

# Multiple Sklerose: Früh medikamentös eingreifen!

Praktische Empfehlungen zum Therapiemanagement und zum Monitoring

**Die derzeit verfügbaren krankheitsmodifizierenden Medikamente zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (MS) wirken über eine Kontrolle entzündlicher Prozesse, welche bereits früh im Verlauf auftreten. Viele mit Erstlinienimmunmodulatoren behandelte MS-Patienten sprechen zunächst nur unzureichend auf die Therapie an. Eine aktuelle Übersichtsarbeit diskutiert Strategien für eine rechtzeitige Therapieumstellung und gibt praktische Empfehlungen zum Monitoring von Krankheitsaktivität und Behandlungserfolg.**

*European Journal of Neurology*

Die Anfangsstadien im klinischen Verlauf einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (MS) sind durch eine überwiegend inflammatorische Pathologie gekennzeichnet, welche mit der Zeit einer überwiegend neurodegenerativen Komponente Platz macht. Die MS-bedingten entzündlichen Veränderungen im Gehirn oder im Rückenmark lassen sich durch magnetresonanztomografische (MRT) Untersuchungen nachweisen. Das Zeitfenster, in dem eine Behandlung mit den derzeit verfügbaren krankheitsmodifizierenden Wirk-

stoffen möglich ist, erstreckt sich von dem Zeitpunkt, zu dem entzündliche Infiltrate noch immer gebildet werden, also typischerweise ab dann, wenn sich ein klinisch isoliertes Syndrom (clinically isolated syndrome, CIS) zeigt, bis in die frühen bis mittleren Stadien einer klinisch eindeutigen, schubförmig remittierenden MS.

## So früh wie möglich behandeln

Mehrere Studien zur krankheitsmodifizierenden Therapie bei Patienten mit CIS konnten einen Vorteil eines frühen Behandlungsbeginns gegenüber einer abwartenden Strategie (wait and see) belegen. In der BENEFIT-Studie liess sich das Risiko einer Entwicklung zu einer klinisch eindeutigen MS bei Patienten, die eine Frühbehandlung mit Interferon beta (INF- $\beta$ ) für zwei Jahre erhalten hatten, gegenüber solchen, die zu einer verzögerten Behandlung randomisiert worden waren, um 37 Prozent (Hazard Ratio [HR]: 0,63; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,48–0,83;  $p=0,003$ ) reduzieren. In der CHAMPS-Studie war die Wahrscheinlichkeit, dass sich bei Patienten mit einem ersten akuten demyelinisierenden Ereignis während eines dreijährigen Follow-ups eine klinisch eindeutige MS entwickelte, unter INF- $\beta$  um 44 Prozent (Häufigkeitsverhältnis [Rate Ratio, RR]: 0,56; 95%-KI: 0,38–0,81;  $p=0,002$ ) geringer als unter Plazebo. In der PRECISE-Studie konnte für die Behandlung mit Glatirameracetat (GA) gegenüber Plazebo eine Verminderung des Risikos eines Übergangs in eine definitive MS um 45 Prozent (HR: 0,55; 95%-KI: 0,40–0,77;  $p=0,0005$ ) belegt werden. Die Vorteile einer früh einsetzenden Behandlung liessen sich auch in Untersuchungen mit oralen krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen, so etwa in der TOPIC-Studie mit Teriflunomid, nachweisen.

Die Wirksamkeit sämtlicher krankheitsmodifizierender MS-Medikamente hängt von ihrer jeweiligen Fähigkeit ab, die initiale Autoimmunantwort und ein Passieren der Blut-Hirnschranke durch Immunmodulatoren zu verhindern – Prozesse, die sich bereits zu frühen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf abspielen, noch bevor neurodegenerative Vorgänge einsetzen.

Für die klinische Entscheidung zwischen einer aggressiven Therapie bereits ab dem Zeitpunkt, zu dem sich ein erstes demyelinisierendes Ereignis zeigt, und einer «Wait and see»-Strategie lassen sich mehrere prognostische Faktoren heranziehen (Tabelle 1), die auf klinischen, elektrophysiologischen (Untersuchung von sensorischen und motorischen Funktionen mittels evozierter Potenziale) oder MRT-Merkmalen basieren.

## MERKSÄTZE

- ❖ Das Zeitfenster der Wirksamkeit krankheitsmodifizierender Medikamente zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose liegt im frühen, von entzündlichen Prozessen gekennzeichneten Stadium der Erkrankung.
- ❖ Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen bedürfen zeitnah eines Substanzwechsels.
- ❖ Bei ungünstiger Prognose ist ein Wechsel auf ein Zweitlinienmedikament angeraten.
- ❖ Ein regelmässiges Monitoring der Krankheitsaktivität und der Therapie ist essenziell.

Tabelle 1:

**Indikative Faktoren für eine ungünstige Prognose von Patienten mit Multipler Sklerose**

Klinisch	männliches Geschlecht höheres Alter zu Erkrankungsbeginn multifokale Präsentation Beteiligung pyramidaler und zerebellärer Strukturen unvollständige Erholung von Rezidiven hohe Rezidivrate während der ersten beiden Jahre der Erkrankung
MRT	hohe Belastung mit T1-Läsionen persistieren von «Aktivität» (erhöhter Umfang von T2-Läsionen, GadoLinium-Enhancement) Atrophie von Gehirn und grauer Substanz Rückenmarkläsionen
Zerebrospinale Flüssigkeitsmarker	oligoklonale Banden von Immunglobulin G erhöhte Lymphozytenzahl Neurodegenerationsmarker (14-3-3, Tau, NFL-H und -L)

(MRT: Magnetresonanztomografie; NF-H: neurofilament heavy chain protein; NFL: neurofilament light chain protein)

nach Gallo & Van Wijmeersch

Tabelle 2:

**Klinische Indikationen für einen Wechsel der krankheitsmodifizierenden Therapie**

Inakzeptable Nebenwirkungen	unerwünschte Reaktion (an der Injektionsstelle, bezüglich Infusion; Infektion) Persistierende Symptome: grippeähnliche Symptome, Kopfweg, Übelkeit Laboranomalien: erhöhte Leberenzyme, schwere autoimmune Hypothyreose
Neutralisierende Antikörper	anti-INF-β (hohe Titer), anti-Natalizumab
Risiko lebensbedrohlicher Infektionen	progressive multifokale Leukoenzephalopathie durch John-Cunningham-Virus (einschlägig bei Natalizumabeinsatz)
Inakzeptable Krankheitsaktivität	klinische Aktivität: Rezidivrate, kognitiver Abbau, erhöhter EDSS-Score (Übergang zur Progression?) MRT-Aktivität: Auftreten von ≥ 2 T2-Läsionen, Persistenz aktiver Läsionen? Kombination von klinischen und MRT-Parametern?

(EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN: Interferon; MRT: Magnetresonanztomografie)

nach Gallo & Van Wijmeersch

**Therapie umstellen – wann und wie?**

Rund 30 Prozent der MS-Patienten, die krankheitsmodifizierende «First line»-Medikamente (INF-β oder GA) erhalten, zeigen während der ersten beiden Behandlungsjahre ein suboptimales Therapieansprechen. Aufgrund der verschiedenen Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen scheint in solchen Situationen ein frühzeitiger Wechsel der Therapie sinnvoll. Bis anhin liegen für die schubförmig remittierende MS jedoch kaum Daten zum richtigen Zeitpunkt beziehungsweise Vorgehen für einen solchen Wechsel vor. Der häufigste Faktor, der einen Therapiewechsel nahelegt, ist eine inakzeptabel hohe Krankheitsaktivität (Tabelle 2), wobei derzeit über die bestimmenden Parameter für eine solche Entscheidung oder für ein suboptimales Therapieansprechen kein allgemein anerkannter Konsens besteht. Als ein Hilfsmittel zur

Entscheidungsfindung kann der modifizierte Rio-Score herangezogen werden, der Patienten, basierend auf der Anzahl von neuen T2-Läsionen in der MRT und von klinischen Rezidiven während des ersten Behandlungsjahrs, in vier Gruppen (0–3) einteilt (Tabelle 3). Dabei sind höhere Scores mit einem höheren Risiko für eine Behinderungsprogression im Verlauf der nächsten vier Jahre assoziiert. Wie eine Metaanalyse nachweisen konnte, besitzt die Wirkung einer krankheitsmodifizierenden Substanz auf durch MRT nachgewiesene Läsionen während eines 6- bis 9-monatigen Behandlungszeitraums prognostische Aussagekraft dahingehend, wie effektiv eine solche Therapie auch über eine längere Follow-up-Dauer (12–24 Monate) bezüglich Rezidiven ausfällt. Einige, aber nicht alle der durchweg mit lediglich kleinen Stichproben durchgeführten Untersuchungen zum Wechsel

Tabelle 3:

**Modifizierter Rio-Score**

Score	Kriterien
0	≤ 4 neue T2-Läsionen und 0 Rezidive
1	≤ 4 neue T2-Läsionen und 1 Rezidiv oder > 4 neue T2-Läsionen und 0 Rezidive
2	≤ 4 neue T2-Läsionen und ≥ 2 Rezidive oder > 4 neue T2-Läsionen und 1 Rezidiv
3	> 4 neue T2-Läsionen und ≥ 2 Rezidive

(gemäss Gallo & Van Wijmeersch nach [1])

zwischen verschiedenen «First line»-Wirkstoffen bei schubförmig remittierender MS konnten einen Vorteil eines solchen Vorgehens belegen.

Dagegen zeigte ein Wechsel auf ein Zweitlinienmedikament (Natalizumab) in entsprechenden, wenn auch ebenfalls zahlenmässig überwiegend kleinen Studien übereinstimmende und homogene Resultate. Bei Patienten, die auf INF-β oder GA unzureichend ansprechen, liess sich durch Therapieeskalation auf Natalizumab die Krankheitsaktivität vermindern und der klinische Status verbessern.

**Empfehlungen zum Management ...**

Obwohl die derzeitig verfügbare Evidenz bezüglich eines Wechsels oder eines Eskalierens einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht ausreicht, um einen Behandlungsalgorithmus zu entwerfen, lassen sich daraus doch einige praktische Empfehlungen ableiten:

- ❖ Falls trotz optimaler Managementstrategien unerwünschte Wirkungen nicht tolerabel sind, sollte ein Wechsel auf ein anderes «First line»-Medikament erwogen werden.
- ❖ Ein Wechsel auf ein anderes «First line»-Medikament oder eine Eskalation auf einen «Second line»-Wirkstoff kommt dann infrage, wenn sich die Rezidivrate unter der bisherigen Behandlung nicht oder nur unzureichend verändern liess.
- ❖ Bei rascher Verschlechterung des körperlichen oder geistigen Zustands des Patienten ist ein Wechsel auf ein Zweitlinienmedikament zu erwägen.
- ❖ Auch im Fall persistierender MRT-Aktivität, selbst in Abwesenheit eines klinischen Rezidivs, ist ein Wechsel auf eine Zweitlinientherapie zu überlegen.
- ❖ Eine möglichst frühzeitig einsetzende Behandlung und eine zeitnahe Therapieumstellung sind von Nutzen, insbesondere bei Patienten mit ungünstiger Prognose.

**... und zum Monitoring der Patienten**

Patienten unter krankheitsmodifizierender Therapie bedürfen eines sorgfältigen Monitorings, um eine klinische gegen eine subklinische Krankheitsaktivität sowie Rezidive gegen ein Fortschreiten einer Behinderung abgrenzen zu können. Bestandteile eines solchen klinischen Follow-ups sind hinsichtlich des neurologischen Zustands folgende Tests:

- ❖ Expanded Disability Status Scale (EDSS; oder andere Instrumente) und/oder neurologische Untersuchung
  - ❖ Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC; Nine-Hole-Peg-Test, Timed 25-Foot Walk, Paced-Auditory-Serial-Addition-Test [PASAT] oder Symbol-Digit-Modalities-Test)
  - ❖ kognitive Testbatterie, bestehend aus Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS), Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS), Rao-Batterie.
- Und hinsichtlich des symptomatischen Zustands und des Wohlbefindens:
- ❖ Messungen der Lebensqualität
  - ❖ Evaluierung durch ein multidisziplinäres Team (z.B. Neurologe, Neuropsychologe, Physiotherapeut, MS-Pflegepersonal, Sozialarbeiter).

Zur Identifikation von Rezidiven bereits auf subklinischem Level sollten regelmässige MRT-Untersuchungen von Gehirn und Rückenmark durchgeführt werden. Elektrophysiologische Untersuchungen können ebenfalls in Erwägung gezogen werden, da evozierte Potenziale (motorisch, sensorisch, visuell und Stammhirn) Aufschluss über die Hirnaktivität auf funktioneller Ebene geben sowie sowohl prognostisch zu Therapiebeginn als auch im weiteren Verlauf beim Nachweis subklinischer Krankheitsaktivität beziehungsweise Zustandsverschlechterung von Nutzen sein können. Zerebrospinale Flüssigkeitsmarker sowie Laborwerte haben dagegen für das Monitoring der Krankheitsaktivität bei schubförmig remittierender MS nur einen begrenzten Stellenwert.

Während des ersten Jahres einer krankheitsmodifizierenden Therapie sind die Patienten engmaschig zu überwachen. Dabei sollten klinische Evaluierungen zu Behandlungsbeginn und nach 3, 6 respektive 12 Monaten sowie im weiteren Verlauf im ersten Jahr halbjährlich und danach mindestens jährlich erfolgen. MRT-Untersuchungen des Gehirns sind im ersten Jahr halbjährlich und danach mindestens jährlich durchzuführen, eine Wirbelsäulen-MRT sollte zu Therapiebeginn und bei Patienten mit Rückenmarksymptomatik mindestens einmal pro Jahr erfolgen. Elektrophysiologische Untersuchungen sollten ebenfalls zu Beginn der Behandlung zu prognostischen Zwecken durchgeführt und im Verlauf zwecks Nachweises auch geringgradiger subklinischer Veränderungen jährlich wiederholt werden. ❖

**Ralf Behrens**

Gallo P, Van Wijmeersch B: Overview of the management of relapsing-remitting multiple sclerosis and practical recommendations. Eur J Neurol 2015; 22 (Suppl 2): 14–21.

Literatur:

1. Sormani MP et al.: Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 19: 605–612.

Interessenkonflikte: Die Autoren der referierten Originalarbeit haben Vortrags- und Beratungshonorare sowie Forschungsunterstützung von diversen Pharmafirmen erhalten.