

Patienten mit schubförmig remittierender MS in der klinischen Praxis: Neue Behandlungsoptionen

Supported by an independent educational grant from Biogen Idec.



<http://www.medscape.org/sites/advances/ms>

Zielgruppe

Diese Schulung ist für ein internationales Publikum von nicht-US-amerikanischen medizinischen Fachkräften gedacht, insbesondere Neurologen.

Ziel

Das Ziel dieser Schulung ist, die Kenntnisse von Ärzten bezüglich des Managements von Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (RRMS) zu vertiefen.

Lernziele

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer sollen nach dem Abschluss der Fortbildung in der Lage sein:

1. Die diagnostischen Kriterien des radiologisch isolierten Syndroms, des klinisch isolierten Syndroms und der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose zu erkennen.
2. Daten über den Beginn oder die Umstellung einer Behandlung während der verschiedenen MS-Phasen zu überprüfen.
3. Die Wirkmechanismen von MS-Therapien zu vergleichen und gegeneinander abzuwägen.
4. Risiken und Nutzen im Zusammenhang mit MS-Therapien zu beschreiben.

Vortragende und Offenlegungen

Als eine vom ACCME akkreditierte Organisation verlangt Medscape, LLC, von jeder Person, die den Inhalt eines Fortbildungsangebots mitbestimmt, die Offenlegung aller relevanten finanziellen Beziehungen von jeglichem kommerziellen Interesse. Der ACCME definiert „relevante finanzielle Beziehungen“ als das Vorhandensein finanzieller Beziehungen jeglicher Größenordnung in den vergangenen 12 Monaten, einschließlich finanzieller Beziehungen des Ehegatten oder Lebenspartners, die einen Interessenkonflikt darstellen könnten.

Medscape, LLC fordert Autoren auf, Prüfpräparate oder zulassungsüberschreitende Anwendungen von Produkten, die der Regulierung durch die amerikanische Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration unterliegen, bei der ersten Erwähnung oder an anderen Stellen im Text, wo dies angebracht erscheint, als solche zu bezeichnen.

Es ist der Grundsatz der Icahn School of Medicine at Mount Sinai, bei allen CME-unterstützten Fortbildungsangeboten Objektivität, Ausgewogenheit, Unabhängigkeit, Transparenz und wissenschaftliche Präzision zu gewährleisten. Von allen Vortragenden, die an der Planung oder Umsetzung einer finanziell geförderten Schulung teilnehmen, wird verlangt, dass sie gegenüber ihrem Zielpublikum sämtliche relevanten finanziellen Verbindungen offenlegen und sich an der Lösung von allfälligen, im Rahmen der finanziellen Beziehung auftretenden Interessenkonflikten beteiligen. Überdies haben Diskussionsleiter gegenüber ihrem Diskussionspublikum zulassungsüberschreitende oder nicht zugelassene Medikamente oder Produkte in sinnvoller Weise offenzulegen. Diese Information ist als Teil des Kursmaterials verfügbar.

Informationen über Autoren/Fakultätsmitglieder und Offenlegungserklärungen

Xavier Montalban, MD, PhD

Professor für Neurologie an der Autonomen Universität Barcelona; Leiter der Abteilung für Neurologie/Neuroimmunologie des Universitätskrankenhauses Vall d'Hebron; Direktor des katalanischen Multiple-Sklerose-Zentrums in Barcelona

Xavier Montalban, MD, PhD, hat folgende relevante finanzielle Beziehungen offengelegt:

Hat als Berater oder Gutachter agiert für: Almirall Prodesfarma, S.A.; Bayer HealthCare Pharmaceuticals; Biogen Idec Inc.; Genzyme Corporation; Merck & Co., Inc.; NEUROTEC PHARMA; Novartis Pharmaceuticals Corporation; sanofi-aventis; Teva Pharmaceuticals USA

Hat als Referent oder als Mitglied eines Referenten-Büros agiert für: Almirall Prodesfarma, S.A.; Bayer HealthCare Pharmaceuticals; Biogen Idec Inc.; Genzyme Corporation; Merck & Co., Inc.; NEUROTEC PHARMA; Novartis Pharmaceuticals Corporation; sanofi-aventis; Teva Pharmaceuticals USA

Hat finanzielle Mittel erhalten von: Almirall Prodesfarma, S.A.; Bayer HealthCare Pharmaceuticals; Biogen Idec Inc.; Genzyme Corporation; Merck & Co., Inc.; NEUROTEC PHARMA; Novartis Pharmaceuticals Corporation; sanofi-aventis; Teva Pharmaceuticals USA

Dr. Montalban beabsichtigt **nicht**, den **nicht-zugelassenen** Gebrauch von Arzneimitteln, mechanischen Geräten, Biologika oder Diagnostika zu diskutieren, die von der EMA *zugelassen sind*.

Dr. Montalban beabsichtigt **nicht**, in der Prüfung befindliche Arzneimittel, mechanische Geräte, Biologika oder Diagnostika zu diskutieren, die von der EMA *nicht zugelassen sind*.

Angela Vidal, MD

Neurologin an der Abteilung für Neurologie-Neuroimmunologie und am katalanischen Multiple-Sklerose-Zentrum (Cemcat); Universitätskrankenhaus Vall d'Hebron, Barcelona, Spanien

Angela Vidal, MD, hat keine relevanten finanziellen Verbindungen offengelegt.

Dr. Vidal beabsichtigt **nicht**, den **nicht-zugelassenen** Gebrauch von Arzneimitteln, mechanischen Geräten, Biologika oder Diagnostika zu diskutieren, die von der EMA *zugelassen sind*.

Dr. Vidal beabsichtigt **nicht**, in der Prüfung befindliche Arzneimittel, mechanische Geräte, Biologika oder Diagnostika zu diskutieren, die von der EMA *nicht zugelassen sind*.

Ron Schaumburg, MA

Scientific Director, Medscape, LLC

Ron Schaumburg, MA, hat keine relevanten finanziellen Beziehungen offengelegt.

Lynne Kolton Schneider, PhD

Freie Autorin, Boca Raton, Florida

Lynne Kolton Schneider, PhD, hat keine relevanten finanziellen Beziehungen offengelegt.

Stephen Krieger, MD

Assistenzprofessor für Neurologie; Leiter des neurologischen Aus- und Weiterbildungsprogramms am Corinne Goldsmith Dickinson Center for Multiple Sclerosis der Icahn School of Medicine at Mount Sinai des Mount Sinai Hospital in New York

Stephen Krieger, MD, hat folgende relevante finanzielle Beziehungen offengelegt:

Hat als Berater oder Gutachter agiert für: Acorda Therapeutics; Bayer HealthCare Pharmaceuticals; Genzyme Corporation; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Questcor Pharmaceuticals, Inc.; Teva Neuroscience, Inc.

Hat als Referent oder als Mitglied eines Referenten-Büros agiert für: Teva Neuroscience, Inc.
Erhielt Zuwendungen für klinische Forschungen von: Bayer HealthCare Pharmaceuticals

Dr. med. Mathias Buttman

Oberarzt für Neurologie, Leiter der MS-Spezialambulanz, stellvertretender Leiter der klinischen Forschungsgruppe für multiple Sklerose an der neurologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg in Deutschland

Dr. Mathias Buttman hat folgende relevante finanzielle Beziehungen offengelegt:

Hat als Berater oder Gutachter agiert für: Bayer HealthCare Pharmaceuticals; Biogen Idec, Inc.; Genzyme Corporation; Merck Serono; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Ocatapharma

Hat finanzielle Mittel erhalten von: Merck Serono; Novartis Pharmaceuticals

Patricia K. Coyle, MD

Stellvertretende Vorsitzende des Bereichs Clinical Affairs; Leiterin des MS Comprehensive Care Center an der Stony Brook University, Stony Brook, New York

Patricia K. Coyle, MD, hat folgende relevante finanzielle Beziehungen offengelegt:

Hat als Beraterin oder Gutachterin agiert für: Acorda Therapeutics; Bayer HealthCare Pharmaceuticals; Biogen Idec, Inc.; EMD Serono, Inc.; Genentech, Inc.; Genzyme Corporation; Mylan Laboratories, Inc. Sanofi; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Roche; Teva Neuroscience, Inc.

Hat finanzielle Mittel erhalten von: Actelion Pharmaceuticals, Ltd.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Opexa Therapeutics, Inc.

Prof. Gavin Giovannoni, MBBCh, PhD, FCP, FRCP, FRCPATH

Professor für Neurologie am Centre for Neuroscience and Trauma, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London, Großbritannien

Gavin Giovannoni, MBBCh, PhD, FCP, FRCP, FRCPATH, hat folgende relevante finanzielle Beziehungen offengelegt:

Hat als Berater oder Gutachter agiert für: Biogen Idec Inc.; FivePrime Therapeutics; Genzyme Corporation; GW Pharmaceuticals; Ironwood Pharmaceuticals, Inc.; Merck Serono; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Roche; Sanofi; Synthon BV; Teva Pharmaceuticals USA; Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Hat als Referent oder als Mitglied eines Referenten-Büros agiert für: Biogen Idec Inc.; Genzyme Corporation; GW Pharmaceuticals; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Roche; Sanofi

Xavier Montalban, MD, PhD

Wie oben angeführt.

Claire S. Riley, MD

Assistenzprofessorin für Neurologie am Columbia University Medical Center, New York, New York

Claire S. Riley, MD, hat folgende relevante finanzielle Beziehungen offengelegt:

Hat als Beraterin oder Gutachterin agiert für: Biogen Idec Inc.; Genzyme Corporation; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Teva Neuroscience, Inc.

Inhaltliche Prüfung

Nafeez Zawahir, MD

CME Clinical Director, Medscape, LLC

Nafeez Zawahir, MD, hat keine relevanten finanziellen Beziehungen offengelegt.

Peer Reviewer

Michelle Fabian, MD

Assistenzprofessorin für Neurologie an der Icahn School of Medicine at Mount Sinai

Michelle Fabian, MD, hat keine relevanten finanziellen Beziehungen offengelegt.

INHALT

Bei der Practice Challenge von Medscape handelt es sich um eine fallbasierte Schulung. Sie beantworten praxisbezogene **Fragen zu klinischen Entscheidungen** und erhalten Feedback und Anleitung durch Fachexperten, die die Folgen der von Ihnen ausgewählten Entscheidung besprechen. Falsche Entscheidungen führen zu Feedback, in dem erläutert wird, warum die Entscheidung falsch war und welche Folgen diese Entscheidung gehabt hätte. Sie haben anschließend die Möglichkeit, zur entsprechenden klinischen Entscheidung zurückzukehren, um eine bessere Auswahl zu treffen. Durch Beobachtung der potenziellen Folgen für den Patienten in einer fallbasierten Lernumgebung können Sie den Erfolg und/oder die Konsequenzen Ihrer klinischen Entscheidung objektiv analysieren.

Zusätzlich zu den Fragen zu klinischen Entscheidungen werden bei jedem Fall auch Fragen gestellt, die **Ihren Wissensstand überprüfen**. Nachdem Sie Ihre Antwort zu den jeweiligen Fragen ausgewählt haben, wird Ihnen die richtige Antwort samt Erklärung angezeigt. Zudem sehen Sie, wie Ihre Kolleginnen und Kollegen dieselbe Frage beantwortet haben.

Die Practice Challenge von Medscape ist dazu gedacht, die zukünftige Anwendung von Wissen unter realen Praxisbedingungen zu unterstützen und somit den Grundstein zur Verbesserung Ihrer klinischen Kompetenz und Leistung zu bilden.



Fall 1: Barbara

Barbara ist eine Frau von 31 Jahren, die sich mit starken Kopfschmerzen und MRT-Läsionen vorstellt.



Fall 2: Edward

Edward ist ein Mann von 43 Jahren mit diagnostiziertem klinisch isoliertem Syndrom und bestehendem Schubrisiko.

FALL 1: EINFÜHRUNG

Barbara, 31 Jahre, ist Zahnärztin. Sie raucht täglich etwa 10 Zigaretten und nimmt orale Kontrazeptiva. Es besteht keine weitere relevante Krankengeschichte.

Vor etwa 3 Monaten litt sie an Druckkopfschmerzen ohne Übelkeit, Erbrechen oder anderen damit verbundenen neurologischen Symptomen. Auf einer Skala von 1 bis 10 gab sie die Stärke ihres Schmerzes mit 7 an. Obwohl mit den Kopfschmerzen keine Alarmzeichen verbunden waren, erlebte sie diese Art von Kopfschmerzen als ungewöhnlich. Sie stellte sich zunächst in einer allgemeinen neurologischen Ambulanz vor, wo bei ihr Spannungskopfschmerz diagnostiziert wurde. Eine MRT des Gehirns (ohne Gadolinium) ergab ovoide und gut abgegrenzte hyperintense periventrikuläre Läsionen in T₂-gewichteten Sequenzen und mindestens 1 juxtakortikale Läsion (Abbildung 1). Der radiologische Befund ergab, dass diese Läsionen stark auf eine inflammatorische demyelinisierende Erkrankung wie multiple Sklerose hinweisen (MS).^[1]

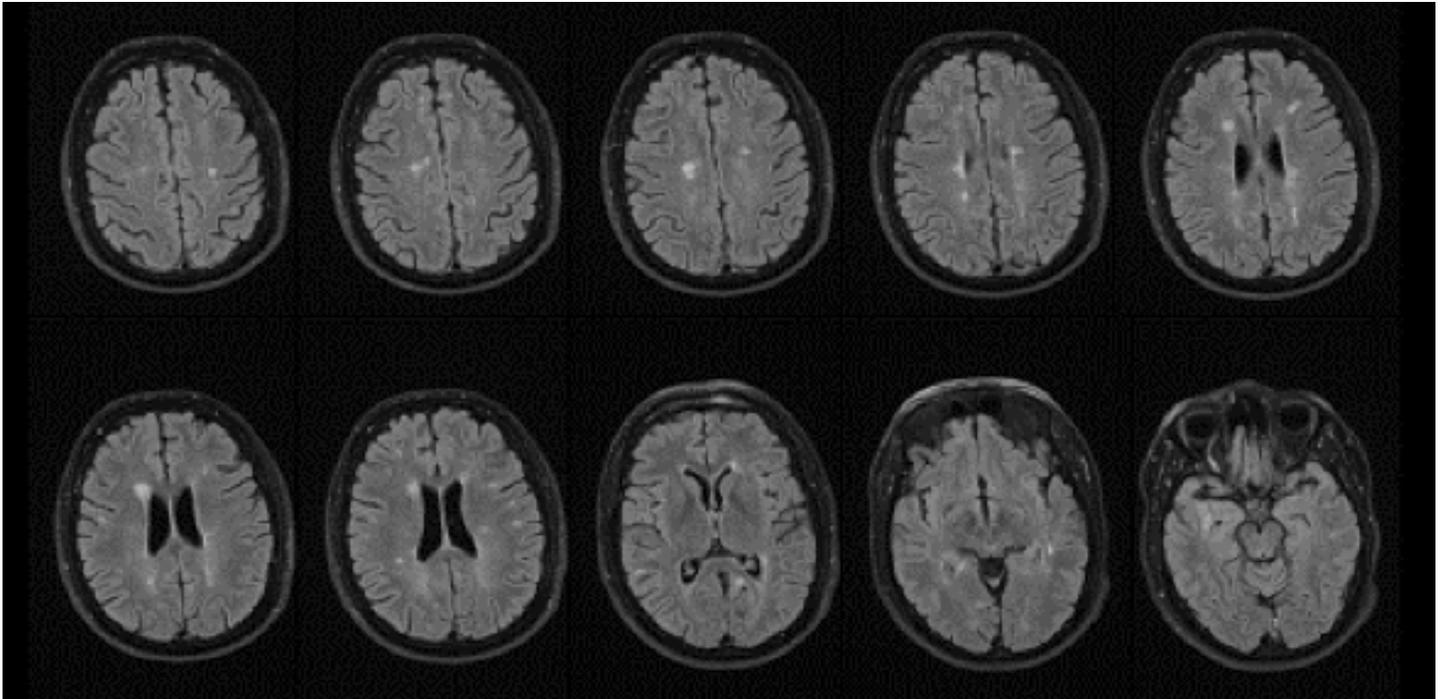


Abbildung 1: Läsionen, die auf eine inflammatorische demyelinisierende Erkrankung wie MS hinweisen.

Auf der Grundlage dieses Befundes überweist Ihr Kollege Barbara an Ihre Klinik. Im Rahmen Ihres ersten Untersuchungstermins mit Barbara führen Sie eine gründliche Anamnese durch. Barbara erwähnt Spannungskopfschmerzen, verneint aber alle etwaigen früheren neurologischen Symptome. Die neurologischen Untersuchungsergebnisse sind normal, mit Ausnahme einer leichten linksseitigen Hyperreflexie sowie eines Babinski-Zeichens links.

Was würden Sie Barbara über ihre Testergebnisse mitteilen?

- Die in ihrer Gehirn-MRT erkennbaren Läsionen sind unspezifisch und kommen bei Patienten mit migräneartigen Kopfschmerzen häufig vor.
- Sie erfüllt die McDonald-Kriterien 2010 für MS.
- Sie leidet an radiologisch isoliertem Syndrom (RIS).
- Sie leidet an RIS, es ist aber unwahrscheinlich, dass sie in Zukunft MS-Symptome entwickelt.

- Die in ihrer Gehirn-MRT erkennbaren Läsionen sind unspezifisch und kommen bei Patienten mit migräneartigen Kopfschmerzen häufig vor.
- Sie erfüllt die McDonald-Kriterien 2010 für MS.
- Sie leidet an radiologisch isoliertem Syndrom (RIS).
- Sie leidet an RIS, es ist aber unwahrscheinlich, dass sie in Zukunft MS-Symptome entwickelt.

Folgen und Erklärung zur richtigen Antwort :

Folgen:

Das Vorhandensein eines RIS deutet auf die Diagnose MS hin, ist jedoch kein endgültiger Nachweis. Sie führen zusätzliche Tests durch (großes Blutbild und Lumbalpunktion), die Ihnen helfen, das Risiko der Patientin, künftig MS-Symptome zu entwickeln, einzuschätzen.

Erklärung zur richtigen Antwort:

Mit zunehmender Verwendung nicht-invasiver bildgebender Verfahren kommt es im Rahmen einer MRT des Gehirns immer häufiger zu Zufallsbefunden.^[2] Diese Befunde können unspezifisch sein, auf andere Erkrankungen hindeuten (wie etwa Schlaganfall, Tumoren usw.) oder sie weisen morphologische Merkmale sowie eine topographische Verteilung auf, die stark auf eine demyelinisierende Erkrankung hindeuten. Der Begriff „radiologisch isoliertes Syndrom“ wurde jüngst eingeführt, um jene asymptomatischen Patienten zu beschreiben, deren radiographischen Auffälligkeiten stark auf MS hindeuten.^[3] Mehrere Beobachtungsstudien haben ergeben, dass 30 bis 45 Prozent der Patienten mit RIS innerhalb von 2,3 bis 5,4 Jahren klinische MS-Symptome aufweisen.^[3-7] Das Risiko, klinische Symptome und daher MS zu entwickeln, kann mit einigen zusätzlichen Tests besser eingeschätzt werden. Überdies ist die Diagnose RIS nur dann akzeptabel, wenn es für diese Läsionen keine bessere Erklärung gibt. Aus diesem Grund sollten Sie ein großes Blutbild sowie eine Lumbalpunktion in Auftrag geben, um andere mögliche Erkrankungen auszuschließen und das Vorhandensein oligoklonaler Banden zu bestätigen.^[3]

Die in ihrer Gehirn-MRT erkennbaren Läsionen sind unspezifisch und kommen bei Patienten mit migräneartigen Kopfschmerzen häufig vor.

Folgen:

Sie teilen Barbara mit, dass Läsionen oftmals mit Migräne in Zusammenhang stehen. Barbara beginnt eine Migräne-Behandlung, die jedoch nicht auf die zugrunde liegende Erkrankung abzielt.

Erklärung:

Barbara litt erstmals an intensiven Kopfschmerzen und wies keine Krankengeschichte hinsichtlich Migräne auf. Die in ihrem Gehirn-MRT erkennbaren Läsionen waren sehr spezifisch für eine demyelinisierende Erkrankung und stellen einen Zufallsbefund dar.

Sie erfüllt die McDonald-Kriterien 2010 für MS.

Folgen:

Fälschlicherweise teilen Sie Barbara mit, dass sie die Kriterien für MS erfüllt, und beginnen mit der entsprechenden unangemessenen Behandlung.

Erklärung:

Diese radiologischen Kriterien sollten nur Anwendung finden, wenn der Patient klinische Manifestationen aufweist, die auf eine demyelinisierende Erkrankung hinweisen.^[8] Im vorgestellten Fall stellen die MRT-Läsionen einen Zufallsbefund dar, und die Diagnose MS kann zu diesem Zeitpunkt nicht gestellt werden.

Sie leidet an RIS, es ist aber unwahrscheinlich, dass sie in Zukunft MS-Symptome entwickelt.

Folgen:

Sie teilen Barbara mit, dass sie wahrscheinlich nicht MS entwickeln wird. Wenn sie zu einem späteren Zeitpunkt Kribbeln und andere MS-Symptome spürt, wird sie sich nicht in Behandlung begeben.

Erklärung:

Der Begriff RIS gilt für asymptomatische Patienten, deren radiographische Auffälligkeiten stark auf MS hindeuten.^[3] Es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass Barbara innerhalb von 5 Jahren MS-Symptome entwickeln wird.

Wann sollten Sie bei MS die Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Medikament beginnen?

- Sobald das erste demyelinisierende Ereignis (CIS) auftritt, ungeachtet der Ergebnisse der Gehirn-MRT.
- Wenn CIS auftritt, andere Erklärungen ausgeschlossen sind und die MRT multiple Läsionen zeigt, die auf MS hindeuten.
- Nach dem Auftreten eines zweiten Schubs, so dass die Diagnose MS bestätigt werden kann.
- Wenn auf Grundlage der MRT eine demyelinisierende Erkrankung vermutet wird, auch wenn keine auf CIS hindeutenden Symptome vorliegen.

- Sobald das erste demyelinisierende Ereignis (CIS) auftritt, ungeachtet der Ergebnisse der Gehirn-MRT.
- Wenn CIS auftritt, andere Erklärungen ausgeschlossen sind und die MRT multiple Läsionen zeigt, die auf MS hindeuten.
- Nach dem Auftreten eines zweiten Schubs, so dass die Diagnose MS bestätigt werden kann.
- Wenn auf Grundlage der MRT eine demyelinisierende Erkrankung vermutet wird, auch wenn keine auf CIS hindeutenden Symptome vorliegen.

Erklärung zur richtigen Antwort:

Die erste Episode einer neurologischen Dysfunktion wird als „klinisch isoliertes Syndrom“ (CIS) bezeichnet. Die meisten Patienten mit CIS entwickeln in den folgenden Jahren MS. Die Kriterien für den Beginn einer Behandlung bei CIS basieren nach Ausschluss alternativer Diagnosen auf der Identifizierung von Patienten, die ein hohes Risiko haben, MS zu entwickeln (d. h. Patienten, deren Gehirn-MRT klinisch stumme, auf MS hindeutende Läsionen aufweist). In fünf klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Glatirameracetat, Teriflunomid und Interferone das Auftreten eines zweiten Schubs signifikant verzögern und somit auch die Entwicklung einer klinisch gesicherten MS möglicherweise hinausschieben.^[9-13] In MRT-Folgeuntersuchungen zeigte sich bei allen genannten Behandlungsmöglichkeiten eine erheblich verringerte Entzündungsaktivität.

Sie erklären Barbara, dass sie derzeit unter dem radiologisch isolierten Syndrom leidet und sich weiteren Untersuchungen unterziehen muss – einschließlich einer vollständigen Blutuntersuchung und einer Lumbalpunktion, um das Risiko, MS zu entwickeln, besser einschätzen zu können.

Sie empfehlen, dass sie sich einer erneuten MRT mit Gadolinium unterzieht. Die Bilder zeigen multiple hyperintense Läsionen in FLAIR- (fluid-attenuated inversion recovery) und T₂-gewichteten Sequenzen. Diese Läsionen sind in der periventrikulären weißen Substanz beider Hemisphären lokalisiert. Im linken Frontallappen befinden sich 2 juxtakortikale Läsionen, im infratentoriellen Raum ist keine Läsion vorhanden. Nach der Verabreichung von Gadolinium reichern sich 2 der Läsionen an: Eine Läsion neben dem Cornu temporale des linken Seitenventrikels und eine zweite neben dem zentralen Teil des rechten Seitenventrikels (Abbildung 2).

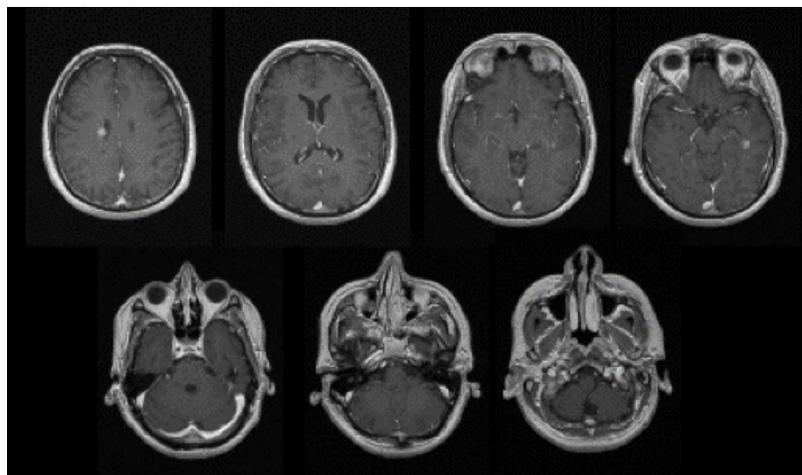


Abbildung 2: Barbaras Gehirn-MRT zeigt multiple hyperintense Läsionen in FLAIR- und T₂-gewichteten Sequenzen.

Welche der folgenden Aussagen auf Grundlage der im Jahr 2010 überarbeiteten McDonald-Kriterien für die Diagnose von MS trifft nicht zu?

- Um eine örtliche Dissemination (DIS) nachzuweisen, muss eine Gadolinium-Anreicherung vorliegen.
- Eine örtliche Dissemination (DIS) kann durch > 1 T2-Läsion in > 2 Bereichen des ZNS nachgewiesen werden.
- Eine zeitliche Dissemination (DIT) kann durch eine neue T2- und/oder Gadolinium-anreichernde Läsion in einer MRT-Folgeuntersuchung nachgewiesen werden.
- Eine zeitliche Dissemination (DIT) kann durch gleichzeitige asymptomatische Gadolinium-anreichernde/nicht-anreichernde Läsionen nachgewiesen werden.

- Um eine örtliche Dissemination (DIS) nachzuweisen, muss eine Gadolinium-Anreicherung vorliegen.
- Eine örtliche Dissemination (DIS) kann durch > 1 T2-Läsion in > 2 Bereichen des ZNS nachgewiesen werden.
- Eine zeitliche Dissemination (DIT) kann durch eine neue T2- und/oder Gadolinium-anreichernde Läsion in einer MRT-Folgeuntersuchung nachgewiesen werden.
- Eine zeitliche Dissemination (DIT) kann durch gleichzeitige asymptomatische Gadolinium-anreichernde/nicht-anreichernde Läsionen nachgewiesen werden.

Erklärung zur richtigen Antwort:

Traditionell wurde MS auf Grundlage der örtlichen (DIS) und der zeitlichen Dissemination (DIT) nach einem zweiten Schub nachgewiesen, wenn eine veränderte Topographie vorlag. Erfreulicherweise können DIS und DIT heute durch eine Gehirn-MRT nachgewiesen werden, wodurch eine frühere Diagnose möglich ist. Auf Grundlage der Überarbeitung der McDonald-Kriterien im Jahr 2010 kann MS mit einer einzigen MRT nach einer ersten auf MS hindeutenden Episode diagnostiziert werden. Für den Nachweis einer DIS ist keine Gadolinium-Anreicherung erforderlich.^[8-14]

Sie ordnen überdies eine MRT des Rückenmarks an, die das Vorhandensein einer kleinen hyperintensen Läsion im rechten lateralen Bereich des Halsmarks auf Höhe C3-C4 ergibt. Die Läsion reichert sich nach Gabe von Gadolinium nicht an (Abbildung 3).

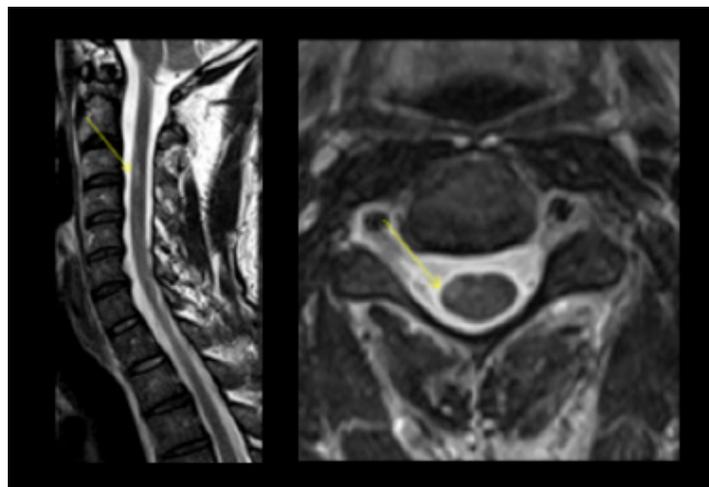


Abbildung 3: Barbaras Rückenmark-MRT zeigt eine kleine, nicht-anreichernde hyperintense Läsion.

Die visuell evozierten Potenziale ergaben normale Werte für die rechte Sehbahn, wiesen jedoch für die linke Sehbahn eine Verzögerung auf. Eine Untersuchung des Liquor cerebrospinalis (CSF) wird empfohlen, um andere potenziell behandelbare Krankheiten auszuschließen und die Diagnose von MS durch den Nachweis oligoklonaler Banden zu untermauern. Sie führen eine Lumbalpunktion durch. Die biochemischen Werte des Liquors sind normal und oligoklonale Banden werden nicht nachgewiesen. Schließlich ergab das große Blutbild normale Ergebnisse mit Ausnahme niedriger Vitamin-D-Werte (Tabelle 1).

Tabelle 1: Barbaras Labortestergebnisse

	Werte	Referenzwerte
Erythrozyten	4,8 × 10 ¹² /l	4,4-5,5
Hämoglobin	14,5 g/dl	13,1-16,3
Hämatokrit	42,1 %	38,7-48,6
Mittleres Zellvolumen	87,0 fl	84,1-95,4
Leukozyten	10,1 × 10 ⁹ /l	4,9-9,3
Neutrophile	79,3 %	40,0-80,0
Lymphozyten	23,1 %	20,0-50,0
Monozyten	5,4 %	2,5-16,0
Eosinophile	1,9 %	0,5-11,0
Neutrophile	0,4 × 10 ⁹ /l	1,4-6,5
Thrombozyten	189,9 × 10 ⁹ /l	<0,7
Mittleres Thrombozytenvolumen	8,7 fl	7,4-10,4
Blutsenkungsgeschwindigkeit	11 mm/1 h	<15
1-25-OH-Vitamin D	20 ng/ml	32,0-80,0
Trijodthyronin (T3)	128,0 ng/dl	82,0-180,0
Thyroxin (T4)	6,9 µg/dl	4,5-12,5
Thyroidstimulierendes Hormon (TSH)	2,50 mU/l	0,40-4,00
Folat	11,1 ng/ml	4,0-19,0
Cobalamin (Vitamin B ₁₂)	522 pg/ml	360-1051

Was ist, basierend auf Barbaras Laborergebnissen, Ihr nächster Schritt?

- Da die fehlenden oligoklonalen Banden im Liquor darauf hindeuten, dass es sich nicht um eine demyelinisierende Erkrankung handelt, überweisen Sie die Patientin an einen Allgemeinneurologen, um ihren Spannungskopfschmerz zu behandeln.
- Da das Vorliegen einer Rückenmarksläsion sowie Gadolinium-anreichernder Läsionen ein hohes MS-Risiko bedeuten, beginnen Sie, die Patientin mit einem krankheitsmodifizierenden Erstlinienmedikament zu behandeln.
- Da eine erneute MRT des Gehirns und des Rückenmarks mit Gadolinium eine zeitliche und räumliche Streuung aufweisen, bestätigen Sie die Diagnose MS.
- Sie stellen fest, dass die Patientin ein hohes Risiko aufweist, MS-Symptome zu entwickeln. Sie bieten an, mit einer Vitamin-D-Supplementierung zu beginnen.

- Da die fehlenden oligoklonalen Banden im Liquor darauf hindeuten, dass es sich nicht um eine demyelinisierende Erkrankung handelt, überweisen Sie die Patientin an einen Allgemeinneurologen, um ihren Spannungskopfschmerz zu behandeln.
- Da das Vorliegen einer Rückenmarksläsion sowie Gadolinium-anreichernder Läsionen ein hohes MS-Risiko bedeuten, beginnen Sie, die Patientin mit einem krankheitsmodifizierenden Erstlinienmedikament zu behandeln.
- Da eine erneute MRT des Gehirns und des Rückenmarks mit Gadolinium eine zeitliche und räumliche Streuung aufweisen, bestätigen Sie die Diagnose MS.
- Sie stellen fest, dass die Patientin ein hohes Risiko aufweist, MS-Symptome zu entwickeln. Sie bieten an, mit einer Vitamin-D-Supplementierung zu beginnen.

Folgen und Erklärung zur richtigen Antwort :

Folgen:

Sie stellen fest, dass die Patientin ein hohes Risiko aufweist, MS-Symptome zu entwickeln, weswegen Sie die weitere Entwicklung genau verfolgen, um mögliche auftretende Symptome zu überwachen. Sie verschieben die Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten, bis Sie sicher sind, dass es für diese Läsionen keine andere Erklärung gibt.

Erklärung zur richtigen Antwort:

In mehreren Beobachtungsstudien wurde gezeigt, dass die bei fast einem Drittel der Patienten bei der ersten MRT vorhandenen aktiven Läsionen ein erhöhtes Risiko für eine klinische Progression sowie für die Entwicklung neuer Läsionen in nachfolgenden MRT des Gehirns bedeuten. Auch asymptomatische Läsionen im Halsmark sind, ungeachtet des zerebralen MRT-Befundes, Ausdruck eines erhöhten Risikos einer Progression innerhalb kurzer Zeit (1,6 Jahre) entweder in Richtung klinisch isoliertem Syndrom (CIS) oder einer primär progredienten MS. Es besteht also bei Barbara ein hohes Risiko, MS zu entwickeln, weswegen eine engmaschige Überwachung ratsam ist. Jüngste Studien (obwohl keine Klasse-A-Studien) haben gezeigt, dass Vitamin D möglicherweise eine wichtige Rolle im Immunsystem spielt und dass Patienten mit CIS, deren Vitamin-D-Werte auch niedriger sind, möglicherweise ein erhöhtes Risiko aufweisen, MS zu entwickeln. Daher würde die Empfehlung, ihre Vitamin-D-Werte zu erhöhen, wahrscheinlich keinen Schaden verursachen und möglicherweise den Ausbruch der Krankheit verhindern.^[15,16]

Da die fehlenden oligoklonalen Banden im Liquor darauf hindeuten, dass es sich nicht um eine demyelinisierende Erkrankung handelt, überweisen Sie die Patientin an einen Allgemeinneurologen, um ihren Spannungskopfschmerz zu behandeln.

Folgen:

Der Allgemeinneurologe, an den Sie Barbara überweisen, ist sich des hohen Risikos von Barbara, MS zu entwickeln, nicht bewusst. Er unterzieht die Patientin hinsichtlich möglicher neuer Symptome daher keiner engmaschigen Überwachung.

Erklärung:

Das Vorliegen oligoklonaler Banden im Liquor deutet auf einen demyelinisierenden Prozess hin. Dennoch können diese Banden bei bis zu 31 % der Patienten mit einem ersten demyelinisierenden Ereignis fehlen.^[17]

Da das Vorliegen einer Rückenmarksläsion sowie Gadolinium-anreichernder Läsionen ein hohes MS-Risiko bedeuten, beginnen Sie, die Patientin mit einem krankheitsmodifizierenden Erstlinienmedikament zu behandeln.

Folgen:

Auf der Grundlage von Barbaras RIS-Diagnose beginnen Sie bei ihr mit der MS-Behandlung. Dadurch setzen Sie die Patientin dem Risiko möglicher Nebenwirkungen aus, ohne sicher zu sein, ob sie jemals MS-Symptome entwickeln wird.

Erklärung:

Ohne einen Nachweis, der die MS-Behandlung bei Patienten mit RIS notwendig macht, ist es von Bedeutung, die MS-Diagnose zu bestätigen, bevor mit einer medikamentösen Behandlung begonnen wird, die möglicherweise zu Nebenwirkungen führt.

Da eine erneute MRT des Gehirns und des Rückenmarks mit Gadolinium eine zeitliche und räumliche Streuung aufweisen, bestätigen Sie die Diagnose MS.

Folgen:

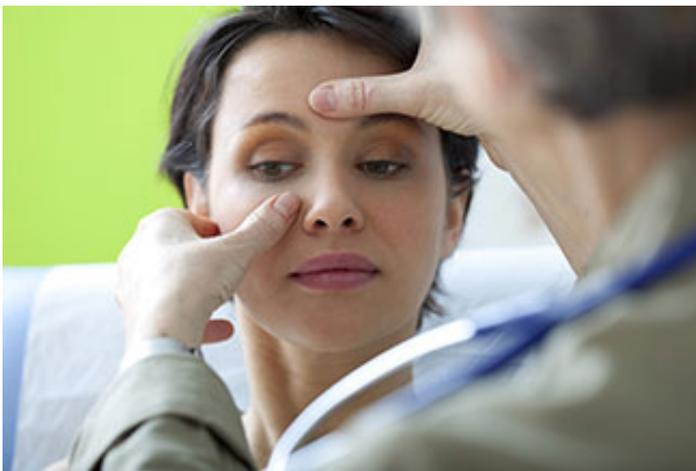
Da Barbara niemals Symptome aufwies, die auf ein demyelinisierendes Ereignis hindeuten, ist Ihre MS-Diagnose ungenau, und der Beginn einer Behandlung wäre unangebracht.

Erklärung:

Die McDonald-Kriterien sollten nur Anwendung finden, wenn die Symptome im Einklang mit einer demyelinisierenden ZNS-Erkrankung (d. h. MS) stehen. Spannungskopfschmerz ist kein typisches Symptom; die Diagnose ist ungenau. Sie beraten Barbara hinsichtlich ihres Risikos, in Zukunft MS zu entwickeln. Allerdings weist Barbara aufgrund des Vorliegens aktiver oder sich anreichernder Läsionen und des Bestehens einer Rückenmarksläsion das höchste Risiko auf, in naher Zukunft MS zu entwickeln. Aus diesem Grund empfehlen Sie eine engmaschige Überwachung. Sie stellen fest, dass manche Neurologen möglicherweise die Behandlung von RIS-Patienten erwägen, die neue Läsionen, Hirnatrophie oder schwarze Löcher entwickeln.

Sie haben Barbara über mögliche MS-Symptome aufgeklärt. Sie ist nun darüber informiert, was sie zu erwarten hat und wann sie Sie konsultieren sollte. Sie beginnen mit einer Vitamin-D-Supplementierung, um ihren Vitamin-D-Mangel zu beheben. Sie haben Barbara auch mitgeteilt, dass sie mit dem Rauchen aufhören muss, da eine Verbindung zwischen Rauchen und MS-Risiko sowie der Behinderungsprogression besteht.^[18,19] Sie verweisen sie an ein Programm zur Raucherentwöhnung.

Sie haben Barbara im letzten Jahr begleitet, und es geht ihr gut. Nun allerdings wendet sie sich an Sie und berichtet von einem kribbelnden Gefühl, das in ihrer rechten Zehe begann und innerhalb von etwa 2 Tagen ins rechte Bein aufstieg. Mittlerweile verspürt sie dieses Kribbeln auch in der Zehe des anderen Fußes. Sie kommt in Ihre Praxis, wo Sie ein sensorisches Defizit in beiden Beinen sowie eine leichte proximale Parese im rechten Bein feststellen. Sie erklären der Patientin, dass diese Symptome höchstwahrscheinlich in einer Myelitis begründet sind, und sie stimmt daraufhin einer Behandlung mit Kortikosteroiden zu. Sie ordnen eine erneute Gehirn-MRT an und setzen einen weiteren Kontrolltermin in einem Monat an, um zu beurteilen, wie die Patientin auf die Behandlung anspricht, und um mit ihr über mögliche künftige therapeutische Optionen zu sprechen.



Als sie einen Monat später in Ihre Praxis kommt, berichtet die Patientin, dass die Steroidbehandlung wirksam war und die Symptome fast vollständig verschwunden seien. Sie erklären ihr, dass die Myelitis das erste Symptom einer demyelinisierenden Erkrankung war, die ihre Läsionen verursachte. Eine 2 Wochen nach Beginn der Steroid-Behandlung durchgeführte MRT des Gehirns zeigt neue, hauptsächlich periventrikuläre Läsionen, aber auch eine neue Läsion im Bereich des Pons. Nach Verabreichung von Gadolinium reichert sich keine der Läsionen an.

Sie erklären ihr, dass die Diagnose MS, historisch betrachtet, auf Grundlage vorhandener Läsionen in klinischer örtlicher Dissemination (DIS) und klinischer zeitlicher Dissemination (DIT) gestellt wurde. Erfreulicherweise ermöglichen Fortschritte

in den letzten Jahren die Darstellung von DIS und DIT mittels einer MRT des Gehirns, wodurch die Diagnose früher gestellt werden kann.^[14] Basierend auf den überarbeiteten McDonald-Kriterien im Jahr 2010 kann MS mit einer einzigen MRT nach einer ersten auf MS hindeutenden Episode diagnostiziert werden.^[8,14] Sie teilen Barbara mit, dass ihre MRT-Ergebnisse die DIS-Kriterien 2010 erfüllen – nämlich das Vorliegen von ≥ 1 T₂-Läsion an ≥ 2 Stellen (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder im Rückenmark). Die MRT zeigt auch seit der letzten MRT neu entstandene Läsionen, weswegen Barbara auch eines der 2 Kriterien für DIT erfüllt.^[8,14]



Sie empfehlen, die Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Medikament zu beginnen, um das Auftreten neuer Symptome und neuer Läsionen im Gehirn zu verhindern.^[20] Sie erklären ihr alle verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten. Die Patientin teilt mit, dass sie sich vor Spritzen fürchtet und dass sie und ihr Ehemann planen, in absehbarer Zeit eine Familie zu gründen.

Angesichts der zahlreichen Behandlungsmöglichkeiten ist sie unsicher, für welche sie sich entscheiden soll, und fragt Sie um Ihre Meinung, welche Behandlung für sie die geeignetste wäre.

Welche Behandlung würden Sie in Anbetracht der Lebensumstände der Patientin als die wahrscheinlich beste Option empfehlen?

- Beta-Interferon
- Dimethylfumarat
- Fingolimod
- Fampridin

- Beta-Interferon
- Dimethylfumarat
- Fingolimod
- Fampridin

Folgen und Erklärung zur richtigen Antwort :

Folgen:

Sie verschreiben Dimethylfumarat, ein oral einzunehmendes Erstlinienmedikament, das der Furcht der Patientin vor Spritzen Rechnung trägt, allgemein gut vertragen wird und leicht abgesetzt werden kann, wenn sie schwanger werden möchte. Sie stimmt der Behandlung zu und verhält sich im Anschluss therapietreu.

Erklärung zur richtigen Antwort:

Dimethylfumarat ist ein orales Medikament, das von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) kürzlich als Erstlinienmedikament für die Behandlung der schubförmig remittierenden MS (RRMS) zugelassen wurde. Dimethylfumarat aktiviert den Nrf2-Transkriptionssignalweg (nuclear factor erythroid-2-related factor, Nrf2), der eine zentrale Rolle bei der Reaktion auf oxidativen und metabolischen Stress einnimmt, von entscheidender Bedeutung für die Immunhomöostase ist und als Regulator an der Myelin-Erhaltung im ZNS beteiligt ist. Die Aktivierung dieses Signalwegs verringert möglicherweise die zytotoxischen Auswirkungen von oxidativem Stress. Durch Veränderung der Differenzierung dendritischer Zellen, Unterdrückung der proinflammatorischen Zytokinproduktion oder direkte Inhibition proinflammatorischer Signalwege könnte Dimethylfumarat außerdem auch eine Rolle bei der Modulation der Immunantwort spielen. Barbara hatte eine erste Episode, die auf MS hindeutete, und die jüngsten Ergebnisse ihrer Gehirn-MRT erfüllten die McDonald-Kriterien 2010 für MS hinsichtlich DIS und DIT. (Obwohl sie keine anreichernden Läsionen aufwies, zeigten sich neue Läsionen im Vergleich mit der vorherigen MRT.) Fingolimod ist von der EMA als Zweitlinienbehandlung zugelassen und Fampridin als Mittel zur Verbesserung der Gehfähigkeit. Da sich die Patientin vor Spritzen fürchtet, würde sie sich wahrscheinlich nicht an die Behandlungsschritte mit Interferon halten.

Beta-Interferon

Folgen:

Sie verschreiben Beta-Interferon. Die Angst der Patientin vor Spritzen würde ihre Therapietreue beeinträchtigen und ihre Fähigkeit der Krankheitskontrolle verringern.

Erklärung:

Barbara hat erklärt, dass sie sich vor Spritzen fürchtet. Dies führt wahrscheinlich zu mangelnder Therapietreue. Orale Behandlungsmöglichkeiten sind für diese Patientin geeignetere Alternativen.

Fingolimod

Folgen:

Sie verschreiben Fingolimod, doch der Patientin bleibt der Zugang zu diesem Medikament verwehrt, weil sie die Kriterien für seine Anwendung nicht erfüllt.

Erklärung:

In Europa ist Fingolimod als Zweitlinienbehandlung zugelassen, aber auf Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer RRMS beschränkt oder auf Patienten, die trotz der Behandlung mit Beta-Interferon Krankheitsaktivität aufweisen.

Fampridin

Folgen:

Sie verschreiben eine Behandlung mit Fampridin. Da es als Medikament zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS zugelassen ist, hat es keine Auswirkungen auf das Fortschreiten von MS und ist auch nicht zur Krankheitskontrolle geeignet.

Erklärung:

Fampridin ist ein Kaliumkanalblocker und als Medikament zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten mit einer Gehbehinderung zugelassen. Das Medikament hat keinen Einfluss auf die zugrunde liegende Erkrankung.

Barbara stimmt Ihrem Vorschlag zu und beginnt mit der Behandlung mit Dimethylfumarat. Sie berichtet von leichtem, jedoch erträglichem Durchfall sowie ebensolcher Übelkeit, ist aber trotzdem therapietreu. Laut ihren Angaben lassen diese Nebenwirkungen mit der Zeit nach. Sie ist stabil, hatte keine Schübe, und auch ihr EDSS-Score (Expanded Disability Status Scale, EDSS) ist seit Behandlungsbeginn unverändert (Abbildung 4). Nach einem Jahr setzte sie die Behandlung aus und wurde ein paar Monate später schwanger. Derzeit stillt sie ihre Tochter. In den nächsten Monaten wird sie die Behandlung fortsetzen.

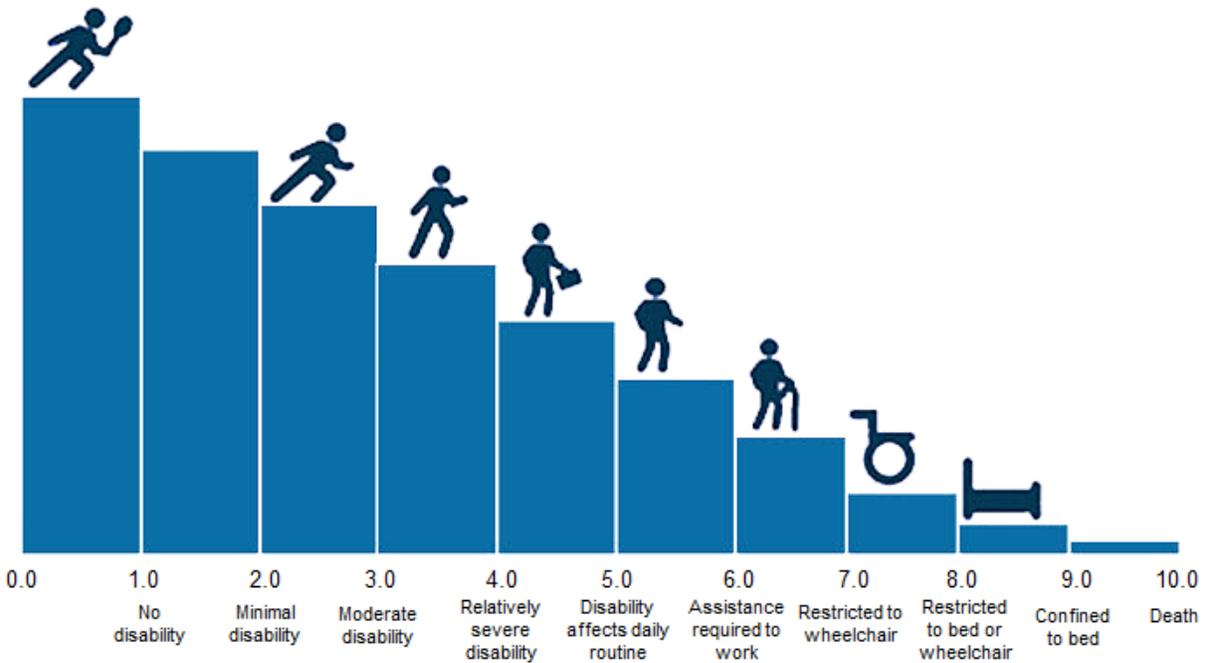


Abbildung 4: Expanded Disability Status Score.

FALL 2: EINFÜHRUNG

Edward, 43 Jahre, ist verheiratet und Vater zweier Kinder. Derzeit arbeitet er in der Marketing-Abteilung eines bekannten Elektronikunternehmens.

Seine neurologische Erkrankung begann vor etwa 8 Jahren mit Sehstörungen im linken Auge in Kombination mit Schmerzen im retrokulären Bereich, wenn er die Augen bewegte. Bei ihm wurde eine Neuritis nervi optici diagnostiziert. Die Behandlung bestand aus 3 g intravenös (i.v.) verabreichtem Methylprednisolon. Seine Genesung verlief ohne weitere Ereignisse. Ein großes Blutbild brachte keine signifikanten Befunde; die biochemische Analyse des Liquor ergab Normalwerte. Oligoklonale Banden waren im Liquor vorhanden, nicht jedoch im Serum (Tabelle 2).

Tabelle 2: Relevante Laborbefunde

	Test	Ergebnis
Immunologie	Antinukleäre AK Antiparietalzellen-Autoantikörper Antikörper gegen glatte Muskulatur Antimitochondriale AK Anti-LKM-Antigen-AK Antiretikulin-AK Anti-Ro/SSA-AK Anti-La/SSB-AK	Positiv 1/80 Negativ Negativ Negativ Negativ Negativ Negativ Negativ
Mikrobiologie	<i>B. burgdorferi</i> <i>T. pallidum</i> VIH 1-2	IgG negativ IgG negativ IgG negativ

AK=Antikörper

Die visuell evozierten Potenziale bestätigen eine Latenzverzögerung der linken Sehbahn, was auf eine demyelinisierende Ätiologie hinweist. Eine MRT des Gehirns zeigt das Vorliegen multipler, gut begrenzter ovoider Läsionen neben den lateralen Ventrikeln in beiden Hemisphären sowie einige infratentorielle Läsionen im mittleren Kleinhirnstiel. Keine der Läsionen ist anreichernd (Abbildung 5).

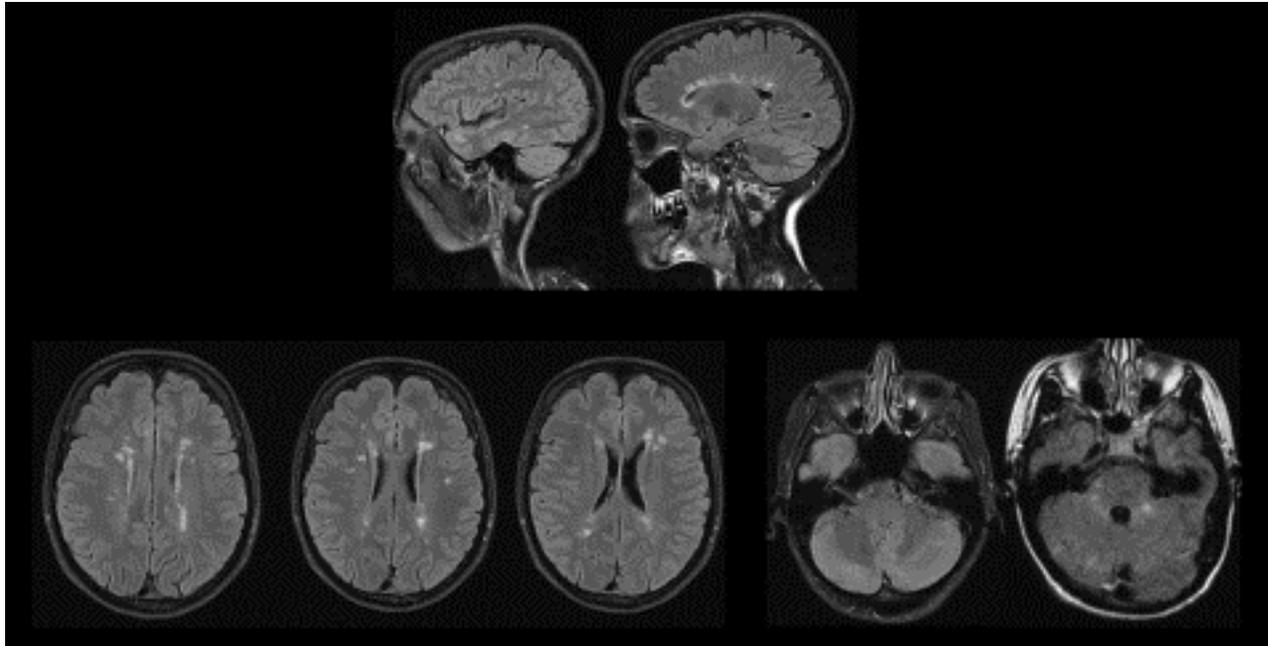


Abbildung 5: Edwards MRT des Gehirns zeigt multiple, nicht-anreichernde Läsionen.

Sie diagnostizieren CIS – eine erste Episode, die auf eine inflammatorische demyelinisierende Erkrankung wie MS hinweist. Der Patient hat ein hohes Risiko, einen zweiten Schub zu erleiden, weswegen Sie den Beginn einer Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Erstlinienmedikament empfehlen.^[20] Trotz Ihres Rates lehnt Edward zu diesem Zeitpunkt jegliche Behandlung ab, willigt aber ein, klinische und radiologische Nachfolgeuntersuchungen vornehmen zu lassen.



Die ein Jahr nach der Diagnose des CIS durchgeführte MRT zeigt bis zu 6 neue Läsionen, eine davon juxtakortikal mit ringförmiger Anreicherung. Einige Monate später tritt eine binokulare horizontale Diplopie auf, hauptsächlich, wenn der Patient nach links blickt. Er erscheint in Ihrer Praxis und Sie stellen eine internukleäre Ophthalmoparese rechts fest. Sie behandeln den Patienten erneut mit intravenös verabreichten Steroiden, und es erfolgt eine teilweise Genesung. Wenn er nach links blickt, zeigt er weiterhin eine leichte Diplopie (EDSS 2,0).

Schließlich stimmt Edward einer Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Medikament zu. Nachdem Sie ihm alle Möglichkeiten erklärt haben, entschließt er sich für eine Behandlung mit intramuskulär (i.m.) verabreichtem Beta-Interferon, damit er sich die Injektion einmal pro Woche an Wochenenden selbst verabreichen kann. Er teilt Ihnen mit, dass er Spritzen gegenüber skeptisch ist und sich deshalb nicht öfter als einmal pro Woche eine Injektion verabreichen möchte. Außerdem ist er der Meinung, dass dieses Behandlungsregime seinen Arbeitsalltag weniger beeinträchtigt.



Während des ersten Therapiejahres musste Edward Sie nicht konsultieren. Während seiner Nachuntersuchung erinnern Sie ihn an die mit einem Schub verbundenen Symptome, aber er verneint, neue Schübe gehabt zu haben. Die neurologische Untersuchung ergibt, dass er stabil ist, und auch der EDSS-Score hat sich nicht verschlechtert. Allerdings zeigen sich im Rahmen der ein Jahr nach Behandlungsbeginn durchgeführten MRT 4 neue Läsionen ohne Anreicherung. Edward versichert, dass er sich an das Behandlungsregime gehalten hat.

Was würden Sie Edward auf Grundlage seines MRT-Befundes sagen?

- Er sollte zu einer aggressiveren Therapie, wie etwa Natalizumab, als Zweitlinienbehandlung wechseln.
- Sie versichern ihm, dass die MRT-Befunde aufgrund des Ausbleibens von Schüben im ersten Jahr nicht von Bedeutung sind, und bitten ihn, in 12 Monaten zur nächsten Nachuntersuchung zu kommen.
- Er soll in 6 Monaten zu einer Kontrolluntersuchung kommen und Sie informieren, falls Symptome auftreten.
- Er sollte die Therapie wechseln und auf tägliche Injektionen Glatirameracetat umsteigen.

- Er sollte zu einer aggressiveren Therapie, wie etwa Natalizumab, als Zweitlinienbehandlung wechseln.
- Sie versichern ihm, dass die MRT-Befunde aufgrund des Ausbleibens von Schüben im ersten Jahr nicht von Bedeutung sind, und bitten ihn, in 12 Monaten zur nächsten Nachuntersuchung zu kommen.
- Er soll in 6 Monaten zu einer Kontrolluntersuchung kommen und Sie informieren, falls Symptome auftreten.
- Er sollte die Therapie wechseln und auf tägliche Injektionen Glatirameracetat umsteigen.

Folgen und Erklärung zur richtigen Antwort :

Folgen:

Edward ist mit diesem Plan zum Krankheitsmanagement einverstanden und erklärt seine Absicht, sich weiterhin an sein Behandlungsregime mit Beta-Interferon zu halten. Er stimmt zu, Sie zu kontaktieren, falls es zu Symptomen kommen sollte, die auf einen Schub hindeuten. Überdies erklärt er sich damit einverstanden, einen Therapiewechsel in Betracht zu ziehen, falls dies notwendig werden sollte.

Erklärung zur richtigen Antwort:

Studien zeigen, dass sich bestehende klinische und in der MRT ihren Niederschlag findende Krankheitsaktivitäten während des ersten Behandlungsjahres auf den Krankheitsverlauf in den darauf folgenden Jahren auswirken können.^[21] Edward weist in der ein Jahr nach Behandlungsbeginn durchgeführten MRT einige neue Läsionen auf. Da es sich dabei jedoch nicht um anreichernde Läsionen handelt, könnten sie kurz nach Behandlungsbeginn aufgetreten sein. In diesem Fall wird empfohlen zu bestätigen, dass während des ersten Behandlungsjahres keine klinische Krankheitsaktivität bestand. Da es zu keinen Schüben kam und sich auch sein neurologischer Befund nicht änderte, sollten Sie ihm raten, sich mit Ihnen in Verbindung zu setzen, wenn neue Symptome auftreten, so dass Sie beurteilen können, ob für das Management seiner MS ein anderer Ansatz zugrunde gelegt werden muss. Es ist erforderlich, ihn einer regelmäßigen klinischen und radiologischen Überwachung zu unterziehen. Sechs Monate sind ein sinnvolles Intervall für diese Kontrolluntersuchungen. Eine Umstellung auf Natalizumab setzt den Patienten dem unnötig hohen Risiko unerwünschter Ereignisse aus und die Umstellung auf ein anderes injizierbares Medikament (Glatirameracetat) würde häufigere Injektionen erfordern, aber möglicherweise keine größere Wirksamkeit bieten und überdies die Therapietreue des Patienten beeinträchtigen.

Er sollte zu einer aggressiveren Therapie, wie etwa Natalizumab, als Zweitlinienbehandlung wechseln.

Folgen:

Sie stellen Edward auf Natalizumab um, wodurch Sie den Patienten dem Risiko aussetzen, eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) zu entwickeln.

Erklärung:

Eine im MRT nachweisbare Krankheitsaktivität allein ist, obwohl durchaus relevant, in der Regel nicht ausreichend, um zu zeigen, dass eine aggressivere Behandlung angebracht ist, insbesondere eine Behandlung, die den Patienten unter Umständen einem höheren Risiko für unerwünschte Ereignisse aussetzt.

Sie versichern ihm, dass die MRT-Befunde aufgrund des Ausbleibens von Schüben im ersten Jahr nicht von Bedeutung sind, und bitten ihn, in 12 Monaten zur nächsten Nachuntersuchung zu kommen.

Folgen:

Aufgrund Ihrer Versicherung glaubt der Patient, geheilt zu sein, und beendet die Behandlung.

Erklärung:

Es ist nicht angebracht, Edward zu versichern, dass das Ausbleiben neuer Symptome von größerer Bedeutung ist als das Auftreten neuer Läsionen im MRT. Erforderlich ist ein ausführliches Gespräch, um zu bestätigen, dass es keine Schübe gab. Eine weitere MRT ist notwendig, um die künftige Behandlung festzulegen.

Er sollte die Therapie wechseln und auf tägliche Injektionen Glatirameracetat umsteigen.

Folgen:

Edward war zu Behandlungsbeginn skeptisch, insbesondere hinsichtlich der Spritzen. Noch weniger ist er bereit, dieses neue Behandlungsregime einzuhalten.

Erklärung:

Häufige Injektionen passen nicht zu seinem Lebensstil und stellen ein Risiko für mangelnde Therapietreue dar.

Bei einer halbjährlichen Routineuntersuchung erklärt Edward, dass er etwa 2 Monate davor ein kribbelndes Gefühl in seinem linken Arm verspürte. Dieses Gefühl hielt ungefähr eine Woche lang an. Er kontaktierte Sie nicht, weil das Symptom ihn nicht in seinen täglichen Aktivitäten beeinträchtigte. Sie schlagen eine erneute MRT vor und erörtern mit dem Patienten einen eventuell erforderlichen Therapiewechsel.

Welcher der folgenden Faktoren erhöht das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) nicht?

- Alter bei Beginn der MS-Symptome
- Positiver JC-Virus-Antikörperstatus
- Frühere Anwendung immunsuppressiver Medikamente
- Anwendung von Natalizumab über >2 Jahre

- Alter bei Beginn der MS-Symptome
- Positiver JC-Virus-Antikörperstatus
- Frühere Anwendung immunsuppressiver Medikamente
- Anwendung von Natalizumab über >2 Jahre

Erklärung zur richtigen Antwort:

Alle Medikamente bergen das Risiko möglicher Nebenwirkungen. Diese Nebenwirkungen vor dem Verschreiben einer Therapie zu kennen ist zwingend erforderlich, um die Behandlungsergebnisse zu verbessern. Das JC-Virus verursacht PML, eine opportunistische Infektion. Ein höheres PML-Risiko weisen jene Patienten auf, die > 2 Jahre mit Natalizumab behandelt wurden, die früher immunsuppressive Medikamente erhielten und die positiv auf das JC-Virus testen.^[22]

Edward setzt einen MRT-Termin an, der drei Wochen nach der Routineuntersuchung stattfinden soll. Doch noch bevor diese MRT durchgeführt werden kann, erscheint er bei Ihnen in der Praxis, weil er unter Schwindel leidet und sich unsicher auf den Beinen fühlt. Im Rahmen der neurologischen Untersuchung stellen Sie eine leichte Diplopie beim horizontalen Blick nach links fest (vom letzten Schub verblieben) sowie eine leichte proximale Parese im linken Bein (Muskelstärke des Musculus psoas 4/5) und eine mäßige Dysmetrie in beiden linken Extremitäten. Der Patient ist in der Lage, weiter als 500 Meter ohne Pause oder Hilfe zu gehen, jedoch ist der Tandemgang ohne Hilfe unmöglich, und er weist einen ataxischen Gang auf. Sie behandeln Edward erneut mit intravenösen Steroiden, woraufhin es zu einer teilweisen Genesung kommt. Der EDSS-Score des Patienten beträgt nach diesem jüngsten Schub 3,0 (verschlechterte sich also deutlich im Vergleich zur vorherigen Beurteilung).

Was würden Sie dem Patienten aufgrund dieser jüngsten Ereignisse empfehlen?

- Er sollte zu einem anderen Erstlinienmedikament mit höherer Verabreichungsfrequenz wechseln, wie etwa jeden zweiten Tag subkutan verabreichtes Interferon.
- Er sollte zu einem anderem Zweitlinienmedikament wechseln, wie etwa Natalizumab oder Fingolimod.
- Sie empfehlen die Beibehaltung der derzeitigen Behandlung.

- Er sollte zu einem anderen Erstlinienmedikament mit höherer Verabreichungsfrequenz wechseln, wie etwa jeden zweiten Tag subkutan verabreichtes Interferon.
- Er sollte zu einem anderem Zweitlinienmedikament wechseln, wie etwa Natalizumab oder Fingolimod.
- Sie empfehlen die Beibehaltung der derzeitigen Behandlung.

Folgen und Erklärung zur richtigen Antwort :

Folgen:

Sie wechseln von seinem derzeitigen MS-Medikament zu einem Arzneimittel mit stärkerer Wirksamkeit, und seine Erkrankung stabilisiert sich.

Erklärung zur richtigen Antwort:

Obwohl Edwards MS mit der wöchentlichen Verabreichung von Interferon einige Jahre stabil blieb, scheint sich seine Krankheit reaktiviert zu haben. Natalizumab und Fingolimod sind von der EMA als Zweitlinienbehandlung für Patienten zugelassen, die trotz einer vollständigen und angemessenen Behandlung (in der Regel ≥ 1 Jahr) ≥ 1 Schub aufweisen.^[23,24] Außerdem erlitt der Patient im letzten Jahr nicht nur einen, sondern wahrscheinlich 2 Schübe (er spürte manchmal ein Kribbeln), und sein EDSS-Score hat sich seit dem letzten Schub verschlechtert. Schübe und die Verschlechterung des EDSS-Wertes sind neben der im MRT dargestellten zunehmenden Krankheitsaktivität (was auch Edwards bevorstehende MRT wahrscheinlich zeigen wird) Indikatoren für das schlechte Ansprechen auf die Behandlung mit Beta-Interferon. Unter Berücksichtigung aller Faktoren ist für Edward zurzeit wahrscheinlich die beste Option, ihn auf ein stärker wirkendes Medikament umzustellen.

Er sollte zu einem anderen Erstlinienmedikament mit höherer Verabreichungsfrequenz wechseln, wie etwa jeden zweiten Tag subkutan verabreichtes Interferon.

Folgen:

Sie wechseln zu einer Behandlung mit häufiger subkutan verabreichtem Interferon, das eine ähnliche Wirkung aufweist, aber seine Krankheit nicht stabilisiert.

Erklärung:

Die Umstellung der Therapie auf ein anderes Erstlinienmedikament mit häufigerer Verabreichung ist nicht mehr gängige Praxis. Mittlerweile sind zahlreiche weitere Möglichkeiten zur Krankheitskontrolle verfügbar.

Sie empfehlen die Beibehaltung der derzeitigen Behandlung.

Folgen:

Edward wird von Ihnen weiter mit wöchentlich verabreichtem Interferon behandelt, das offenbar seine Wirksamkeit verloren hat, und er erleidet einen weiteren Schub.

Erklärung:

Edward weist zwei klinische Faktoren auf, die auf ein schlechtes Ansprechen auf die Interferon-Behandlung hindeuten: Schübe und ein sich verschlechternder EDSS-Wert. Aus diesem Grund sollten Sie vielleicht einen anderen Ansatz zur Stabilisierung seiner MS in Betracht ziehen.

Sie erklären Edward, dass seine MS mit der wöchentlichen Verabreichung von Interferon zwar einige Jahre stabil blieb, aber sich seine Krankheit reaktiviert zu haben scheint. Sie stellen fest, dass Edward zwei klinische Faktoren aufweist, die auf ein schlechtes Ansprechen auf die Interferon-Behandlung hindeuten: Schübe und ein sich verschlechternder EDSS-Wert.^[25] Die Diagnose von Edwards MS liegt mittlerweile 10 Jahre zurück. Unterdessen ist Edward Mitte Vierzig, weswegen er von seinen Schüben wahrscheinlich nicht so schnell genesen wird wie in den vergangenen Jahren, und sein EDSS-Wert beträgt nun 3. Er befindet sich derzeit in einem Stadium der Krankheit, in dem es wichtig ist, die Kontrolle über die MS zu erlangen, um das Fortschreiten der Behinderung zu vermeiden. Deshalb empfehlen Sie ihm, auf eine wirksamere Behandlung umzusteigen, und schlagen vor, entweder Natalizumab oder Fingolimod als Zweitlinienmedikament anzuwenden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Zugelassene krankheitsmodifizierende Substanzen

<p>Erstlinientherapien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab (i.v.)* • Beta-Interferone: Beta-Interferon 1a (i.m., s.c.), Beta-Interferon 1b (s.c.) • Dimethylfumarat (oral) • Glatirameracetat (s.c.) • Teriflunomid (oral)
<p>Zweitlinientherapien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab (i.v.)* • Fingolimod (oral) • Natalizumab (i.v.)

*Hinweis: Alemtuzumab ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) angezeigt, die laut klinischen Merkmalen bzw. Bildbefunden eine aktive Erkrankung aufweisen. Warnung: Nicht empfohlen für Patienten mit inaktiver Erkrankung oder für Patienten, deren Erkrankung bei aktueller Therapie stabil ist. ^[26]

Sie erörtern alle Vor- und Nachteile jeder Behandlungsmöglichkeit, einschließlich seines geringen Risikos, PML zu entwickeln (er ist JC-Virus-Antikörper negativ und erhielt zuvor keine immunsuppressive Behandlung). Nachdem er mit seiner Familie die Situation besprochen hat, entschließt sich Edward für Natalizumab als beste Therapieoption. Wie empfohlen, wird vor Beginn der Behandlung eine MRT des Gehirns durchgeführt, die als Grundlage für die Überwachung neu entstehender hyperintenser Läsionen während der Behandlung mit Natalizumab dient.

Welcher Wirkmechanismus der folgenden Medikamente verhindert unter anderem auch die Migration von Lymphozyten aus den lymphatischen Organen?

- Dimethylfumarat
- Fampridin
- Fingolimod
- Teriflunomid

- Dimethylfumarat
- Fampridin
- Fingolimod
- Teriflunomid

Erklärung zur richtigen Antwort:

Aufgrund seiner Wirkung als funktioneller Antagonist zu den Sphingosin-1-Phosphat-(S1P-)Rezeptoren auf den Lymphozyten blockiert Fingolimod die Fähigkeit der Lymphozyten, aus den Lymphknoten zu migrieren, wobei der Wirkstoff keine Lymphozytendepletion verursacht, sondern vielmehr für eine Umverteilung der Lymphozyten sorgt. Dies vermindert die Infiltration pathogener Lymphozyten in das ZNS, wo diese Nervenentzündungen und Schäden an Nervengeweben verursachen könnten. Fampridin ist ein Kaliumkanalblocker, der das Leitvermögen in fokal demyelinisierten Axonen wiederherstellt. Teriflunomid ist ein selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Inhibitor der mitochondrialen Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHO-DH), die die De-novo-Synthese von Pyrimidinen blockiert.

Der Wirkmechanismus welches der folgenden Medikamente verhindert unter anderem auch die Migration von Lymphozyten aus den lymphatischen Organen?

- Dimethylfumarat
- Fampridin
- Fingolimod
- Teriflunomid

- Dimethylfumarat
- Fampridin
- Fingolimod
- Teriflunomid

Erklärung zur richtigen Antwort:

Aufgrund seiner Wirkung als funktioneller Antagonist zu den Sphingosin-1-Phosphat-(S1P-)Rezeptoren auf den Lymphozyten blockiert Fingolimod die Fähigkeit der Lymphozyten, aus den Lymphknoten zu migrieren, wobei die Substanz keine Lymphozytendepletion verursacht, sondern vielmehr für eine Umverteilung der Lymphozyten sorgt. Dies vermindert die Infiltration pathogener Lymphozyten in das ZNS, wo diese Nervenentzündungen und Schäden an Nervengeweben verursachen könnten. Fampridin ist ein Kaliumkanalblocker, der das Leitvermögen in fokal demyelinisierten Axonen wiederherstellt. Teriflunomid ist ein selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Inhibitor der mitochondrialen Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHO-DH), die die De-novo-Synthese von Pyrimidinen blockiert.

Edward scheint es mit der Natalizumab-Behandlung zwei Jahre lang gut zu gehen. Während seiner jüngsten Kontrolluntersuchung überprüfen Sie erneut seinen JC-Virus-Status und stellen eine Serokonversion fest. Der Patient testet mittlerweile positiv auf JC-Virusantikörper und sein Risiko, PML zu entwickeln, hat sich dementsprechend erhöht. Nachdem Sie ihm das erklären, ist er nicht mehr bereit, weiterhin Natalizumab anzuwenden.

Welche Behandlung würden Sie Edward nun empfehlen?

- Er sollte erneut mit Interferon behandelt werden.
- Da er über zwei Jahre stabil war, schlagen Sie eine „Behandlungspause“ mit engmaschiger klinischer Überwachung sowie erneuter MRT vor.
- Er sollte Natalizumab absetzen und auf ein orales Medikament umgestellt werden.

- Er sollte erneut mit Interferon behandelt werden.
- Da er über zwei Jahre stabil war, schlagen Sie eine „Behandlungspause“ mit engmaschiger klinischer Überwachung sowie erneuter MRT vor.
- Er sollte Natalizumab absetzen und auf ein orales Medikament umgestellt werden.

Folgen und Erklärung zur richtigen Antwort :

Folgen:

Edward ist einverstanden, auf eines der oralen Medikamente umzusteigen. Mit dieser Substanz kann seine Krankheit kontrolliert werden und er bleibt stabil.

Erklärung zur richtigen Antwort:

Für neuere Medikamente wie Fingolimod oder Dimethylfumarat wurde nachgewiesen, dass mit ihnen die Krankheitsaktivität kontrolliert werden kann, und sie könnten in Fällen wie dem vorliegenden, wo sich die Erstlinienbehandlung als Fehlschlag erweist, eine gute Behandlungsoption darstellen. Die Frage, ob man nach dem Absetzen von Natalizumab mehrere Monate warten sollte, bevor man eine Behandlung mit einem neuen Medikament beginnt, ist noch nicht geklärt. In der Vergangenheit hatte man Bedenken, dass sich bei der gleichzeitigen Anwendung von 2 immunverändernden Medikamenten möglicherweise das PML-Risiko erhöht. Jüngste Ergebnisse einer französischen multizentrischen Studie deuten allerdings darauf hin, dass eine ausgedehnte Phase zum Auswaschen von Natalizumab das Risiko eines schweren Schubs mit unvollständiger Genesung erhöht und dass die Auswasch-Phase daher weniger als 3 Monate dauern sollte.^[27]

Er sollte erneut mit Interferon behandelt werden.

Folgen:

Nach einer Auswasch-Phase von 3 Monaten stellen Sie den Patienten wieder auf Interferon um und er erleidet einen Schub.

Erklärung:

Natalizumab ist ein Zweitlinienmedikament und in der Regel auf Patienten beschränkt, die trotz einer Erstlinienbehandlung wie Interferon Krankheitsaktivität aufweisen. Eine Deeskalationstherapie ist keine wirksame Strategie zur Kontrolle seiner Krankheit.

Da er über zwei Jahre stabil war, schlagen Sie eine „Behandlungspause“ mit engmaschiger klinischer Überwachung sowie erneuter MRT vor.

Folgen:

Sie setzen Natalizumab ohne Ersatztherapie ab. Der Patient erleidet innerhalb von wenigen Monaten einen schweren Schub.

Erklärung:

Nach dem Absetzen von Natalizumab kann die Krankheitsaktivität auf ein Niveau wie vor Behandlungsbeginn zurückkehren oder sogar noch schlimmere Ausmaße annehmen. Natalizumab wird häufig Patienten verschrieben, die trotz Behandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Der Patient benötigt ein anderes wirksames MS-Medikament, um die Reaktivierung seiner Krankheit und einen erneuten Schub zu verhindern.

Nachdem Sie mit Edward die zwei Behandlungsmöglichkeiten (Fingolimod oder Dimethylfumarat) erörtert haben, teilt er Ihnen mit, dass ihm ein Umstieg auf Fingolimod lieber wäre. Nach einer kurzen Auswasch-Phase (2 Monate) beginnen Sie mit der Behandlung. Sie verabreichen die erste Dosis, während sich Edward an Ihrer Klinik einer Herzüberwachung unterzieht. Es treten im Anschluss keine Komplikationen auf und er wird entlassen.

Neun Monate später ist er stabil ohne Schub und ohne Veränderung seines EDSS-Wertes.

LITERATUR

1. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of 'no better explanation'. *Lancet Neurol*. 2006;5:841-852.
2. Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, Aspelin P, Fredrikson S. Radiologically isolated syndrome -- incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler*. 2013;19:271-280.
3. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72:800-805.
4. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al; [CFSEP](#). Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:195-198.
5. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al; [Club Francophone de la Sclérose en Plaques](#). Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol*. 2009; 66:841-846.
6. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011;76:686-692.
7. Sierra-Marcos A, Mitjana R, Castilló J, et al. Demyelinating lesions as incidental findings in magnetic resonance imaging: a study of 11 cases with clinico-radiological follow-up and a review of the literature [auf Spanisch]. *Rev Neurol*. 2010;51:129-134.
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.
9. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al; [PreCISe study group](#). Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1503-1511.
10. Miller A, Wolinsky J, Kappos L, et al. M.S. TOPIC main outcomes: efficacy and safety of once-daily oral teriflunomide in patients with clinically isolated syndrome. In: *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*. *Mult Scler*. 2013;19:18-73.
11. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al; [Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group](#). Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001;357:1576-1582.
12. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:898-904.
13. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006;67:1242-1249.
14. Montalban X, Tintore M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010; 74:427-434.
15. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014;71:306-314.
16. Correale J, Ysraaeli MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132:1146-1160.
17. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:909-914.
18. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011;6:e16149.
19. Manouchehrinia A, Tench CR, Macted J, Bibani RH, Britton J, [Constantinescu CS](#). Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain*. 2013;136:2298-2304.
20. Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms: *Curr Opin Neurol*. 2011;24:230-237.
21. Río J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:553-560.
22. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:1870-1880.
23. European Medicines Agency. Natalizumab -- Summary of product characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf. Accessed July 1, 2014.
24. European Medicines Agency. Gilenya - Summary of product characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf. Accessed July 1, 2014.
25. Río J, Nos C, Tintoré M, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2006;59:344-352.
26. European Medicines Agency. Lemtrada- Summary of product characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf. Accessed July 1, 2014.
27. Cohen M, Maillart E, Tourbah A, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA Neurol*. 2014;71:436-441.