DIE FRÜHZEITIGE UND ADÄQUATE BEHANDLUNG DER MULTIPLEN SKLEROSE

Prof. Dr. med. Mathias Mäurer
Klinik für Neurologie und neurologische Frührehabilitation des Klinikums Würzburg Mitte
Salvatorstraße 7, 97074 Würzburg

VNR: 2760909011750890010 | Gültigkeit: 08.03.2022 – 08.03.2023

1. EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische inflammatorische Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Entzündungsherde im gesamten ZNS, der Verlust von Myelinscheiden, eine fortschreitende Neurodegeneration sowie eine Proliferation von Gliazellen (Gliose) sind typische histopathologische Charakteristika der Erkrankung [Lassmann 2018]. Bei der Mehrzahl der Patienten tritt die MS bereits in jungen Lebensjahren auf. Wird die Erkrankung nicht oder nur unzureichend behandelt, kann sie zu bleibenden physischen und kognitiven Einschränkungen führen. Die MS zählt daher zu den häufigsten nicht traumatischen Ursachen für eine Behinderung bei jungen Erwachsenen [Giovannoni et al. 2016]. Aufgrund ihrer Komplexität kann die MS interindividuell stark unterschiedlich ausgeprägt sein und verschiedene Verlaufsformen zeigen, wobei zwischen schubförmigen und progredienten Verläufen unterschieden werden kann [Lublin et al. 2014].

Trotz der Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung der MS im Laufe der letzten Jahrzehnte stellt die Behandlung einer progredienten MS nach wie vor eine der größten Herausforderungen dar [Cree et al. 2019, Tintore et al. 2019]. Somit ist eines der wichtigsten Behandlungsziele, die Entwicklung einer progredienten MS zu verhindern. Ergebnisse aktueller Studien weisen darauf hin, dass neben dem frühen und konsequenten Einsatz von Erstlinien-Therapien vor allem der gezielte frühzeitige Einsatz von hochwirksamen Therapien einen positiven Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung haben kann.

Diese Fortbildung soll Ihnen eine Übersicht über die Behandlungsmöglichkeiten der MS geben. Dabei liegt ein besonderer Fokus auf der Bedeutung von hochwirksamen krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen in der frühzeitigen Behandlung von Patienten mit MS.

2. MULTIPLE SKLEROSE

AUSWIRKUNGEN DER ERKRANKUNG

Die MS ist eine Erkrankung des ZNS, die neben der Demyelinisierung von Axonen auch durch eine fortschreitende Degeneration des Nervengewebes gekennzeichnet ist. Ein über das altersnormale Maß hinausgehender Hirnvolumenverlust (Atrophie) beginnt bereits in frühen Stadien der Erkrankung, also schon zum Zeitpunkt des ersten demyelinisierenden Ereignisses [De Stefano et al. 2014a, De Stefano et al. 2016, Lassmann 2018]. Man geht davon aus, dass der Hirnvolumenverlust das morphologische Korrelat kognitiver Defizite darstellt. Patienten mit MS zeigen in Abhängigkeit der Aktivität ihrer Erkrankung schon frühzeitig eine starke Beeinträchtigung ihrer physischen und kognitiven Fähigkeiten. Eine schwedische Studie hat die Teilhabe am Alltagsleben in einer Follow-up-Studie über zehn Jahre an einer Gruppe von 155 MS-Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung untersucht. Während eine Mehrheit der Individuen mit leichter MS eine anhaltende soziale Partizipation zeigte (67 %), war dies nur bei einer Minderheit von Personen mit MS (PwMS) der Fall, die moderat (26 %) oder schwer von der MS betroffen waren (5 %). Signifikante Prädiktoren für die Teilhabe nach zehn Jahren waren die Gehgeschwindigkeit und die kognitive Funktion im *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) [Conradsson et al. 2018]. Diese und andere Arbeiten weisen darauf hin, wie wichtig es ist, die Erkrankung von Beginn an zu kontrollieren und eine Akkumulation von Behinderung zu unterbinden.

Einhergehend mit den krankheitsbedingten physischen und kognitiven Einschränkungen kommt es zur Abnahme der Lebensqualität. Patienten, die infolge der Erkrankung eine vergleichsweise geringe Lebensqualität aufweisen, berichteten häufiger von Fatigue, Schlafproblemen, Depressionen und Angstzuständen. Sie nehmen sich und ihre Fähigkeiten als ungenügend wahr und erfahren weniger soziale Unterstützung [Strober 2018]. Patienten, deren Erkrankung einen negativen Einfluss auf zwischenmenschliche Beziehungen hatte, wiesen eine verminderte Lebensqualität auf [Santos et al. 2019]. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass die Lebensqualität mit der Schwere der Erkrankung in Beziehung steht. Patienten mit RRMS (*Relapsing-Remitting MS*) und einer kürzeren Krankheitsdauer berichten von einer höheren Lebensqualität als Patienten mit einer progredienten Verlaufsform [Yalachkov et al. 2019].

Ein wichtiges Element für die Lebensqualität von PwMS ist die Wahrnehmung einer beruflichen Beschäftigung. Arbeitsunfähigkeit infolge der Erkrankung bereits bei jungen Patienten mit MS ist dabei ein nicht zu unterschätzender Faktor. Europäische Daten zeigen, dass durchschnittlich 35 % der Patienten mit MS aufgrund ihrer Erkrankung in Frührente gehen müssen [Kobelt et al. 2006]. Der Effekt der MS auf die Arbeitsfähigkeit zeigt sich jedoch bereits wesentlich früher. Während etwa 70 – 85 % der Patienten mit MS ≤ 65 Jahren und einem EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) von 0,0 – 1,0 noch ihrer Arbeit nachgehen können, zeigt sich bereits bei einem EDSS von 3,0, dass nur noch 30 – 70 % der Patienten arbeitsfähig sind. Dieser Trend des Rückganges der Beschäftigung setzt sich entsprechend der Behinderungsprogression fort und ist bei einem EDSS von 8,0 – 9,0 mit < 10 % zu beziffern (Abbildung 1). Geringere körperliche Behinderungen haben also bereits einen großen Effekt auf die Arbeitsfähigkeit der Patienten mit MS [Giovannoni et al. 2016].

BEHANDLUNGSOPTIONEN DER MS

Verlauf und Schwere der Erkrankung sind interindividuell stark unterschiedlich. Klinisch kann zwischen schubförmigen und progredienten Verläufen unterschieden werden, wobei die primär progrediente MS (*Primary Progressive MS*, PPMS) nur einen Anteil von ca. 10 % an den Manifestationsformen hat. Die überwiegende Mehrzahl der MS-Verläufe beginnt schubförmig-remittierend (RRMS) und geht bei unzureichender Behandlung nach individuell unterschiedlicher Zeit in eine sekundär progrediente Verlaufsform über (*Secondary Progressive MS*, SPMS) [Dobson, Giovannoni 2019, Ontaneda 2019]. Die SPMS ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende irreversible Behinderungsprogression, die unabhängig von Schubereignissen stattfindet [Ghasemi et al. 2017, Klineova, Lublin 2018]. Wichtiger jedoch als diese historische Stadieneinteilung erscheint in der heutigen Zeit – vor allem im Hinblick auf die

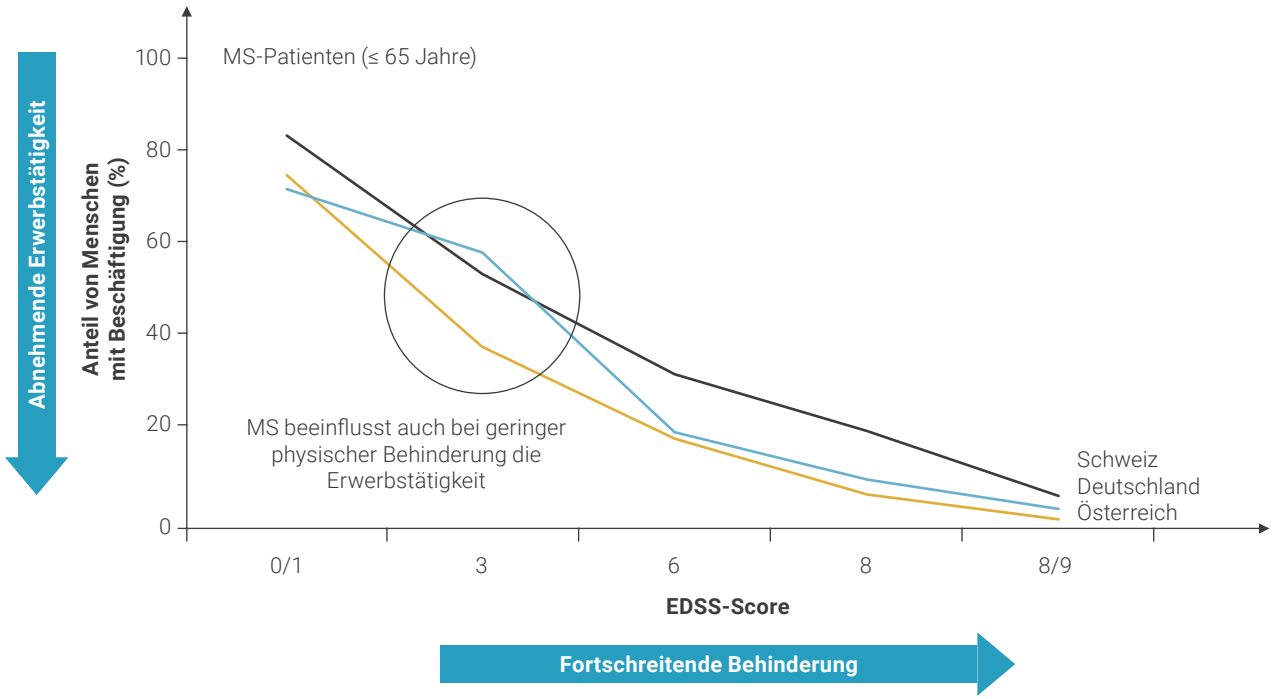

Abb. 1: Die Arbeitslosenquote bei Menschen mit MS ist höher als in der Allgemeinbevölkerung, selbst bei geringen körperlichen Behinderungen; modifiziert nach [Giovannoni et al. 2016]. EDSS: *Expanded Disability Status Scale*

Therapieentscheidung – ob und in welchem Ausmaß die Verlaufsform entzündliche Krankheitsaktivität aufweist [Lublin et al. 2014]

Zur Behandlung der MS sind eine Reihe von anti-inflammatorischen Therapieoptionen entwickelt worden. Die Wahl des Wirkstoffes erfolgt in Abwägung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit und dem Risiko möglicher, wenn auch selten auftretender, schwerwiegender Nebenwirkungen. Auch das Stadium der Erkrankung spielt eine wichtige Rolle. Zu den Erstlinientherapien zählen die Interferone, Glatirameracetat, Dimethylfumarat und Teriflunomid. Die Wirksamkeit von Interferonen und Glatirameracetat, vor allem bei frühem Einsatz, konnte in vielfältigen Studien belegt werden (ETOMS, CHAMPS, BENEFIT, REFLEX [Interferone]) und PreCISe [Glatirameracetat]). Beide Wirkstoffe verzögerten signifikant die Progression der Erkrankung und zeigten einen langfristigen Vorteil bei einem frühzeitigen Therapiebeginn [Freedman et al. 2014]. Auch für die oralen Präparate Dimethylfumarat und Teriflunomid existieren Daten, die vor allem bei frühem Einsatz eine gute Kontrolle der entzündlichen Aktivität und der Krankheitsprogression belegen [Miller et al. 2014, Prosperini, Pontecorvo 2016].

Patienten mit einer fortschreitenden Krankheitsaktivität trotz Gabe der o. g. Erstlinientherapien profitieren von einer Therapieoptimierung mit einem stärker wirksamen Präparat. In Deutschland werden üblicherweise zu Anfang Wirkstoffe mit potenziell geringen Nebenwirkungen, aber auch vergleichsweise geringerer Wirksamkeit eingesetzt. Wird eine Progression der Erkrankung festgestellt, können stärker wirksame Wirkstoffe mit potenziell höheren Nebenwirkungen verabreicht werden. Dieser Strategie gegenüber stehen Konzepte, die bereits frühzeitig Wirkstoffe mit möglichst hoher Wirksamkeit einsetzen. Ziel einer Therapie ist die vollständige Krankheitskontrolle, die (vor allem in klinischen Studien) durch Erreichung von NEDA (*No Evidence of Disease Activity*) charakterisiert ist.

Dementsprechend ist es nachvollziehbar, dass sich die Wahl der Therapie vor allem am zu erwartenden Langzeiterfolg orientiert. Bislang konnte nicht gezeigt

werden, durch welche der Strategien (Plattform + Eskalation vs. frühzeitige intensive Therapie) Patienten langfristig am meisten profitieren können [Cree et al. 2019, Tintore et al. 2019]. Die Ergebnisse einiger aktueller Studien weisen jedoch darauf hin, dass der Zeitpunkt des Therapiebeginns und die Wahl des Wirkstoffes einen großen Einfluss auf die Progression haben können.

3. DER ZEITFAKTOR IN DER BEHANDLUNG DER MS

Daten einiger Studiengruppen haben schon relativ früh darauf hingewiesen, dass es ein vergleichsweise kurzes Zeitfenster für die Stabilisierung der MS geben könnte (*Window of Opportunity*) (Abbildung 2) [Tintoré 2007, Ziemssen et al. 2016]. Patienten profitieren demnach durch einen frühzeitigen Einsatz einer Therapie und die frühzeitige Optimierung durch den Einsatz hochwirksamer Medikamente [Ziemssen et al. 2016].

Für eine optimale Versorgung von Patienten mit MS sollte eine Diagnoseverzögerung vermieden werden, damit eine medikamentöse Behandlung möglichst frühzeitig eingeleitet werden kann. Plastizitätsreserven können so möglichst lange geschont und eine langanhaltende Flexibilität der Regenerationsfähigkeit bei fortschreitender Neurodegeneration ermöglicht werden [Giovannoni et al. 2016, Kennedy 2013]. Die Schaffung eines öffentlichen Bewusstseins für die Erkrankung MS, insbesondere bei Hausärzten, soll dazu beitragen, eine schnellstmögliche Überweisung an einen MS-Spezialisten zu ermöglichen und dadurch eine Diagnoseverzögerung zu vermeiden. Ziel ist die unmittelbare Reduzierung der Krankheitsaktivität und damit die Erhaltung des neuronalen Gewebes [Giovannoni et al. 2016, Sumowski et al. 2013].

Ziel der MS-Therapie muss es sein, den NEDA-Status zu erreichen. Dieser Status (NEDA-3) ist durch die Kriterien 1) keine Schübe, 2) keine Zunahme der Behinderung und 3) keine Zunahme bestehender Läsionen oder die Bildung neuer Läsionen im ZNS definiert [Havrdova et al. 2010]. Der NEDA-Status ist langfristig von Bedeutung: In einer Studie an 219 Patienten mit KIS (Klinisch isoliertes Syndrom) und RRMS über sieben Jahre wurde untersucht, inwiefern der NEDA-Status in den ersten Jahren als Prädiktor einer langfristigen Freiheit von Krankheitsaktivität herangezogen werden kann. Es zeigte sich, dass der NEDA-Status in Jahr 2 einen positiven Vorhersagewert von 78,3 % für das Ausbleiben einer Progression in Jahr

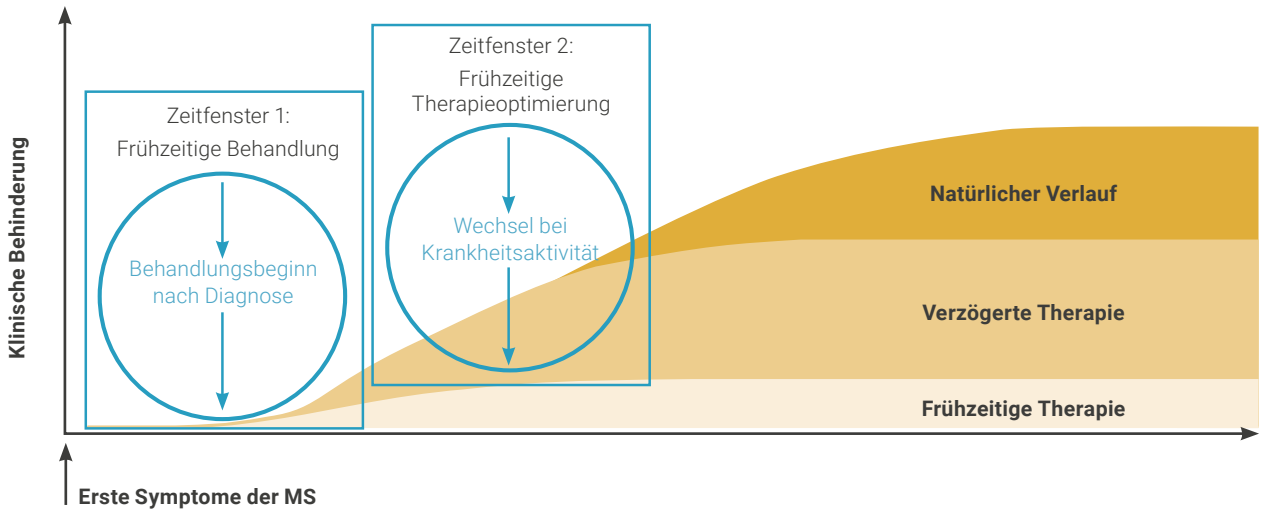

Abb. 2: Zeitfenster zur langfristigen Verbesserung der Behinderungsprogression durch frühzeitige Behandlung und Therapieoptimierung in der Multiplen Sklerose; modifiziert nach [Ziemssen et al. 2016].

7 hatte. Eine frühzeitige Unterbindung der Krankheitsaktivität kann demnach langfristig günstig sein [Rotstein et al. 2015]. Neben den NEDA-Kriterien sind aber auch die Entwicklung von Hirnatrophie, kognitive Funktionen und die Lebensqualität von Bedeutung [De Stefano et al. 2014b, Romeo et al. 2015, Stangel et al. 2015].

Es gibt aktuell noch keine Biomarker oder klinische Kriterien, die einen Hinweis auf ein mögliches Ansprechen auf eine bestimmte Therapie voraussagen können. *Non-Responder* oder Patienten mit einem suboptimalen Ansprechen auf eine Erstlinientherapie müssen daher schnellstmöglich identifiziert werden, damit die Therapie umgehend optimiert werden kann. Einen Konsens zum Umgang mit *Non-Respondern* gibt es derzeit nicht [Giovannoni et al. 2016, Prosperini et al. 2014].

Wie wichtig die frühzeitige Identifizierung von *Non-Respondern* ist, zeigte eine Studie, die das Ansprechen auf eine Erstlinientherapie bei Patienten unter krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen im Praxisalltag mittels Prädiktoren basierend auf klinischen Faktoren und MRT-Aufnahmen zu beurteilen versuchte. Dabei wurden Patienten mit RRMS unter Glatirameracetat und Interferonen über zwei Jahre beobachtet und auf ein Ansprechen oder Nicht-Ansprechen auf die Therapie hin untersucht (n = 897). Ein Ansprechen wurde dabei als die Abwesenheit von Krankheitsaktivität definiert, während ein Nicht-Ansprechen einer Reduktion der jährlichen Schubrate um weniger als 50 % im Vergleich zu dem Zeitraum vor Beginn der Studie oder dem neuen Auftreten von mehr als zwei Läsionen entsprach. 40,9 % der Patienten zeigten nach zwei Jahren kein Ansprechen auf die Therapie. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass bei einem Ansprechen der Behandlungserfolg innerhalb des ersten Jahres mit der Wirksamkeit der Therapie im Folgejahr korreliert ist. 73,7 % der Patienten mit einem Ansprechen auf eine der beiden Therapien im ersten Jahr zeigten keine Krankheitsaktivität im zweiten Jahr [Romeo et al. 2013].
Vor allem eine sekundär progrediente Verlaufsform mit einer irreversiblen Behinderungsprogression sollte durch eine konsequente Therapieoptimierung verhindert werden [Klineova, Lublin 2018]. Frühere Studien verwendeten unterschiedliche Kriterien zur Identifizierung der progredienten Verlaufsform. Ziel der Untersuchung von Lorscheider et al. war es, unter 576 datengestützten Definitionen der SPMS eine objektive Definition dieser Verlaufsform der MS zu finden. Zu diesem Zweck wurden longitudinale Daten von 17.365 Patienten aus dem MSBase-Register analysiert. Die beste Definition der SPMS wurde identifiziert bei einem EDSS-Score-Zuwachs von ≥ 1 Punkt (≥ 0,5 Punkte ab einem Basis-EDSS von ≥ 6,0) bei einem minimalen EDSS von 4, einem minimalen funktionellen Score der Pyramidenbahn von 2,0 sowie dem Ausbleiben von Schüben und einer bestätigten Progression nach drei Monaten inklusive des führenden funktionellen Systems. Laut der Ergebnisse dieser Studie soll diese Definition eine mehr als drei Jahre frühere Diagnose erlauben als die durchschnittliche Zeit bis zur Erstdiagnose durch den behandelnden Arzt [Lorscheider et al. 2016].

Basierend auf diesen Definitionskriterien der SPMS wurde eine Analyse des MSBase-Registers zur Wirksamkeit unterschiedlicher krankheitsmodifizierender MS-Medikamente auf den Übergang der RRMS in eine SPMS durchgeführt (n = 1.555). Hierbei sollte der Einfluss weniger stark wirksamer MS-Medikamente (Interferone und Glatirameracetat) und hochwirksamer MS-Medikamente (Fingolimod, Alemtuzumab, Natalizumab) miteinander sowie mit einer unbehandelten Kontrollgruppe verglichen werden. Patienten, die mit Interferonen oder Glatirameracetat behandelt wurden, hatten ein niedrigeres Risiko, eine SPMS innerhalb von fünf Jahren zu entwickeln, als die unbehandelte Kontrollgruppe (*Hazard Ratio* [HR] 0,71; $p < 0{,}001$; Fünf-Jahres-Risiko einer SPMS 12 % vs. 27 %). Auch die hochwirksamen MS-Medikamente zeigten einen Behandlungsvorteil gegenüber der Kontrollgruppe: Fingolimod (HR 0,37; $p < 0{,}001$; Fünf-Jahres-Risiko einer SPMS 7 % vs. 32 %), Natalizumab (HR 0,61, $p = 0{,}005$; Fünf-Jahres-Risiko einer SPMS 19 % vs. 38 %) und Alemtuzumab (HR 0,52, $p = 0{,}009$; Fünf-Jahres-Risiko einer SPMS 10 % vs. 25 %) [Brown et al. 2019].

Auch die zeitliche Komponente des Einsatzes der Wirkstoffe wurde untersucht. Patienten, die Interferone oder Glatirameracetat innerhalb von fünf Jahren nach

Erstdiagnose erhielten, hatten ein geringeres Risiko für eine SPMS als Patienten mit einer verzögerten Therapie. Nach 17 Jahren wiesen 29 % bzw. 47 % (Therapiebeginn < 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre nach Erstdiagnose) der Patienten eine SPMS auf. Eine frühzeitige Therapieoptimierung mittels hochwirksamer Medikamente zeigte einen langfristigen Einfluss auf die Progression: Patienten, die innerhalb von fünf Jahren auf Fingolimod, Alemtuzumab oder Natalizumab umgestiegen waren, zeigten ein geringeres Risiko einer SPMS als eine verzögerte Therapieoptimierung (HR 0,76; $p < 0{,}001$) (Abbildung 3A). Dabei entwickelten fünf Jahre nach Therapiebeginn 8 % vs. 14 % und sieben Jahre nach Therapiebeginn 14 % vs. 28 % (Therapieoptimierung < 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre) eine SPMS [Brown et al. 2019]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patienten, die von Beginn an die hochwirksamen MS-Medikamente Fingolimod, Alemtuzumab oder Natalizumab erhielten, einen signifikanten Vorteil gegenüber Patienten hatten, bei denen die Therapie mit weniger stark wirksamen MS-Medikamenten begonnen wurde. Patienten unter hochwirksamen Medikamenten als Erstlinientherapie wiesen ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung einer SPMS auf als die Vergleichsgruppe (HR 0,66, $p = 0{,}046$) (Abbildung 3B). In Jahr 5 nach Therapiebeginn entwickelten 7 % vs. 12 % (hochwirksame Wirkstoffe vs.

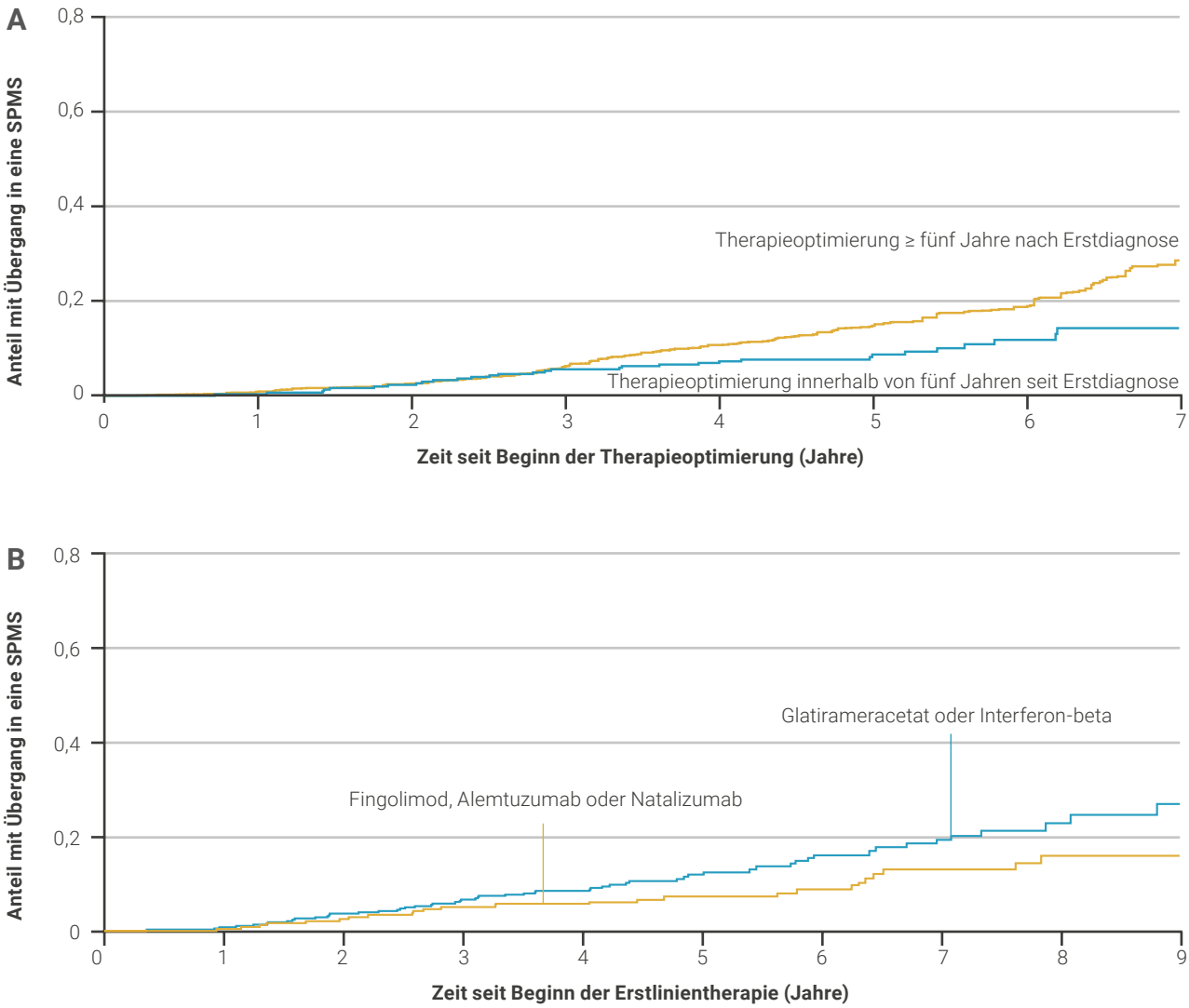

Abb. 3: Anteil der Patienten mit Übergang einer RRMS (*Relapsing-Remitting* MS) in eine SPMS (*Secondary Progressive* MS) im Vergleich. A) Beginn einer Therapieoptimierung innerhalb von fünf Jahren seit Erstdiagnose oder ≥ fünf Jahre nach Erstdiagnose und B) Erstlinientherapie mittels weniger stark wirksamer und hochwirksamer MS-Medikamente; modifiziert nach [Brown et al. 2019].

weniger stark wirksame Wirkstoffe) der Patienten eine SPMS. In Jahr 9 betrug der Patientenanteil mit SPMS 16 % vs. 27 % (hochwirksame Wirkstoffe vs. weniger stark wirksame Wirkstoffe). Die Auswertung des Registers deutet demnach darauf hin, dass Patienten von einem frühen Einsatz hochwirksamer MS-Medikamente profitieren [Brown et al. 2019].

Die Langzeitergebnisse des frühen Einsatzes hochwirksamer MS-Medikamente wurde in einer weiteren Studie an 592 Patienten untersucht. Hierbei verglich man Patientengruppen mit einer Erstlinientherapie mit hochwirksamen Antikörpern (Alemtuzumab, Natalizumab; frühe intensive Behandlung [EIT, *Early Intensive Therapy*]) mit Patienten, die mit Interferonen, Glatirameracetat, Dimethylfumarat, Fingolimod oder Teriflunomid (Eskalationstherapie [ESC, *Escalation*]) behandelt wurden. Dabei wurde die Änderung des EDSS innerhalb von fünf Jahren erfasst. Es zeigte sich, dass die mittlere Änderung des EDSS in der Gruppe der hochwirksamen Wirkstoffe signifikant niedriger war als in der Vergleichsgruppe: 0,3 vs. 1,2 ($p < 0{,}001$). Die mediane Dauer bis zur Entwicklung andauernder Behinderungen war zudem länger: 6,0 Jahre vs. 3,14 Jahre ($p = 0{,}05$) (Abbildung 4) [Harding et al. 2019]. Noch eine weitere Studie befasste sich mit dem Thema der frühzeitigen Therapieoptimierung und deren Auswirkung auf Langzeitergebnisse. Hierbei wurde ein früher Therapiewechsel (0 – 2 Jahre nach Erstdiagnose, frühe Gruppe) mit einem verzögerten Wechsel auf hochwirksame Medikamente (4 – 6 Jahre; späte Gruppe) verglichen. Untersucht wurden dabei die Wirkstoffe Rituximab, Ocrelizumab, Mitoxantron, Alemtuzumab und Natalizumab. Gemessen wurde die Behinderungsprogression (EDSS) bei Patienten mit RRMS (n = 544). Sechs Jahre nach Erstdiagnose betrug der jeweilige EDSS 2,2 (früh) bzw. 2,9 (verzögert) ($p < 0{,}0001$). Diese Differenz konnte auch in den Folgejahren beobachtet werden. In Jahr 10 betrug der EDSS 2,3 (früh) bzw. 3,5 (verzögert) ($p < 0{,}0001$). Somit zeigten Patienten mit einer frühzeitigen Therapieoptimierung eine signifikant geringere Behinderungsprogression gegenüber der verzögerten Therapie der Vergleichsgruppe (HR 0,34; $p < 0{,}0001$; Abbildung 5). Der frühzeitige Einsatz hochwirksamer MS-Medikamente kann somit mit einem reduzierten Risiko einer Behinderungsprogression bei Patienten mit RRMS assoziiert werden [He et al. 2020].

Trotz der vielversprechenden Langzeitergebnisse der hier besprochenen Therapieoptionen in der Behandlung der MS und der Verzögerung des Überganges einer RRMS in eine progrediente Verlaufsform, sollte immer eine individuelle Abwägung zwischen dem Risikoprofil eines Wirkstoffes und der Wirksamkeit stattfinden [Giovannoni et al. 2016, Rommer et al.

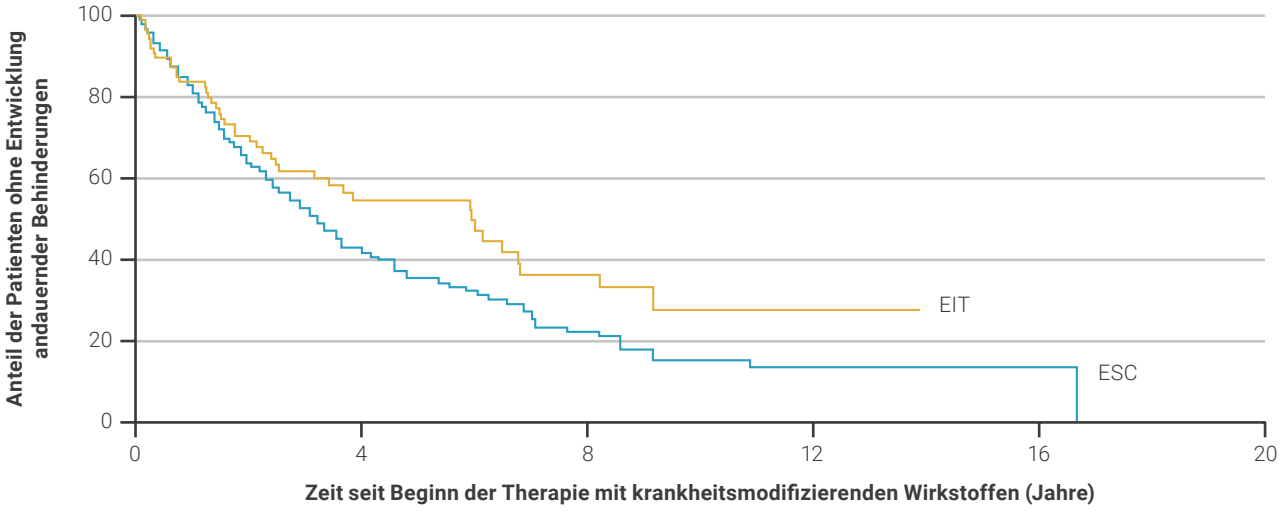

Abb. 4: Zeit bis zur Entwicklung andauernder Behinderungen modifiziert nach [Harding et al. 2019]. EIT: Frühe intensive Behandlung, *Early Intensive Therapy*, ESC: Eskalationsbehandlung, *Escalation*

2014]. Es wird jedoch auch die Meinung vertreten, dass das potenzielle Nebenwirkungsprofil vor allem der hochwirksamen MS-Medikamente im Vergleich zum Verlust von neuronalem Gewebe und den daraus resultierenden physischen und mentalen Einschränkungen akzeptabel sei [Stankiewicz, Weiner 2020].

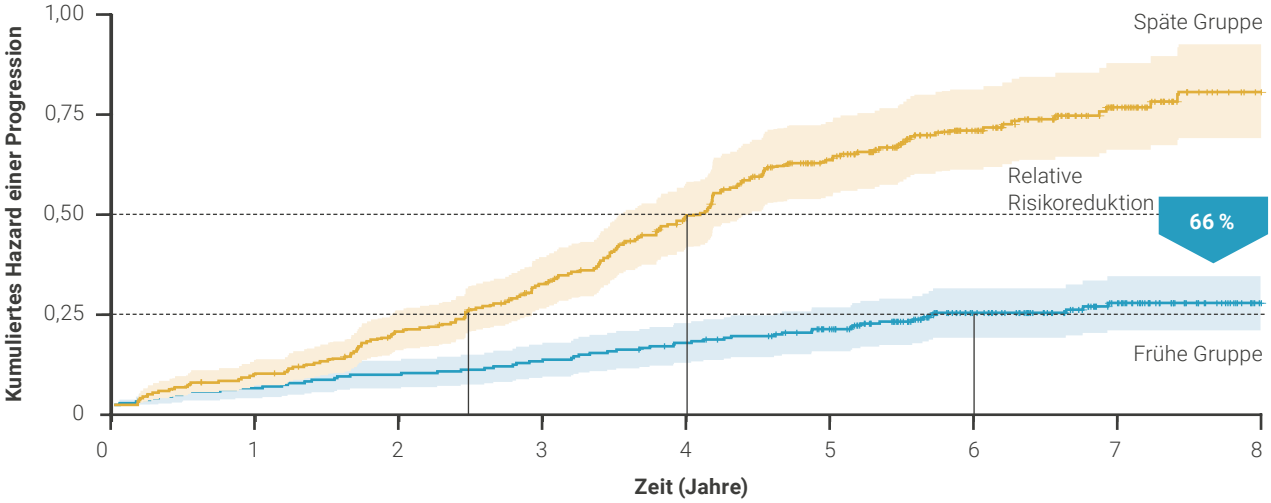

Abb. 5: Kumulative Hazard Ratio einer bestätigten Behinderungsprogression bei Patienten mit RRMS (*Relapsing-Remitting* MS), die entweder frühzeitig oder später mit einer hochwirksamen Therapie behandelt wurden. Gemessen ab Beginn der ersten krankheitsmodifizierten Therapie; modifiziert nach [He et al. 2020].

4. FAZIT

Die MS ist eine fortschreitende Erkrankung des ZNS, in deren Verlauf es zu einer irreversiblen Behinderungsprogression kommen kann. Eine kurative Therapie der MS existiert bislang nicht. Krankheitsmodifizierende Therapien können die Progression der Erkrankungen jedoch verzögern und die Lebensqualität der Patienten langfristig verbessern. Derzeit wird in Deutschland vorwiegend ein eskalatives Therapiekonzept angewendet. Aktuelle Studien weisen jedoch darauf hin, dass eine frühzeitige intensive Therapie mittels hochwirksamer Wirkstoffe einen langfristigen Vorteil bezüglich der Verzögerung bieten kann. Dabei scheinen sowohl Patienten, die bereits früh zu stark wirksamen MS-Medikamenten wechselten, zu profitieren, als auch Patienten, die diese Wirkstoffe von vornherein erhielten.

Patienten mit MS, deren Erkrankung nicht ausreichend kontrolliert und stabilisiert ist, sollten daher möglichst schnell und konsequent optimiert werden.

LITERATUR

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

Conradsson D, Ytterberg C, von Koch L, et al. Changes in disability in people with multiple sclerosis: a 10-year prospective study. J Neurol 2018;265(1):119-26

Cree BAC, Mares J und Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. Curr Opin Neurol 2019;32(3):365-77

De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. CNS Drugs 2014a;28(2):147-56

De Stefano N, Sprenger T, Freedman MS, et al. Including threshold rates of brain volume loss in the definition of disease-activity-free in multiple sclerosis using fingolimod phase 3 data. 2014b. https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2014/ACTRIMS-ECTRIMS2014/63996/nicola.de.stefano.including.threshold.rates.of.brain.volume.loss.in.the.html, abgerufen am: 15.05.2020

De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87(1):93-9

Dobson R und Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol 2019;26(1):27-40

Freedman MS, Comi G, De Stefano N, et al. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: Findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. Mult Scler Relat Disord 2014;3(2):147-55

Ghasemi N, Razavi S und Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. Cell J 2017;19(1):1-10

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

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

Havrdova E, Galetta S, Stefoski D, et al. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. Neurology 2010;74 Suppl 3:S3-7

He A, Merkel B, Brown JWL, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. Lancet Neurol 2020;19(4):307-16

Kennedy P. Impact of delayed diagnosis and treatment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. J Neurosci Nurs 2013;45(6 Suppl 1):S3-13

Klineova S und Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med 2018;8(9)

Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77(8):918-26

Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. Cold Spring Harb Perspect Med 2018;8(3)

Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. Brain 2016;139(Pt 9):2395-405

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 2014;83(3):278-86

Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2014;13(10):977-86

Ontaneda D. Progressive multiple sclerosis. Continuum (Minneap Minn) 2019;25(3):736-52

Prosperini L, Capobianco M und Gianni C. Identifying responders and non-responders to interferon therapy in multiple sclerosis. Degener Neurol Neuromuscul Dis 2014;4:75-84

Prosperini L und Pontecorvo S. Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. Ther Clin Risk Manag 2016;12:339-50

Romeo M, Martinelli-Boneschi F, Rodegher M, et al. Clinical and MRI predictors of response to interferon-beta and glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. Eur J Neurol 2013;20(7):1060-7

Romeo M, Martinelli V, Rodegher M, et al. Validation of 1-year predictive score of long-term response to interferon-beta in everyday clinical practice multiple sclerosis patients. Eur J Neurol 2015;22(6):973-80

Rommer PS, Zettl UK, Kieseier B, et al. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. Clin Exp Immunol 2014;175(3):397-407

Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. JAMA Neurol 2015;72(2):152-8

Santos M, Sousa C, Pereira M, et al. Quality of life in patients with multiple sclerosis: A study with patients and caregivers. Disabil Health J 2019;12(4):628-34

Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, et al. Towards the implementation of ‚no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. Ther Adv Neurol Disord 2015;8(1):3-13

Stankiewicz JM und Weiner HL. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7(1)

Strober LB. Quality of life and psychological well-being in the early stages of multiple sclerosis (MS): Importance of adopting a biopsychosocial model. Disabil Health J 2018;11(4):555-61

Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. Neurology 2013;80(24):2186-93

Tintoré M. Early MS treatment. Int MS J 2007;14(1):5-10

Tintore M, Vidal-Jordana A und Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. Nat Rev Neurol 2019;15(1):53-8

Yalachkov Y, Soydaş D, Bergmann J, et al. Determinants of quality of life in relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2019;30:33-7

Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. J Neurol 2016;263(6):1053-65

LERNKONTROLLFRAGEN

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

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

A) Die MS ist eine chronische inflammatorische Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS).
B) Entzündungsherde, der Verlust von Myelinscheiden, eine fortschreitende Neurodegeneration sowie eine Proliferation von Gliazellen sind typische histopathologische Charakteristika der MS.
C) Bei der Mehrzahl der Patienten tritt die MS nach dem 50. Lebensjahr auf.
D) Wird die Erkrankung nicht oder nur unzureichend behandelt, kann sie zu bleibenden physischen und kognitiven Einschränkungen führen.
E) Die MS kann schubförmig oder progredient verlaufen.

2. Welcher **Parameter** hat sich als signifikanter Prädiktor für soziale Teilhabe im Langzeitverlauf der Erkrankung herausgestellt?

A) Die kognitive Funktion im *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT)
B) Der Body-Mass-Index (BMI)
C) Das Alter bei Diagnosestellung
D) Das Geschlecht
E) Die Anzahl an Läsionen im ZNS

3. Welche Aussage zur Lebensqualität und Berufsfähigkeit von Patienten mit MS ist **falsch**?

A) Patienten, die infolge der MS eine geringe Lebensqualität aufweisen, berichteten häufiger von Fatigue, Schlafproblemen, Depressionen und Angstzuständen.
B) Patienten, deren Erkrankung einen negativen Einfluss auf zwischenmenschliche Beziehungen hat, wiesen eine verminderte Lebensqualität auf.
C) Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) weisen eine höhere Lebensqualität auf als Patienten mit progredienten Verlaufsformen.
D) Durchschnittlich 10 % der Patienten mit MS müssen aufgrund ihrer Erkrankung in Frührente gehen.
E) Geringe körperliche Behinderungen haben bereits einen großen Effekt auf die Arbeitsfähigkeit der Patienten mit MS.

4. Bei welcher am EDSS *(Expanded Disability Status Scale)* gemessenen Behinderung sind nur noch < 10 % der Personen mit MS **arbeitsfähig**?

A) 1,0 – 2,0
B) 3,0 – 4,0
C) 5,0 – 6,0
D) 6,0 – 7,0
E) 8,0 – 9,0

5. Welchen prozentualen Anteil hat die **primär progrediente MS** (PPMS) an den MS-Verlaufsformen?

A) Ca. 1 %
B) Ca. 10 %
C) Ca. 25 %
D) Ca. 40 %
E) Ca. 60 %

6. Welche Aussage zur Behandlung der MS ist falsch?

A) Zur Behandlung der MS steht eine Reihe von anti-inflammatorischen Therapieoptionen zur Verfügung.

B) Glatirameracetat zeigt insbesondere in späten Erkrankungsstadien einen langfristigen Vorteil.

C) Es existiert ein „*Window of Opportunity*" für die Behandlung der MS.

D) Eine medikamentöse Behandlung sollte möglichst frühzeitig eingeleitet werden, um Plastizitätsreserven möglichst lange zu schonen.

E) Ziel der MS-Therapie muss es sein, den NEDA-Status (*No Evidence of Disease Activity*) zu erreichen.

7. Patienten mit RRMS wurden in einer Studie unter Glatirameracetat und Interferonen über zwei Jahre beobachtet. Wie viel Prozent der Patienten, die im ersten Jahr auf die Therapie ansprachen, zeigten auch im zweiten Jahr **keine Krankheitsaktivität**?

A) 10,3 %

B) 22,7 %

C) 40,9 %

D) 57,6 %

E) 73,7 %

8. Was ist Teil der Definition einer SPMS, die auf **Grundlage des MSBase-Registers** validiert wurde?

A) EDSS-Score-Zuwachs von ≥ 1 Punkt bei einem minimalen EDSS von 4

B) EDSS-Score-Zuwachs von ≥ 1 Punkt bei einem minimalen EDSS von 6

C) EDSS-Score-Zuwachs von ≥ 0,5 Punkten bei einem minimalen EDSS von 4

D) EDSS-Score-Zuwachs von ≥ 1 Punkt bei einem minimalen EDSS von 1

E) EDSS-Score-Zuwachs von ≥ 2 Punkten bei einem minimalen EDSS von 2

9. Welcher der folgenden Wirkstoffe wird **nicht** zu den hochwirksamen MS-Medikamenten gezählt?

A) Fingolimod

B) Natalizumab

C) Interferone

D) Alemtuzumab

E) Ocrelizumab

10. Welche Aussage zum Einfluss der MS-Therapie auf den Übergang von der RRMS zur SPMS ist auf Basis einer Analyse des MSBase-Registers **richtig**?

A) Patienten, die mit Interferonen oder Glatirameracetat behandelt wurden, hatten ein höheres Risiko, innerhalb von fünf Jahren eine SPMS zu entwickeln, als die unbehandelte Kontrollgruppe.

B) Patienten, die Interferone innerhalb von fünf bis zehn Jahren nach Erstdiagnose erhielten, hatten ein geringeres Risiko für eine SPMS als Patienten mit einem Therapiebeginn innerhalb von fünf Jahren.

C) Nach 17 Jahren wiesen etwa gleich viele Patienten mit einem Therapiebeginn < 5 Jahre bzw. ≥ 5 Jahre nach Erstdiagnose eine SPMS auf.

D) Patienten, die innerhalb von fünf Jahren auf Fingolimod, Alemtuzumab oder Natalizumab umgestiegen waren, zeigten ein geringeres Risiko einer SPMS als eine verzögerte Therapieoptimierung.

E) Patienten unter hochwirksamen Medikamenten als Erstlinientherapie wiesen etwa das gleiche Risiko für die Entwicklung einer SPMS auf wie die Vergleichsgruppe.

IMPRESSUM

AUTOR
Prof. Dr. med. Mathias Mäurer
Klinik für Neurologie und neurologische
Frührehabilitation des Klinikums Würzburg Mitte
Salvatorstraße 7, 97074 Würzburg

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS
Honorare für Vorträge und Beratung von Biogen, Bayer, Roche, Novartis, TEVA, Merck, GSK, Celgene, Johnson + Johnson, Sanofi und Genzyme.

REDAKTION & LAYOUT
Dr. Maren Klug & Cristina Garrido
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 4.350,- € 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.