rudick RA, Ficher E, Lee JC, et al. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1999;53:1698-1704.
27. Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, et al. Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology* 1999;52:839-845.
28. Mendez M F, Pogacar S. Malignant monophasic multiple sclerosis or "Marburg disease". *Neurology* 1988;38:1153-1155.
29. The IFN beta Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1 b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
30. PRIMS (Prevention of Relapses, Disability by Interferon beta 1-a Subcutaneously in Multiple Sclerosis Study Group). Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta 1-a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
31. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta 1-a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
32. The IFN beta Multiple Sclerosis Study Group and the UBC MS/ MRI Analysis Group. Interferon beta 1/b in the treatment

- of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-1285.
33. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1268-1276.
 34. van Oosten BW, Truyen L, Barkhof F et al. Multiple sclerosis, therapy: a practical guide. *Drugs* 1995;49:200-212.
 35. Filippi M, Horsfield MA, Morrisey S. et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:635-641.
 36. Rudick R A, Fisher E, Lee JC. Use of the brain parenchymal fraction measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1999;53:1698-1704.
 37. Rudick RA, Cookfair DL, Simonian NA, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of avonex (INFB- 1-a) for relapsing multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1999;93:8-14.
 38. Cirelli R, Heme KB, Mc Crary ML, Tyring SK. Adverse effects of interferons. In Reder AT (ed). *Interferon therapy of multiple sclerosis*. New York: Marcel Dekker, 1997:445-478.
 39. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999;53:1622-1627.
 40. Munschauer FE, Kinkel RP. Managing side effects of interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther* 1997;19:883-893.
 41. Gaines AR, Varricchio F. Interferon beta 1-b injection site reactions and necroses. *Mult Scler* 1998;4:70-73.
 42. Rudick RA, Simonian NA, Alam JA, et al. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta 1-a in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1266-1272.
 43. The IFN Beta Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1 b: experience during the first three years. *Neurology* 1996;47:889-894.
 44. Waubant EL, Goodkin DE. Assessing efficacy in clinical trials of treatments for multiple sclerosis: issues and controversy. *CNS Drugs* 1996;6:462-473.
 45. Paty DW, Li DKB, the UBC MS/ MRI Analysis Group, the IFN beta Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1 b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:662-667.
 46. Munafò A, Trinchard-Lugani I, Nguyen TXQ, Burazglío M. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human interferon beta 1-a after intramuscular and subcutaneous administration. *Eur J Neurol* 1998;5:187-193.
 47. OWIMS STUDY (The once weekly interferon for MS Study Group). Evidence of interferon B 1-a dose response in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1999;53:679-686.
 48. Khan O, Dhib-Jalbut SS. Serum interferon beta-1 a (avonex) levels following intramuscular injection in relapsing-remitting MS patients. *Neurology* 1998;51:738-742.
 49. Williams GJ, Witt PL. Comparative study of the pharmacodynamic and pharmacologic effects of betaseron and avonex. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:967-975.
 50. European Study Group on Interferon beta 1-b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomised trial of interferon beta 1-b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-1497.
 51. Rudick R, Antel J, Confraveux S, et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol* 1997;42:379-382.