

SEKUNDÄRE PROGRESSION BEI MULTIPLER SKLEROSE – RECHTZEITIG ERKENNEN UND BEHANDELN

PD Dr. Antonios Bayas

Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Universitätsklinikum Augsburg

VNR: 2760909012575760016 | Gültigkeit: 13.03.2023 – 13.03.2024

1 EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch inflammatorische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), bei der nach heutigem Verständnis ein autoimmun-vermittelter Pathomechanismus eine wesentliche Rolle spielt. Demyelinisierung und Neurodegeneration in der grauen und weißen Substanz von Gehirn und Rückenmark sind die Folge. Typischerweise manifestiert sich die MS zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei Frauen etwa zwei- bis dreimal häufiger betroffen sind als Männer (Filippi et al. 2018). Laut Schätzungen sind in Deutschland mehr als 200.000 Menschen an MS erkrankt. Die jährliche Inzidenz beträgt etwa 18 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen und die Tendenz steigt (Holstiege et al. 2017). Aufgrund des heterogenen Krankheitsverlaufs und des breiten Spektrums möglicher neurologischer Symptome wird die MS häufig auch als „Krankheit der tausend Gesichter“ bezeichnet.

Es lassen sich drei Verlaufsformen differenzieren. Etwa 15 % der MS-Fälle treten als primär progrediente Erkrankung in Erscheinung. Merkmal dieser Verlaufsform ist die von Beginn an kontinuierliche Progression der neurologischen Defizite. In etwa 85 % der Fälle beginnt die Erkrankung jedoch mit einem schubförmig-remittierenden Verlauf (*Relapsing-Remitting MS*, RRMS). Dieser Verlauf ist durch schubförmiges Auf-

treten neuer oder zunehmender neurologischer Symptome mit vollständiger oder partieller Remission charakterisiert (Filippi et al. 2018). Die RRMS geht häufig in eine sekundär progrediente MS (SPMS) über, die wie die primär progrediente MS durch eine schubunabhängige kontinuierliche Krankheitsprogression gekennzeichnet ist. Krankheitsschübe können jedoch weiterhin vorkommen. Ohne verlaufsmodifizierende Behandlung liegt der Anteil der Patienten, die nach 15 bis 20 Jahren eine SPMS entwickelt haben, bei ca. 50 % (Scalfari et al. 2014; Inojosa et al. 2021).

Während für die Diagnose der RRMS etablierte Kriterien zur Verfügung stehen (Thompson et al. 2018), gibt es für die SPMS keine allgemein akzeptierte Definition, auch da eindeutige klinische, laborchemische, pathologische und radiologische Parameter fehlen. Die Transition von der RRMS in die SPMS erfolgt schleichend. Insbesondere in der Übergangsphase bzw. der frühen Phase der SPMS können überlagerte Schübe das Erkennen der schleichenden Progression erschweren. So bleibt der Übergang von den Betroffenen und Behandelnden zunächst oft unbemerkt und wird teilweise erst mit einer Verzögerung von bis zu drei Jahren diagnostiziert (Katz Sand et al. 2014).

Dabei wäre es wichtig, die Therapie möglichst früh an die mit der Transition einhergehenden pathomechanistischen Veränderungen anzupassen. Ziel ist es, dem progredienten Fortschreiten der Erkrankung möglichst effektiv entgegenzuwirken und die Auswirkungen auf die individuelle Lebensqualität wie auch die sozioökonomischen Folgen abzumildern (Bsteh et al. 2016; Chataway et al. 2021). Vor diesem Hintergrund

kommt dem frühen Erkennen der Transition eine wichtige Bedeutung zu.

Ziel dieser CME-Fortbildung ist es daher, Wissen über Merkmale einer frühen schubunabhängigen Progression und bestehende Therapiemöglichkeiten bei Transition zur SPMS zu vermitteln.

2 DEFINITION DER SEKUNDÄREN PROGRESSION

Da Biomarker hierfür bis dato fehlen, erfolgt die Diagnose der SPMS aus der retrospektiven Betrachtung des Krankheitsverlaufs, und zwar, wenn eine schubunabhängige kontinuierliche Verschlechterung neurologischer Symptome über einen Zeitraum von 3 bis 12 Monaten zu beobachten ist (Lublin et al. 2014; Lorscheider et al. 2016; Rovaris et al. 2006).

Die Lublin-Kriterien zur Einteilung der MS-Verlaufsformen ermöglichen eine Kategorisierung, die neben der Progression auch der entzündlichen Krankheitsaktivität Rechnung trägt. Demgemäß werden vier Formen der progredienten Erkrankung beschrieben: (I) aktiv mit Progression, (II) aktiv ohne Progression, (III) nicht aktiv mit Progression und (IV) nicht aktiv ohne Progression (Lublin et al. 2014). Dabei gilt als Aktivität das Auftreten von Schüben bzw. der Nachweis Kontrastmittel-aufnehmender T1-Läsionen oder neuer bzw. sich vergrößernder T2-Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT). Die Progression ist wiederum als schubunabhängige, über einen bestimmten Zeitraum zunehmende, objektive Behinderung definiert (Lublin et al. 2014).

Für die Diagnose der SPMS gibt es keine einheitliche Definition, jedoch mehrere Vorschläge. Gemäß Lorscheider et al. liegt eine SPMS vor, wenn in der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) ein Wert von $\geq 4,0$ erreicht wird, der pyramidale *Functional System Score* (FSS) bei ≥ 2 liegt sowie eine schubunabhängige Behinderungsprogression über mindestens drei Monate vorliegt. Letztere ist dabei definiert als Verschlechterung des EDSS-Wertes um 1 Punkt bei Patienten mit einem

EDSS-Ausgangswert $\leq 5,5$ bzw. um 0,5 Punkte bei einem Ausgangswert ≥ 6 . Diese Kriterien wurden anhand der globalen, prospektiven *MSBase*-Kohorte entwickelt, die 17.356 MS-Betroffene einschloss. Insgesamt wurden auf dieser Datenbasis mehr als 500 potenzielle Definitionen für eine Progression untersucht (Lorscheider et al. 2016). Problematisch bei diesem Ansatz ist, dass Betroffene mit einem geringeren EDSS, d. h. einer geringeren Behinderung, und einer leichten oder fehlenden motorischen Beeinträchtigung nicht erfasst werden. Für eine frühe therapeutische Intervention kann die Diagnose basierend auf den Kriterien von Lorscheider et al. daher womöglich zu spät kommen.

Zusammenfassend ist für die SPMS eine schubunabhängige Behinderungsprogression mit oder ohne überlagerte Schübe kennzeichnend, die sich aus einer initialen RRMS entwickelt.

Der Begriff der schubförmigen MS (*Relapsing MS*, RMS) umfasst sowohl die RRMS als auch die SPMS mit überlagerten Schüben. Dieser Terminus wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) aufgrund regulatorischer Bedürfnisse geschaffen und ist daher als regulatorisches Konzept zu verstehen (EMA 2015). Es trägt der Tatsache Rechnung, dass der Übergang zwischen RRMS und SPMS fließend ist und Schübe sowohl bei RRMS als auch bei SPMS auftreten können. Bei der SPMS werden Schübe jedoch im Laufe der Zeit immer seltener und schubunabhängige Prozesse rücken als Treiber der Behinderungsprogression in den Vordergrund.

Auf Basis von Studiendaten mit RMS-Patienten wurde ein weiteres Konzept entwickelt, das versucht, zwischen schubassoziiierter Progression (*Relapse-Associated Worsening*, RAW) und schubunabhängiger Progression (*Progression Independent of Relapse-Activity*, PIRA) zu unterscheiden. Dabei gilt eine Verschlechterung des Behinderungsgrads gegenüber dem Ausgangswert als RAW, wenn sie innerhalb von 90 Tagen nach einem Schub beobachtet wurde, Bestätigung der Progression nach drei oder sechs Monaten vorausgesetzt. Als PIRA gilt eine

Progression, wenn sie relativ zu einem neuen Basiswert beobachtet wird, der frühestens 30 Tage nach dem Beginn des letzten Schubs ermittelt wurde (Kappos et al. 2020).

Das bisherige Fehlen objektiver, etablierter Kriterien für die Diagnose der SPMS und zur Identifikation schubunabhängiger Progression erschwert sowohl die Durchführung klinischer Studien in diesem Bereich als auch die Identifikation von Patienten mit einer sekundären Progression im klinischen Alltag.

3 PATHOPHYSIOLOGIE DER SPMS

Alle MS-Verlaufsformen sind durch inflammatorische Prozesse gekennzeichnet. Es kann zwischen zwei Inflammationstypen unterschieden werden, nämlich einem peripher getriebenen und einem zentral intrinsischen Entzündungsprozess. Bei der peripher getriebenen Inflammation gelangen autoaggressive B- und T-Lymphozyten aus der Peripherie über eine gestörte Blut-Hirn-Schranke in das ZNS und führen vorzugsweise in der weißen Substanz zu einer fokalen Inflammation mit Demyelinisierung. Dieser peripher getriebene Prozess mit in der MRT nachweisbaren fokalen Entzündungsprozessen dominiert bei der schubförmigen MS (Lassmann 2018).

Die zentral intrinsisch getriebene Inflammation hingegen, die bereits in frühen Krankheitsstadien vorhanden ist, aber mit dem Alter und der Krankheitsdauer zunimmt, ist durch eine langsame Akkumulation von B- und T-Zellen, beispielsweise auch in den Meningen, ohne eine größere Störung der Blut-Hirn-Schranke charakterisiert. Hieran beteiligt sind ferner Astrozyten und Mikroglia. Verbunden hiermit kommt es u. a. zu sich langsam ausdehnenden Läsionen der weißen Substanz, der Bildung subpialer demyelinisierender Läsionen im zerebralen und zerebellären Kortex und einer diffusen Neurodegeneration in der normal erscheinenden weißen und grauen Substanz (Faissner und Gold 2019; Lassmann 2018).

4 PROGNOTISCHE FAKTOREN FÜR EINE SPMS-TRANSITION

Es konnten einige prognostische Faktoren für den Übergang zur SPMS identifiziert werden. So gehen etwa männliches Geschlecht, höheres Alter bei Krankheitsbeginn und eine hohe Schubrate in der frühen Krankheitsphase mit einem höheren SPMS-Risiko und einer kürzeren Zeit bis zur Transition einher. Auch das Vorliegen von motorischen und kognitiven Störungen zu Krankheitsbeginn gilt als prognostisch für eine frühe Konversion zur SPMS (Koch et al. 2010; Moccia et al. 2016; Pitteri et al. 2017; Scalfari et al. 2014).

Zur Einschätzung des individuellen SPMS-Risikos bei der RRMS stehen Werkzeuge wie der *MS Prediction Score* oder das SPMS-Nomogramm zur Verfügung.

Der *MS Prediction Score* kann auf der Webseite <http://www.msprediction.com> berechnet werden und beruht auf dem aktuellen Alter, der Zeit seit dem letzten Schub, den aktuell betroffenen Funktionsbereichen sowie der Remission des letzten Schubs. Der errechnete Wert gibt die jährliche Wahrscheinlichkeit für eine Transition zur SPMS an und liegt im Bereich von 1,5–12,5 %

(MS Prediction 2022). Grundlage der Berechnung ist eine schwedische Datenbankanalyse, die 157 unbehandelte Menschen mit MS einschloss und eine mediane Beobachtungszeit von 11,5 Jahren umfasste (Skoog et al. 2014).

Das SPMS-Nomogramm ist ein validiertes, grafisches Hilfsmittel zur Abschätzung des individuellen Risikos einer Transition zur SPMS innerhalb von 10, 15 und 20 Jahren. Für die Entwicklung wurden Daten von 8.825 Personen aus dem schwedischen MS-Register verwendet, die Validierung erfolgte anhand von mehr als

6.000 Betroffenen aus drei unterschiedlichen Kohorten. Für die Berechnung werden das Geburtsjahr, das Geschlecht, das Alter bei Manifestation der MS, der erste erfasste EDSS-Wert sowie das Alter zum Zeitpunkt der ersten EDSS-Ermittlung herangezogen (Manouchehri et al. 2019). Das Nomogramm kann entweder klassisch in Papierform oder online unter <https://aliman.shinyapps.io/SPMSnom/> genutzt werden.

Der prädiktive Wert dieser Scores ist jedoch eingeschränkt. Sie können lediglich eine gewisse Transitions-wahrscheinlichkeit abschätzen.

5 VERZÖGERUNG DER TRANSITION ZUR SPMS

Welche therapeutische Strategie am wirkungsvollsten einen Übergang von der RRMS in die SPMS verzögern oder gar verhindern kann, ist Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Die Behandlungsempfehlungen der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Therapie der schubförmigen MS beinhalten eine Eskalationsstrategie (*Treat To Target*), die zunächst krankheitsmodifizierende Medikamente (*Disease-Modifying Drugs*, DMDs) der Wirksamkeitskategorie 1 vorsieht, nämlich Betainterferone, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Teriflunomid. Daneben können aber bei wahrscheinlich hochaktiven Verläufen auch primär hocheffektive DMDs der Wirksamkeitskategorien 2 oder 3 zum Einsatz kommen. Diese umfassen Cladribin, Fingolimod und Ozanimod (Wirksamkeitskategorie 2) sowie die Antikörper Alemtuzumab, Natalizumab und Ocrelizumab (Wirksamkeitskategorie 3) (DGN 2021). Diroximelfumarat, Ponésimod und Ofatumumab wurden erst nach Veröffentlichung der Leitlinie zugelassen.

Mehrere retrospektive Registerstudien liefern Hinweise darauf, dass eine frühe hocheffektive Therapiestrategie (*Hit Hard And Early*) in frühen Krankheitsstadien das Risiko einer Transition zur SPMS reduzieren kann. So war beispielsweise das Konversionsrisiko um 34 % statistisch signifikant niedriger, wenn die initiale Behandlung mit Fingolimod, Alemtuzumab oder Natalizumab statt mit Betainterferonen oder Glatirameracetat eingeleitet wurde (Brown et al. 2019). Weitere Studien

unterstützen diese Beobachtung und zeigen, dass eine frühe hocheffektive Therapie die Behinderungsprogression verringern kann (Harding et al. 2019; Iaffaldano et al. 2021; He et al. 2020; Prosperini et al. 2020). In diesen Studien wurde zwar die Behinderungsprogression und nicht das Transitionsrisiko untersucht, nichtsdestotrotz liefern sie wichtige Hinweise zum Effekt einer frühen hocheffektiven Therapie auf den langfristigen Krankheitsverlauf.

Unklar ist, ob eine frühe hocheffektive Therapie auch für Betroffene mit niedrigem Progressionsrisiko unter Berücksichtigung des jeweiligen Sicherheitsprofils geeignet ist. Eine Limitation der überwiegenden Anzahl der genannten Studien ist, dass Sicherheitsaspekte, die unter einer hocheffektiven Therapie relevant sein können, nicht betrachtet wurden (Buttmann und Haarmann 2020). Daher werden prospektive, direkt vergleichende Studien und insbesondere randomisierte Interventionsstudien benötigt, um belastbare Evidenz für die beste Therapiestrategie generieren zu können. DELIVER-MS (NCT03535298) (The Cleveland Clinic 2022) und TREAT-MS (NCT03500328) (Johns Hopkins University 2022) sind zwei solche randomisierte Studien in den USA und Großbritannien, die die Wirksamkeit der frühen hocheffektiven Therapie mit einer Eskalationsstrategie in Studienpopulationen mit 800 – 900 MS-Betroffenen vergleichen. Ergebnisse dieser Studien werden jedoch frühestens in drei bis vier Jahren vorliegen.

6 ERKENNEN EINER SCHUBUNABHÄNGIGEN PROGRESSION

Das Erkennen einer schubunabhängigen Progression wird durch den Umstand erschwert, dass eindeutige klinische, radiologische oder molekulare Marker fehlen. Außerdem können patientenindividuell unterschiedliche Funktionssysteme betroffen sein, sodass das klinische Erscheinungsbild stark variiert. Einer Umfrage unter MS-Betroffenen mit über 4.500 Teilnehmern zufolge werden schubunabhängige Verschlechterungen häufig wahrgenommen bei Beeinträchtigung der Gehfähigkeit, der Kognition, der Blasen- und Mastdarmfunktion, der Koordination und des Gleichgewichts, bei motorischen Symptomen oder in Form von Sensibilitätsstörungen sowie Symptomen wie Schmerzen und Fatigue. Aber auch Sehstörungen können sich schubunabhängig verschlechtern (Bayas, Schuh und Christ 2022). Da nicht nur Behandelnde, sondern auch Betroffene die schleichend progredient auftretenden Symptome häufig erst mit einer Latenz wahrnehmen, ist eine Sensibilisierung von MS-Betroffenen für das Thema der schubunabhängigen Progression erforderlich.

Für das Erkennen der Progression ist eine regelmäßige, ausführliche und strukturierte Anamnese einschließlich Fremdanamnese erforderlich. Wichtig ist dabei eine umfassende Erfassung und Dokumentation von Symptomen einschließlich einer Quantifizierung der neurologischen Defizite mittels klinischer Funktionstests und Selbstbeurteilungsskalen. Aus der vergleichenden Betrachtung der Dokumentation im zeitlichen Verlauf lassen sich Hinweise auf eine schleichende Progredienz in Form einer kontinuierlichen schubunabhängigen Verschlechterung von Symptomen erkennen. Eine Checkliste zur Symptomabfrage findet sich u. a. in der Leitlinie der DGN (DGN 2021).

Zur Erfassung von Symptomen und Quantifizierung der neurologischen Defizite stehen verschiedene Instrumente zur Verfügung. Eine der am längsten und häufigsten eingesetzten Skalen stellt die 1983 vorgestellte EDSS zur Beurteilung des Behinderungsgrads bei Menschen mit MS dar (Kurtzke 1983). Auf einer Skala von 0 (keine Behinderung) bis 10 (Tod infolge von MS) wird die körperliche Einschränkung quantifiziert, wobei die folgenden neurologischen Funktionssysteme berücksichtigt werden: Visus, Hirnstamm, Motorik, Sensibilität,

Koordination, Harnblase/Darm und zerebrale Funktionen. Außerdem wird die Gehstrecke berücksichtigt. Die EDSS ist weltweit etabliert und von regulatorischen Behörden anerkannt, dennoch weist sie einige Schwachpunkte auf. Beispielsweise ist der EDSS-Wert ab einer gewissen Behinderung stark durch die Einschränkung der Gehfähigkeit definiert und daher insbesondere bei höherem Behinderungsgrad nicht ausreichend sensitiv, um Verschlechterungen in anderen Funktionsbereichen abzubilden. Darüber hinaus ist die Bewertung untersucherabhängig und sollte nur von geschulten oder mit der EDSS vertrauten Fachkräften durchgeführt werden (Inojosa und Ziemssen 2020).

Der *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) löst einige der genannten Schwachpunkte der EDSS und stellt ein ebenfalls etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung der MS-Symptomatik dar. Er besteht aus drei objektiven Einzeltests, nämlich dem *Timed 25-Foot Walk* (T25-FW) zur Beurteilung der Gehfähigkeit, dem *Nine-Hole Peg Test* (9-HPT), einem Steckbrett-Test zur Erfassung der Feinmotorik, sowie dem *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT-3) zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit (Cutter et al. 1999). Der MSFC weist eine höhere Sensitivität auf als die EDSS (Cutter et al. 1999). Es wird empfohlen, den MSFC durch einen Sehfähigkeitstest, beispielsweise mithilfe des *Low-Contrast Letter Acuity Testing* (LCLA), zu erweitern (Ontaneda et al. 2012). Der PASAT-3 wird zunehmend durch den *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) ersetzt, ein Test zur Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, der sensitiver und leichter in der Anwendung als der PASAT-3 ist (Ontaneda et al. 2012).

Der SDMT ist auch Teil der Testbatterie *Brief International Cognitive Assessment for MS* (BICAMS), die sich besonders zur Beurteilung der Kognition in der Praxis eignet. Sie umfasst neben dem SDMT einen Test zum visuell-räumlichen Kurzzeitgedächtnis und Lernen (*Brief Visual Memory Test - Revised*, BVMT-R) und einen Test zum verbalen Kurzzeitgedächtnis und Lernen (*Verbal Learning and Memory Test*, VLMT). Mit der BICAMS-Testbatterie lässt sich die kognitive Leistungsfähigkeit umfassend und praxistauglich abbilden. Aber auch die

alleinige Anwendung des SDMT kann bei regelmäßiger Erhebung wertvolle Hinweise auf eine Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit geben (Penner et al. 2021). Da kognitive Störungen bei SPMS häufiger auftreten als bei RRMS und eine Verschlechterung der Kognition auf eine schubunabhängige Progression hinweisen kann (Potagas et al. 2008; Planche et al. 2016), sollte diesem Aspekt bei der Verlaufsbeobachtung eine besondere Beachtung geschenkt werden.

Auch für weitere neurologische Funktionsbereiche stehen spezifische Instrumente der Evaluation zur Verfügung. Moderne Analysemethoden können klassische Instrumente ergänzen. Eine sensorgestützte Ganganalyse kann beispielsweise Veränderungen in Parametern wie Schritt- und Schrittdauer, Schritt- und Schreitregelmäßigkeit sowie Kontrolle und Aufrechterhaltung eines stabilen Gangs detektieren (Angelini et al. 2020).

Die quantitative Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann ebenso wertvolle Hinweise auf MS-bedingte Verschlechterungen geben. Hierzu kann beispielsweise die *Multiple Sclerosis Impact Scale* (MSIS-29) eingesetzt werden. Die MSIS-29 ist ein psychometrischer Test zur Selbsteinschätzung der körperlichen und geistigen Auswirkungen der MS im Alltag mit insgesamt 29 Items (Hobart et al. 2001).

Entscheidend ist, dass all diese Untersuchungen regelmäßig und standardisiert durchgeführt werden, um im zeitlichen Verlauf Hinweise auf eine schubunabhängige Krankheitsprogression erkennen zu können. Für die Praxis empfiehlt sich demnach die regelmäßige Erhebung und Dokumentation mehrerer Parameter (Abbildung 1, Tabelle 1). Kognitive Tests sollten dabei jährlich erfolgen (Penner et al. 2021), alle anderen Erhebungen mindestens alle sechs Monate (Stangel et al. 2015).

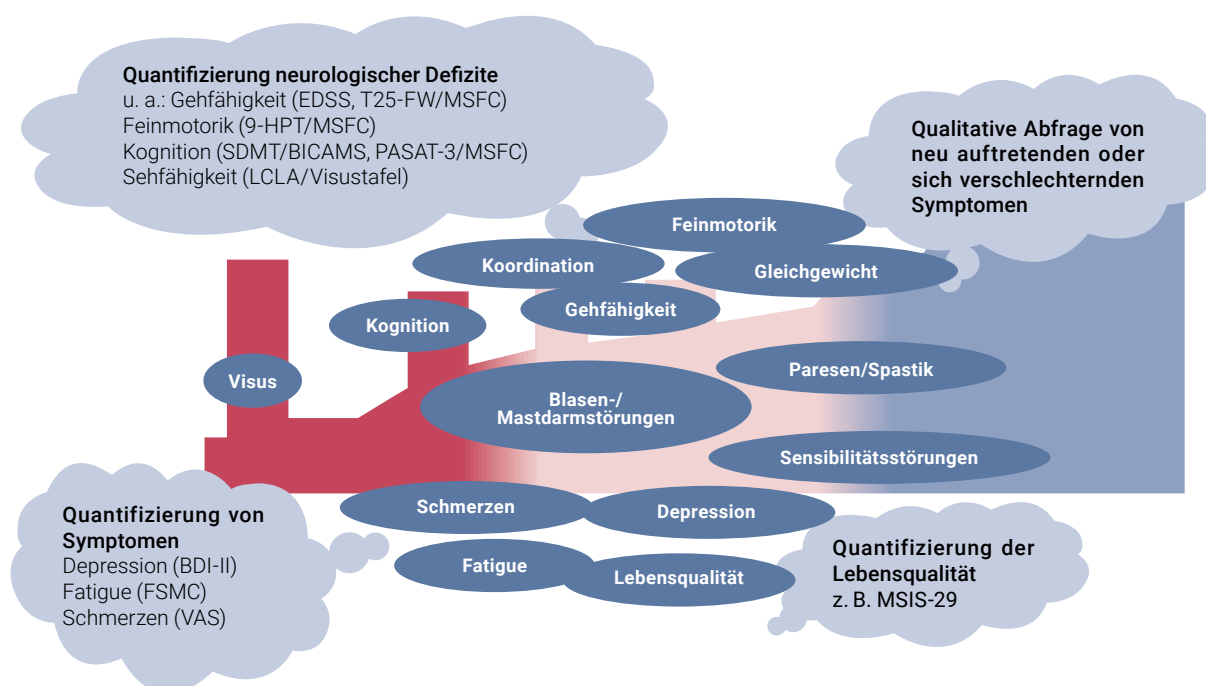


Abbildung 1: Potentielle Elemente der schubunabhängigen Progression und deren Erfassung. Es empfiehlt sich eine jährliche kognitive Testung sowie eine Erfassung aller anderen Parameter mindestens alle sechs Monate. 9-HPT: *Nine-Hole Peg Test*; BDI-II: *Beck-Depressions-Inventar - Revision*; BICAMS: *Brief International Cognitive Assessment for MS*; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; FSMC: *Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions*; LCLA: *Low-Contrast Letter Acuity Testing*; MSFC: *Multiple Sclerosis Functional Composite*; MSIS-29: *Multiple Sclerosis Impact Scale*; PASAT-3: *Paced Auditory Serial Addition Test*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; T25-FW: *Timed 25-Foot Walk*; VAS: *Visuelle Analogskala*.

Tabelle 1: Empfohlene Untersuchungen zum Erkennen einer schubunabhängigen Progression.

Funktion/Symptom	Empfohlene Untersuchung
Gehfähigkeit	EDSS; T25-FW allein oder als Teil des MSFC; digitale Ganganalysen, z. B. auch mittels App
Kognitive Leistungsfähigkeit	Mindestens SDMT, besser BICAMS-Testbatterie; PASAT-3 alleine oder als Teil des MSFC
Sehfähigkeit	LCLA bzw. Visustafel; ggf. regelmäßige ophthalmologische Kontrollen
Probleme bei Blasen- und Mastdarmfunktion	Bei anamnestischen Hinweisen regelmäßige urologische Kontrollen (Blasenfunktion)
Störungen von Koordination und Gleichgewicht	Digitale Analysen, z. B. Apps
Einschränkungen der Feinmotorik	9-HPT allein oder als Teil des MSFC
Muskelschwäche/Spastik	EDSS; Ashworth-Skala zur Erfassung der Spastik, jedoch wenig reliabel und valide (Fleuren et al. 2010); MSSS-88 (Henze et al. 2014)
Schmerzen/Missempfindungen	VAS oder PainDETECT® (Gurkan und Gurkan 2018)
Fatigue	FSMC (Penner et al. 2009)
Depression	BDI-II
Lebensqualität	MSIS-29

9-HPT: *Nine-Hole Peg Test*; BDI-II: Beck-Depressions-Inventar - Revision; BICAMS: *Brief International Cognitive Assessment for MS*; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; FSMC: *Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions*; LCLA: *Low-Contrast Letter Acuity Testing*; MSFC: *Multiple Sclerosis Functional Composite*; MSIS-29: *Multiple Sclerosis Impact Scale*; MSSS-88: *Multiple Sclerosis Spasticity Scale*; PASAT-3: *Paced Auditory Serial Addition Test*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; T25-FW: *Timed 25-Foot Walk*; VAS: Visuelle Analogskala.

Neben den klassischen neurologischen Untersuchungen und Testinstrumenten, die in erster Linie während der neurologischen Vorstellungen und damit in gewissen zeitlichen Abständen zum Einsatz kommen, ermöglichen moderne digitale Instrumente zunehmend auch eine Verlaufsbeobachtung im Alltag der Betroffenen. Mithilfe von tragbaren Sensoren oder praxistauglicher – da bereits von vielen Personen MS-unabhängig verwendet – Smartphones und Smartwatches sowie entsprechenden Apps können verschiedene MS-Symptome und neurologische Funktionen passiv

oder durch aktive Eingabe von den Patienten selbst erfasst werden (Dillenseger et al. 2021). In einer Studie, die Menschen mit progredienter MS einschloss, zeigte sich, dass die digital erfasste körperliche Aktivität gemessen anhand der Schrittzahl signifikant mit der klinischen Behinderung, der kognitiven Funktion, den MRT-Parametern und der Lebensqualität korrelierte (Block et al. 2020). Der Vorteil des Selbst-Monitorings ist, dass tagesabhängige Schwankungen durch viele aufgezeichnete Datenpunkte weniger die Beurteilbarkeit einer eventuellen Progression beeinflussen.

7 THERAPIE DER SPMS

7.1 MEDIKAMENTÖSE THERAPIEOPTIONEN

Verlaufsmodifizierende Medikamente zur Behandlung der MS sollen Schübe und Krankheitsprogression ver-

hindern bzw. verringern und die Lebensqualität erhalten (DGN 2021). Während inzwischen zahlreiche DMDs zur Therapie der RRMS zugelassen sind und die Prognose der Betroffenen deutlich verbessert haben, gibt es weniger Therapieoptionen für die SPMS (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht der krankheitsmodifizierenden Medikamente zur Behandlung der schubförmigen MS (RMS) und sekundär progredienten MS (SPMS) gemäß Zulassung. s.c.: subkutan.

RMS	Aktive SPMS
Cladribin Interferon-beta-1a s.c. 3 x wöchentlich Mitoxantron (Reservemedikament) Ocrelizumab Ofatumumab Ponesimod	Interferon-beta-1b s.c. (SPMS mit Schüben) Siponimod (SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität)

Wie oben bereits erläutert, wurde aus regulatorischen Gründen von der EMA das Konzept der schubförmigen MS (RMS) eingeführt, das sowohl die RRMS als auch die SPMS mit überlagerten Schüben umfasst (EMA 2015). Einige DMDs sind explizit für die Indikation RMS zugelassen und können daher aus regulatorischer Sicht auch bei SPMS mit Schüben eingesetzt werden (Bayas und Christ 2022). Dies betrifft Interferon-(IFN-) beta-1a (subkutane Applikation), Cladribin, Mitoxantron (Reservemedikament), Ocrelizumab, Ofatumumab und Ponesimod. Diese DMDs zeigten in den jeweiligen randomisierten kontrollierten klinischen Studien eine effektive Reduktion der Schubrate (PRISMS Study Group 1998; IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993; Giovannoni et al. 2010; Hauser et al. 2017; Hauser et al. 2020; Kappos et al. 2021). Jedoch waren in diesen Studien vorwiegend Patienten mit RRMS eingeschlossen und nur ein Bruchteil erfüllte die Kriterien einer SPMS mit Schüben. Die Datenlage zur Anwendung der Präparate bei der SPMS mit Schüben ist daher für diese DMDs unzureichend aussagekräftig (Bayas und Christ 2022). Vor dem Hintergrund der – im Vergleich zu spezifischen SPMS-Studien – unzureichenden Datenlage und der sich verändernden Pathomechanismen bei einer Transition zur SPMS müssen die Effekte dieser DMDs auf die Progression bei der SPMS offenbleiben. Lediglich für Mitoxantron liegen Daten aus einer SPMS-Population vor (Hartung et al. 2002). Wegen der hohen Toxizität sollte Mitoxantron nur noch

in Ausnahmefällen beim Nachweis entzündlicher Aktivität und nach Ausschöpfen anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden (DGN 2021).

Als einziges Betainterferon besitzt IFN-beta-1b eine Zulassung zur Behandlung der SPMS mit Schüben. Eine Metaanalyse dreier randomisierter kontrollierter Studien zum Vergleich von IFN-beta-1b mit Placebo konnte keine signifikante Reduktion der Schubrate feststellen. Daten zur Behinderungsprogression liegen aus der Metaanalyse nicht vor (Nikfar, Rahimi und Abdollahi 2010). Der Einsatz von IFN-beta-1b bei der SPMS wird im klinischen Alltag jedoch oft durch das Nebenwirkungsprofil, das zu einer Verschlechterung verschiedener MS-Symptome führen kann, limitiert.

Seit Januar 2020 ist der ZNS-gängige Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator Siponimod für die spezifische Behandlung erwachsener Patienten mit SPMS und Krankheitsaktivität zugelassen. Krankheitsaktivität ist hier definiert durch Schübe oder entzündliche Aktivität in der Bildgebung. In die zulassungsrelevante Phase-III-Studie EXPAND wurden Erwachsene mit SPMS ohne Schubaktivität in den vorherigen drei Monaten und einem EDSS-Wert zwischen 3,0 und 6,5 eingeschlossen. Siponimod reduzierte hier das Risiko einer bestätigten Behinderungsprogression über drei Monate (primärer Endpunkt) um 21 % gegenüber Placebo (Kappos et al. 2018). In

der Subgruppe der Patienten mit aktiver SPMS betrug die Risikoreduktion 31 % (Gold et al. 2022). Darüber hinaus war unter Siponimod das Risiko für eine Verschlechterung des SDMT-Wertes um ≥ 4 Punkte signifikant geringer ($p = 0,0157$), die Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte hingegen signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p = 0,0131$) (Gold et al. 2022; Benedict et al. 2021). Subgruppenanalysen des primären Endpunkts zeigten, dass jüngere Patienten und solche mit niedrigerem EDSS-Wert oder kürzerer Erkrankungsdauer besonders von einer Therapie mit Siponimod profitierten (Kappos

et al. 2018). Dies hebt die Bedeutung eines Therapiebeginns in der frühen Phase der SPMS hervor, was ein frühzeitiges Erkennen der Transition umso wichtiger macht. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse randomisierter Studien machte deutlich, dass DMDs bei der progredienten MS überwiegend bei Vorliegen einer aktiven Erkrankung bzw. entzündlicher Aktivität (klinisch bzw. MRT) einen Effekt auf die Behinderungsprogression haben (Capanna, Signori und Sormani 2022). Daher ist in dieser Phase von einer bestmöglichen Wirksamkeit von DMDs bei der SPMS auszugehen (Abbildung 2).

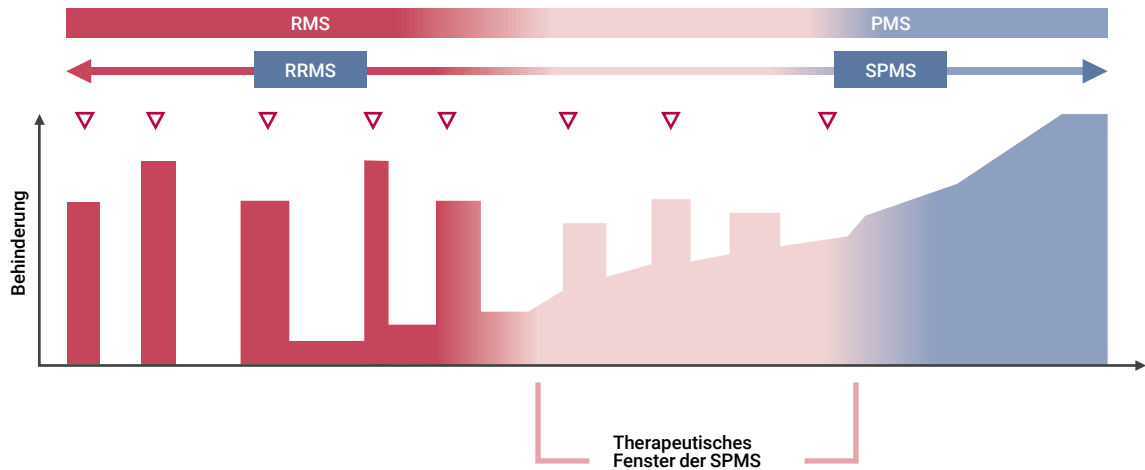


Abbildung 2: Therapeutisches Fenster bei der Behandlung der SPMS; modifiziert nach (Christ, Kornek und Bayas 2022). PMS: progrediente MS; RMS: *Relapsing MS*; RRMS: *Relapsing-Remitting MS*; SPMS: sekundär progrediente MS. ▽ MRT-Aktivität, kontrastmittelaufnehmende oder neue / sich neu vergrößernde T2-Läsionen.

7.2 SYMPTOMATISCHE THERAPIEOPTIONEN

Neben den DMDs zur Immuntherapie spielen bei der Behandlung der SPMS symptomatische, sowohl medikamentöse wie auch nicht medikamentöse Behand-

lungsmöglichkeiten wie Physio- und Ergotherapie, Logopädie oder Psychotherapie eine große Rolle (Bayas, Schuh und Christ 2022). Sie dienen dabei, durch Verbesserung von Symptomen eine möglichst hohe Selbstständigkeit und Lebensqualität im Rahmen der Erkrankung zu ermöglichen (Beer und Kesselring 2014).

8 FAZIT

Die MS ist eine chronisch inflammatorische Erkrankung des ZNS, bei der nach heutigem Verständnis ein autoimmun vermittelter Pathomechanismus eine wesentliche Rolle spielt. Sie manifestiert sich bei einem Großteil der Betroffenen initial schubförmig in Form der RRMS und kann im weiteren Krankheitsverlauf schleichend in eine SPMS mit schubunabhängiger Progression übergehen. Da für die SPMS allgemein akzeptierte Diagnosekriterien fehlen, schubunabhängige Prozesse während der Transitionsphase häufig durch Schübe überlagert werden und die Symptomatik patientenindividuell variiert, ist der Übergang oft schwer und überwiegend nur retrospektiv zu erkennen. Eine regelmäßige und strukturierte Verlaufsbeobachtung ist daher essenziell. Diese wird durch verschiedene Instrumente und Hilfsmittel zur Quantifizierung neurologischer Funktionsstörungen unterstützt. IFN-beta-1a s.c.,

Cladribin, Ocrelizumab, Ofatumumab und Ponesimod sind zur Therapie der RMS zugelassen und können daher auch bei SPMS mit Schüben eingesetzt werden. Die Datenlage zur Anwendung bei SPMS-Patienten hinsichtlich des Effektes auf die chronische Progression ist jedoch unzureichend. Für Patienten mit SPMS und Schubaktivität steht IFN-beta-1b zur Verfügung. Allerdings wird der Einsatz von IFN-beta-1b bei der SPMS im klinischen Alltag oft durch das Nebenwirkungsprofil limitiert. Zur spezifischen Behandlung von Patienten mit SPMS und Krankheitsaktivität definiert durch Schübe oder MRT-Aktivität kann Siponimod eingesetzt werden. Bislang fehlen für Betroffene mit nicht (mehr) aktiver SPMS hingegen nachgewiesene wirksame pharmakologische Therapien. Somit sind das rasche Erkennen der chronischen Progression und die frühzeitige Diagnose der aktiven SPMS besonders wichtig.

9 LITERATUR

- Angelini, L.,** Hodgkinson, W., Smith, C., et al. 2020. Wearable sensors can reliably quantify gait alterations associated with disability in people with progressive multiple sclerosis in a clinical setting, *J Neurol*, 267: 2897 – 909.
- Bayas, A.** und Christ, M. 2022. Therapie der aktiven sekundär progredienten Multiplen Sklerose, *DGNeurologie*, 5: 355 – 62.
- Bayas, A.,** Schuh, K. und Christ, M. 2022. Self-assessment of people with relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis towards burden of disease, progression, and treatment utilization – results of a large-scale cross-sectional online survey (MS Perspectives), *Mult Scler Relat Disord*, 68: 104166.
- Beer, S.** und Kesselring, J. 2014. Multiple Sklerose: Rehabilitation und Langzeitverlauf (Leitthema), *Der Ophthalmologe*, 111: 715 – 21.
- Benedict, R. H. B.,** Tomic, D., Cree, B. A., et al. 2021. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses, *Neurology*, 96: e376-e86.
- Block, V.,** Alexander, A. M., Papinutto, N., et al. 2020. Remotely monitored ambulatory activity correlates with disability in progressive MS: baseline data from the SPI2 Ph3 trial of Md1003 (hdpb biotin), *Mult Scler*, 26: 16 – 89.
- Brown, J. W. L.,** Coles, A., Horakova, D., et al. 2019. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis, *JAMA*, 321: 175 – 87.
- Bsteh, G.,** Ehling, R., Lutterotti, A., et al. 2016. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: insights from a 10-year observational study, *PLoS one*, 11: e0158978.
- Buttmann, M.** und Haarmann, A. 2020. Hit Hard And Early – Neue Evidenz dafür oder dagegen?, *DNP*, 21: 12 – 14.
- Capanna, M.,** Signori, A. und Sormani, M. P. 2022. Is the effect of drugs in progressive MS only due to an effect on inflammation? A subgroup meta-analysis of randomised trials, *Mult Scler*, 28: 1744 – 51.
- Chataway, J.,** Murphy, N., Khurana, V., et al. 2021. Secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review of costs and health state utilities, *Curr Med Res Opin*, 37: 995 – 1004.
- Christ, M.,** Kornek, B. und Bayas, A. 2022. Immuntherapie der progredienten und pädiatrischen Multiplen Sklerose, *neuro aktuell*, 2022: 16 – 23.
- Cutter, G. R.,** Baier, M. L., Rudick, R. A., et al. 1999. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure, *Brain*, 122 (Pt 5): 871 – 82.

- DGN.** 2021. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, abgerufen am 21.02.2022. <https://dgn.org/leitlinie/176>.
- Dillenseger, A.,** Weidemann, M. L., Trentzsch, K., et al. 2021. Digital biomarkers in multiple sclerosis, *Brain Sci*, 11.
- EMA.** 2015. European Medicines Agency: Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis, abgerufen am 11.04.2022. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis-scientific-guideline>.
- Faissner, S.** und Gold, R. 2019. Neue Therapieansätze bei progredienter Multipler Sklerose, *Fortschr Neurol Psychiatr*, 87: 653 – 71.
- Filippi, M.,** Bar-Or, A., Piehl, F., et al. 2018. Multiple sclerosis, *Nat Rev Dis Primers*, 4: 43.
- Fluren, J. F.,** Voerman, G. E., Erren-Wolters, C. V., et al. 2010. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81: 46 – 52.
- Giovannoni, G.,** Comi, G., Cook, S., et al. 2010. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 362: 416 – 26.
- Gold, R.,** Piani-Meier, D., Kappos, L., et al. 2022. Siponimod vs placebo in active secondary progressive multiple sclerosis: a post hoc analysis from the phase 3 EXPAND study, *J Neurol*, 269: 5093 – 104.
- Gurkan, M. A.** und Gurkan, F. T. 2018. Measurement of pain in multiple sclerosis, *Noro Psikiyatrs Ars*, 55: S5 8-S6 2.
- Harding, K.,** Williams, O., Willis, M., et al. 2019. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis, *JAMA Neurol*, 76: 536 – 41.
- Hartung, H. P.,** Gonsette, R., Konig, N., et al. 2002. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial, *Lancet*, 360: 2018 – 25.
- Hauser, S. L.,** Bar-Or, A., Cohen, J. A., et al. 2020. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 383: 546 – 57.
- Hauser, S. L.,** Bar-Or, A., Comi, G., et al. 2017. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 376: 221 – 34.
- He, A.,** Merkel, B., Brown, J. W. L., et al. 2020. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study, *Lancet Neurol*, 19: 307 – 16.
- Henze, T.,** von Mackensen, S., Lehrieder, G., et al. 2014. Linguistic and psychometric validation of the MSSS- 88 questionnaire for patients with multiple sclerosis and spasticity in Germany, *Health Qual Life Outcomes*, 12: 119.
- Hobart, J.,** Lamping, D., Fitzpatrick, R., et al. 2001. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS- 29): a new patient-based outcome measure, *Brain*, 124: 962 – 73.
- Holstiege, J.,** Steffen, A., Goffrier, B., et al. 2017. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland.
- Iaffaldano, P.,** Lucisano, G., Caputo, F., et al. 2021. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies, *Ther Adv Neurol Disord*, 14: 17562864211019574.
- IFNB Multiple Sclerosis Study Group.** 1993. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Neurology*, 43: 655 – 61.
- Inojosa, H.,** Proschmann, U., Akgun, K., et al. 2021. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition, *J Neurol*, 268: 1210 – 21.
- Inojosa, H.** und Ziemssen, T. 2020. Multiple Sklerose messen. Teil 2 – Schübe und Progression der MS klinisch beurteilen, *DNP*, 21: 23 – 26.
- Johns Hopkins University.** 2022. Traditional versus early aggressive therapy for multiple sclerosis trial (TREAT-MS), abgerufen am 09.09.2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03500328>.
- Kappos, L.,** Bar-Or, A., Cree, B. A. C., et al. 2018. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study, *Lancet*, 391: 1263 – 73.
- Kappos, L.,** Fox, R. J., Burcklen, M., et al. 2021. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial, *JAMA Neurol*, 78: 558 – 67.
- Kappos, L.,** Wolinsky, J. S., Giovannoni, G., et al. 2020. Contribution of 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*, 77: 1132 – 40.
- Katz Sand, I.,** Krieger, S., Farrell, C., et al. 2014. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis, *Mult Scler*, 20: 1654 – 7.
- Koch, M.,** Kingwell, E., Rieckmann, P., et al. 2010. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81: 1039 – 43.
- Kurtzke, J. F.** 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS), *Neurology*, 33: 1444 – 52.
- Lassmann, H.** 2018. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis, *Front Immunol*, 9: 3116.
- Lorscheider, J.,** Buzzard, K., Jokubaitis, V., et al. 2016. Defining secondary progressive multiple sclerosis, *Brain*, 139: 2395 – 405.
- Lublin, F. D.,** Reingold, S. C., Cohen, J. A., et al. 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions, *Neurology*, 83: 278 – 86.
- Manouchehrinia, A.,** Zhu, F., Piani-Meier, D., et al. 2019. Predicting risk of secondary progression in multiple sclerosis: a nomogram, *Mult Scler*, 25: 1102 – 12.
- Moccia, M.,** Lanzillo, R., Palladino, R., et al. 2016. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression, *Mult Scler*, 22: 659 – 67.
- MS Prediction.** 2022. Multiple sclerosis prediction score calculator, abgerufen am 13.02.2023. <https://www.msprediction.com/>.
- Nikfar, S.,** Rahimi, R. und Abdollahi, M. 2010. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type, *Clin Ther*, 32: 1871 – 88.
- Ontaneda, D.,** LaRocca, N., Coetzee, T., et al. 2012. Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) task force on clinical disability measures, *Mult Scler*, 18: 1074 – 80.

- Penner, I. K.,** Gass, A., Schreiber, H., et al. 2021. Neuropsychologische und Magnetresonanztomographie(MRT)-Diagnostik bei sekundär progredienter Multipler Sklerose, *Nervenarzt*, 92: 1293 – 301.
- Penner, I. K.,** Raselli, C., Stocklin, M., et al. 2009. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue, *Mult Scler*, 15: 1509 – 17.
- Pitteri, M.,** Romualdi, C., Magliozzi, R., et al. 2017. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: an 8-year study, *Mult Scler*, 23: 848 – 54.
- Planche, V.,** Gibelin, M., Cregut, D., et al. 2016. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis, *Eur J Neurol*, 23: 282 – 9.
- Potagas, C.,** Giogkaraki, E., Koutsis, G., et al. 2008. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes, *J Neurol Sci*, 267: 100 – 6.
- PRISMS Study Group.** 1998. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis, *Lancet*, 352: 1498 – 504.
- Prosperini, L.,** Mancinelli, C. R., Solaro, C. M., et al. 2020. Induction versus escalation in multiple sclerosis: a 10-year real world study, *Neurotherapeutics*, 17: 994 – 1004.
- Rovaris, M.,** Confavreux, C., Furlan, R., et al. 2006. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges, *Lancet Neurol*, 5: 343 – 54.
- Scalfari, A.,** Neuhaus, A., Daumer, M., et al. 2014. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85: 67 – 75.
- Skoog, B.,** Tedeholm, H., Runmarker, B., et al. 2014. Continuous prediction of secondary progression in the individual course of multiple sclerosis, *Mult Scler Relat Disord*, 3: 584 – 92.
- Stangel, M.,** Penner, I. K., Kallmann, B. A., et al. 2015. Towards the implementation of ‚no evidence of disease activity‘ in multiple sclerosis treatment: the Multiple Sclerosis Decision Model, *Ther Adv Neurol Disord*, 8: 3 – 13.
- The Cleveland Clinic.** 2022. Determining the Effectiveness of early Intensive Versus Escalation approaches for RRMS (DELIVER-MS), abgerufen am 09.09.2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03535298>.
- Thompson, A. J.,** Banwell, B. L., Barkhof, F., et al. 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, *Lancet Neurol*, 17: 162 – 73.



<https://cmemedipoint.de/neurologie/sekundaer-progrediente-ms/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** oder mit dem angehängten Faxblatt beantworten.

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

1. Welche Aussage zur Definition der sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS) ist falsch?
 - a) Die Diagnose der SPMS erfolgt aus der retrospektiven Betrachtung des Krankheitsverlaufs.
 - b) Die Lublin-Kriterien berücksichtigen neben der Progression auch die entzündliche Krankheitsaktivität.
 - c) Den Lublin-Kriterien zufolge wird die Progression als schubunabhängige, über einen bestimmten Zeitraum zunehmende, objektive Behinderung definiert.
 - d) Die von Lorscheider *et al.* vorgeschlagene Definition zur SPMS-Diagnose erfasst insbesondere Betroffene mit einem geringeren *Expanded Disability Status Scale* (EDSS).
 - e) Die SPMS ist gekennzeichnet durch eine schubunabhängige Behinderungsprogression mit oder ohne überlagerte Schübe.

2. Über welchen Zeitraum muss eine schubunabhängige kontinuierliche Verschlechterung der Symptome vorliegen, damit retrospektiv eine SPMS diagnostiziert werden kann?
 - a) 1 bis 2 Monate
 - b) 3 bis 12 Monate
 - c) Mindestens 18 Monate
 - d) Mindestens 2 Jahre
 - e) Mindestens 3 Jahre

3. Welcher Faktor wurde bisher nicht als prognostisch für eine frühzeitige SPMS-Transition beschrieben?
 - a) Männliches Geschlecht
 - b) Höheres Alter bei Krankheitsbeginn
 - c) Hohe Schubrate in der frühen Krankheitsphase
 - d) Motorische und kognitive Störungen zu Krankheitsbeginn
 - e) Sensible Störungen bei Krankheitsbeginn

4. Welche Aussage zur Therapie der MS ist richtig?
 - a) Die Behandlungsempfehlungen der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) beinhalten eine Eskalationsstrategie (*Treat To Target*).
 - b) Der Leitlinie der DGN zufolge werden die krankheitsmodifizierenden Medikamente (*Disease-Modifying Drugs*, DMDs) in vier Wirksamkeitskategorien eingeteilt.
 - c) In die Wirksamkeitskategorie 1 werden Betainterferone, Ozanimod und Fingolimod eingeordnet.
 - d) Bei wahrscheinlich hochaktiven Verläufen sollten nur DMDs der Wirksamkeitskategorie 1 eingesetzt werden.
 - e) Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine frühe hocheffektive Therapiestrategie (*Hit Hard And Early*) eine Transition zur SPMS verhindern kann.

5. Welche Aussage zum Erkennen einer schubunabhängigen Progression ist falsch?
 - a) Eine schubunabhängige Verschlechterung wird von MS-Betroffenen u. a. häufig als Beeinträchtigung der Gehfähigkeit, der Kognition oder der Koordination wahrgenommen.
 - b) Zum Erkennen der Progression sollte eine regelmäßige, ausführliche und strukturierte Anamnese einschließlich Fremdanamnese durchgeführt werden.
 - c) Gleichgewichtsstörungen verschlechtern sich nur schubabhängig.
 - d) MS-Betroffene sollten für das Thema schubunabhängige Progression sensibilisiert werden.
 - e) Durch eine vergleichende Betrachtung der Dokumentation von Symptomen und neurologischen Defiziten im zeitlichen Verlauf lassen sich Hinweise auf eine Progression erkennen.

6. Aus welchen drei objektiven Einzeltests besteht der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)?

- a) Timed 25-Foot Walk (T25-FW), Nine-Hole Peg Test (9-HPT), Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)
- b) T25-FW, 9-HPT, Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3)
- c) Symbol Digit Modalities Test (SDMT), MSIS-29, PASAT-3
- d) PASAT-3, SDMT, T25-FW
- e) 9-HPT, PASAT-3, MSIS-29

7. Welche Untersuchung wird zum Erkennen einer schubunabhängigen Progression nicht explizit empfohlen?

- a) MSFC
- b) EDSS
- c) Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC)
- d) Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)
- e) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

8. Welche der hier genannten Substanzen ist in Deutschland für die Indikation der schubförmigen MS (Relapsing MS, RMS) zugelassen?

- a) Cladribin
- b) Dimethylfumarat
- c) Glatirameracetat
- d) Alemtuzumab
- e) Teriflunomid

9. Welche Aussage zu den medikamentösen Therapieoptionen der RMS und SPMS ist richtig?

- a) Ocrelizumab, Ofatumumab und Ponesimod sind nicht explizit für die Indikation RMS zugelassen.
- b) Mitoxantron wird heutzutage standardmäßig zur Therapie der RMS eingesetzt.
- c) Interferon-(IFN-)beta-1b wird aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils zur Behandlung der SPMS mit Schüben eingesetzt.
- d) Siponimod ist eine spezifisch für Patienten mit SPMS und Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, zugelassene medikamentöse Therapieoption.
- e) Laut einer Metaanalyse verringern DMDs die Behinderungsprogression bei progredienter MS vor allem, wenn keine entzündliche Aktivität vorliegt.

10. Welche symptomatische, nicht medikamentöse Behandlungsoption wird nicht für SPMS-Patienten empfohlen?

- a) Physiotherapie
- b) Ergotherapie
- c) Niederfrequente Interferenzstromtherapie
- d) Psychotherapie
- e) Logopädie

IMPRESSUM

AUTOR/EN

PD Dr. Antonios Bayas

Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie
Universitätsklinikum Augsburg

INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Berater- und/oder Referententätigkeit von Merck, Serono, Biogen, Novartis, Sanofi-Aventis/Genzyme, Roche, TEVA, Celgene/Bristol Myers Squibb, Janssen, Sandoz/HEAL, Alexion. Unterstützung von Kongressreisen von Biogen, Sanofi-Aventis/Genzyme, TEVA, Celgene/Bristol Meyers Squibb, Merck Serono, Janssen.

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Kathrin Janssen & Ericka Altuna
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 16.289 € 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.