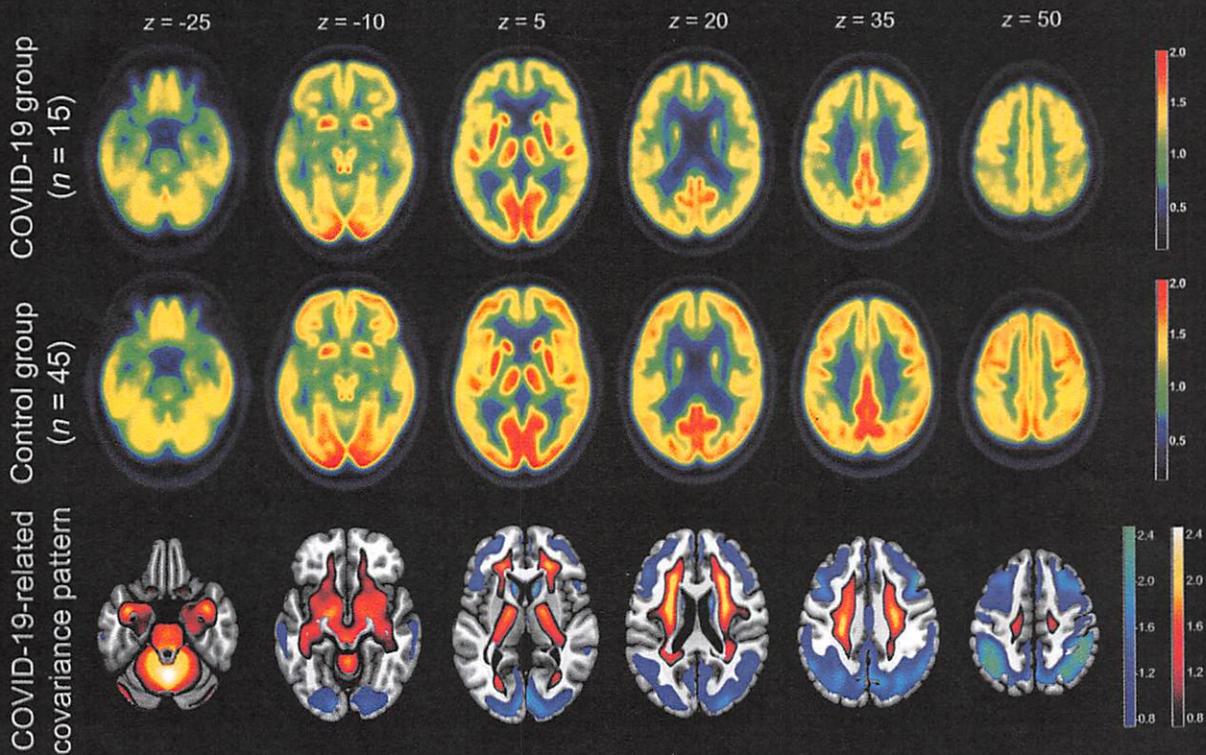


Perspektiven der

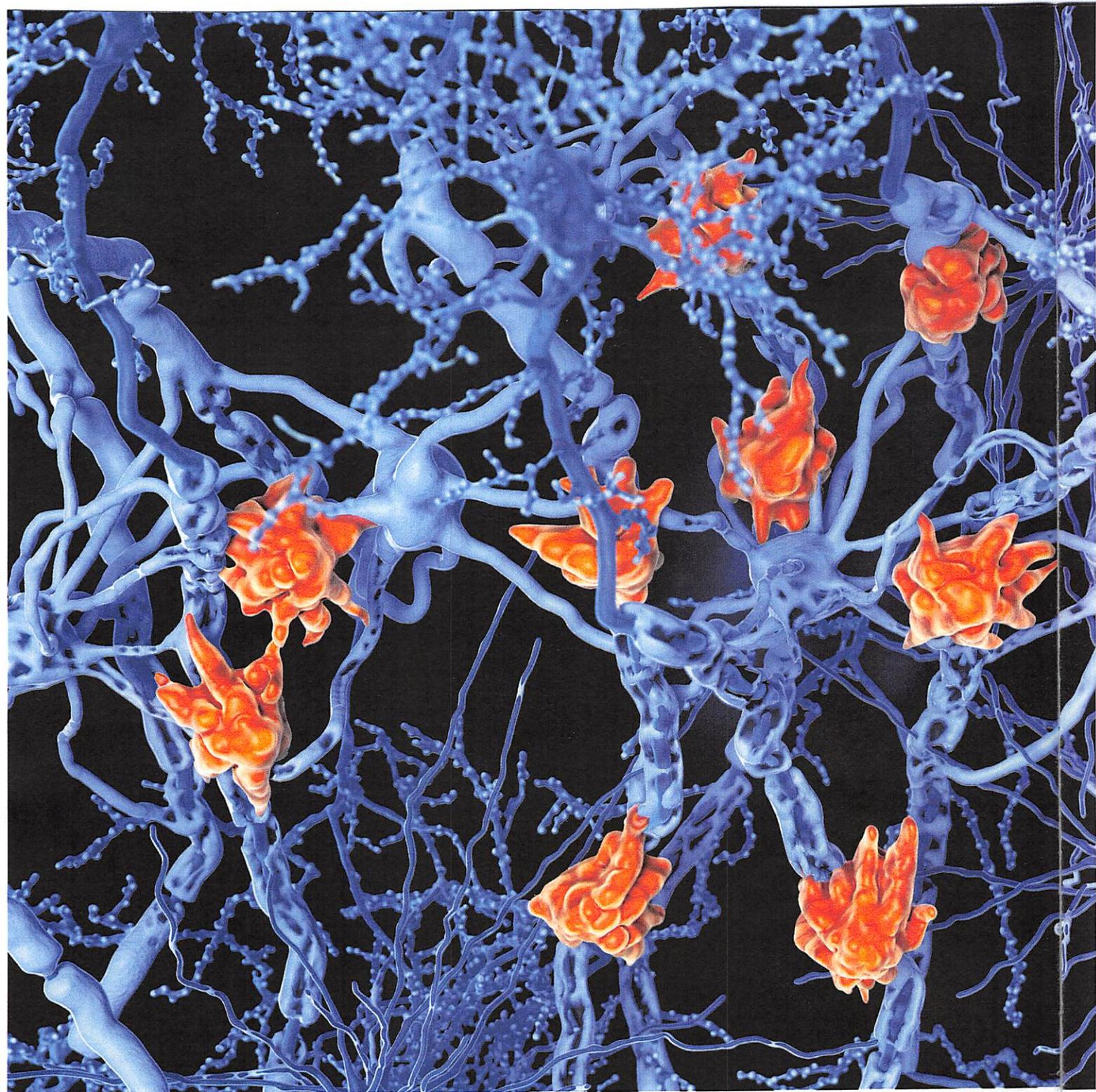
Neurologie

Supplement im Deutschen Ärzteblatt | 2021 | www.aerzteblatt.de | 12.07.2021



Neurologische Klinik von COVID-19 • Schlaganfall-Leitlinie
Perspektivwechsel der Multiplen Sklerose • Migräne
Vorteile und Limitationen der Parkinson-Klassifikationen

Deutsches
Ärzteblatt



MULTIPLE SKLEROSE

Perspektivwechsel mit Folgen

Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der schubförmigen und der sekundär progredienten Multiplen Sklerose erfordern eine Anpassung der Patientenversorgung in Klinik und Praxis. Dies bringt jedoch auch zahlreiche Herausforderungen mit sich.

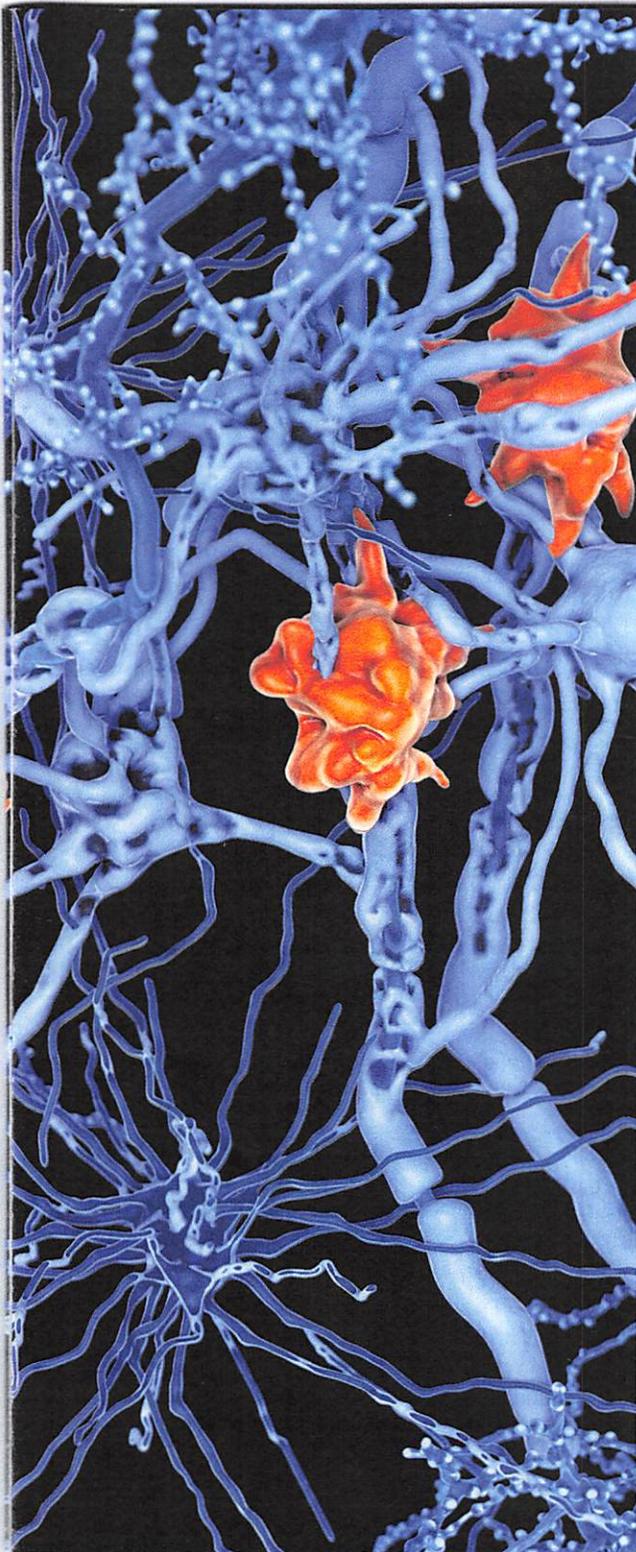


Foto: Juan Gärtner stock.adobe.com

Ein tieferes Verständnis der Pathophysiologie der progredienten Multiplen Sklerose (MS) und therapeutische Fortschritte haben in den letzten Jahren zu einem Perspektivwechsel in der Behandlung der schubförmig-progredienten (RMS) und der sekundär-progredienten MS (SPMS) geführt. Die Autoren beleuchten die aktuelle Therapielandschaft und damit zusammenhängende Herausforderungen für eine frühzeitige Erkennung von Behinderungsprogression bei MS-Patienten aus dem Blickwinkel des Versorgungsalltags.

Entwicklung der traditionellen MS-Therapien

Als die Autoren in der zweiten Hälfte der 1980er-Jahre ihre ärztliche Tätigkeit aufnahmen, war die therapeutische Maxime, dass nach dem ersten MS-Schub noch abzuwarten sei, ob der Betroffene mit einem erneuten Schubereignis wiederkomme. Eine gut verträgliche verlaufsmodifizierende Behandlungsmöglichkeit gab es damals nicht. Einzelne Neurologen wagten Therapieversuche mit eingreifenden Immunsuppressiva beziehungsweise Chemotherapeutika. Der Schub und dessen Rückbildung waren lange Zeit ausschlaggebend für die Anwendung eines Medikaments und nicht so sehr die Verhinderung von MRT-Aktivität oder von klinisch fassbarer Behinderungsprogression.

Inzwischen sind 16 Medikamente für den „schubförmig remittierenden“ (RRMS) und 3 für den „schubförmig-progredienten“ Verlauf der Multiplen Sklerose (RMS) zugelassen. Studien belegen konsistent, dass der frühzeitige Beginn einer spezifischen, verlaufsmodifizierenden MS-Therapie nicht nur Schübe verhindern kann (1), sondern auch die Konversion zu einer SPMS und die Behinderungsprogression hinauszögert. Dies insbesondere dann, wenn hochwirksame Medikamente früh eingesetzt werden (2, 3).

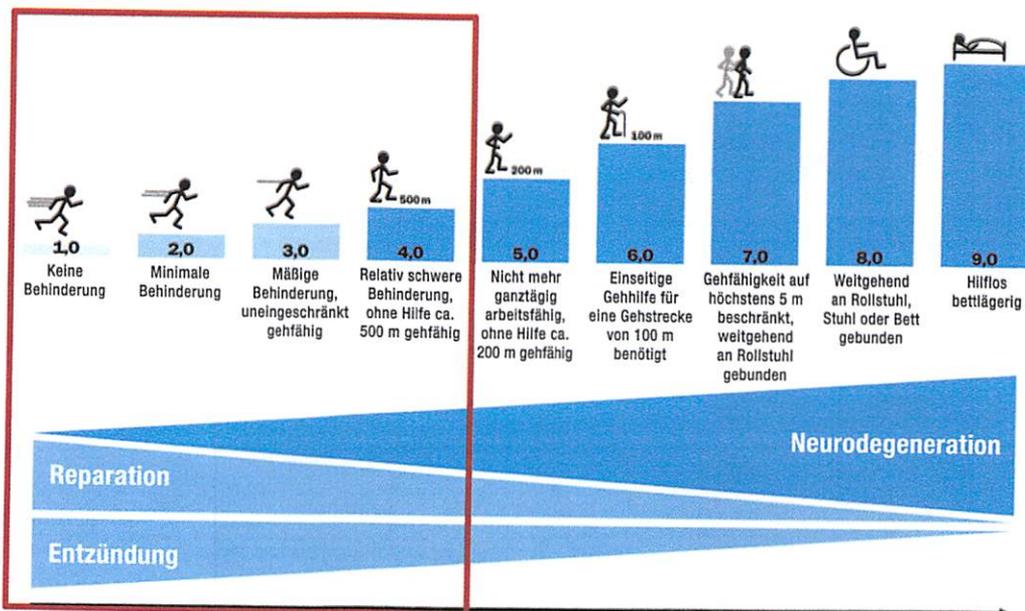
Mit der Zeit reifte die Erkenntnis, dass die häufig beobachtete Behinderungsprogression – sichtbar als Zunahme des Expanded Disability Status Scale (EDSS) – einer forcierten Neurodegeneration des Gehirns zuzurechnen war und die zu Beginn der MS-Erkrankung hohe, aber im Verlauf abnehmende Remission von Schubsymptomen mit der nachlassenden Entzündungsaktivität und Regenerationsfähigkeit des Gehirns in Zusammenhang stehen (*Grafik 1*).

In der Folge gewann die Expertenmeinung an Gewicht, dass eine spezifische, antientzündlich ausgerichtete Therapie nur in frühen Stadien der MS und bis zu einem EDSS von ca. 4,0 Sinn mache, da von da ab die neurodegenerative Schädigungskomponente des ZNS führend und das entzündliche Geschehen nur noch marginal sei. Das Konzept des „therapeutischen Fensters“ („window of opportunity“) war geboren. Es orientierte sich vor allem an klinischen Beobachtungen, dass frühe Schübe mit einem negativen Verlauf der MS assoziiert waren, und an den Ergebnissen einer vielbeachteten Studie von Leray et al. (4).

In dieser Langzeitbeobachtung erreichten MS-Patienten einen EDSS von 0–3,0 in einem Zeitfenster von 1–15 Jahren mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Danach entwickelten sich die MS-Verläufe jedoch auffallend homogen. So benötigen fast alle untersuchten Patienten nur noch etwa 5 weitere Jahre, um einen EDSS von 6,0 zu erreichen (*Grafik 2*). Alle diese Entwicklungen förderten einerseits die Erkenntnis, dass die MS früh behandelt werden musste, andererseits jedoch auch einen gewissen therapeutischen Nihilismus bei progredienten Formen.

GRAFIK 1

Drei wesentliche Determinanten für die Entwicklung von chronischer Behinderungsprogression bei MS



Graphic: Modifiziert nach Prof. Ziemssen

Dies führte dazu, dass sich die therapeutische Forschung stark auf die schubförmige und hochaktive MS konzentrierte, die progrediente MS jedoch stiefmütterlich behandelt wurde. So gab es über viele Jahre hinweg nur 3 zugelassene Medikamente mit schwacher Evidenz bei SPMS, nämlich 2 Beta-Interferone bei „aktiver“ SPMS (mit aufgesetzten Schüben) und Mitoxantron bei SPMS mit im EDSS erfasster Behinderungsprogression; eine zugelassene Therapie für die primär-progrediente MS (PPMS) gab es nicht.

Dabei wirkten die Interferone bei SPMS kaum bis gar nicht; und Mitoxantron wurde in der Breite aufgrund des Risikoprofils und der Einschränkungen in der Anwendung kaum eingesetzt. Im Jahr 2016 wurde zudem der Einsatz von Mitoxantron in einem Report der European Medicines Agency (5) auf hochaktive MS-Formen mit rascher Behinderungsprogression eingeschränkt, wodurch die klassischen SPMS-Fälle praktisch herausfielen, was die Behandlung der progredienten MS weiter erschwerte.

Aus dieser Gemengelage entwickelten sich im Versorgungsbereich folgende prekäre Szenarien:

- Viele Patienten behielten die Diagnose schubförmige MS (RRMS), obwohl diese bereits im sekundär-chronischen Verlauf waren, nur um die entsprechend neu zugelassenen Medikamente erhalten zu können. Auch die Diagnose PPMS wurde nach Möglichkeit vermieden.
- Bei einem größeren Teil der Patienten mit hohem EDSS wurde die verlaufmodifizierende, spezifische Therapie abgesetzt.

- Viele der schwer betroffenen Patienten wurden aufgrund der fehlenden medikamentösen Optionen nicht mehr neurologisch vorgestellt, sondern komplett in Heimen oder hausärztlich betreut.
- Viele Patienten erhielten und erhalten bis heute „nur“ eine symptomatische Therapie oder man hat alle therapeutischen Bemühungen aufgegeben
- Ein Monitoring bei chronischen MS-Formen mit daraus abgeleiteten therapeutischen Interventionen fehlt oft ganz.

Die Haus- und Heimärzte haben also in sehr vielen Fällen die Versorgung der chronischen MS-Patienten übernommen und verordnen die spezifischen (falls noch vorhandenen) Medikamente und symptomatischen Therapien sowie Hilfs- und Heilmittel. Spezialkliniken wird ein großer Anteil der chronischen Patienten zur ambulanten oder (teil)stationären Behandlung in Ermangelung einer flächendeckenden ambulanten neurologischen Basisversorgung zugewiesen. Diese Beobachtungen werden durch ganz aktuelle Daten aus einer Befragung zur Behandlungssituation von SPMS-Patienten (3 ESSENCE) in MS-Schwerpunktpraxen und -Kliniken bestätigt (6).

So ist nicht verwunderlich, dass eine Langzeitstudie über 8 Jahre nachweisen konnte, dass das Zeitfenster vom ersten Verdacht auf progrediente MS bis zur Bestätigung der Diagnose immer noch etwa 3–4 Jahre beträgt (7). Dabei bedeutet die verzögerte Diagnosestellung angesichts der neuen therapeutischen Entwicklungen einen erheblichen Zeit- und Funktionsverlust für die Patienten.

Was hat man inzwischen gelernt?

In den vergangenen Jahren setzte sich die Erkenntnis durch, dass sich im MS-Verlauf eine „zentrale chronische Entzündungsaktivität“ etabliert (*Grafik 3*). Diese entwickelt sich aus der zu Beginn der Erkrankung ins ZNS getragenen „peripheren Entzündungsaktivität“ durch Ansiedlung von autoreaktiven Lymphozyten im Gehirn. Eindrucksvoll bestätigt wird dies durch die Autopsiebefunde von Sabina Luchetti bei verstorbenen MS-Patienten mit chronischen Verläufen. Sie und ihre Kollegen fanden postmortal noch entzündlich aktive sowie teilaktive Herde im ZNS, deren Häufigkeit und Ausmaß sogar mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierten (8).

Auf zellulärer Ebene scheint dabei eine Reaktivierung der ins ZNS eingewanderten T- und B-Lymphozyten eine Schrittmacherrolle zu spielen. Dadurch sollen auch ZNS-residente Zellen (Mikroglia, Astrozyten) aktiviert werden, denen eine wesentliche Bedeutung bei der Aufrechterhaltung der zentralen Entzündung zugeschrieben wird (9). Dass auch eingewanderte B-Zellen eine wichtige Rolle spielen, zeigen B-Zell-Follikel, die im ZNS nachgewiesen wurden. All diese Erkenntnisse weisen in eine Richtung, nämlich dass durch komplexe Immunprozesse eine „ZNS-intrinsische“ Entzündung entsteht, die nicht mehr durch periphere Entzündungszellen getrieben wird, sondern schubunabhängig verläuft.

Die ZNS-intrinsischen Immunreaktionen tragen unseres Erachtens nach – neben der durch metabolische Prozesse verursachten Neurodegeneration – signifikant zur Behinderungsprogression bei, womöglich befeuern sie diese sogar (*Grafik 4*).

In den letzten Jahren haben wir auch gelernt, dass es eine schubunabhängige Behinderungsprogression (progression independent of relapses, PIRA) gibt (10, 11), die zusammen mit dem bekannten Phänomen der „Schub-assoziierten Behinderungsprogression“ und der Remyelinisierungsfähigkeit des Ge-

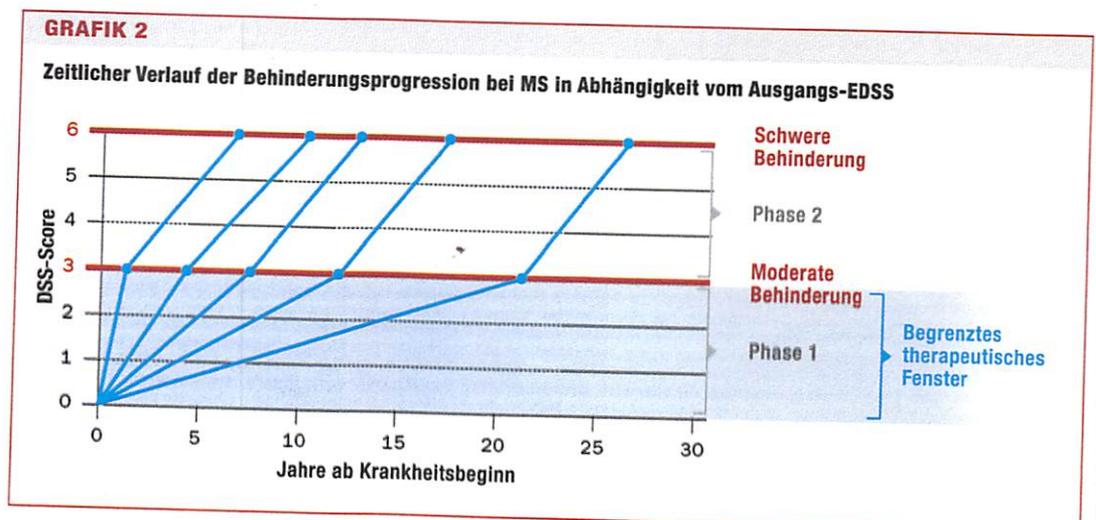
hirns ein „Kontinuum“ bildet, das letztendlich das Ausmaß der Behinderungsprogression bei der MS definiert. Bei der primär-progredienten MS (PPMS) liegt womöglich eine PIRA in Reinform vor, wohingegen bei den anderen MS-Verlaufsformen alle 3 Phänomene interagieren.

Die PIRA verdient besondere Beachtung, da sie das wesentliche klinisch fassbare Kriterium der Konversion zur sekundär progredienten MS (SPMS) darstellt. Dabei können anfangs noch aufgesetzte Schübe an der Behinderung mitwirken, später fallen diese in der Regel ganz weg. Im Falle der SPMS ist davon auszugehen, dass die PIRA zwar in diesem Stadium erstmals klinisch manifest wird, sich jedoch bereits früher entwickelt und schon bei der schubförmig progredienten MS klinisch unterschwellig aktiv ist.

Neueste gepoolte Daten aus den randomisierten klinischen Studien OPERA I und II deuten überdies darauf hin, dass der größere Teil der Behinderungsprogression auch bei schubförmiger MS (RMS) nicht mit den Schüben assoziiert ist. Diese Beobachtungen stellen die derzeitige klinische Unterscheidung zwischen schubförmiger und progredienter Form der MS sogar infrage (12).

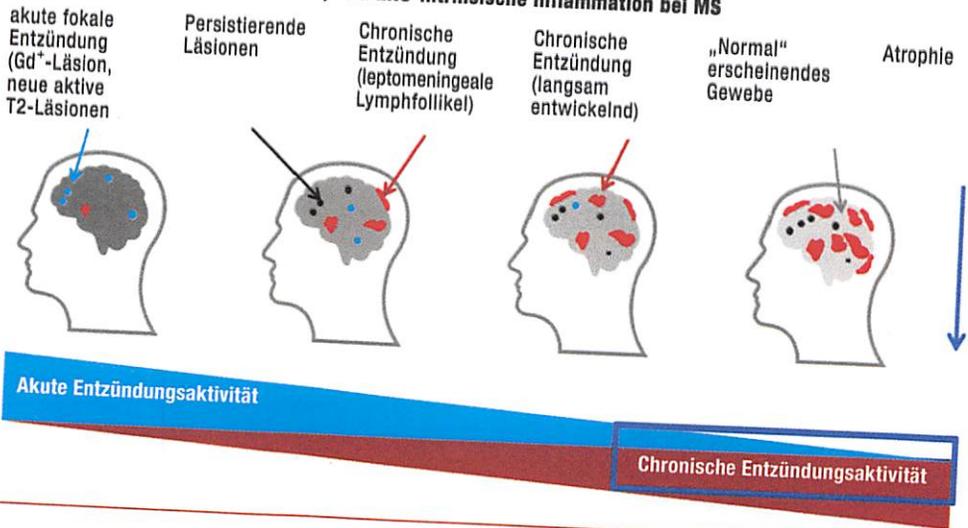
Entwicklungen bei progredienter MS aus klinischer Perspektive

Der progredienten MS wird in den letzten Jahren wesentlich mehr Beachtung geschenkt. Wegbereitend ist eine klinische Betrachtungsweise, die die schubförmige und die progrediente MS nicht mehr als sequenziell sich ablösende Krankheitsstadien begreift, sondern den Fokus auf multifaktorielle und ineinandergreifende Krankheitsprozesse legt, welche durch „Aktivität“ (Schübe, MRT-Aktivität) und/oder „Progression“ (Neurodegeneration, Atrophie) charakterisiert sind. Hier sind vor allem die Lublin-Kriterien zu erwähnen (13), die in der klinischen Praxis und bei Therapieentscheidungen eine wertvolle Orientierung bieten.



GRAFIK 3

Akute periphere (schubassoziierte) und ZNS-intrinsische Inflammation bei MS



Hinzu kommen neue Entwicklungen in der MRT-Technologie, die – neben der Läsionsbewertung – eine Quantifizierung von Hirnatrophie ermöglichen. Diese wurden bereits in die Konsenskriterien des MAGNIMS-Netzwerkes (MAGNIMS: Magnetic Resonance Imaging in MS; <http://www.agims.eu/>) eingebracht und bieten nun zusätzliche Zielvariablen für die MS-Diagnostik und -therapie (14–16).

Fortschritte wurden auch bei der Auffindung subtiler entzündlicher Läsionen, chronischer „smouldering lesions“ und leptomeningealer B-Zell-Follikel gemacht; wobei das kortikale Kompartiment, neben infratentoriellen und spinalen Läsionen, bei progredienter MS von besonderer Bedeutung ist (17).

Weitere innovative MR-Verfahren werden sich etablieren, um qualitativ die Myelinintegrität (De- und Remyelinisierung) zu messen (18). Mittels Magnetization-Transfer-Ratio (MTR) oder Myelin-Wasser-Fraktion (MWF) lässt sich die Aktivität der Makrophagen und der Mikroglia in vivo erfassen. Dies wird eine entscheidende Voraussetzung sein, um die zentrale Wirksamkeit künftiger MS-Medikamente nachzuweisen.

Auch im therapeutischen Bereich gibt es neue Entwicklungen. So gelingt es inzwischen, die Behinderungszunahme bei MS zumindest teilweise positiv zu beeinflussen. Dies gilt nicht nur für die aktive und progredient schubförmige MS, sondern erstmals auch für die primär-progrediente MS (PPMS). Hier steht ein B-Zell-depletierender Antikörper (Ocrelizumab) zur Verfügung.

Die sekundär-progrediente MS (SPMS) ist durch einen Sphingosin-1-Phosphat-(S1P-)Rezeptormodulator (Siponimod) positiv beeinflussbar. Letzterer hemmt die Auswanderung von Lymphozyten aus den Lymphknoten und vermindert dadurch die Zahl auto-

aggressiver zirkulierender Lymphozyten. Zudem überwindet Siponimod die Blut-Hirn-Schranke und zeigt eine zentrale Wirkung an S1P-Rezeptoren von Oligodendrozyten, Mikroglia und Astrozyten. Dadurch wird die Myelinschädigung durch Astrozyten und Mikroglia vermindert und der Wiederaufbau des Myelins durch Oligodendroglia angeregt, wie präklinische Studien zeigen konnten.

Aus therapeutischer Perspektive ist beachtenswert, dass die beiden Substanzen neben dem Fortschreiten der körperlichen Behinderung (gemessen am EDSS) (19, 20) auch Funktions-Scores, kognitive Leistungen und MRT-Parameter (Hirnatrophie) positiv beeinflussen. Interessanterweise zeigten sich die Vorteile immer dann, wenn im MRT noch Anzeichen von Entzündungsaktivität vorhanden waren.

Aus diesen Gründen wurde die Indikation für Siponimod auf die SPMS mit noch aufgesetzten Schüben und/oder MRT-Aktivität und für Ocrelizumab bei der PPMS auf deren frühe Phasen (Erstdiagnose nicht älter als 10 Jahre) und MRT-Aktivität beschränkt. Ocrelizumab ist auch bei aktiver schubförmiger MS (RMS) zugelassen und kann auch bei SPMS mit aktiver Erkrankung eingesetzt werden.

Progrediente MS: aktuelle und zukünftige Herausforderungen

Vor dem Hintergrund der geschilderten Entwicklungen ergeben sich perspektivische Veränderungen für die aktuelle Therapie der progredienten MS:

- Ein entscheidender Fokus muss auf eine frühere Erkennung der MS-Progression und Konversion zur SPMS gelegt werden, um das Zeitfenster für therapeutische Interventionen zu verlängern und die erweiterten medikamentösen Optionen rechtzeitig zu nutzen (21) (Grafik 4).

- Ziel muss es sein, die Phase der Unsicherheit zwischen einer vermuteten sekundär-progredienten MS und der definitiven Diagnose zu verkürzen. Die durchschnittliche Latenz von circa 3 Jahren ist entschieden zu lang. Deshalb muss ein intensiveres Monitoring als bisher in der klinischen Praxis durchgeführt werden. Es sollte neben klinischen und MRT-Parametern auch standardisierte, funktionelle und neuropsychologische Tests sowie die Erhebung von Patienten-berichteten Parametern (PROs) umfassen (22). Denn die Konversion in eine progrediente MS ist ein schleichender Vorgang, der sich in verschiedenen Bereichen durchaus asynchron entwickeln kann.

Inwieweit Biomarker diesbezüglich unterstützend wirken können, wird sich in den nächsten Jahren zeigen.

- Angesichts aktueller Langzeitdaten, die besagen, dass der frühzeitige Einsatz hochwirksamer MS-Medikamente die Konversion in eine SPMS signifikant verzögern kann (2, 3), stellt sich die Frage, ob eine Stufentherapie der MS noch gerechtfertigt ist.

Die Autoren sind der Auffassung, dass die Stufentherapie nicht a priori obsolet ist, da auch die Langzeitnebenwirkungen von hochwirksamen MS-Therapeutika beachtet werden müssen. Zudem zeigen aktuelle Auswertungen der „London-Kohorte“, dass es durchaus einen relevanten Anteil von MS-Patienten gibt, der einen nichtprogredienten Verlauf aufweist (23).

Es sind jedoch erhöhte Anforderungen an einen rechtzeitigen Therapiewechsel auf hochwirksame Substanzen (Eskalationstherapeutika) zu stellen. Die bisherigen Erfahrungen stützen diese Ansicht. Ging man früher davon aus, dass nach 20 Jahren etwa 80 % der RRMS-Patienten eine sekundäre Progression aufwiesen (24), und bereits 30–50 % innerhalb von

10–15 Jahren (25), so lehrt die klinische Erfahrung, dass diese Zahlen heute niedriger liegen.

Dies dürfte am frühzeitigen Beginn der verlaufsmodifizierenden Therapien und dem zunehmend rechtzeitigen Einsatz hochwirksamer MS-Arzneimittel liegen. Man geht heute davon aus, dass nach 30 Jahren nur noch etwa zwei Drittel der MS-Patienten zur SPMS konvertieren (21).

Patienten müssen intensiver und standardisiert überwacht werden

Die Umsetzung dieses Perspektivwechsels impliziert einige Herausforderungen für die praktische Versorgung. Wie bereits oben erwähnt, muss das klinische und MRT-Monitoring intensiver und standardisiert durchgeführt werden. Oft erhalten chronische MS-Patienten, wenn sie keine Anbindung an einen Neurologen haben oder in Heimen leben, nur noch ein minimales Monitoring.

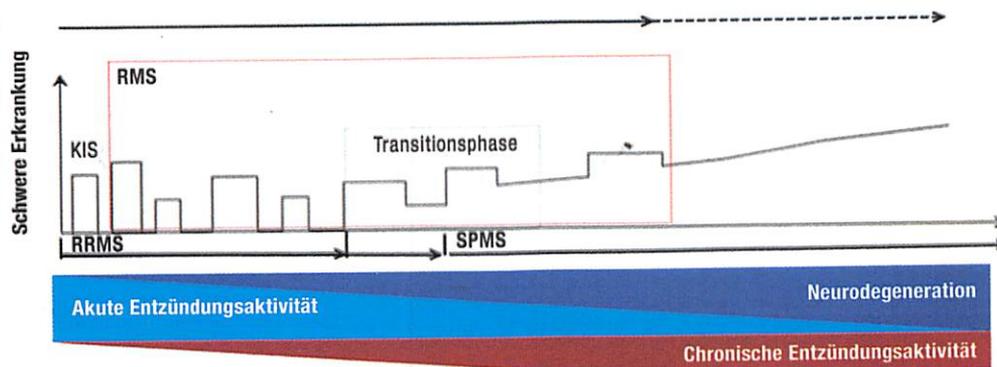
Erfolgt beispielsweise aufgrund der Indikationsprüfung für eine neue SPMS-Therapie nach Jahren ein MRT, bei dem neue Herde entdeckt werden, können diese unseres Erachtens nach nicht als akute Entzündungsaktivität gewertet werden. Vielmehr ist es erforderlich, in regelmäßigen Intervallen (12–24 Monate) zu klären, ob neue beziehungsweise vergrößerte T2-Läsionen, Kontrastmittelaufnehmende Herde und klinische Zeichen einer Progression nachweisbar sind. Wird in einem solchen Zeitintervall eine Läsions- bzw. Behinderungszunahme bestätigt, kann die krankheitsmodifizierende Therapie früh eskaliert werden. Hierbei sollte das Monitoring auch standardisierte Tests für Motorik und Kognition umfassen.

Schübe müssen erkannt und ernst genommen werden

Das klingt banal, doch welcher Kliniker kennt nicht das Szenario, dass eine schubförmige Verschlechterung bei einem MS-Patienten durch einen mitbetreu-

GRAFIK 4

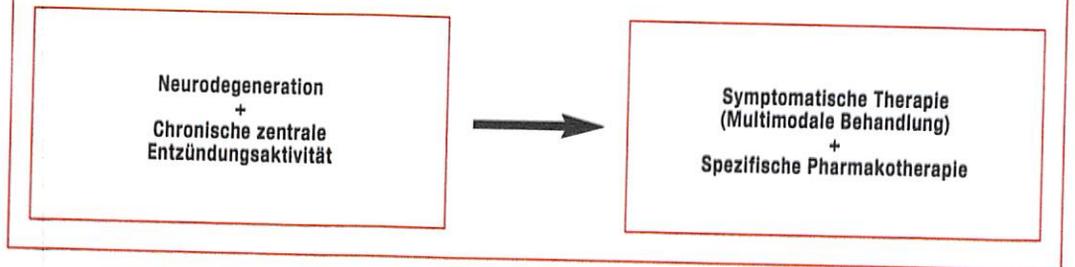
Transitionsphase (Konversion) von schubförmig remittierender (RRMS) auf schubförmig progrediente sowie sekundär progrediente MS (SPMS)



Grafik: Modifiziert nach Ingjasa, H., et al.: J Neurol 2021; 268: 1210–1221

GRAFIK 5

Pathomechanismen und Therapieansätze bei chronischer MS



Grafik: Dr. Heibel

enden Arzt zwar pragmatisch mit Kortison behandelt wurde, doch das Ganze nicht als Schub gewertet und erfasst wurde. Dadurch ergibt sich ein „smoothing“ des individuellen Krankheitsverlaufs zum Nachteil des Patienten.

Zudem muss intensiver vermittelt werden, welche Risikofaktoren für eine frühe Konversion zur SPMS verantwortlich sein können: Es sind das männliche Geschlecht, höheres Alter bei Krankheitsbeginn, Komorbiditäten (z. B. vaskuläre Enzephalopathie), höhere Schubfrequenz in den ersten 2 Jahren (≥ 3), frühes Auftreten von Kognitionsstörungen und rasches Erreichen eines EDSS von 3 (25, 26). Weniger problematisch sind die Zeitdauer der RRMS-Phase, späte Schübe und die Gesamtzahl der Schübe.

Im Einzelnen schlagen die Autoren deshalb folgende konkrete Maßnahmen vor:

- Behandlungsführung und -überwachung aller chronischen MS-Patienten durch ambulant tätige Neurologen (fachärztliche Betreuung) im Miteinander mit Haus- und Heimärzten. Dies würde zu einer Verbesserung der neurologischen Versorgung vor allem in Heimen und in ländlichen Gebieten führen. Ein vermehrter Einsatz der digitalen Medien/Kommunikation ist hierbei angesichts der Personal- und Ressourcenknappheit anzustreben.
- Regelmäßiges MRT-Monitoring der gesamten Neuroachse und standardisierte Befundung durch einen Radiologen. Dies trüge der Erkenntnis Rechnung, dass im MRT neben kortikalen vor allem auch zervikale und infratentorielle Läsionen (Hirnstamm cerebellär) als Progressionsmarker identifiziert werden (23, 27–29).
- Exakte Evaluation und Dokumentation einer raschen klinischen Verschlechterung und deren Ansprechen auf Kortison i.v. (Schuberfassung) und Abgrenzung von Uhthoff-Phänomenen.
- Regelmäßiger Einsatz standardisierter Tests mit Fokus auf Motorik und Feinmotorik (25 Feet Walk Test, Timed Up and Go Test, Nine Hole Peg Test), Kognition (Symbol Digit Modalities Test/SDMT, Brief International Cognitive Assessment in MS Batterie/BICAMS) und Befindlichkeit, vor allem Angst/Depression (z. B. anhand der Hospital Anxiety and Depression Skala/HADS).

- Standardisierung des klinischen Schweregrades im Verlauf (EDSS) und Kognitionstestungen zur Erfassung der schubunabhängigen Behinderungsprogression.
- Früherer Beginn einer adaptierten verlaufsmodifizierenden Therapie zum Strukturerehalt des ZNS (spezifische Therapie für SPMS).
- Konsequente Durchführung der symptomatischen Therapie zum Funktionserhalt als Ergänzung zur spezifischen Medikation (Grafik 5).

Ausblick

Ausgelöst durch die COVID-19-Pandemie rollt eine Digitalisierungswelle über alle medizinischen Versorgungseinrichtungen hinweg. Vielleicht ist es über eHealth-Plattformen künftig möglich, dass die Versorger von MS-Patienten effizienter zusammenarbeiten. So könnten niedergelassene Neurologen in Kooperation mit Haus- und Heimärzten eine effektive Verlaufüberwachung gewährleisten.

Apps und Smart-Phone-Applikationen haben zudem das Potenzial, das Risikomanagement verbessern und ein „Selbstmonitoring“ in Alltagssituationen zu ermöglichen. Dadurch kann die Arzt-Patienten-Kommunikation intensiviert werden.

Zunehmende Hoffnungen konzentrieren sich zudem darauf, dass die Biomarkerforschung verlässlichere Progressionsmarker hervorbringen wird, um in Zukunft eine individualisierte MS-Therapie zu ermöglichen.

DOI: 10.3238/PersNeuro.2021.07.12.01

Dr. med. Markus Heibel MBA

Sauerland Klinik Hachen, Sundern

Prof. Dr. med. Herbert Schreiber

Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis,

Neuropoint Akademie & NeuroTransData (NTD), Ulm

Interessenkonflikt: Dr. Heibel erhielt Berater- und Vortragshonorare von Bayer, Biogen, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, Teva, BMS, Almirall-Hermal sowie Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung von Biogen und Novartis.

Prof. Schreiber erhielt Beraterhonorare von Biogen, Novartis, Roche und Teva, Reisekosten- und Kongressgebührenerstattung von Novartis, Roche und Teva, Vortragshonorare von Almirall, Biogen, Merck, Novartis, Roche, Teva sowie Drittmittelunterstützung von Bayer, Biogen, Novartis und Teva.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit2721