

HIT HARD AND EARLY – RECHTZEITIGER EINSATZ HOCHWIRKSAMER THERAPIEN BEI MULTIPLER SKLEROSE

Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz
Klinik für Neurologie, Hannover

VNR: 2760909014201130010 | Gültigkeit: 05.02.2025 – 05.02.2026

1 EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Kennzeichen der MS sind die durch entzündliche Prozesse sowie fortschreitende neuroaxonale Schädigungen auftretenden körperlichen und kognitiven Funktionsbeeinträchtigungen [Oh et al. 2024]. Allgemein wird die MS in vier Kategorien eingeteilt: das klinisch isolierte Syndrom (CIS), die schubförmig remittierende MS (RRMS), die sekundär progrediente MS (SPMS) sowie die primär progrediente MS (PPMS) [Filippi et al. 2018]. Aktuell nimmt man jedoch an, dass die Kategorien CIS, RRMS und SPMS eher ein kontinuierliches Spektrum bilden. Die Grenzen zwischen schubförmigen und progredienten Verlaufsformen betrachtet man zunehmend als fließend [Müller et al. 2023].

Die globale Prävalenz der MS nimmt seit Jahren kontinuierlich zu. Aktuell schätzt man die Anzahl der Betroffenen auf etwa 2,9 Millionen. Deutschland gehört mit etwa 280.000 Betroffenen zu den Ländern mit der höchsten Prävalenz [MS International Federation 2023]. Zudem sind Frauen im Durchschnitt doppelt so häufig betroffen wie Männer [Walton et al. 2020]. Das durchschnittliche Alter bei Diagnose liegt global bei etwa 32 Jahren, wobei das typische Erkrankungsalter zwischen 20 und 40 Jahren liegt. Es werden jedoch vermehrt ältere Menschen mit MS diagnostiziert [Filippi et al. 2018, MS International Federation 2023].

In der Behandlung der MS wurden in den vergangenen drei Jahrzehnten erhebliche Fortschritte erzielt, insbe-

sondere durch die Einführung krankheitsmodifizierender Therapien (*Disease Modifying Therapies*, DMT). Ebenso erlauben der präzisere Einsatz bildgebender Verfahren und gezieltere Laboruntersuchungen ein tieferes Verständnis der zugrunde liegenden immunhistopathologischen Mechanismen [Oh et al. 2019]. Gemäß den Leitlinien des *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) und der *European Academy of Neurology* (EAN) soll eine Therapie das Risiko von Schüben reduzieren und die Behinderungsprogression verlangsamen. Eine kurative Behandlung ist derzeit nicht verfügbar [Montalban et al. 2018]. Frühzeitige Interventionen mit hochwirksamen krankheitsmodifizierenden Therapien (*High Efficacy Therapies*, HET) werden zunehmend als die optimale Strategie anerkannt, um den Krankheitsverlauf bereits in den frühesten Stadien abzumildern und zu verzögern und langfristige neurodegenerative Schäden zu verhindern. Allerdings fehlen weiterhin noch die Ergebnisse laufender prospektiver Studien, die den Vorteil einer frühzeitigen HET belegen können. Dies könnte ein Grund dafür sein, warum der Eskalationsansatz in der klinischen Praxis nach wie vor vorherrschend ist, obwohl zunehmend klinische und *Real-World*-Erfahrungen den Nutzen des HET-Ansatzes aufzeigen. Dabei werden initial geringgradig wirksame Therapien eingesetzt, die anschließend je nach Bedarf gesteigert werden [Singer et al. 2024].

In dieser CME-Fortbildung werden aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse zum frühzeitigen Einsatz von HET in der Behandlung der MS diskutiert.

2 PATHOMECHANISMUS DER MULTIPLER SKLEROSE

Obwohl genetische Faktoren, Umwelt- und Patientenfaktoren bei der Entwicklung der MS eine Rolle spielen, bleibt die genaue Ätiologie weiterhin unklar. Zudem fehlen spezifische klinische und radiologische Faktoren oder Biomarker, die eine präzise Vorhersage klinischer Ergebnisse ermöglichen [Oh et al. 2024].

Zwei zentrale Pathomechanismen kennzeichnen die MS: Neuroinflammation und Neurodegeneration. Bei der RRMS zeigt sich die Neuroinflammation infolge des Eindringens peripher aktivierter Immunzellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems über eine kompromittierte Blut-Hirn-Schranke in das ZNS. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei der SPMS eine überwiegend im ZNS lokalisierte Entzündung, bei der ZNS-residente Mikroglia und Astrozyten eine zentrale Rolle spielen [Bar-Or und Li 2021]. Die Neuroinflammation induziert durch direkte Zell-Zell-Interaktionen sowie die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und neurotoxischen Substanzen letztlich die Neurodegeneration. Diese äußert sich in der Demyelinisierung von Axonen, neuroaxonalen Schädigungen sowie schließlich dem neuronalen Zelltod. Auch oxidativer und metabolischer Stress, Energiedefizite sowie Störungen des Ionenungleichgewichts können eine wesentliche Rolle bei der Neurodegeneration spielen [Bittner et al. 2023, Dendrou et al. 2015].

Die zunehmende Behinderung stellt einen der Hauptfaktoren für die eingeschränkte Lebensqualität bei Menschen mit MS dar. Zwei Progressionsmechanismen stehen hierbei im Fokus: 1. Eine Verschlechterung im Zusammenhang mit Schüben (*Relapse-Associated Worsening*, RAW), die durch akute Läsionen und durch eine unvollständige Erholung von Schüben bedingt ist, sowie 2. eine Progression unabhängig von einer Schubaktivität (*Progression Independent of Relapse Activity*, PIRA), welche die schrittweise klinische Verschlechterung ab Krankheitsbeginn umfasst [Lublin et al. 2022, Singer et al. 2024] (**Abbildung 1**). RAW und PIRA erhöhen das Risiko einer Progression und verkürzen die Zeitspanne bis zum Auftreten der Progression [Scalfari et al. 2010].

Insbesondere PIRA trägt laut einer *Real-World*-Studie maßgeblich zur Behinderungsprogression bei, selbst in den frühen Phasen der Erkrankung [Prosperini et al. 2024]. Auch eine weitere Studie identifizierte PIRA und RAW als Treiber der Erkrankung bereits in den frühesten Stadien, was die Bedeutung einer frühzeitigen und effektiven Intervention als optimale Strategie zur Verzögerung einer langfristigen Behinderungsprogression unterstreicht [Portaccio et al. 2022, Singer et al. 2024].

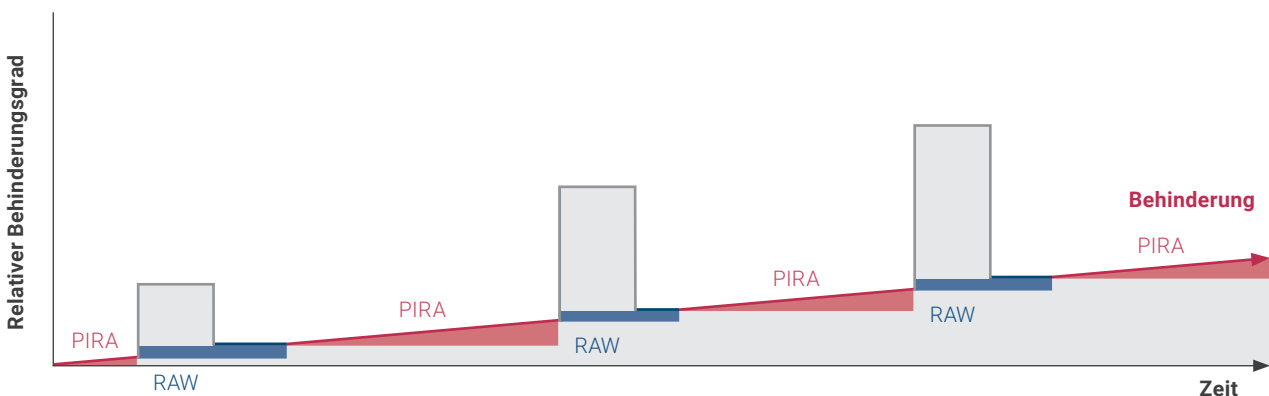


Abbildung 1: Die Bedeutung von RAW und PIRA bei der Behinderungsprogression; modifiziert nach [Tur et al. 2023; Kappos et al. 2020]. PIRA: *Progression Independent of Relapse Activity*; RAW: *Relapse-Associated Worsening*

3 THERAPIESTRATEGIEN

Entzündliche Krankheitsaktivität und irreversible Neurodegeneration können bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten, häufig sogar vor dem ersten klinischen Ereignis [Cree et al. 2019, Makhani und Tremlett 2021]. Aus diesem Grund wird eine frühzeitige therapeutische Intervention als die effektivste Strategie für eine langfristige Verbesserung der Prognose angesehen [Filippi et al. 2022a, Freeman et al. 2022, Giovannoni et al. 2016]. Leider erhalten nicht alle Menschen mit MS eine Therapie von ausreichender Wirksamkeit, was mit einem erhöhten Risiko für ein Fortschreiten der Behinderung einhergeht [Filippi et al. 2022a, Giovannoni 2018].

Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sollte bei Patienten mit RRMS eine Immuntherapie initiiert werden, wenn innerhalb der letzten zwei Jahre mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub oder Anzeichen einer Aktivität in der Magnetresonanztomografie (MRT) dokumentiert

wurden. Faktoren, die einen frühen Beginn der Immuntherapie nach dem ersten Schub unterstützen, umfassen ein junges Alter, einen polysymptomatischen Beginn, eine unzureichende Rückbildung eines Schubs, eine hohe Läsionslast, spinale oder infratentorielle Läsionen sowie eine intrathekale Immunglobulinsynthese [Hemmer et al. 2023].

Die Wahl der optimalen DMT für neu diagnostizierte Patienten ist eine anspruchsvolle Aufgabe, die von den Faktoren Wirkmechanismus, Applikationsart, Dosierungsschema sowie dem Wirkungs- und Sicherheitsprofil beeinflusst wird [Goldschmidt und McGinley 2021, McGinley et al. 2021]. Basierend auf den in klinischen Studien dokumentierten Reduktionen der Schubrate wurden die zugelassenen Immuntherapien in der Leitlinie der DGN in drei Wirksamkeitskategorien eingeordnet (**Tabelle 1**). Die Unterteilung der Wirkstoffe in die drei Wirksamkeitskategorien impliziert jedoch nicht eine vorgegebene Reihenfolge der Anwendung.

Tabelle 1: Einteilung der Immuntherapien der Multiplen Sklerose in Wirksamkeitskategorien; modifiziert nach [Hemmer et al. 2023].

Wirksamkeitskategorie laut Leitlinie	3	2	1
Gängige Wirksamkeitskategorie in Studien	Hochwirksam		Geringgradig wirksam
Relative Reduktion der Schubrate	> 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40 % im Vergleich zu Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 1	50 – 60 % im Vergleich zu Placebo	30 – 50 % im Vergleich zu Placebo
Wirkstoffe	• Alemtuzumab • Natalizumab • Ocrelizumab • Ofatumumab • (Rituximab)* • Ublituximab	• Cladribin • Fingolimod • Ozanimod • Ponesimod	• Dimethylfumarat/ • Diroximelfumarat • Glatirameracetat • Interferon-β • Teriflunomid

*Off-Label

Während die deutsche Leitlinie eine dreiteilige Kategorisierung vornimmt, werden die verfügbaren DMT in klinischen Studien häufig lediglich in zwei Hauptkategorien unterteilt: Zum einen Therapien der Wirksamkeitskategorie 1 (*Low Efficacy Treatment*, LET), zu denen die Wirkstoffe Interferon-β (IFN-β), Glatirameracetat, Dimethylfumarat, Diroximelfumarat und

Teriflunomid gehören. Zum anderen die Gruppe der HET, die die Wirkstoffe Alemtuzumab, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab und Ublituximab sowie Cladribin, Fingolimod, Ozanimod und Ponesimod umfasst (und somit die in den Leitlinien aufgeführten Wirksamkeitskategorien 2 und 3 zusammenfasst) [Hemmer et al. 2023].

Die Wahl des geeigneten Wirkstoffs ist Gegenstand intensiver Diskussionen und es werden im Allgemeinen zwei konkurrierende Strategien verfolgt: die Therapie-Eskalation oder die Strategie „Hit Hard and Early“.

3.1 THERAPIE-ESKALATION

Bei diesem Ansatz startet die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität mit Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 1 oder 2. Im Falle anhaltender oder wiederkehrender Krankheitsaktivität erfolgt ein Wechsel zu potenteren Wirkstoffen. Die Leitlinie der DGN empfiehlt dieses Vorgehen, wenn die Wahrscheinlichkeit eines hochaktiven Krankheitsverlaufs als gering eingeschätzt wird. Klassischerweise beginnt dieses Therapieschema mit Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 1 in Abwägung des Nebenwirkungsprofils, möglicher Komorbiditäten und der Patientenpräferenz.

Bei entzündlich aktiven Verläufen, definiert durch

- 1) einen klinisch objektivierbaren Schub,
 - 2) einen klinischen Schub und eine neue MRT-Läsion,
 - 3) mindestens eine neue MRT-Läsion zu zwei Zeitpunkten innerhalb von zwei Jahren oder
 - 4) einem signifikanten Anstieg der Läsionslast
- sollte eine Eskalation auf Wirkstoffe der Wirksam-

keitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Patienten mit einem wahrscheinlich hochaktiven Verlauf sollten nicht dem Therapie-Eskalations-Schema folgen, sondern gleich gemäß der *Hit-Hard-and-Early*-Strategie mit Wirkstoffen der Wirkstoffkategorie 2 oder 3 behandelt werden [Hemmer et al. 2023].

3.2 HIT HARD AND EARLY

Bei einer frühzeitigen intensiven Therapie werden bereits in einer frühen Krankheitsphase hochwirksame Wirkstoffe eingesetzt. Das Ziel hierbei ist, das therapeutische Fenster maximal auszuschöpfen und eine schnelle Kontrolle der Krankheitsaktivität zu erreichen. Zunehmend setzt sich unter Forschenden und Behandelnden durch, dass frühzeitige Interventionen mit HET die beste Möglichkeit bieten könnten, irreversiblen Schäden im ZNS vorzubeugen und die frühe entzündliche Komponente der Erkrankung zu reduzieren [Buron et al. 2020, Harding et al. 2019, He et al. 2020, Spelman et al. 2021, Uher et al. 2021]. Ein Konsens hinsichtlich des optimalen therapeutischen Ansatzes in der Behandlung der MS beruht aktuell einzig auf retrospektiven Registeranalysen. Randomisierte kontrollierte Studien zur HET-Strategie und deren Auswertung laufen noch [Singer et al. 2024].

4 ERKENNTNISSE ZUM FRÜHZEITIGEN EINSATZ HOCHWIRKSAMER THERAPIEN

4.1 EINSATZ HOCHWIRKSAMER THERAPIEN IN DER PRAXIS

Bei einer chronisch-progressiven Erkrankung wie der MS, bei der der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns entscheidend ist, kann die Einschränkung des frühzeitigen Zugangs zu HET zu verpassten therapeutischen Chancen führen [Stankiewicz und Weiner 2020]. Der länderspezifische Einsatz der HET als Initialtherapie zeigt sich im Vergleich uneinheitlich. Allgemein steigt der Anteil der Menschen mit MS, die eine HET als erste Therapie erhalten, jedoch jährlich an. So zeigte eine *Real-World*-Studie, dass im Jahr 2020 in Deutschland nur 24,4 % bzw. im Jahr 2022 38,9 % der

HET-Strategie folgten. In den USA erhielten 53,6 % bzw. 67,8 % der MS-Patienten in denselben Jahren eine HET. Dies entspricht einem Anstieg von 14 % in beiden Ländern [Papukchieva et al. 2024].

Nicht nur regional zeigen sich Unterschiede beim Einsatz der HET in der klinischen Praxis, sondern auch in Bezug auf die Altersverteilung. Laut einer schwedischen Studie erhielten jüngere Patienten (18 – 49 Jahre) häufiger eine krankheitsmodifizierende Therapie als Betroffene ≥ 50 Jahre (95,6 vs. 74,7 %; $p < 0,001$). Dabei erhielten jüngere Patienten auch weitaus häufiger eine HET als ältere (73,5 vs. 45,8 %; $p < 0,001$) [Mouresan et al. 2024]. Ein möglicher Grund

für diese ungleiche Verteilung könnte möglicherweise aus einer unabhängigen Meta-Analyse deutlich werden. Hier konnte gezeigt werden, dass eine HET bei Patienten bis zu einem Alter von etwa 40,5 Jahren eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Therapien mit geringgradiger Wirksamkeit aufweist. Über dieses Alter hinaus scheint der zusätzliche Nutzen einer HET abzunehmen [Weideman et al. 2017]. Allerdings weisen neue Daten darauf hin, dass eine HET das Risiko einer Behinderungsprogression unabhängig vom Alter verringern könnte [Betti et al. 2023].

4.2 NUTZEN DES FRÜHZEITIGEN EINSATZES HOCHWIRKSAMER THERAPIEN

4.2.1 Wirksamkeitsdaten zum Nutzen hochwirksamer Therapien

HET haben sowohl in den jeweiligen Zulassungsstudien eine hohe Wirksamkeit als auch in vergleichenden Beobachtungsstudien zwischen Patientengruppen unter HET vs. geringgradig wirksamer Therapien eine signifikant verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu geringgradig wirksamen Wirkstoffen gezeigt. HET reduzierten die Schubrate und/oder verzögerten die Progression und verringerten MRT-Läsionen sowie den Verlust an Hirnvolumen signifikant stärker [Filippi et al. 2022a, Singer et al. 2024].

Konkret konnte gezeigt werden, dass Betroffene, die erst drei oder mehr Jahre nach Diagnosestellung eine DMT erhielten, ein erhöhtes Risiko für das Erreichen eines *Expanded-Disability-Status-Scale*-(EDSS-)Werts von 4 aufwiesen. Die Forschenden ermittelten eine Erhöhung des Risikos von 7,4 % für jedes Jahr der Verzögerung des Behandlungsbeginns. Entsprechend erreichten Patienten, die ihre Therapie erst mehr als drei Jahre nach Krankheitsbeginn erhielten, diesen Endpunkt schneller als diejenigen, die innerhalb eines Jahres nach Krankheitsbeginn behandelt wurden [Kavaliunas et al. 2017].

Eine Kohortenstudie, die Patienten verglich, die entweder mit HET (entsprechend den Wirksamkeitsgruppen 2 und 3) oder mit geringgradig wirksamen Therapien (Wirksamkeitsgruppe 1) behandelt wurden, zeigte unter HET ein signifikant vermindertes absolutes Risiko für eine nach sechs Monaten bestätigte EDSS-Verschlechterung zu den Zeitpunkten zwei und vier Jahre des Follow-up-Zeitraums (Zeitpunkt 2 und 4 Jahre: 6,8 % [95%-Konfidenzintervall (95%-KI): -0,01 – 14,1 %] und 13,5 % [95%-KI: 4,0 – 22,9 %]) (**Abbildung 2**). Die Rate an EDSS-Verschlechterungen war in der HET-Gruppe um 47 % niedriger im Vergleich zur LET-Gruppe (*Hazard Ratio* [HR] 0,53; 95%-KI: 0,22 – 0,83; $p = 0,006$) [Buron et al. 2020]. Zudem wurde eine geringere Wahrscheinlichkeit von Schüben während der Behandlung in der HET-Gruppe beobachtet.

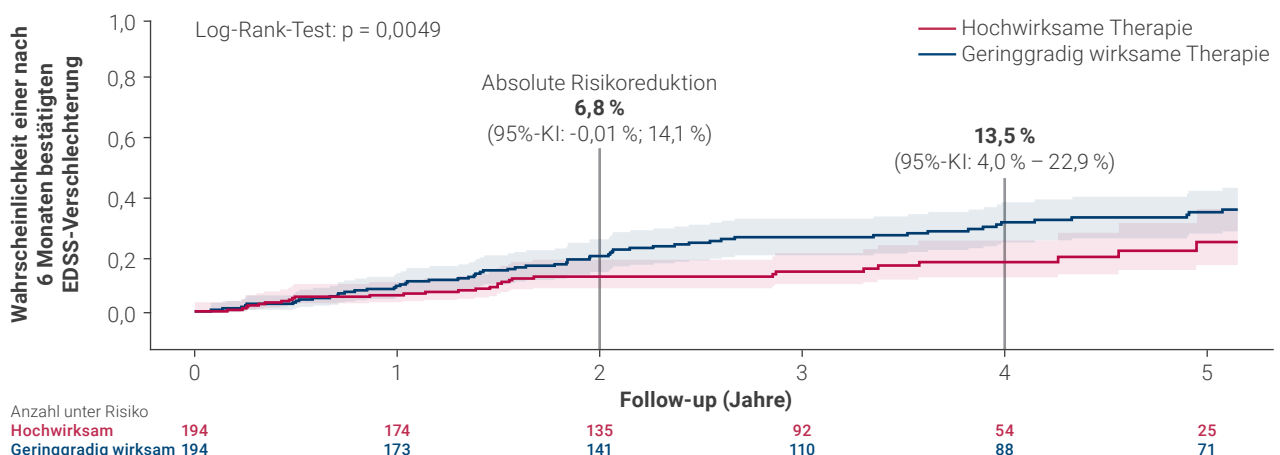


Abbildung 2: Wahrscheinlichkeit einer nach sechs Monaten bestätigten EDSS-Verschlechterung zu den Zeitpunkten zwei und vier Jahre des Follow-up-Zeitraums. Kaplan-Meier-Schätzungen. Farbiger Bereich: 95%-Konfidenzintervall; modifiziert nach [Buron et al. 2020].

EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; KI: Konfidenzintervall

Nicht nur kurzfristig, sondern auch langfristig günstige Ergebnisse in Bezug auf Schubaktivität und Behinderungsprogression konnten bei einem frühzeitigen Einsatz einer HET nachgewiesen werden [Brown et al. 2019, Harding et al. 2019, He et al. 2020, Uher et al. 2021]. Im Folgenden werden relevante Studien vorgestellt, die diese positiven Schlussfolgerungen untermauern. Unter anderen zeigte eine aktuelle Kohortenstudie, dass bei schwedischen Patienten mit MS, von denen 34,5 % unter DMT von Beginn an eine HET erhielten, im Vergleich zu dänischen Patienten, die größtenteils einer Eskalationsstrategie folgten (mit

7,6 % der Teilnehmenden unter einer HET), die Behinderungsprogression um 29 % reduziert wurde (**Abbildung 3A**). Zudem war die annualisierte Schubrate (ARR) in der schwedischen gegenüber der dänischen Kohorte signifikant niedriger (ARR: 0,078; 95%-KI: 0,072 – 0,083 vs. 0,190; 95%-KI: 0,182 – 0,199). Die schwedischen Patienten wiesen darüber hinaus im Vergleich zu den dänischen Patienten eine Reduktion der Rate des ersten Schubs um 56 % auf (*Inverse-Probability-Treatment-Weight*-[IPTW]-korrigierte HR: 0,44; 95%-KI: 0,39 – 0,49; $p < 0,001$) (**Abbildung 3B**) [Spelman et al. 2021].

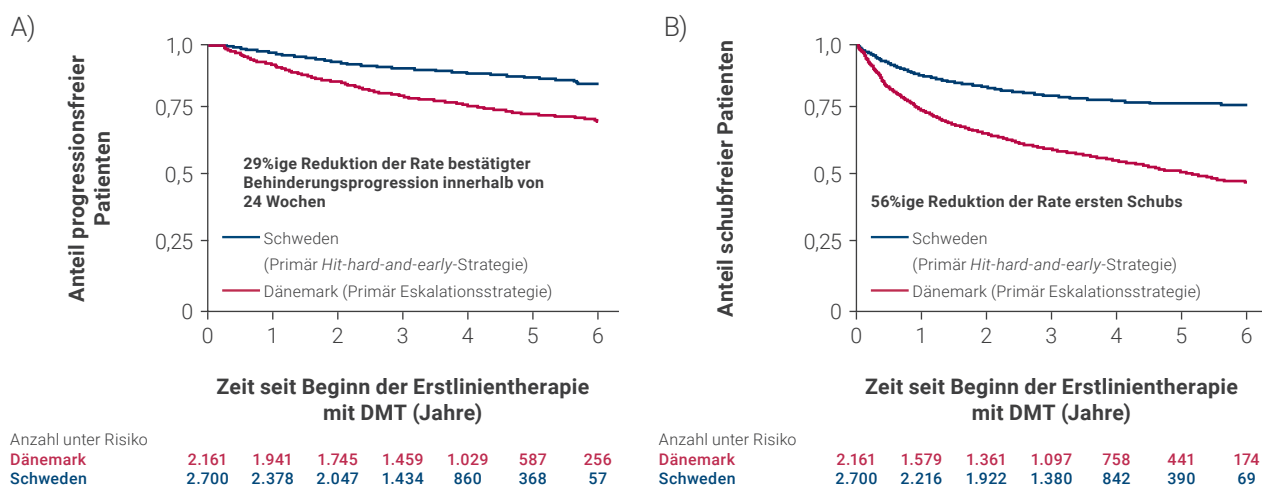


Abbildung 3: A: Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression nach Behandlungsstrategie-Kohorte ermittelt am EDSS: Die schwedische Behandlungsstrategie war mit einer Reduktion der Rate an bestätigter Behinderungsprogression innerhalb von 24 Wochen um 29 % im Vergleich zur dänischen Behandlungsstrategie assoziiert; B: Zeit bis zum ersten Schub nach Behandlungsstrategie-Kohorte: Die schwedische Kohorte war mit einer Reduktion der Rate des ersten Schubs um 56 % assoziiert; modifiziert nach [Spelman et al. 2021].

DMT: Disease Modifying Therapies; EDSS: Expanded Disability Status Scale

Eine vergleichbare Studie, die Daten aus den tschechischen und schwedischen MS-Registern analysierte, zeigte, dass die schwedische Strategie (HET als Initialtherapie) im Vergleich zu der tschechischen Eskalationsstrategie mit einem signifikant reduzierten Risiko für Behinderungsprogression und Schübe assoziiert war [Hrnciarova et al. 2023]. Zusätzlich ergab eine systematische Analyse von sieben Studien, dass eine HET nach fünf Jahren mit einer Reduktion der Behinderungszunahme um 30 % im Vergleich zur Eskalationsstrategie assoziiert war [Pipek et al. 2023].

Eine Beobachtungsstudie, die Daten aus den MSBase- und schwedischen MS-Registern analysierte, zeigte, dass das Risiko einer Behinderungsprogression sig-

nifikant geringer war, wenn eine HET innerhalb der ersten zwei Jahre nach Krankheitsbeginn initiiert wurde, verglichen mit einem späteren Beginn der Therapie. Dieser positive Effekt zeigte sich zwischen den beiden Kohorten sowohl seit dem Start der DMT (HR: 0,34; 95%-KI: 0,23 – 0,51; $p < 0,0001$) (**Abbildung 4, Seite 7**) als auch im Vergleich ab Krankheitsbeginn (HR: 0,46; 95%-KI: 0,31 – 0,68; $p = 0,0001$) bis zu 10 Jahre nach Diagnose. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die EDSS-Werte bei frühzeitig behandelten Patienten im Durchschnitt um einen Punkt niedriger als bei denjenigen waren, die erst später mit der Therapie begannen. Dieser Unterschied blieb in den Jahren sechs bis zehn nach der Diagnosestellung erhalten [He et al. 2020].

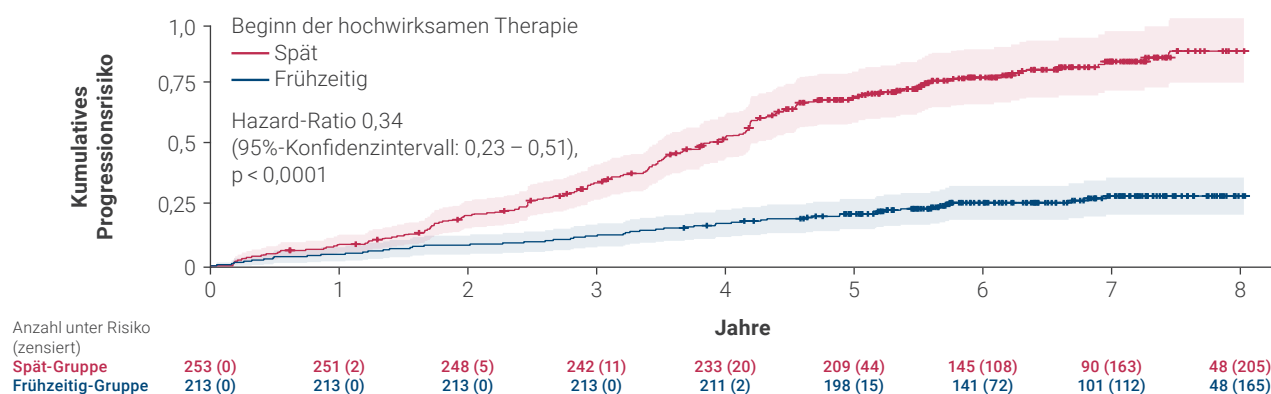


Abbildung 4: Kumulatives Risiko der bestätigten Behinderungsprogression bei Menschen mit schubförmiger Multipler Sklerose, die frühzeitig im Vergleich zu spätzeitig mit einer hochwirksamen Therapie behandelt wurden; gemessen ab Beginn der ersten krankheitsmodifizierenden Therapie. Ermittelt am EDSS; Farbiger Bereich: 95%-Konfidenzintervall; modifiziert nach [He et al. 2020].

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Auch das Risiko für die Entwicklung einer SPMS im Langzeitverlauf war bei Betroffenen, die eine HET erhielten, reduziert gegenüber Patienten, die eine Eskalationsstrategie erhielten: Bei initialer Behandlung mit Fingolimod, Alemtuzumab oder Natalizumab war das Risiko für eine SPMS signifikant geringer als mit Glatirameracetat oder IFN- β als Erstlinientherapie

(HR: 0,66; (95%-KI: 0,44 – 0,99; $p = 0,046$). Nach fünf Jahren hatten 7 % der Patienten unter HET eine SPMS entwickelt, verglichen mit 12 % der Patienten, die initial eine Eskalationsstrategie erhalten hatten. Nach neun Jahren betrug der jeweilige Anteil an Betroffenen mit einer SPMS 16 vs. 27 % (**Abbildung 5**) [Brown et al. 2019].

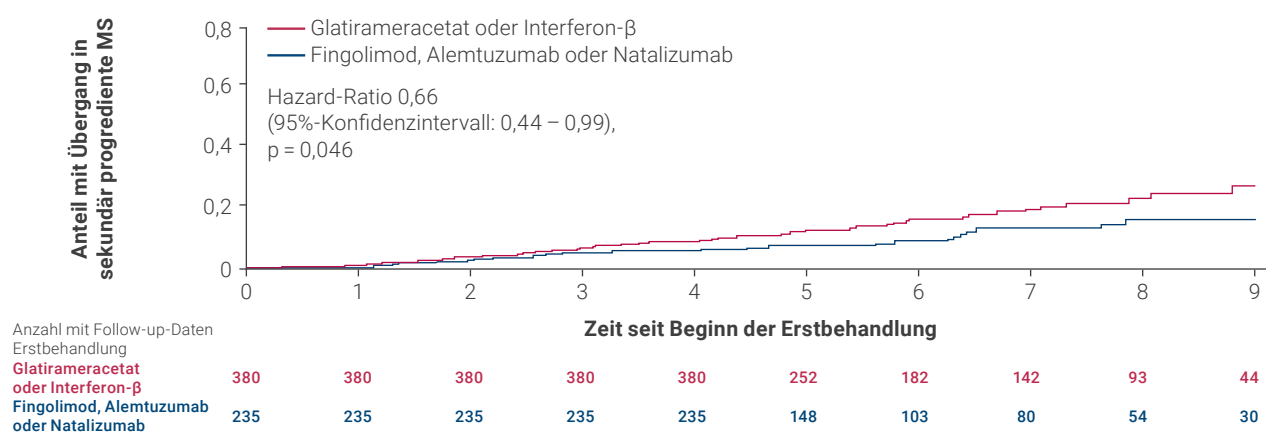


Abbildung 5: Vergleich der kumulierten Hazard Ratio des Übergangs in eine sekundär progrediente Multiple Sklerose bei initialer Behandlung mit Glatirameracetat oder Interferon-beta im Vergleich zu Fingolimod, Alemtuzumab oder Natalizumab; modifiziert nach [Brown et al. 2019].

Den konkreten Vergleich einer HET-Erstlinientherapie mit einer Eskalationsstrategie in Bezug auf die Langzeitergebnisse untersuchte eine weitere Studie. Hierbei wurde die mediane Zeit bis zur dauerhaften Behinderungsakkumulation (*Sustained Accumulation of Disability*, SAD) bewertet. SAD wurde in der Studie als ein Anstieg im EDSS um mindestens 1 Punkt bei einem Ausgangswert unter 5,5 oder um mindestens 0,5 Punkte bei einem Ausgangswert von 5,5 oder

höher definiert, der über mindestens 6 Monate hinweg anhält. In der Gruppe der HET-Erstlinientherapie betrug die mediane Zeit bis zu SAD 6,0 Jahre (95%-KI: 3,4 – 8,2), während Betroffene unter einer Eskalationsstrategie SAD bereits nach 3,3 Jahren (95%-KI: 1,8 – 5,6; $p = 0,08$) erreichten. Bei 60 % der Patienten unter Eskalationsstrategie war dies bereits während ihrer Erstlinientherapie vor der Eskalation auf eine HET der Fall [Harding et al. 2019].

4.2.2 Wirksamkeit krankheitsmodifizierender Therapien bei nicht hochaktiver Krankheitsaktivität

HET werden derzeit in der Regel nur bei Patienten mit hochaktiver MS eingesetzt. Verfügbare Daten aus klinischen Studien basieren zumeist auf Populationen mit gemischter Krankheitsaktivität, was die Interpretation der Ergebnisse für spezifische Subgruppen erschwert. Während der Nutzen von HET bei Patienten mit hochaktiver MS akzeptiert ist und das Nutzen-Risiko-Verhältnis als günstig eingestuft wird, stellt sich die Frage, wie der Einsatz einer HET bei Patienten bei nicht hochaktiver Krankheitsaktivität zu bewerten ist.

Aktuelle Studien untersuchten Patienten mit radiologisch isoliertem Syndrom (RIS). Die Ergebnisse dieser Studien weisen darauf hin, dass DMT bei diesen Patienten das Risiko eines ersten klinischen demyelinisierenden Ereignisses, die Anzahl der MRT-Läsionen sowie das langfristige Risiko einer Behinderungsakkumulation verringern können [Cobo-Calvo et al. 2023, Okuda et al. 2022]. Zudem wurde erstmals eine *Post-hoc*-Analyse einer Zulassungsstudie für eine HET mit einem Anti-CD20-Antikörper durchgeführt, in der speziell Patienten mit nicht hochaktiver Krankheitsaktivität ausgewertet wurden. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten, dass auch Patienten bei nicht hochaktiver Krankheitsaktivität signifikant von einer HET profitieren konnten. Bereits im zweiten Behandlungsjahr waren über 90 % der Patienten unter HET frei von Krankheitsaktivität, verglichen mit nur 35 % in der Vergleichskohorte, die eine geringgradig wirksame Therapie erhielt ($p < 0,001$) [Nelles et al. 2024]. Weitere Studien sind erforderlich, um eine generelle Wirksamkeit einer HET bei nicht hochaktiver Krankheitsaktivität zu bestätigen [Ontaneda et al. 2024].

4.2.3 Verbessertes Nutzen-Risiko-Profil hochwirksamer Therapien

Sicherheitsbedenken trugen in der Vergangenheit maßgeblich dazu bei, dass Behandelnde HET erst spät im Krankheitsverlauf einsetzten [Filippi et al. 2022b]. Einige Faktoren, wie beispielsweise komorbide Erkrankungen, können bei hochwirksamen Therapien zu einem erhöhten Risiko für Komplikationen beitragen. Im Allgemeinen berichten Patienten unter HET jedoch nicht häufiger von Nebenwirkungen als solche, die geringgradig wirksame Therapien erhalten. Eine Beobach-

tungsstudie mit 4.861 Betroffenen zeigte, dass die Rate der Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen sowohl bei einer frühzeitigen HET-Strategie (hauptsächlich Rituximab oder Natalizumab) als auch bei einer Eskalationsstrategie (hauptsächlich Teriflunomid) vergleichbar war [Spelman et al. 2021]. Ähnlich berichtete eine systematische Übersicht zu zwei Studien, dass frühzeitige HET- und Eskalationsstrategien ein vergleichbares Sicherheitsprofil mit vergleichbaren Raten schwerwiegender Nebenwirkungen aufwiesen [Pipek et al. 2023]. Darüber hinaus zeigten die neueren Anti-CD20-Antikörper-Therapien in den jeweiligen Zulassungsstudien, dass die Sicherheitsprofile abgesehen von Infusions- oder Injektionsreaktionen im Allgemeinen mit denen geringgradig wirksamer Therapien vergleichbar waren [Gärtner et al. 2022, Hauser et al. 2017, Steinman et al. 2022]. In der Vergangenheit wurde ebenfalls beobachtet, dass unter einigen Lymphozyten-depletierenden HET niedrige Serum-Immunglobulin-(Ig-) Spiegel auftreten können. Leicht erniedrigte IgG-Werte gehen nicht notwendigerweise mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Im Falle deutlich reduzierter IgG-Werte bei klinisch asymptomatischen Patienten können individuelle Anpassungen der Therapie in Erwägung gezogen werden [Mears et al. 2023, Oksbjerg et al. 2021, Saidha et al. 2023, Wiendl et al. 2024]. Langfristige Sicherheitsanalysen weisen darauf hin, dass die Inzidenz von Nebenwirkungen wie Infusionsreaktionen und Infektionen im Verlauf einer kontinuierlichen HET tendenziell abnimmt [Butzkueven et al. 2020, Hauser et al. 2022, Ziemssen et al. 2020, Ziemssen und Thomas 2017]. Wenn jedoch das Risiko für Infekte steigt, können therapeutische Anpassungen in Betracht gezogen werden, um das Gleichgewicht zwischen Krankheitskontrolle und Infektionsprophylaxe zu gewährleisten.

Bei der Wahl der geeigneten Therapie werden unter anderem das Risiko einer Übertherapie sowie die potenziellen Nebenwirkungen berücksichtigt. Es ist jedoch ebenso wichtig, das Risiko einer Untertherapie, vor allem das Risiko einer Krankheitsprogression, angemessen zu bewerten. Nicht zuletzt sind eine sorgfältige Überwachung, umfassende Patientenaufklärung und gezielte Risikominimierung entscheidend für die frühzeitige Erkennung und effektive Behandlung von Nebenwirkungen [Morrow et al. 2022, Ziemssen und Thomas 2017].

5 IDENTIFIKATION UND INTERPRETATION VON KRANKHEITSAKTIVITÄT

Ein rechtzeitiger Beginn der Therapie ist entscheidend, um irreversible neurologische Schäden und eine Behinderungsprogression zu verzögern. Aktuell wird eine Bewertung der Krankheitsaktivität als Grundlage der Therapieindikation hauptsächlich mittels Schubraten und Läsionen in der MRT durchgeführt. Die Berücksichtigung früher auftretender, häufig subtiler Indikatoren der Krankheitsaktivität könnte jedoch ein umfassenderes Bild der MS liefern und die Diagnose sowie das Management der Erkrankung optimieren. So werden frühe Indikatoren der MS, wie kognitive Beeinträchtigungen und Hirnatrophie, häufig nicht ausreichend erfasst. Dies kann zu einer stillen Krankheitsprogression und suboptimalen Therapieentscheidungen führen [Ontaneda et al. 2024]. Daher besteht ein erheblicher Bedarf an Biomarkern, die eine subklinische Krankheitsaktivität detektieren können, um Betroffene zusätzlich zu den etablierten Klassifikationen nach Schubraten und Läsionen identifizieren zu können.

5.1 AKTUELLE DIAGNOSEKRITERIEN DER MULTIPLER SKLEROSE

Die Diagnose der MS erfolgt gemäß der neuesten Version der McDonald-Kriterien. Diese erfordern die Bestätigung einer zeitlichen und räumlichen Dissemination der Erkrankung im ZNS durch eine Kombination aus klinischen Schüben, MRT-Befunden und Liquoruntersuchungen [Montalban 2024]. Die Behandlungsrichtlinien desECTRIMS und der EAN definieren die Krankheitsaktivität bei Patienten mit remittierender MS (RMS) anhand von Schüben, Behinderungsprogression und MRT-Aktivität [Montalban et al. 2018]. Dementsprechend beruhen aktuelle Therapieempfehlungen der Leitlinien bisher allein auf diesen Parametern.

5.2 KRANKHEITSZEICHEN IN FRÜHEN STADIEN DER MULTIPLER SKLEROSE

In den frühen Phasen der MS können pathologische Veränderungen auftreten, die sich weder in Form von klinischen Schüben noch durch MRT-Läsionen manifestieren. Subtilere Veränderungen wie kognitive Beeinträchtigungen, Angststörungen und Depressionen können häufig Jahre vor dem Auftreten der klassischen Indikatoren einer MS beobachtet werden (**Abbildung 6, Seite 10**) [Ontaneda et al. 2024]. Häufige psychiatrische Begleiterkrankungen bei MS-Patienten umfassen vor allem depressive Störungen, Angststörungen, bipolare Störungen sowie psychotische Störungen [Neyazi et al. 2024, Silveira et al. 2019].

5.3 MOLEKULARE BIOMARKER ALS INDIKATOREN FÜR KRANKHEITSAKTIVITÄT BEI MULTIPLER SKLEROSE

Oligoklonale Banden waren lange in Kombination mit Schüben und einer zeitlichen Dissemination als Teil der McDonald-Kriterien die bislang einzigen in Leitlinien etablierten Biomarker im Rahmen einer MS-Diagnose [Hemmer et al. 2023]. Sie sind bei über 90 % der Menschen mit MS im Liquor nachweisbar und korrelieren im frühen Krankheitsstadium mit Schüben und einer Progression [Dobson et al. 2013, Karrenbauer et al. 2021]. In den vorgeschlagenen aktualisierten McDonald-Kriterien finden sich nun auch im Liquor der Patienten nachgewiesene freie Leichtketten des Typs κ (κ Free Light Chain, KFLC) als weiterer Marker der Entzündung wieder [Montalban 2024]. KFLC werden bereits seit über 20 Jahren in der Forschung untersucht und weisen ebenfalls eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität bei Menschen mit MS auf [Konen et al. 2021]. Eine Übersicht zu gängigen Biomarkern zeigt **Abbildung 6 (Seite 10)**.

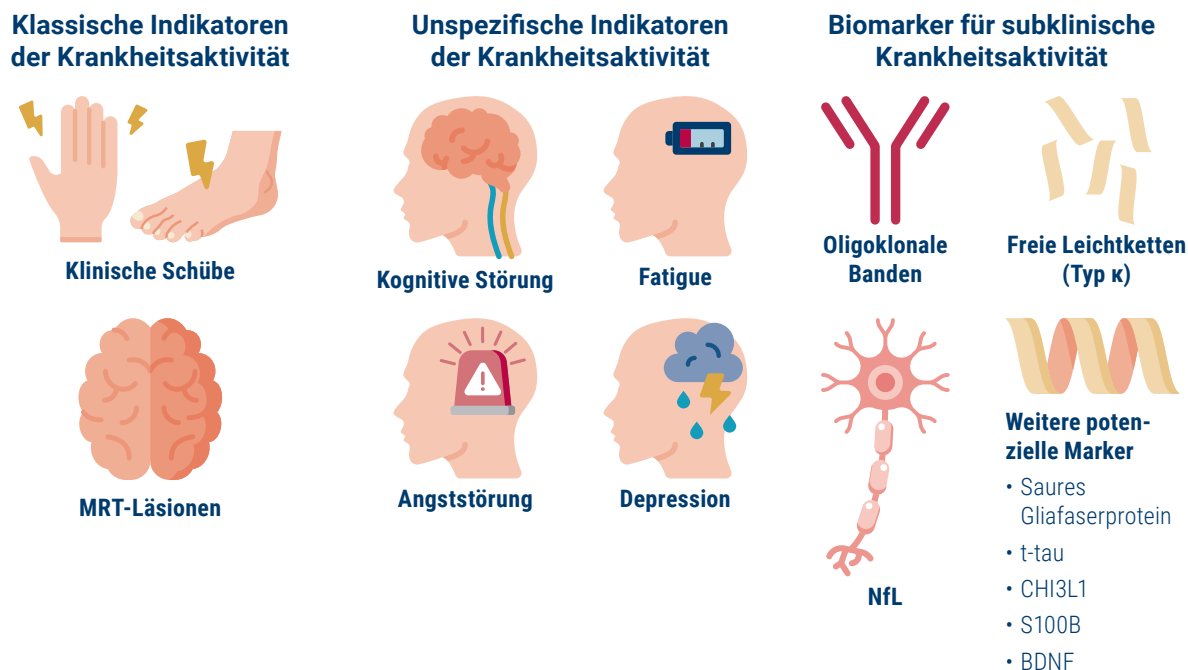


Abbildung 6: Indikatoren und Biomarker der Diagnostik und Verlaufskontrolle in der Multiplen Sklerose; modifiziert nach [Ontaneda et al. 2024].

BDNF: *Brain-Derived Neurotrophic Factor*; CHI3L1: Chitinase-3-ähnliches Protein 1; MRT: Magnetresonanztomografie; NfL: Neurofilament-Leichtketten; t-tau: Gesamtttauprotein

WEITERE POTENZIELLE MARKER

Aufgrund der Wichtigkeit einer frühzeitigen Identifizierung von Zeichen der Krankheitsaktivität befindet sich eine Vielzahl weiterer potenzieller prognostischer Biomarker in der Forschung. Dazu zählt das saure Gliafaserprotein (GFAP), das im Liquor von Menschen mit MS erhöht vorliegt und aktuell als Marker für Astrozytenschäden und -verlust untersucht wird, welcher die Schwere, die Progression und die Aktivität der MS vorhersagen könnte [Martínez et al. 2015, Momtazmanesh et al. 2021, Saraste et al. 2021]. Weitere potenzielle Marker in der Forschung sind das Gesamtttauprotein (t-tau), das Chitinase-3-ähnliche Protein 1 (CHI3L1) und S100B [Momtazmanesh et al. 2021] sowie der neurotrophe Faktor BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) [Karimi et al. 2022].

Ein zunehmend an Bedeutung gewinnender Biomarker sind Neurofilament-Leichtketten (NfL). Neurofilamente sind neuronenspezifische Zytoskelettproteine, die aus mehreren Untereinheiten bestehen, darunter NfL. Bei Schädigungen des neuronalen Gewebes infolge von Alterung, Trauma oder Krankheit werden Neurofilamente frei. Insbesondere bei Menschen mit

neurologischen Erkrankungen wie z. B. MS sind NfL im Liquor und Serum (sNfL) signifikant erhöht [Freedman et al. 2024]. Die erhöhte Freisetzung von NfL beginnt schon früh im Krankheitsbeginn. Eine prospektive Beobachtungsstudie von 22 europäischen Zentren wies nach, dass eine Bestimmung von sNfL die diagnostische Genauigkeit bei Patienten mit CIS und früher RMS erhöhte [Bittner et al. 2020]. Bei Betroffenen mit RRMS zeigten sich erhöhte sNfL-Spiegel insbesondere rund um einen Schub und das Auftreten von MRT-Läsionen [Freedman et al. 2024]. Dementsprechend können sNfL als Marker für akute klinische und subklinische Krankheitsaktivität eingesetzt werden. Im Rahmen einer Langzeitbeobachtung korrelierten hohe sNfL-Werte zu Beginn der MS Erkrankung zudem mit einer höheren Rate an EDSS-Verschlechterungen. Personen mit hohen sNfL-Werten wiesen in dieser Untersuchung eine 40 – 70 % höhere Wahrscheinlichkeit auf, im folgenden Jahr eine Behinderungsprogression zu erfahren [Manouchehrinia et al. 2020]. Ebenso waren sNfL in einer Studie prädiktiv für das Auftreten von neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen innerhalb der nächsten 2 Jahren [Ziemssen et al. 2022].

Seit Oktober 2024 ist der erste CE-zertifizierte sNfL-Test kommerziell in Deutschland verfügbar, womit nun auch eine Bestimmung der sNfL-Spiegel im Praxisalltag möglich ist [Akgün et al. 2024]. So bieten sNfL eine einfache, gering-invasive und objektive Methode zur regelmäßigen Überwachung von (subklinischer) Krankheitsaktivität in der klinischen Praxis, zusätzlich zu bereits etablierten Untersuchungen [Freedman et al. 2024].

Im Hinblick auf die kontinuierliche Verbesserung des Patientenmanagements könnten sNfL also dabei helfen, Patienten mit (subklinischer) Krankheitsaktivität noch früher zu identifizieren, rechtzeitig zu behandeln und die Therapie zu optimieren. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass hocheffektive Therapien sNfL-Spiegel dabei am stärksten und am nachhaltigsten senkten [Benkert et al. 2022].

6 AUSBLICK

Zwei aktuelle prospektive, randomisierte Studien, TREAT-MS [NCT03500328] und DELIVER-MS [NCT03535298] [ClinicalTrials.gov 2024a, ClinicalTrials.gov 2024b], sollen die Wirksamkeit einer frühzeitigen HET im Vergleich zu Eskalationsstrategien evaluieren. Die Studien untersuchen diverse Parameter, darunter Behinderungsprogression, Häufigkeit und Schwere von Schüben, Neurodegeneration, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Krankheitslast, kognitive Funktionen, Sicherheitsprofile und Erwerbstätigkeit der Teilnehmenden. Die Ergebnisse dieser Studien werden wertvolle Erkenntnisse darüber liefern, ob eine frühzeitige HET den Patienten hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und weiterer relevanter Aspekte zugutekommen kann [Singer et al. 2024].

Für ein vollständiges Verständnis der Ätiologie und Pathogenese der MS sowie der komplexen Wechselwirkungen der Krankheitsmechanismen ist weiterhin erheblicher Forschungsaufwand erforderlich. Verfügbare Methoden, wie Flüssigkeits-, Bildgebungs- und digitale Biomarker, müssen weiter validiert und optimiert

werden, um ihre Anwendbarkeit für eine personalisierte Medizin zu verbessern [Oh et al. 2024]. Auch ein umfassenderes Verständnis der individuellen Pathobiologie kann gezieltere Behandlungsentscheidungen ermöglichen und langfristige Behandlungsergebnisse optimieren. Bereits etablierte Methoden, Biomarker wie sNfL und *Patient Reported Outcomes* (PRO) sollten verstärkt Einzug in den Behandlungsalltag finden und zukünftig durch neue Entwicklungen und innovative Technologien ergänzt werden [Oh et al. 2024].

Der Einsatz künstlicher Intelligenz zur Analyse von Bildgebungs- und Laborbefunden hat bereits die diagnostische Genauigkeit in einigen medizinischen Bereichen signifikant verbessert; so auch in der Diagnostik der MS [Nabizadeh et al. 2022]. Zukünftig sollen künstliche Intelligenzen klinische Daten, Biomarker und Patientenbezogene Informationen zu einem umfassenden digitalen Modell der Menschen mit MS zusammenfassen. Dies könnte der Entwicklung und Anpassung personalisierter Behandlungspläne dienen [Voigt et al. 2021].

7 FAZIT

Die MS ist eine chronische, entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des ZNS, die zu signifikanten körperlichen und kognitiven Beeinträchtigungen führen kann, welche die Lebensqualität der Betroffenen immens mindern. Eine frühzeitige Behandlung ist daher besonders wichtig. Für die langfristige Behandlung empfiehlt die deutsche Leitlinie den Einsatz von DMT gemäß der Krankheitsaktivität der Patienten. Klinische, retrospektive Studien zeigten zudem, dass der frühzeitige Einsatz von HET bei Menschen mit MS die Krankheitsaktivität verlangsamen und die Behinderungsprogression verzögern konnte. Das Sicherheitsprofil neuer hochwirksamer MS-Therapien

zeigte in direkten Vergleichsstudien mit den bisher als Erstlinientherapien eingesetzten Basistherapien vergleichbare Ergebnisse. Es werden jedoch langfristige *Real-World*-Sicherheitsdaten benötigt, die aktuell in verschiedenen Studien evaluiert werden. Die Akzeptanz wächst, dass eine *Hit-Hard-and-Early*-Strategie nicht nur für Patienten mit hochaktiver MS, sondern auch für solche mit milder oder moderater Krankheitsaktivität von Bedeutung sein könnte. Vor diesem Hintergrund besteht ein Bedarf an Biomarkern, die Betroffene mit (subklinischer) Krankheitsaktivität frühzeitig identifizieren können, sodass rechtzeitig interveniert werden kann.

8 REFERENZEN

- Akgün K**, Schulze-Toppf U, Schuh K, et al. Rationale, patient characteristics, and first interim insights from neofilos – a prospective data collection to evaluate utility and added value of serum NFL in MS (P7 – 6.016). *Neurology* 2024;102(17_supplement_1):5912
- Bar-Or A** und Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurol* 2021;20(6):470 – 83
- Benkert P**, Meier S, Schaedelin S, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol* 2022;21(3):246 – 57
- Betti M**, Portaccio E, De Meo E, et al. Evaluating age dependent efficacy of multiple sclerosis treatments in a real-life cohort. *Mult Scler J* 2023;29(3_suppl):4 – 136
- Bittner S**, Pape K, Klotz L, et al. Implications of immunometabolism for smouldering MS pathology and therapy. *Nat Rev Neurol* 2023;19(8):477 – 88
- Bittner S**, Steffen F, Uphaus T, et al. Clinical implications of serum neurofilament in newly diagnosed MS patients: a longitudinal multicentre cohort study. *EBioMedicine* 2020;56:102807
- Brown JWL**, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *Jama* 2019;321(2):175 – 87
- Buron MD**, Chalmer TA, Sellebjerg F, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Neurology* 2020;95(8):e1041-e51
- Butzkueven H**, Kappos L, Wiendl H, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(6):660
- ClinicalTrials.gov**. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for RRMS (DELIVER-MS) [NCT03535298]. 2024a. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03535298>. Abgerufen am 20.08.24
- ClinicalTrials.gov**. Traditional versus early aggressive therapy for multiple sclerosis trial (TREAT-MS) [NCT03500328]. 2024b. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03500328>. Abgerufen am 20.08.24
- Cobo-Calvo A**, Tur C, Otero-Romero S, et al. Association of very early treatment initiation with the risk of long-term disability in patients with a first demyelinating event. *Neurology* 2023;101(13):e1280-e92
- Cree BAC**, Hollenbach JA, Bove R, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2019;85(5):653 – 66
- Dendrou CA**, Fugger L und Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15(9):545 – 58
- Dobson R**, Ramagopalan S, Davis A, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(8):909
- Filippi M**, Amato MP, Centonze D, et al. Early use of high-efficacy disease-modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion. *J Neurol* 2022a;269(10):5382 – 94
- Filippi M**, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):43
- Filippi M**, Danesi R, Derfuss T, et al. Early and unrestricted access to high-efficacy disease-modifying therapies: a consensus to optimize benefits for people living with multiple sclerosis. *J Neurol* 2022b;269(3):1670 – 7

- Freedman MS**, Gnanapavan S, Booth RA, et al. Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management. *EBioMedicine* 2024;101:104970
- Freeman L**, Longbrake EE, Coyle PK, et al. High-efficacy therapies for treatment-naïve individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2022;36(12):1285 – 99
- Gärtner J**, Hauser SL, Bar-Or A, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler* 2022;28(10):1562 – 75
- Giovannoni G**. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol* 2018;31(3)
- Giovannoni G**, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9 Suppl 1:S5-s48
- Goldschmidt C** und McGinley MP. Advances in the treatment of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2021;39(1):21 – 33
- Harding K**, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019;76(5):536 – 41
- Hauser SL**, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):221 – 34
- Hauser SL**, Cross AH, Winthrop K, et al. Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years. *Mult Scler* 2022;28(10):1576 – 90
- He A**, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19(4):307 – 16
- Hemmer B**, Bayas A, Berthele A, et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. 2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-050>. Abgerufen am 19.08.2024
- Hrnciarova T**, Drahota J, Spelman T, et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Mult Scler Relat Disord* 2023;76:104803
- Kappos L**, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1132 – 1140.
- Karimi N**, Ashourizadeh H, Akbarzadeh Pasha B, et al. Blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in people with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2022;65:103984
- Karrenbauer VD**, Bedri SK, Hillert J, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal immunoglobulin gamma bands and long-term disability progression in multiple sclerosis: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2021;11(1):14987
- Kavaliunas A**, Manouchehrinia A, Stawiarz L, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23(9):1233 – 40
- Konen FF**, Schwenkenbecher P, Jendretzky KF, et al. The increasing role of kappa free light chains in the diagnosis of multiple sclerosis. *Cells* 2021;10(11):3056
- Lublin FD**, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain* 2022;145(9):3147 – 61
- Makhani N** und Tremlett H. The multiple sclerosis prodrome. *Nat Rev Neurol* 2021;17(8):515 – 21
- Manouchehrinia A**, Stridh P, Khademi M, et al. Plasma neurofilament light levels are associated with risk of disability in multiple sclerosis. *Neurology* 2020;94(23):e2457 – e67
- Martínez MAM**, Olsson B, Bau L, et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21(5):550 – 61
- McGinley MP**, Goldschmidt CH und Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. *JAMA* 2021;325(8):765 – 79
- Mears V**, Jakubecz C, Seeco C, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia and serious infections among patients receiving ocrelizumab or rituximab for treatment of MS and NMOSD. *J Neuroimmunol* 2023;377:578066
- Momtazmanesh S**, Shobeiri P, Saghaideh A, et al. Neuronal and glial CSF biomarkers in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci* 2021;32(6):573 – 95
- Montalban X**. Revisions of the McDonald criteria. Präsentiert auf demECTRIMS-Kongress, 18. bis 20. September, Kopenhagen, Dänemark 2024
- Montalban X**, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(2):96 – 120
- Morrow SA**, Clift F, Devonshire V, et al. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. *Mult Scler Relat Disord* 2022;65:103995
- Mouresan EF**, Montesidou E, Berglund A, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of late-onset multiple sclerosis: a swedish nationwide study. *Neurology* 2024;102(6):e208051
- MS International Federation**. Atlas of MS. 2023. <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>. Abgerufen am 06.08.2024
- Müller J**, Cagol A, Lorscheider J, et al. Harmonizing definitions for progression independent of relapse activity in multiple sclerosis: a systematic review. *JAMA Neurol* 2023;80(11):1232 – 45
- Nabizadeh F**, Masrouri S, Ramezannezhad E, et al. Artificial intelligence in the diagnosis of multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2022;59:103673
- Nelles G**, Schuh K, Hentschke C, et al. Longer-term (up to 6 years) efficacy and safety of ofatumumab in people with non-highly active MS early in the disease course. Präsentiert auf dem 97. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 6. bis 9. November 2024
- Neyazi A**, Konen FF, Kesen C, et al. Psychiatrische Syndrome bei multipler Sklerose. *DGNeurologie* 2024;7(2):129 – 39
- Oh J**, Giacomini PS, Yong VW, et al. From progression to progress: the future of multiple sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis* 2024;16:11795735241249693

- Oh J**, Ontaneda D, Azevedo C, et al. Imaging outcome measures of neuroprotection and repair in MS: a consensus statement from NAIMS. *Neurology* 2019;92(11):519 – 33
- Oksbjerg NR**, Nielsen SD, Blinkenberg M, et al. Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord* 2021;52:102988
- Okuda D**, Kantarci O, Lebrun-Fréney C, et al. Multi-center, randomized, double-blinded assessment of dimethyl fumarate in extending the time to a first clinical demyelinating event in radiologically isolated syndrome (ARISE). *Mult Scler J* 2022;28(3_suppl):946 – 55
- Ontaneda D**, Chitnis T, Rammohan K, et al. Identification and management of subclinical disease activity in early multiple sclerosis: a review. *J Neurol* 2024;271(4):1497 – 514
- Papukchieva S**, Kim HD, Stratil AS, et al. Real-world evidence from Germany and the United States: treatment initiation on low-efficacy versus high-efficacy therapies in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2024;88:105751
- Pipek LZ**, Mahler JV, Nascimento RFV, et al. Cost, efficacy, and safety comparison between early intensive and escalating strategies for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2023;71:104581
- Portaccio E**, Bellinva A, Fonderico M, et al. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain* 2022;145(8):2796 – 805
- Prosperini L**, Ruggieri S, Haggiag S, et al. Disability patterns in multiple sclerosis: a meta-analysis on RAW and PIRA in the real-world context. *Mult Scler* 2024; 10.1177/13524585241266180:13524585241266180
- Saidha S**, Bell J, Harold S, et al. Systematic literature review of immunoglobulin trends for anti-CD20 monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2023;44(5):1515 – 32
- Saraste M**, Bezukladova S, Matilainen M, et al. Increased serum glial fibrillary acidic protein associates with microstructural white matter damage in multiple sclerosis: GFAP and DTI. *Mult Scler Relat Disord* 2021;50:102810
- Scalfari A**, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133(Pt 7):1914 – 29
- Silveira C**, Guedes R, Maia D, et al. Neuropsychiatric symptoms of multiple sclerosis: state of the art. *Psychiatry Investig* 2019;16(12):877 – 88
- Singer BA**, Feng J und Chiong-Rivero H. Early use of high-efficacy therapies in multiple sclerosis in the United States: benefits, barriers, and strategies for encouraging adoption. *J Neurol* 2024;271(6):3116 – 30
- Spelman T**, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from 2 different national strategies. *JAMA Neurol* 2021;78(10):1197 – 204
- Stankiewicz JM** und Weiner HL. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(1):e636
- Steinman L**, Fox E, Hartung HP, et al. Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2022;387(8):704 – 14
- Tur C**, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, et al. Early progression independent of relapse activity with long-term disability after a first demyelinating event in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2023;80(2):151 – 160.
- Uher T**, Krasensky J, Malpas C, et al. Evolution of brain volume loss rates in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8(3):e979
- Voigt I**, Inojosa H, Dillenseger A, et al. Digital twins for multiple sclerosis. *Front Immunol* 2021;12:669811
- Walton C**, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 2020;26(14):1816 – 21
- Weideman AM**, Tapia-Maltos MA, Johnson K, et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol* 2017;8:577
- Wiendl H**, Meuth SG, Pardo G, et al. Long-term ofatumumab treatment over 6 years did not increase the risk of serious infections. *Präsentiert auf dem European committee of treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS)*, 18. bis 20. September 2024
- Ziemssen T**, Arnold DL, Alvarez E, et al. Prognostic value of serum neurofilament light chain for disease activity and worsening in patients with relapsing multiple sclerosis: results from the phase 3 ASCLEPIOS I and II trials. *Front Immunol* 2022;13:852563
- Ziemssen T**, Bass AD, Berkovich R, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab through 9 years of follow-up in patients with highly active disease: post hoc analysis of care-ms i and ii patients in the topaz extension study. *CNS Drugs* 2020;34(9):973 – 88
- Ziemssen T** und Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10(10):343 – 59



<https://cmemedipoint.de/neurologie/high-efficacy-therapies-multiple-sklerose/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1) Welche Aussage zur Multiplen Sklerose (MS) ist falsch?

- a) Kennzeichen der MS sind durch entzündliche Prozesse und neuroaxonale Schädigungen auftretende körperliche und kognitive Funktionsbeeinträchtigungen.
- b) Die Grenzen zwischen schubförmiger und sekundär progredienter Verlaufsform betrachtet man zunehmend als fließend.
- c) Frauen sind im Durchschnitt doppelt so häufig betroffen wie Männer.
- d) Ziel einer Therapie ist das Risiko von Schüben zu reduzieren und die Behinderungsprogression zu verlangsamen.
- e) In Deutschland wird größtenteils der Ansatz frühzeitiger Interventionen mit hochwirksamen krankheitsmodifizierenden Therapien (HET) in der Therapie der MS eingesetzt.

2) Welche Aussage zum Pathomechanismus der Multiplen Sklerose ist richtig?

- a) Hauptsächlich genetische Faktoren erklären die Ätiologie der MS.
- b) Klinische und radiologische Faktoren sowie Biomarker erlauben eine präzise Vorhersage klinischer Behandlungsergebnisse.
- c) Die Neurodegeneration induziert u. a. durch Freisetzung von Entzündungsmediatoren und neurotoxischen Substanzen letztlich die Neuroinflammation.
- d) Die zunehmende Behinderung stellt einen der Hauptfaktoren für die eingeschränkte Lebensqualität bei Menschen mit MS dar.
- e) PIRA (*Progression Independent of Relapse Activity*) und RAW (*Relapse-Associated Worsening*) tragen erst in fortgeschrittenen Phasen der Erkrankung zur Behinderungsprogression bei.

3) Welche Aussage zu Therapiestrategien der MS ist falsch?

- a) Die Wahl krankheitsmodifizierender Therapien (DMT) hängt von Wirkmechanismus, Applikationsart, Dosierungsschema, Wirkungs- und Sicherheitsprofil ab.
- b) Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) werden DMT in der MS in drei Wirksamkeitskategorien eingeordnet.
- c) In Studien werden im Allgemeinen Therapien geringgradiger und hochwirksamer Wirksamkeit unterschieden.
- d) Konkurrierende Therapiestrategien in der MS sind die Therapieeskalation und die *Hit-Hard-and-Early*-Strategie.
- e) Beobachtendes Abwarten vor Beginn einer therapeutischen Intervention wird als die effektivste Strategie für eine langfristige Verbesserung der Prognose angesehen.

4) Welches Merkmal definiert einen entzündlich aktiven Verlauf der MS im Rahmen einer Eskalationsstrategie laut Leitlinie nicht?

- a) Ein klinisch objektivierbarer Schub
- b) Drei klinische Schübe innerhalb von fünf Jahren
- c) Ein klinischer Schub und eine neue Magnetresonanztomografie-(MRT-)Läsion
- d) Mindestens eine neue MRT-Läsion zu zwei Zeitpunkten innerhalb von zwei Jahren
- e) Signifikanter Anstieg der Läsionslast

5) Welche Aussage zum Einsatz der HET ist falsch?

- a) Die länderspezifische Einsatzrate einer HET als Initialtherapie ist vergleichbar.
- b) Eine *Real-World*-Studie zeigte, dass im Jahr 2022 in Deutschland 38,9 % der Menschen mit MS eine HET-Erstlinientherapie erhielten.

- c) In den USA erhielten 2020 bzw. 2022 im Vergleich zu Deutschland deutlich mehr Patienten mit MS eine HET-Erstlinientherapie.
- d) Allgemein erhielten jüngere Patienten weitaus häufiger eine HET als ältere Patienten.
- e) Eine HET könnte das Risiko einer Behinderungsprogression unabhängig vom Alter verringern.

6) Welche Aussage zu den Wirksamkeitsdaten hochwirksamer Therapien aus retrospektiven Analysen ist falsch?

- a) HET reduzierten die Schubrate und/oder verzögerten die Progression und verringerten MRT-Läsionen sowie den Verlust an Hirnvolumen signifikant stärker als geringgradig wirksame Therapien.
- b) In einer Kohortenstudie war die Rate an *Expanded-Disability-Status-Scale*-(EDSS-)Verschlechterungen unter HET vs. geringgradig wirksamen Therapien um 47 % niedriger.
- c) Beim Vergleich einer schwedischen HET-Erstlinientherapie mit einer dänischen Eskalationsstrategie reduzierte sich die Behinderungsprogression unter HET um 29 %.
- d) Eine Beobachtungsstudie zeigte, dass das Risiko einer Behinderungsprogression unverändert war, wenn eine HET innerhalb der ersten zwei Jahre nach Krankheitsbeginn initiiert wurde.
- e) Das Risiko für die Entwicklung einer sekundär progredienten MS (SPMS) im Langzeitverlauf war unter HET gegenüber einer Eskalationsstrategie reduziert.

7) Welche Aussage zur Wirksamkeit krankheitsmodifizierender Therapien bei nicht hochaktiver Krankheitsaktivität ist richtig?

- a) HET werden jetzt schon allgemein bei Patienten mit jeglicher Krankheitsaktivität eingesetzt.
- b) Verfügbare Daten aus klinischen Studien basieren zumeist auf Subgruppenanalysen mit definierter Krankheitsaktivität.
- c) Der Nutzen von HET bei Patienten mit nicht hochaktiver MS ist bereits überwiegend akzeptiert.
- d) Ergebnisse von Studien bei Patienten mit radiologisch isoliertem Syndrom (RIS) weisen darauf hin, dass DMT das Risiko einer Progression nicht verringern können.
- e) Die *Post-hoc*-Analyse einer Zulassungsstudie zeigte, dass Patienten mit nicht hochaktiver Krankheitsaktivität unter HET bereits im zweiten Behandlungsjahr signifikant häufiger frei von Krankheitsaktivität waren als

unter einer geringgradig wirksamen Therapie.

8) Welche Aussage zum Nutzen-Risiko-Profil hochwirksamer Therapien ist richtig?

- a) Aufgrund geringer Sicherheitsbedenken setzten Behandelnde eine HET in der Vergangenheit häufig als Erstlinientherapie ein.
- b) Patienten unter einer HET berichten Nebenwirkungen nicht unbedingt häufiger als solche, die geringgradig wirksame Therapien erhalten.
- c) Unter Lymphozyten-depletierenden HET treten niedrige Serum-Immunglobulin-(Ig-)Spiegel auf, die grundlegend mit einem stark erhöhten Infektionsrisiko einhergehen.
- d) Die Inzidenz von Nebenwirkungen wie Infusionsreaktionen und Infektionen nimmt im Verlauf einer kontinuierlichen HET immer zu.
- e) Bei der Wahl der Therapie wird häufig allein das Risiko einer Untertherapie berücksichtigt.

9) Welche Aussage zur Identifikation und Interpretation von Krankheitsaktivität ist falsch?

- a) Frühe Indikatoren der MS, wie kognitive Beeinträchtigungen und Hirnatrophie, werden häufig nicht ausreichend erfasst.
- b) Kognitive Beeinträchtigungen, Angststörungen, Depressionen und Migräne können Jahre vor dem Auftreten der klassischen Indikatoren auftreten.
- c) Oligoklonale Banden, freie Leichtketten des Typs κ und Serumkreatinin dienen laut den aktualisierten McDonald-Kriterien als Biomarker der MS.
- d) Auch Neurofilament-Leichtketten (NfL) stellen eine neue objektive Methode zur regelmäßigen Überwachung von (subklinischer) Krankheitsaktivität dar.
- e) Eine Reihe potenzieller Protein-Biomarker der MS werden aktuell erforscht.

10) Welcher (potenzielle) Biomarker für eine subklinische Krankheitsaktivität im Rahmen der MS wird aktuell nicht eingesetzt oder in der Forschung untersucht?

- a) HER2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)
- b) Oligoklonale Banden
- c) Freie Leichtketten (Typ κ)
- d) Neurofilament-Leichtketten
- e) Protein-basierte Biomarker (z. B. das saure Gliafaserprotein, t-tau, CHI3L1, S100B, BDNF)

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz

Klinik für Neurologie, Hannover

INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Vorträge und wissenschaftliche Beratung: Amgen, Alexion, Alnylam Pharmaceuticals, argenx, Bayer Vital, Biogen, Centogene, CSL Behring, Grifols, Hexal AG, Janssen-Cilag, Merck Serano, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Siemens, Swedish Orphan Biovitrum, Teva, Viatris

Forschungsfinanzierung: Bundesministerium für Bildung und Forschung, Bristol Myer Squibb Foundation for Immunology, Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research, Else Kröner Fresenius Foundation, Erwin-Röver-Stiftung, Hannover Biomedical Research School, Alnylam Pharmaceuticals, CSL Behring, Merck, Novartis, Sanofi Genzyme, VHV Stiftung

Berater bzw. Gutachtertätigkeit: diverse Versicherungen und Gerichte

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Juliane Röper & Stefanie Blindert

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 24.281 € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.