

Multiple Sklerose

- Modul 4: MS: Krankheitsaktivität und MRT-Aktivität -

Prof. Dr. med. Martin Bendszus

Neurologische Klinik, Abteilung für Neuroradiologie, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg

VNR: 2760909008266830019 | Gültigkeitsdauer: 03.12.2018 – 03.12.2019

1. Einleitung

Das Therapieziel bei der Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) ist die Freiheit von Krankheitsaktivität. Ein aktuelles Maß der Wirksamkeit einer Behandlung in klinischen Studien ist das Fehlen von Anzeichen für Krankheitsaktivität („No Evidence of Disease Activity“ - NEDA) [Bevan und Cree 2014, Fox und Rhoades 2012, Rotstein et al. 2015]. NEDA wurde bislang definiert als das Fehlen von Schüben (s. Modul 1 dieser Fortbildungsreihe), Behinderungsprogression (s. Modul 2 dieser Fortbildungsreihe) sowie MRT-Aktivität. Seit einiger Zeit wird dafür plädiert, auch die Hirnatrophie (s. Modul 3 dieser Fortbildungsreihe) als NEDA-Parameter aufzunehmen (NEDA-4) [Giovannoni et al. 2015]. Die Erfassung der MRT-Aktivität bei Patienten mit MS stellt einen wichtigen und häufig genutzten Endpunkt in klinischen Studien dar, während eine routinemäßige Anwendung zur Therapieoptimierung im klinischen Alltag nicht durchgehend umgesetzt wird. Diese CME informiert als viertes Modul einer Fortbildungsreihe darüber, wie MRT-Befunde bei der initialen Diagnosestellung sowie auch bei der Verlaufsbeurteilung der MS und der Bewertung des Therapieerfolgs eingesetzt werden können, und beschreibt die Wirksamkeit der momentan bestehenden Therapieoptionen in Bezug auf die MRT-Aktivität. Zum Abschluss der Modulreihe wird ein Überblick über die wichtigsten Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe gegeben.

2. MRT-Parameter im Praxisalltag

Derzeitige Grundlage für die initiale Diagnose und Verlaufsbeobachtung ist der Nachweis von Läsionen mittels nativen T1- oder T2-gewichteten MRT- oder FLAIR-Sequenzen sowie kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten MRT-Sequenzen. Innovative MRT-Techniken, die derzeit in klinischen Studien angewandt werden, wie MR-Spektroskopie (volumenselektive Messung des Stoffwechsels) oder Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI; u. a. zur Darstellung einzelner Nervenbahnen) sind für den routinemäßigen Einsatz in der Praxis noch nicht geeignet.

2.1. Gadolinium-aufnehmende Läsionen

Aktive bzw. neu auftretende Läsionen im Hirn zeigen sich aufgrund der mit der MS einhergehenden Störung der Blut-Hirn-Schranke durch eine Anreicherung von Gadolinium-hatigen (Gd) Kontrastmitteln. In diesen Bereichen kommt es daraufhin zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeiten und die Gd-aufnehmenden Herde werden im T1-gewichteten MRT als hyperintense Läsionen dargestellt. Da neue Läsionen nur über einen kurzen Zeitraum von ca. drei bis sechs Wochen Gd aufnehmen, ermöglicht diese Messung den Nachweis von akuten Entzündungsherden [Cotton et al. 2003]. In den letzten Jahren wurde die Ablagerung von Gd in Organen wie auch dem Gehirn nach repetitiver Applikation von Gd-haltigen Kontrastmitteln beschrieben. Dies gilt vor allem für die instabileren linearen Kontrastmittel und nur in geringem Maß

für die neueren, stabilen makrozyklischen Kontrastmittel. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat den Gebrauch von linearem Gd als Kernspinkontrastmittel jedoch stark eingeschränkt. Lineare Gd-haltige Kontrastmittel wurden vom Markt genommen bzw. können nur noch bei speziellen Diagnosen (z. B. in der Leber- und Gelenkdiagnostik) eingesetzt werden. Makrozyklische Kontrastmittel, die Gd enthalten, können weiterhin eingesetzt werden, jedoch in der niedrigsten Dosierung, die für eine ausreichende Kontrastverstärkung notwendig ist, und nur, wenn eine kontrastmittelfreie Bildgebung als nicht ausreichend erachtet wird [EMA 2017].

2.2. T2-Läsionen

T2-gewichtete MRT-Aufnahmen haben eine hohe Sensitivität für den Nachweis von Läsionen, welche in den Befunden als hyperintense Signale dargestellt werden. Typische T2-gewichtete MS-Läsionen sind klein (wenige Millimeter groß) sowie rund bzw. ovalförmig. Sie sind infratentoriell, spinal, subkortikal bzw. kortikal oder periventrikulär lokalisiert und überwiegend in der weißen Substanz zu finden. Sie entstehen letztendlich im Bereich von initial kontrastmittelaufnehmenden Läsionen und bleiben in der Regel bestehen, ändern sich jedoch in Größe und Intensität. Die pathologische Spezifität der T2-gewichteten MRT-Aufnahmen ist gering, da diese Inflammation, Demyelinisierung, Remyelinisierung, Ödeme, Gliose oder Axonverlust widerspiegeln kann [Sahraian und Eshghi 2010]. Die Krankheitsaktivität wird anhand des Auftretens neuer T2-Läsionen bewertet, während das T2-Läsionsvolumen (alte und neue Läsionen) als Maß der Krankheitsbelastung herangezogen wird.

2.3. Hypointense Läsionen (Black Holes)

Einige der in T2-gewichteten Aufnahmen beobachteten hyperintensiven Läsionen können auch in T1-gewichteten MRT-Messungen als hypointense Areale nachgewiesen werden (akute Black Holes). Es handelt sich dabei entweder um akute Läsionen, die auf einem Ödem beruhen und sich teilweise ohne strukturelle Änderungen wieder zurückbilden können, oder um chronische hypointense Läsionen (hypointense Läsionen, die mindestens sechs Monate persistieren), die als persistierende Black Holes bezeichnet werden und denen eine irreversible Gewebedestruktion (Demyelinisierung und Axonalverlust) zugrunde liegt. Da akute hypointense Läsionen meistens kontrastmittelanreichernd sind, können diese so von chronischen hypointensen T1-Läsionen abgegrenzt werden [Sahraian und Eshghi 2010].

Neben dem Nachweis von Läsionen wäre eine routinemäßige Erfassung der Hirnatrophie im klinischen Alltag wünschenswert, was jedoch durch die technische Komplexität der Methode nur eingeschränkt möglich ist. Modul 3 gibt hierzu mehr Informationen.

3. Bedeutung der MRT-Untersuchungen bei MS

3.1. Diagnose

Die klinische Diagnose MS gilt als gesichert, wenn die neurologische Untersuchung eine räumliche und zeitliche Dissemination von Symptomen ergibt und andere Krankheitsursachen durch eine gründliche Differenzialdiagnostik ausgeschlossen wurden. MRT-Untersuchungen haben in den letzten Jahren bei der Diagnose von MS immer mehr an Bedeutung gewonnen, da die Erkrankung dank der Bildgebung bereits frühzeitig, d. h. nach einem ersten Schub, erkannt und somit therapiert werden kann. Nach den 2017 erneut revidierten internationalen McDonald-Kriterien kann in einer definierten Befundkonstellation die Diagnose bereits bei Auftreten der ersten Symptome und unter Umständen bereits durch eine einzige MRT-Untersuchung gestellt werden. Die McDonald-Kriterien gelten jedoch primär nur für Patienten mit Symptomen eines klinisch isolierten Syndroms (KIS), d. h. Patienten, bei denen bereits eine hohe Wahrscheinlichkeit vorliegt, dass sie MS haben. Bei der Frühdiagnose in der MRT wird das klinische Konzept einer Symptomdissemination in Ort und Zeit umgesetzt in das Konzept einer Läsionsdissemination in Ort und Zeit. Das MRT-Kriterium der **örtlichen Dissemination** ist erfüllt, wenn ≥ 1 T2-Läsion in mindestens zwei der folgenden vier Hirnregionen (periventrikulär, kortikal [neu] bzw. juxtakortikal, infratentoriell und spinal) nachweisbar ist. Neu in den McDonald-Kriterien von 2017 ist, dass sowohl asymptomatische als auch symptomatische Läsionen gewertet werden. Die **zeitliche Dissemination** kann in zwei Konstellationen erfüllt sein: zum einen beim Auftreten einer neuen T2- und/oder Gd-aufnehmenden Läsion in einer Follow-up-MRT (unabhängig vom Zeitpunkt des Baseline-MRTs; Abbildung 1), zum anderen beim Nachweis des gleichzeitigen Vorliegens einer T1-gewichteten Läsion ohne und mit Kontrastmittelaufnahme (Abbildung 2). Auch hier wird keine Unterscheidung mehr zwischen asymptomatischen und symptomatischen Läsionen vorgenommen. In diesem Fall kann eine einzige MRT-Untersuchung die Dissemination in der Zeit beweisen, da gleichzeitig eine chronische und akute Läsion vorliegt [Thompson et al. 2018].

Einen Überblick, wann welche Kriterien zum Einsatz kommen, gibt Tabelle 1.

Eine weitere Neuerung in den McDonald-Kriterien ist die Empfehlung, dass der Nachweis von oligoklonalen Banden als Ersatz für die zeitliche Dissemination dienen kann, wenn Patienten mit einem KIS das Kriterium für eine räumliche Dissemination erfüllen und es keine andere Erklärung für ihre Symptome gibt [Thompson et al. 2018]. Von der MAGNIMS-Studiengruppe wurde 2016 vorgeschlagen, für die örtliche Dissemination den *N. opticus* als fünfte typische Lokalisation

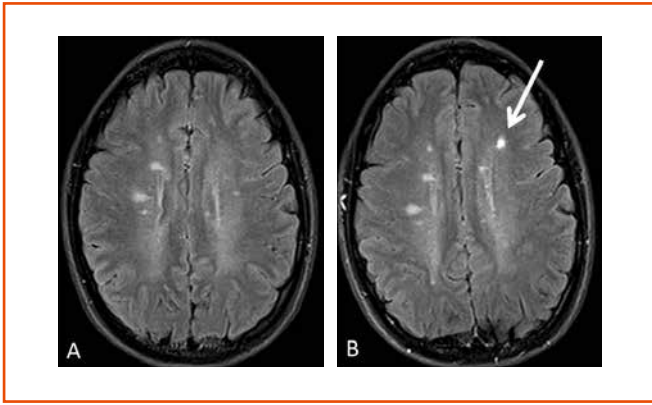


Abbildung 1: Das Baseline-MRT (A) zeigt multiple FLAIR-Läsionen periventrikulär neben weiteren Läsionen infratentoriell und subkortikal (hier nicht gezeigt), somit Dissemination im Ort gegeben. Ein weiteres MRT drei Monate später (B) zeigt eine neu aufgetretene Läsion links frontal (Pfeil), von daher Dissemination in der Zeit und somit Frühdiagnose MS nach einem klinischen Ereignis (CIS) erfüllt.



Abbildung 2: T1-gewichtete MRT-Aufnahme nach Kontrastmittelgabe zeigt nicht anreichernde Läsionen rechts parietal (gestrichelter Pfeil) sowie eine randständig kontrastmittelanreichernde Läsion links frontal periventrikulär. Somit alte und aktive Läsionen in einem Bild, was das Kriterium der Dissemination in der Zeit erfüllt.

Tabelle 1:

McDonald-Kriterien für die Diagnose von MS; modifiziert nach [Thompson et al. 2018].

Klinische Präsentation	Zur Diagnose benötigte Zusatzdaten
≥2 Schubereignisse und klinisch objektiver Nachweis von ≥2 Läsionen oder klinisch objektiver Nachweis einer Läsion plus anamnestic Evidenz für früheres Schubereignis	Keine
≥2 Schubereignisse und klinisch objektiver Nachweis einer Läsion	Nachweis der örtlichen Dissemination durch: <ul style="list-style-type: none"> - ≥1 T2-Läsion in ≥2 MS-typischen Regionen (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, spinal) oder <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation in einer anderen Lokalisation
1 Schubereignis und klinisch objektiver Nachweis von ≥2 Läsionen	Nachweis der zeitlichen Dissemination durch: <ul style="list-style-type: none"> - gleichzeitigen Nachweis Gd-anreichernder und nicht anreichernder Läsionen oder <ul style="list-style-type: none"> - eine neue T2- und/oder Gd-anreichernde Läsion im Follow-up-MRT oder <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation ODER <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis von oligoklonalen Banden in der Liquoranalyse
1 Schubereignis und klinisch objektiver Nachweis einer Läsion	Nachweis der örtlichen Dissemination durch: <ul style="list-style-type: none"> - ≥1 T2-Läsion in ≥2 MS-typischen Regionen (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, spinal) oder <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation in einer anderen Lokalisation PLUS Nachweis der zeitlichen Dissemination durch: <ul style="list-style-type: none"> - gleichzeitigen Nachweis Gd-anreichernder und nicht anreichernder Läsionen oder <ul style="list-style-type: none"> - eine neue T2- und/oder Gd-anreichernde Läsion im Follow-up-MRT oder <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation ODER <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis von oligoklonalen Banden in der Liquoranalyse
Chronisch-progredienter Verlauf mit Verdacht auf MS	Klinische Progression über mindestens ein Jahr (prospektive oder retrospektive Evaluation) plus zwei von drei der folgenden Kriterien: 1. Nachweis der örtlichen Dissemination zerebral durch ≥1 T2-Läsion in mindestens einem der Areale periventrikulär, kortikal/juxtakortikal oder infratentoriell 2. ≥2 T2-spinale Läsionen 3. Nachweis von oligoklonalen Banden in der Liquoranalyse

aufzunehmen sowie die Zahl der erforderlichen periventriculären Läsionen von eins auf drei anzuheben [Filippi et al. 2016]. Beide Vorschläge wurden jedoch nicht in die aktuellen McDonald-Kriterien eingeschlossen [Thompson et al. 2018].

Die zunehmende Anwendung von kranialen MRT-Untersuchungen hat dazu geführt, dass häufiger zerebrale Läsionen mit einer Dissemination im Ort gefunden werden, ohne dass neurologische Symptome bestehen. Diese Konstellation wird als radiologisch isoliertes Syndrom (RIS) bezeichnet. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit einem RIS treten innerhalb von fünf Jahren klinische Ereignisse auf, die auf eine MS hinweisen [Lebrun et al. 2009, Okuda et al. 2014, Siva et al. 2009]. Ein jüngeres Alter bei der RIS-Diagnose (< 37 Jahre), eine initiale Kontrastmittelaufnahme, männliches Geschlecht sowie das Vorhandensein von spinalen Läsionen gelten als Risikofaktoren für die spätere Entwicklung einer klinischen MS [Okuda et al. 2014]. Der Umgang mit einem RIS ist noch nicht abschließend geklärt. Vorgeschlagen wird entweder eine abwartende Haltung bis zum Auftreten von neurologischen Symptomen oder aber Verlaufskontrollen. Sollten sich diese neuen zerebralen Läsionen in typischer Lokalisation (d. h. Nachweis von Dissemination in der Zeit) zeigen, kann unter Umständen eine Therapieeinleitung überlegt werden [Sellner et al. 2010]. Kontrollierte Studien sollten nur bei RIS-Patienten durchgeführt werden, die einer Hochrisiko-Population angehören [Labiano-Fontcuberta und Benito-León 2016].

3.2. Prognose

Die prognostische Aussagekraft von MRT-Aufnahmen hat je nach Krankheitsstadium einen unterschiedlich hohen Stellenwert. Bei Patienten mit KIS ist inzwischen gut belegt, dass die T2-Läsionslast im Baseline-MRT wertvolle Informationen darüber liefern kann, ob es zu einem Übergang zu einer klinisch gesicherten MS kommt [Brex et al. 2002, Fisniku et al. 2008]. In Verlaufsstudien konnte gezeigt werden, dass über 80% der KIS-Patienten mit ≥ 1 T2-Läsion in der initialen Aufnahme innerhalb von 20 Jahren eine klinisch gesicherte MS entwickelten. Bei KIS-Patienten ohne Läsionen in der initialen MRT entwickelten hingegen nur etwa 20% eine klinisch gesicherte MS. Mit einer höheren Läsionslast zu Beginn der Erkrankung steigt auch die Wahrscheinlichkeit einer stärkeren Behinderung. Bei über zehn T2-Läsionen in der initialen Aufnahme wiesen nach 20 Jahren 65% der Patienten einen EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) > 3 und 45% der Patienten sogar einen EDSS ≥ 6 auf. Allerdings zeigen diese Daten auch, dass bei einem Drittel der Patienten nur eine minimale Behinderungsprogression (EDSS ≤ 3) vorlag, sodass der Läsionslast zu Beginn der Erkrankung nur eine moderat prognostische Bedeutung für die Vorhersage von zukünftigen Behinderungen zukommt [Fisniku et al. 2008].

Bei unbehandelten Patienten mit gesicherter MS ist die Korrelation zwischen MRT-Aktivität und klinischer Symptomatik eher mäßig [Barkhof 2002]. Gd-aufnehmende Läsionen sind nur schwach mit einem Fortschreiten der Behinderung über einen Zeitraum von zwei Jahren assoziiert, können aber dazu beitragen, unbehandelte RRMS-Patienten mit einem hohen Schubrisiko zu identifizieren [Kappos et al. 1999].

Besser gesicherte Daten liegen für behandelte RRMS-Patienten vor. So zeigen verschiedene Studien, dass RRMS-Patienten, die während der ersten Jahre einer Interferon-Behandlung MRT-Aktivität aufweisen, ein höheres Risiko für eine zukünftige Behinderungsprogression haben [Bermel et al. 2013, Prosperini et al. 2009, Rio et al. 2008, Rudick et al. 2004]. Inwieweit sich diese Ergebnisse auf die Therapiebewertung auswirken, wird im nächsten Abschnitt näher diskutiert.

3.3. Bewertung des Therapieeffekts

Die Messung der Krankheitsaktivität im MRT ist inzwischen ein wichtiger Parameter für die Bewertung von Therapien, da die MRT-Aktivität einen Surrogatmarker für antiinflammatorische Behandlungseffekte darstellt. Wenn auch die Baseline-Aufnahme keine Vorhersagen für ein Therapieansprechen erlaubt, so können Verlaufsstudien nach Therapiebeginn dabei helfen, den Therapieeffekt zu bewerten. Eine MRT-Aufnahme zur Bewertung der Behandlung sollte immer mit einer Referenzaufnahme abgeglichen werden. Verschiedene Expertengruppen empfehlen hierbei, die Referenzaufnahme sechs Monate nach Therapiebeginn durchzuführen, ein Zeitraum, in dem das verabreichte Medikament bereits seine Wirkung zeigen sollte. So kann mit größerer Sicherheit bestimmt werden, dass sich neu auftretende T2-Läsionen in darauffolgenden Aufnahmen trotz Therapie entwickelt haben und falsch-positive Befunde können minimiert werden [Arnold et al. 2015, Freedman et al. 2013, Traboulsee et al. 2016, Wattjes et al. 2015]. Anschließend wird bei Patienten mit RRMS empfohlen, einmal pro Jahr eine MRT-Aufnahme anzufertigen und den Therapieeffekt zu bewerten. Bei klinisch auffälligen Patienten sollten eventuell häufiger Untersuchungen erfolgen [Arnold et al. 2015, Traboulsee et al. 2016].

Die Voraussetzung für eine Bewertung des Therapieeffekts über einen längeren Zeitraum ist eine systematische Vorgehensweise. Ein standardisiertes MRT-Protokoll ist hierbei von großer Bedeutung, um eine unnötige Variabilität zwischen den Untersuchungen zu vermeiden. Es sollte möglichst immer ein Gerät mit identischer Feldstärke verwendet werden unter Verwendung identischer Sequenzparameter, gleicher Kontrastmitteldosis und Anflutungszeit sowie identischer Positionierung, damit ein Abgleich mit der Referenzaufnahme möglich ist. Ein Konsensusprotokoll wurde unlängst

von einem Expertengremium publiziert [Traboulee et al. 2016]. Alle Aufnahmen sollten mit einem MRT-Scanner mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla erfolgen [Wattjes et al. 2015]. Eine höhere Feldstärke von 3 Tesla verbessert die Diagnose einer MS in der MRT nicht [Hagens et al. 2018]. Im Allgemeinen sind Gd-aufnehmende Läsionen einfacher zu identifizieren als neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen. Während T2-Läsionen die Krankheitsaktivität zwischen zwei MRT-Aufnahmen widerspiegeln, deuten Gd-aufnehmende Läsionen auf eine aktive Inflammation hin. Wenn möglich sollte daher zumindest die Referenzaufnahme wie auch die erste darauffolgende Aufnahme mittels Kontrastmittelgabe erfolgen [Arnold et al. 2015]. Beim Einsatz von Kontrastmitteln sollte jedoch im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Abwägung beachtet werden, dass neuere Studien zeigen, dass die wiederholte Verwendung von Gd-haltigen Kontrastmitteln zu einer Gd-Ab-lagerung in Geweben, wie z. B. in bestimmten Hirnarealen (v.a. *Nucleus dentatus*), führt. Die klinische Relevanz dieser potenziellen Anreicherung ist bisher allerdings nicht bekannt [Kanda et al. 2014]. Die Darstellung von Gd-aufnehmenden Läsionen alleine reicht zur Bewertung der Krankheitsaktivität und des Therapieeffektes nicht aus, da neue inflammatorische Läsionen nur für etwa drei bis sechs Wochen Kontrastmittel aufnehmen, während das empfohlene Intervall zwischen Referenzaufnahme und Folgeaufnahme bei etwa sechs Monaten liegt. Daher ist eine zusätzliche Bewertung des Therapieeffektes durch die Bestimmung von T2-Läsionen notwendig. Die Detektion von T2-Läsionen kann durch verschiedene Faktoren erschwert werden, wie z. B. eine hohe Läsionslast, inadäquate Repositionierung bei Verlaufuntersuchungen und eine hohe Intraobservervariabilität. Die Evaluation von neuen T2-Läsionen erfordert daher hochqualitative und vergleichbare MRT-Aufnahmen und eine Beurteilung durch qualifizierte Radiologen [Wattjes et al. 2015].

Patienten, die trotz Therapie klinische Krankheitsaktivität und/oder MRT-Aktivität aufweisen, werden als Non-Responder bezeichnet, für die eine Umstellung auf eine effektivere Therapieoption laut KKNMS-Leitlinie empfohlen wird (bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt). Da eine Therapie vermutlich insbesondere in den ersten Jahren der Erkrankung den höchsten Nutzen aufweist, ist eine frühzeitige Identifikation von Non-Respondern, idealerweise im ersten Jahr der Behandlung, wichtig. Es gibt keine Richtwerte, ab wann eine Therapienumstellung erfolgen sollte, d. h. es ist immer eine Arzt- und patientenindividuelle Abwägung/Entscheidung notwendig. Von Freedman und Kollegen wurde ein Modell entwickelt, mit dessen Hilfe die Entscheidung für einen Therapiewechsel vereinfacht werden kann. Während der

Behandlung sollte alle sechs bis zwölf Monate eine Risikoklassifizierung (kein, geringes, mittleres oder hohes Risiko) für die drei Domänen Schübe, Behinderungsprogression und MRT-Aktivität vorgenommen werden. Ein Therapiewechsel (nach Überprüfung der Therapieadhärenz) sollte bei folgenden Szenarien in Betracht gezogen werden:

- Hohes Risiko in einer der drei Domänen
- Mittleres Risiko in zwei der drei Domänen
- Geringes Risiko in allen drei Domänen

Anhand dieses Modells kann auch bei hoher MRT-Aktivität (≥ 3 neue Läsionen pro Jahr) ohne einhergehende klinische Verschlechterung ein Therapiewechsel eingeleitet werden [Freedman et al. 2013]. Inwiefern sich dieser Vorschlag durchsetzt, wird sich mit der Zeit zeigen.

3.4. Überwachung von potenziellen Nebenwirkungen

Die MRT-Untersuchung ist unerlässlich, um frühzeitig opportunistische Infektionen des zentralen Nervensystems zu erkennen, insbesondere da immer häufiger neue Generationen von immunmodulatorischen und immunsuppressiven Wirkstoffen zur Behandlung der MS eingesetzt werden. So ist die Therapie mit Natalizumab mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), einer schweren Entzündung des zentralen Nervensystems, verbunden, welches mit der Therapiedauer deutlich ansteigt. Weitere Risikofaktoren für eine PML sind das Vorhandensein von Antikörpern gegen das JC-Virus sowie eine vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva [Bloomgren et al. 2012]. Eine frühe Detektion einer PML ist insbesondere bei asymptomatischen Patienten bzw. in der präsymptomatischen Phase von großer Bedeutung, da dadurch das Überleben und der funktionelle Zustand des Patienten verbessert werden können [Dong-Si et al. 2014]. Daher wird empfohlen, bei Patienten mit einem erhöhten PML-Risiko (Anti-JCV-Antikörper positiv, Natalizumab-Behandlungsdauer > 2 Jahre und vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva oder hoher Anti-JCV-Antikörper-Index, Natalizumab-Behandlungsdauer > 2 Jahre und keine vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva) regelmäßige MRT-Untersuchungen (z. B. alle drei bis sechs Monate) durchzuführen. Das MRT-Protokoll sollte hierbei FLAIR-Sequenzen, T2-gewichtete Aufnahmen sowie diffusionsgewichtete Aufnahmen einschließen. Bei Verdacht auf PML sollte das MRT-Protokoll um eine kontrastverstärkte T1-gewichtete Bildgebung erweitert werden [AkdÄ 2016, Wattjes et al. 2015]. Wiederholte Kontrolluntersuchungen mittels MRT für eine frühe PML-Detektion werden auch für andere krankheitsmodifizierende Therapeutika wie Alemtuzumab und Dimethylfumarat empfohlen [Wattjes et al. 2015].

4. Therapie - milde/moderate RRMS

Die aktuelle Leitlinie der DGN unterscheidet zwischen der Therapie der milden/moderaten und der Therapie der aktiven bzw. hochaktiven Verlaufsform der RRMS. Im Folgenden wird die Wirkung der derzeit verfügbaren Therapieoptionen auf die MRT-Aktivität dargestellt.

4.1. Glatirameracetat

Glatirameracetat ist für die Behandlung des KIS sowie der RRMS zugelassen und wird entweder einmal täglich als 20 mg-Dosis [DGN/KKNMS 2014] oder dreimal wöchentlich als 40 mg-Dosis in einer neueren Formulierung subkutan (s.c.) injiziert [Khan et al. 2013].

Die Ergebnisse einer neunmonatigen doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Multicenter-Studie zeigen, dass die Gabe von Glatirameracetat die Anzahl von Gd-aufnehmenden Läsionen gegenüber Plazebo signifikant um 29% senken konnte ($p=0,003$). Auch die Anzahl neu auftretender Gd-aufnehmender Läsionen ($p<0,003$ vs. Plazebo) sowie deren Volumen ($p=0,01$ vs. Plazebo) ebenso wie neu auftretender T2-Läsionen ($p<0,003$ vs. Plazebo) und deren Volumen ($p=0,006$ vs. Plazebo) konnte unter Glatirameracetat signifikant reduziert werden [Comi et al. 2001]. In einer weiteren Analyse der Daten wurde zusätzlich gezeigt, dass unter einer Therapie mit Glatirameracetat neu aufgetretene Läsionen sich signifikant seltener zu Black Holes (hinweisend auf strukturelle Schädigung) umformten (5,0% vs. 8,5% unter Plazebo; $p=0,002$) [Filippi et al. 2001]. Allerdings wurde die Studie aufgrund mangelnder Informationen und möglichen Fehlern in der Analyse kritisiert [Richert 2002].

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit einer dreimal wöchentlichen Gabe von 40 mg Glatirameracetat über einen Zeitraum von zwölf Monaten untersucht. MRT-Untersuchungen wurden zu Beginn der Studie sowie sechs und zwölf Monate nach Therapiebeginn durchgeführt. Es zeigte sich, dass unter 40 mg Glatirameracetat sowohl die Anzahl Gd-aufnehmender Läsionen (Reduktion um 44,8% vs. Plazebo; $p<0,0001$) als auch neuer bzw. neuer sich vergrößernder T2-Läsionen (Reduktion um 34,7% vs. Plazebo; $p<0,0001$) signifikant reduziert werden konnte [Khan et al. 2013]. Darüber hinaus reduzierte die Therapie mit Glatirameracetat den Anteil von neuen Läsionen, die sich zu Black Holes entwickelten ($p=0,006$) [Zivadinov et al. 2015].

Lokale Injektionsreaktionen sind die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit Glatirameracetat. Unmittelbare Reaktionen nach der Injektion wurden mit mindestens einem der folgenden Symptome beschrieben: Gefäßerweiterung, Brustschmerz, Dyspnoe, Herzklopfen oder Tachykardie. Diese

Reaktionen können innerhalb von Minuten nach einer Injektion auftreten [Soelberg Sorensen 2017]. Während unter der Behandlung mit 20 mg Glatirameracetat nur selten anaphylaktische Reaktionen beobachtet wurden, wurde bei 0,3% der Patienten unter 40 mg Glatirameracetat über anaphylaktische Reaktionen berichtet [Rote Liste 2018].

Inzwischen steht seit 2016 auch ein Generikum von Glatirameracetat zur Verfügung. In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass das Generikum gegenüber dem Markenmedikament eine vergleichbare Effektivität bezüglich der Verbesserung der MRT-Parameter aufweist. Allerdings war die Studienzeit mit neun Monaten relativ kurz [Cohen 2015].

4.2. Interferon-beta-1a / Interferon-beta-1b / Peginterferon-beta-1a

Interferon-beta-1a intramuskulär (i.m.), Interferon-beta-1a (s.c.) und Interferon-beta-1b (s.c.) sind ebenfalls zur Anwendung beim KIS sowie der RRMS zugelassen. Seit Juli 2014 steht ein pegyliertes Interferon (Peginterferon-beta-1a [s.c.]) zur Behandlung der RRMS zur Verfügung [Rote Liste 2018].

Die empfohlene Dosis für die Behandlung mit Interferon-beta-1a (i.m.) beträgt 30 µg einmal wöchentlich verabreicht [Rote Liste 2018]. In der Phase-III-Zulassungsstudie zu Interferon-beta-1a i.m. (30 µg) konnten im Vergleich zu Plazebo signifikante Verbesserungen der MRT-Aktivität beobachtet werden. Nach dem ersten Jahr der zweijährigen Studiendauer lag der Anteil von Patienten mit Gd-aufnehmenden Läsionen unter Plazebo bei 42,3%, während er unter Interferon-beta-1a 29,3% betrug ($p=0,05$). Diese Gruppendifferenz wurde auch im zweiten Studienjahr beibehalten. Zusätzlich zeigte sich unter Interferon-beta-1a eine signifikante Reduktion der Anzahl von Gd-aufnehmenden Läsionen (Jahr 1: $p=0,02$; Jahr 2: $p=0,05$) und des Läsionsvolumens (Jahr 1: $p=0,02$; Jahr 2: $p=0,03$). Das T2-Läsionsvolumen nahm im ersten Jahr der Interferonbehandlung um 13,1% ab, während unter Plazebo nur eine minimale Änderung beobachtet werden konnte (-3,3%; $p=0,02$). Im zweiten Behandlungsjahr war die Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen jedoch nicht mehr signifikant [Jacobs et al. 1996].

Die empfohlene Dosis für die Behandlung mit Interferon-beta-1a (s.c.) beträgt 44 µg dreimal wöchentlich verabreicht. Eine niedrigere Dosierung von 22 µg, ebenfalls dreimal pro Woche, wird zur Behandlung derjenigen Patienten empfohlen, die, nach Ansicht des behandelnden Arztes, die höhere Dosierung nicht vertragen können [Rote Liste 2018]. Letztere Dosierung ist in der klinischen Praxis jedoch häufig nicht relevant und wird eher bei Kindern angewandt. In der zweijährigen PRISMS-Studie (Zulassungsstudie Interferon-beta-1a s.c.) erhielten die Patienten dreimal wöchentlich entweder Plazebo

oder 22 µg bzw. 44 µg Interferon-beta-1a. In einer Subgruppe von Patienten wurden in den ersten neun Monaten nach Therapiebeginn monatliche MRT-Aufnahmen angefertigt. Die Anzahl aktiver Läsionen (T1- und T2-Läsionen kombiniert) konnte in beiden Studienarmen gegenüber Placebo signifikant um mehr als 80% reduziert werden (je $p < 0,001$) und auch die Betrachtung der einzelnen Läsionstypen ergab positive Ergebnisse für beide Dosen von Interferon-beta-1a. Sowohl die Anzahl neuer T2-Läsionen als auch Gd-aufnehmender Läsionen wurde signifikant gesenkt (je $p < 0,001$) [Li und Paty 1999].

Die empfohlene Dosis Interferon-beta-1b (s.c.) beträgt 250 µg (8 MIU), die jeden zweiten Tag appliziert werden [Rote Liste 2018]. Die Wirksamkeit von zwei Dosierungen Interferon-beta-1b (1,6 MIU und 8 MIU) wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie untersucht. Bei den meisten Patienten wurde über drei Jahre jährlich, bei einer kleinen Gruppe sogar alle sechs Wochen (über zwei Jahre) eine MRT durchgeführt. Nach drei Jahren fand sich in der Placebogruppe eine Zunahme der Flächen der MS-typischen Läsionen um 17%, während in der mit 8 Mio. IE Interferon-beta-1b behandelten Gruppe die Fläche um 6,2% zurückgegangen war. Die seriellen MRT-Untersuchungen (alle sechs Wochen) zeigten eine signifikante Reduktion aktiver (Placebo vs. 8 MIU: $p = 0,0089$; Placebo vs. 1,6 MIU: $p = 0,0412$) sowie neuer Läsionen (Placebo vs. 8 MIU: $p = 0,0085$; Placebo vs. 1,6 MIU: $p = 0,0317$) pro Jahr [Paty und Li 1993]. Im direkten Vergleich mit Glatirameracetat waren bezüglich der Entwicklung neuer Läsionen sowie des Läsionsvolumens keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten vorhanden [Cadauid et al. 2009, O'Connor et al. 2009], unter Interferon-beta-1b entwickelten sich jedoch weniger neue Läsionen zu Black Holes als unter Glatirameracetat [Filippi et al. 2011].

Die empfohlene Dosierung von Peginterferon-beta-1a (s.c.) beträgt 125 µg alle zwei Wochen [Rote Liste 2018]. In der zweijährigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten ADVANCE-Studie (Zulassungsstudie Peginterferon-beta-1a) erhielten die Patienten entweder Placebo oder s.c. appliziertes Peginterferon-beta-1a in einer Dosis von 125 µg alle zwei oder alle vier Wochen. Beide Patientengruppen, die Peginterferon-beta-1a erhielten, wiesen nach zwei Jahren signifikant weniger neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen auf als Patienten unter Placebo-Behandlung (alle zwei Wochen: $p < 0,0001$; alle vier Wochen: $p = 0,0008$). Patienten, die das Medikament alle zwei Wochen verabreicht bekamen, wiesen im Vergleich zu Patienten unter Placebo-Behandlung zudem kleinere und weniger neue Gd-aufnehmende Läsionen auf ($p < 0,0001$) [Calabresi et al. 2014].

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen bei allen Interferon-beta-Präparaten sind anfänglich grippeähnliche Beschwerden (Fieber, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen, Unwohlsein, Schwitzen, Kopfschmerzen oder Muskelschmerzen) und Reaktionen an der Injektionsstelle, die vorrangig bei den s.c. Darreichungsformen vorkommen. Depressionen sind nicht zwingend auf eine Interferon-beta-Therapie zurückzuführen, da sie generell häufig bei MS-Patienten auftreten. Sie sollten unter Therapie aber genau beobachtet und gegebenenfalls behandelt werden. Bei der Behandlung mit Interferon-beta-Präparaten wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA), einschließlich Fällen mit Todesfolge, berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon-beta auftreten. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Interferon-beta wird empfohlen [Rote Liste 2018, Soelberg Sorensen 2017].

4.3. Dimethylfumarat

Dimethylfumarat (BG-12) erhielt 2014 die Zulassung für die Behandlung von Patienten mit RRMS und wird zweimal täglich zu je 240 mg oral angewendet.

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten DEFINE-Studie, in der die Patienten entweder Placebo oder 240 mg Dimethylfumarat (zweimal bzw. dreimal täglich) bekamen, wurden in einer Patienten-Subgruppe über einen Zeitraum von zwei Jahren Daten zur MRT-Aktivität gesammelt. Es zeigte sich unter Dimethylfumarat eine Reduktion der Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen nach zwei Jahren um 85% (zweimal/Tag) bzw. 74% (dreimal/Tag) sowie eine Reduktion der Gd-aufnehmenden Läsionen um 90% bzw. 73% (jeweils $p < 0,0001$ vs. Placebo). Erste signifikante Veränderungen waren bereits sechs Monate nach Therapiebeginn nachweisbar. Zum Ende der Studienzeit waren 93% (zweimal/Tag) bzw. 86% (dreimal/Tag) der Patienten in den Studienarmen frei von Gd-aufnehmenden Läsionen, verglichen mit 62% im Kontrollarm [Arnold et al. 2014].

In der Studie CONFIRM wurde neben Placebo Glatirameracetat als aktiver Vergleichsarm untersucht, wobei die Behandlung mit Glatirameracetat nicht doppelblind war. Im Vergleich mit Placebo reduzierten alle drei Studienarme signifikant die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen um 71% (zweimal/Tag) bzw. 73% (dreimal/Tag) und 54% (Glatirameracetat) sowie die Anzahl Gd-aufnehmender Läsionen um 74% (zweimal/Tag) bzw. 65% (dreimal/Tag) und 61% (Glatirameracetat). Auch wenn die Studie nicht darauf ausgelegt war, die Überlegenheit von Dimethylfumarat nach-

zuweisen, konnte gezeigt werden, dass Dimethylfumarat die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen stärker reduzierte als Glatirameracetat (zweimal/Tag: $p=0,007$; dreimal/Tag: $p=0,0002$). Andere MRT-Parameter waren für die zugelassene Dosis Dimethylfumarat nicht signifikant besser als unter Glatirameracetat [Fox et al. 2012, Miller et al. 2015].

Die am häufigsten vorkommenden unerwünschten Ereignisse sind gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Magenschmerzen und Durchfälle sowie das Auftreten einer Flush-Symptomatik. Diese Nebenwirkungen treten vor allem im ersten Monat der Behandlung auf. Daneben wurden Leberwerterhöhungen, Proteinurie und Lymphopenien beobachtet. Bei Patienten mit schwerer und anhaltender Lymphopenie unter Dimethylfumarat traten Fälle von PML auf [Rote Liste 2018, Soelberg Sorensen 2017].

4.4. Teriflunomid

Teriflunomid wurde 2013 zur Behandlung Erwachsener mit RRMS zugelassen und wird oral in einer Dosis von 14 mg eingesetzt.

Die Wirksamkeit von Teriflunomid wurde in der randomisierten, Plazebo-kontrollierten TEMSO-Studie über 108 Wochen untersucht. Unter Teriflunomid (7 mg/Tag bzw. 14 mg/Tag) war die Zunahme des Läsionsvolumens um 39,4 % ($p=0,0317$) bzw. 67,4 % ($p=0,0003$) geringer als unter Plazebo. Die Studienergebnisse belegten weiterhin im Vergleich zu einer Plazebo-Behandlung eine Reduktion der Anzahl Gd-aufnehmender Läsionen (7 mg/Tag: 57,2 % vs. Plazebo; 14 mg/Tag: 80,4 % vs. Plazebo; je $p < 0,0001$) sowie des Volumens von T1-hypointensen Läsionen und T2-Läsionen [Wolinsky et al. 2013].

Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Einnahme von Teriflunomid sind gastrointestinale Symptome, Kopfschmerzen, eine Ausdünnung der Haare und ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase-Spiegel. Es kann zudem zu einer arteriellen Hypertonie kommen, weshalb der Blutdruck sowohl vor als auch während der Behandlung überwacht werden sollte. In den Studien zeigte sich kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen unter Teriflunomid im Vergleich zu Plazebo [Rote Liste 2018, Soelberg Sorensen 2017].

5. Verlaufsmodifizierende Behandlung - aktive und hochaktive RRMS

5.1. Fingolimod

Fingolimod ist in einer Dosis von 0,5 mg zur Behandlung der RRMS zugelassen. Die Zulassung in Europa besteht als primäres Therapeutikum für Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer RRMS-Verlaufsform oder für Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität unter Basis-Therapie [DGN/KKNMS 2014].

Die Wirksamkeit von Fingolimod konnte in verschiedenen Phase-III-Studien nachgewiesen werden. In der zwölfmonatigen doppelblinden, randomisierten FREEDOMS-Studie erhielten Patienten mit mindestens einem vorherigen Schub einmal täglich oral 0,5 mg Fingolimod, 1,25 mg Fingolimod (nicht zugelassene Dosis) oder Plazebo. MRT-Untersuchungen wurden zu Studienbeginn sowie sechs, zwölf und 24 Monate nach Therapiebeginn durchgeführt. Beide Dosierungen von Fingolimod wirkten sich positiv auf die Entzündungsaktivität im ZNS aus. Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurden, hatten bereits nach sechs Monaten signifikant weniger neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen sowie Gd-aufnehmende Läsionen und dieser Effekt hielt bis Studienende an (jeweils $p < 0,001$ vs. Plazebo für beide Fingolimod-Dosierungen und zu allen Zeitpunkten). Die Veränderungen der Läsionsvolumina (T2-Läsionen und Gd-aufnehmende Läsionen) waren unter Fingolimod ebenfalls signifikant besser als unter Plazebo (jeweils $p < 0,001$ vs. Plazebo für beide Fingolimod-Dosierungen und zu allen Zeitpunkten). So sank in den Fingolimod-Gruppen das durchschnittliche T2-Läsionsvolumen über den gesamten Studienzeitraum, während es im Plazebo-Arm anstieg. Insgesamt waren über die zweijährige Studiendauer signifikant mehr Patienten frei von Gd-aufnehmenden Läsionen und neuen bzw. sich vergrößernden T2-Läsionen (Abbildung 3) [Radue et al. 2012].

In der TRANSFORMS-Studie, in der Fingolimod (0,5 mg und 1,25 mg; nicht zugelassene Dosis) über zwölf Monate mit einer Interferon-beta-1a-Therapie (einmal wöchentlich 30 µg i.m.) verglichen wurde, zeigte sich für Patienten unter Fingolimod-Therapie weniger MRT-Aktivität als bei Patienten, die mit Interferon-beta-1a behandelt wurden. In beiden Fingolimod-Gruppen wurden im Vergleich zu Interferon-beta-1a über einen Zeitraum von zwölf Monaten signifikant weniger neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen (0,5 mg Fingolimod: $p=0,004$; 1,25 mg Fingolimod: $p < 0,001$) oder Gd-aufnehmende Läsionen entdeckt (jeweils $p < 0,001$) [Cohen et al. 2010]. Die guten Ergebnisse hielten über einen Zeitraum von bis zu 4,5 Jahren an. Selbst Patienten, die erst nach einem Jahr von Interferon-beta-1a-Therapie auf Fingolimod wechselten,

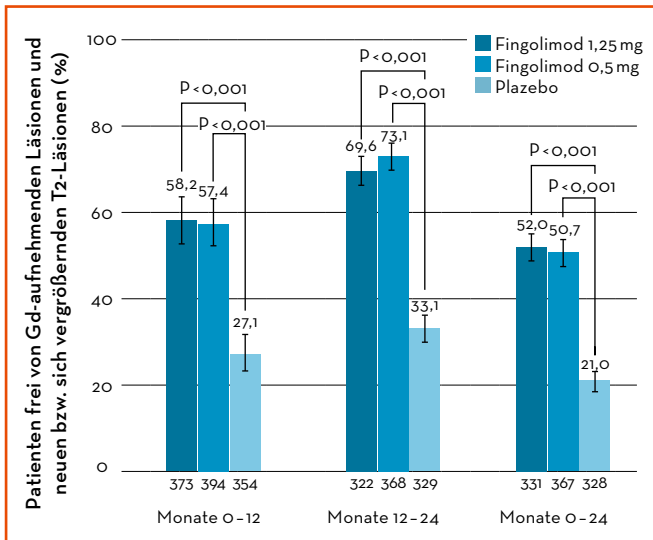


Abbildung 3: Anteil an Patienten, die unter Behandlung mit Fingolimod oder Placebo frei von Gd-aufnehmenden Läsionen und neuen bzw. sich vergrößernden T2-Läsionen waren; modifiziert nach [Radue et al. 2012].

profitierten von der Therapieumstellung: Innerhalb von einem Jahr reduzierte sich die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen um 63% und blieb anschließend über die gesamte Reststudiendauer auf einem niedrigen Niveau [Cohen et al. 2015].

Die häufigsten Nebenwirkungen unter der zugelassenen Dosis von Fingolimod (0,5 mg) sind Influenza, Sinusitis, Kopfschmerzen, Diarrhö, Rückenschmerzen, Anstieg der Leberenzyme und Husten. Da Fingolimod an den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor der kardialen Myozyten bindet und dadurch vorübergehend die Pulsfrequenz senkt, kann es in seltenen Fällen zur Verzögerung der atrioventrikulären (AV) Überleitung kommen. Alle Patienten müssen daher vor der Erstgabe und sechs Stunden nach der ersten Dosis mit einem EKG und Blutdruckmessungen überwacht werden [Rote Liste 2018, Soelberg Sorensen 2017]. Daten der START-Studie zeigen jedoch, dass bei 99% der Patienten nach der Erstgabe von Fingolimod keine Bradykardie und bei 98% der Patienten kein AV-Block zweiten Grades auftritt und keine einzige medizinische Intervention notwendig war, sodass dem Medikament insgesamt eine gute kardiale Sicherheit zugeschrieben werden kann [Limmoth et al. 2014]. Unter Therapie mit Fingolimod wurde das Auftreten von Basalzellkarzinomen beobachtet, auch sind im Rahmen der Postmarketing-Phase vereinzelt Fälle von PML aufgetreten. Die immunmodulierenden Effekte von Fingolimod können das Infektionsrisiko, einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhen [Rote Liste 2018]. Aufgrund des Wirkmechanismus erzeugt Fingolimod eine Lymphopenie im Blut. Im Gegensatz zu anderen immunmodulierenden Therapeutika kommt es unter Fingolimod jedoch nicht zu einer systemischen Lymphopenie. Bei einer Lymphopenie unter 200/ μ l (bestätigt in einer zweiten Messung nach zwei Wochen) muss Fingolimod jedoch abgesetzt werden [DGN/KKNMS 2014].

5.2. Natalizumab

Der humanisierte Antikörper Natalizumab ist für die Therapie der RRMS zugelassen und wird in einer Dosis von 300 mg intravenös (i.v.) alle vier Wochen verabreicht [DGN/KKNMS 2014].

Die klinische Wirksamkeit von Natalizumab wurde in der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie AFFIRM untersucht. Über einen Zeitraum von zwei Jahren konnte die Natalizumab-Behandlung im Vergleich zu Placebo die Anzahl Gd-aufnehmender Läsionen signifikant um 92% ($p < 0,001$) und die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen um 83% ($p < 0,001$) reduzieren. Das mediane T2-Läsionsvolumen stieg über die Studiendauer unter Placebo um 8,8% an, während durch eine Therapie mit Natalizumab das Volumen um 9,4% gesenkt werden konnte ($p < 0,001$) [Miller et al. 2007]. Insgesamt waren über die zweijährige Studiendauer signifikant mehr Patienten frei von radiologischer MRT-Aktivität (keine Gd-aufnehmenden Läsionen und keine neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen; Abbildung 4) [Havrdova et al. 2009].

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in Placebo-kontrollierten Studien unter einer Behandlung mit Natalizumab auftraten,

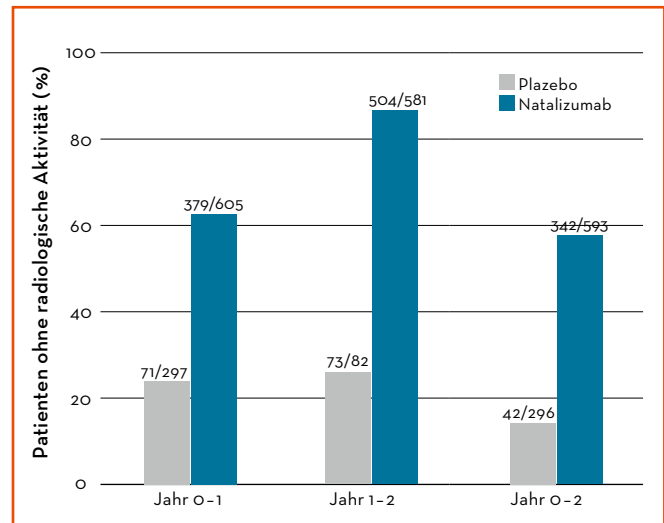


Abbildung 4: Anteil an Patienten, die unter Behandlung mit Natalizumab oder Placebo frei von Gd-aufnehmenden Läsionen und neuen bzw. sich vergrößernden T2-Läsionen waren; modifiziert nach [Havrdova et al. 2009].

waren Schwindel, Übelkeit, Urtikaria und Rigor. Die Therapie mit Natalizumab ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PML verbunden. Nähere Informationen gibt hierzu Abschnitt 3.4. Unter Therapie kann es zum Auftreten neutralisierender Anti-Natalizumab-Antikörper kommen, die mit einem Rückgang der Wirksamkeit der Therapie und einer erhöhten Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen einhergehen [Rote Liste 2018, Soelberg Sorensen 2017]. Nach der Markteinführung wurden zudem spontane schwere Nebenwirkungen in Form von Leberschädigungen berichtet.

Diese Leberschädigungen können jederzeit während der Behandlung auftreten, auch bereits nach der ersten Dosis [Rote Liste 2018].

5.3. Alemtuzumab

Der monoklonale Antikörper Alemtuzumab ist seit September 2013 für die Therapie der RRMS mit einer einmal jährlichen Dosis von 60 mg (12 mg i.v. an jeweils fünf aufeinanderfolgenden Tagen) im ersten Jahr und 36 mg (12 mg i.v. an jeweils drei aufeinanderfolgenden Tagen) im zweiten Behandlungsjahr zugelassen [Rote Liste 2018].

In der zweijährigen randomisierten Phase-III-Studie CARE-MS I zeigte sich, dass Alemtuzumab gegenüber einer Vergleichstherapie mit Interferon-beta-1a signifikant den Anteil an Patienten reduzieren konnte, die neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen entwickelten (48 % aller Patienten unter Alemtuzumab vs. 58 % der Patienten in der Interferon-beta-1a-Gruppe; $p=0,04$). Darüber hinaus fand sich ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit Gd-aufnehmenden Läsionen (7 % aller Patienten unter Alemtuzumab vs. 19 % der Patienten unter Interferon-beta-1a; $p < 0,0001$). Bei der Betrachtung der Veränderung des T2-Läsionsvolumens konnten hingegen keine signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet werden [Cohen et al. 2012].

Bei Patienten mit RRMS, die vor der Behandlung mit Alemtuzumab bereits mit Interferonen oder Glatirameracetat behandelt worden waren (Phase-III-Studie CARE-MS II), aber weiterhin Zeichen der Krankheitsaktivität aufwiesen, wurde ebenfalls ein positiver Effekt auf die MRT-Aktivität festgestellt. Signifikant weniger Patienten zeigten über die zweijährige Studiendauer Gd-aufnehmende Läsionen oder neue bzw. sich vergrößernde T2-Läsionen (jeweils $p < 0,0001$ vs. Interferon-beta-1a; Abbildung 5) [Coles et al. 2012].

Unter der Behandlung traten in den Studien bei nahezu allen Patienten leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren dabei infusionsassoziierte Reaktionen wie Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Übelkeit, Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Fieber und Müdigkeit, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen sowie Lymphopenie und Leukopenie. Eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierter Reaktionen wird während und für weitere zwei Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen. Schwerwiegendere Nebenwirkungen stellen sekundäre Autoimmunerkrankungen wie die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Nieren- oder Schilddrüsenerkrankungen dar [Rote Liste 2018, Soelberg Sorensen 2017].

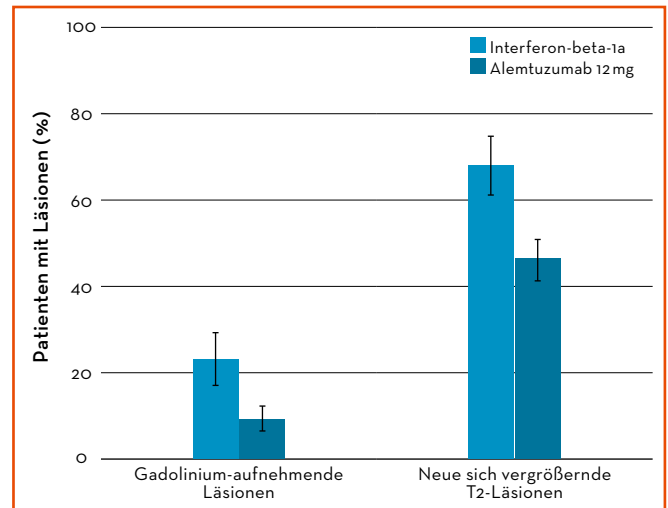


Abbildung 5: Anteil an Patienten unter Behandlung mit Interferon-beta-1a oder Alemtuzumab mit Gd-aufnehmenden Läsionen oder neuen bzw. sich vergrößernden T2-Läsionen; modifiziert nach [Coles et al. 2012].

5.3. Cladribin

Seit August 2017 ist der Wirkstoff Cladribin in Form von 10 mg-Tabletten zur Therapie der RMS zugelassen und wird in einer kumulativen Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht über zwei Jahre angewendet.

Die Wirksamkeit von Cladribin wurde in der Phase-III-Studie CLARITY untersucht. In die randomisierte, doppelblinde Multizenter-Studie wurden 1.326 RRMS-Patienten eingeschlossen, die entweder Cladribin (kumulative Dosis: 3,5 oder 5,25 mg/kg Körpergewicht) oder Placebo an jeweils mehreren Tagen zu Beginn des ersten sowie des zweiten Behandlungsjahres erhielten. Über einen Zeitraum von 96 Wochen konnte die Cladribin-Behandlung im Vergleich zu Placebo sowohl die Anzahl Gd-aufnehmender Läsionen (Relative Reduktion gegenüber Placebo: 3,5 mg/kg: 85,7 %; 5,25 mg/kg: 87,9 %; jeweils $p < 0,001$) als auch die Anzahl aktiver T2-Läsionen signifikant reduzieren (Relative Reduktion gegenüber Placebo: 3,5 mg/kg: 73,4 %; 5,25 mg/kg: 76,9 %, jeweils $p < 0,001$). Insgesamt waren zu Studienende signifikant mehr Patienten frei von Gd-aufnehmenden Läsionen und neuen bzw. sich vergrößernden T2-Läsionen als unter Placebo (3,5 mg/kg: 59,6 %; 5,25 mg/kg: 60,7 % vs. Placebo: 28,4 %; jeweils $p < 0,001$) [Comi et al. 2013]. In einer zweijährigen Follow-Up-Studie konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Cladribin (3,5 mg/kg) bei der Mehrzahl der Patienten einen anhaltenden Effekt aufweist, sogar bei Patienten, die nach den ersten zwei Jahren nicht erneut behandelt wurden [Comi et al. 2018].

Der Wirkmechanismus von Cladribin steht in direktem Zusammenhang mit einer Verminderung der Lymphozytenzahl.

Entsprechend wurde Lymphopenie in der Zulassungsstudie als häufigste Nebenwirkung von Cladribin beobachtet. Die Lymphozytenzahl muss daher vor Behandlungsbeginn im ersten und auch zweiten Jahr sowie zwei und sechs Monate nach Behandlungsbeginn in jedem Behandlungsjahr bestimmt werden. Patienten mit Lymphozytenzahlen unter 500 Zellen/ μ l sind hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Infektionen, insbesondere Herpes Zoster, aktiv zu überwachen. So litten in der CLARITY-Studie mehr Patienten in der Cladribin-Gruppe unter einem Herpes Zoster sowie vaginalen Infektionen als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Ausschlag und Alopezie [Cook et al. 2011, Rote Liste 2018].

5.5. Ocrelizumab

Seit Januar 2018 ist der Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab zur Behandlung der RMS zugelassen. Verabreicht wird Ocrelizumab alle sechs Monate als i. v. Infusion. Die Wirksamkeit von Ocrelizumab konnte in zwei Phase-III-Studien gezeigt werden. In die randomisierten, doppelblinden Multizenter-Studien OPERA I und OPERA II wurden 821 bzw. 835 RMS-Patienten eingeschlossen, die entweder Ocrelizumab (600 mg alle 24 Wochen) oder Interferon-beta-1a (44 μ g dreimal wöchentlich) über einen Zeitraum von 96 Wochen erhielten. Bei Studienende konnte eine um 94 % (OPERA I) bzw. 95 % (OPERA II) geringere Anzahl Gd-aufnehmender Läsionen als unter Interferon-beta-1a festgestellt werden (jeweils $p < 0,001$). Auch die Anzahl neuer bzw. sich vergrößernder T2-Läsionen konnte unter Ocrelizumab im Vergleich zu Interferon-beta-1a signifikant gesenkt werden (OPERA I: 77 % bzw. OPERA II: 83 %; jeweils $p < 0,001$) [Hauser et al. 2017].

Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter einer Behandlung mit Ocrelizumab auftreten, sind infusionsassoziierte Reaktionen wie Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Rachenreizung, oropharyngeale Schmerzen, Dyspnoe, Pharynx- oder Larynxödeme, Flush, Hypotonie, Pyrexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Tachykardie. Eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierter Reaktionen wird während und für mindestens eine Stunde nach Beendigung der Ocrelizumab-Infusion empfohlen. Zudem besteht unter Ocrelizumab ein erhöhtes Infektionsrisiko. Der Anteil an Infektionen der Atemwege sowie Herpesinfektionen war bei mit Ocrelizumab behandelten Patienten höher als bei Patienten, die mit Interferon-beta-1a behandelt wurden. In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit Ocrelizumab behandelt wurden, eine erhöhte Anzahl maligner Erkrankungen (einschließlich Mammakarzinom) verglichen mit den Kontrollgruppen beobachtet. Zudem kann ein Risiko einer PML nicht ausgeschlossen werden [Hauser et al. 2017, Rote Liste 2018].

5.6. Mitoxantron

Mitoxantron wird als Infusion mit 12 mg/ m^2 Körperoberfläche alle drei Monate i.v. verabreicht und ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver RRMS verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen [Rote Liste 2018]. Allerdings beträgt die maximal über die Lebenszeit zulässige kumulative Gesamtdosis 140 mg/ m^2 Körperoberfläche, wobei 100 mg/ m^2 Körperoberfläche nur im Einzelfall unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung überschritten werden sollten [DGN/KKNMS 2014].

In einer Studie von 1997 erhielten insgesamt 51 RRMS-Patienten ein Jahr lang Mitoxantron (einmal monatlich 8 mg/ m^2 Körperoberfläche) oder Placebo und für 42 Patienten lagen Ergebnisse zu MRT-Untersuchungen vor. Die Anzahl neuer T2-Läsionen war über den gesamten Studienverlauf von zwei Jahren unter Mitoxantron geringer als unter Placebo ($p=0,05$) [Millefiorini et al. 1997]. In der kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Zulassungsstudie wurden die Daten von Patienten mit progredienter RRMS oder einer SPMS ausgewertet, die über 24 Monate alle drei Monate randomisiert 5 mg/ m^2 oder 12 mg/ m^2 Mitoxantron oder Placebo erhielten. Unter der Dosis von 12 mg/ m^2 wiesen signifikant weniger Patienten Gd-aufnehmende Läsionen auf als unter Placebo (keine vs. 16 %; $p=0,02$). Über die zweijährige Studiendauer stieg die Anzahl von T2-Läsionen unter einer Therapie mit Mitoxantron signifikant geringer an als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (0,29 vs. 1,94; $p=0,03$) [Hartung et al. 2002].

Neben zytostatikatypischen Nebenwirkungen (Übelkeit/ Erbrechen, Diarrhö, vorübergehende sekundäre Amenorrhö, transiente Knochenmarkssuppression mit Infektneigung, Gefahr von Nekrosen bei Paravasaten) können auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie Kardiotoxizität sowie eine behandlungsassoziierte Leukämie auftreten. Daher ist die Anwendung von Mitoxantron in der RRMS heutzutage immer weniger verbreitet [DGN/KKNMS 2014, Rote Liste 2018, Soelberg Sorensen 2018].

Fazit

In Phase-II- und -III-Studien ist die MRT-Aktivität der Erkrankung mittlerweile als primärer Endpunkt etabliert, während sie in der klinischen Praxis oftmals nicht durchgehend eingesetzt wird. Eine Dokumentation der Krankheitsaktivität in Form des Nachweises von neuen und/oder kontrastmittelaufnehmenden Läsionen ist jedoch auch für den Praxisalltag relevant, insbesondere für die Bewertung des Therapieerfolgs. Es wird empfohlen, sechs Monate nach Beginn einer Therapie eine Referenzaufnahme des Gehirns anzufertigen und anschließend regelmäßig einmal pro Jahr MRT-Verlaufsuntersuchungen

durchzuführen, wobei sich dies an den individuellen Erkrankungsverläufen orientieren sollten. Während bei einer Aussage zum Erfolg der Therapie klinische Parameter (Schubrate, Behinderungsprogression) im Zusammenhang mit der MRT-Aktivität betrachtet werden sollten, kann eine Aussage zum Therapieversagen durchaus allein auf der MRT-Aktivität beruhen. Ist unter Therapie eine relevante MRT-Aktivität vorhanden, so sollte auf individueller Basis überlegt werden, die Therapie auf ein anderes Medikament umzustellen. Neben der Bewertung des Therapieeffekts soll die regelmäßige MRT-Untersuchung auch dazu dienen, unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten frühzeitig zu identifizieren.

8. Literatur

- AkdÄ. Rote-Hand-Brief zu Tysabri® (Natalizumab). 2016. www.akdae.de/Arznei-mittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20160311.pdf, abgerufen am 30.03.2016
- Arnold DL, Gold R, Kappos L, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study. *J Neurol* 2014; 261(9):1794–1802
- Arnold DL, Li D, Hohol M, et al. Evolving role of MRI in optimizing the treatment of multiple sclerosis: Canadian Consensus recommendations. *Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical* 2015;1:1–9
- Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002;15(3):239–245
- Bermel RA, You X, Foulds P, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Ann Neurol* 2013;73(1):95–103
- Bevan CJ und Cree BA. Disease activity free status: a new end point for a new era in multiple sclerosis clinical research? *JAMA Neurol* 2014;71(3):269–270
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366(20):1870–1880
- Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346(3):158–164
- Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009;72(23):1976–1983
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13(7):657–665
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402–415
- Cohen JA, Belova A, Selmaj K, et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015;72(12):1433–1441
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1819–1828
- Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015, 10.1136/jnnp-2015-310597
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1829–1839
- Comi G, Cook S, Rammohan K, et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756285617753365
- Comi G, Cook SD, Giovannoni G, et al. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol* 2013;260(4):1136–1146
- Comi G, Filippi M und Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001;49(3):290–297
- Cook S, Vermersch P, Comi G, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler* 2011;17(5):578–593
- Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, et al. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology* 2003; 60(4):640–646
- DGN/KKNMS, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS). DGN / KKNMS-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. 2014; Stand 23.04.2014
- Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1(10):755–764
- EMA. EMA’s final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/European_Commission_final_decision/WC500240575.pdf, abgerufen am 14.08.2018
- Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, et al. Interferon beta-1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. *Neurology* 2011;76(14):1222–1228
- Filippi M, Rocca MS, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016;15(3):292–303
- Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology* 2001; 57(4):731–733
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131(Pt 3):808–817
- Fox EJ und Rhoades RW. New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2012;25:S11–19

- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1087–1097
- Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013;40(3):307–323
- Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(4):329–333
- Hagens MHJ, Burggraaff J, Kilsdonk ID, et al. Three-Tesla MRI does not improve the diagnosis of multiple sclerosis: A multicenter study. *Neurology* 2018;91(3):e249–e257
- Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360(9350):2018–2025
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):221–234
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8(3):254–260
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39(3):285–294
- Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014;270(3):834–841
- Kappos L, Moeri D, Radue EW, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet* 1999;353(9157):964–969
- Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013;73(6):705–713
- Labiano-Fontcuberta A und Benito-León J. Radiologically isolated syndrome: An update on a rare entity. *Mult Scler* 2016;22(12):1514–1521
- Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. 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(7):841–846
- Li DK und Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46(2):197–206
- Limmroth V, Hoyer S, Schmidt S, et al. Good cardiac safety in patients with relapsing remitting multiple sclerosis upon first fingolimod dose (PO86). *ECTRIMS/ACTRIMS, Boston, 10.-13.09.2014*
- Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997;244(3):153–159
- Miller DH, Fox RJ, Phillips JT, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology* 2015;84(11):1145–1152
- Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007;68(17):1390–1401
- O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8(10):889–897
- Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One* 2014;9(3):e90509
- Paty DW und Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology* 1993;43(4):662–667
- Prosperini L, Gallo V, Petsas N, et al. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009;16(11):1202–1209
- Radue EW, O'Connor P, Polman CH, et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2012;69(10):1259–1269
- Richert ND. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology* 2002;58(9):1440–1441; author reply 1441–1442
- Rio J, Rovira A, Tintore M, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008;14(4):479–484
- Rote Liste. 2018. www.roteliste.de, abgerufen am 04.07.2018
- Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015;72(2):152–158
- Rudick RA, Lee JC, Simon J, et al. Defining interferon beta response status in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2004;56(4):548–555
- Sahraian MA und Eshaghi A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(7):609–615
- Sellner J, Schirmer L, Hemmer B, et al. Radiologisch-isoliertes Syndrom. *Der Nervenarzt* 2010;81(10):1208–1217
- Siva A, Saip S, Altintas A, et al. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Mult Scler* 2009;15(8):918–927
- Soelberg Sorensen P. Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurol Scand* 2017;136(3):168–186.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162–173
- Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al. Revised recommendations of the consortium of MS centers task force for a standardized MRI protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(3):394–401
- Wattjes MP, Rovira A, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis – establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015;11(10):597–606
- Wolinsky JS, Narayana PA, Nelson F, et al. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. *Mult Scler* 2013;19(10):1310–1319
- Zivadinov R, Dwyer M, Barkay H, et al. Effect of glatiramer acetate three-times weekly on the evolution of new, active multiple sclerosis lesions into T1-hypointense "black holes": a post hoc magnetic resonance imaging analysis. *J Neurol* 2015;262(3):648–653

Impressum

Autoren

Prof. Dr. med. Martin Bendszus
Neurologische Klinik
Abteilung für Neuroradiologie
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Redaktion

Dr. Maren Klug
KW medipoint, Bonn

Satz

Lisa Sander
KW medipoint, Bonn

Veranstalter

CME medipoint, Neusäß
www.cme-medipoint.de

Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg.
Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.

Lernkontrollfragen

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

1. Welche MRT-Technik wird im routinemäßigen Einsatz in der Praxis derzeit noch **nicht** angewandt?

- a. Diffusions-Tensor-Bildgebung (u. a. zur Darstellung einzelner Nervenbahnen)
- b. Native T₁-gewichtete MRT-Sequenzen (u. a. zum Nachweis von Black Holes)
- c. T₂-gewichtete MRT-Sequenzen (u. a. zum Nachweis von hyperintensiven Läsionen)
- d. FLAIR-Sequenzen (u. a. zum Nachweis von hyperintensiven Läsionen)
- e. Kontrastmittelverstärkte T₁-gewichtete Sequenzen (u. a. zum Nachweis von aktiven bzw. neu auftretenden Läsionen)

2. Welche Aussage zu Läsionen ist **falsch**?

- a. Gadolinium(Gd)-aufnehmende Herde werden in der T₁-gewichteten MRT als hyperintense Läsionen dargestellt.
- b. Neue Läsionen nehmen über einen Zeitraum von ca. drei bis sechs Wochen Gd auf.
- c. Typische T₂-gewichtete MS-Läsionen sind infratentoriell, spinal, subkortikal bzw. kortikal oder periventrikulär lokalisiert.
- d. T₂-Läsionen sind überwiegend in der grauen Substanz zu finden.
- e. Als Black Holes werden chronische hypointense T₁-Läsionen bezeichnet, die mindestens sechs Monate persistieren.

3. Welche Aussage zu den McDonald-Kriterien ist **falsch**?

- a. Eine Diagnose kann bereits bei Auftreten der ersten Symptome und unter Umständen bereits durch eine einzige MRT-Untersuchung gestellt werden.
- b. Die McDonald-Kriterien gelten primär für Patienten mit Symptomen eines klinisch isolierten Syndroms (KIS).
- c. Das MRT-Kriterium der örtlichen Dissemination ist erfüllt, wenn ≥ 7 T₂-Läsionen in mindestens zwei von vier Hirnregionen nachweisbar sind.
- d. Das MRT-Kriterium der zeitlichen Dissemination ist beim Auftreten einer neuen T₂- und/oder Gd-aufnehmenden Läsion in einer Follow-up-MRT erfüllt.
- e. Das MRT-Kriterium der zeitlichen Dissemination ist beim Nachweis des gleichzeitigen Vorliegens einer Läsion ohne und mit Kontrastmittelaufnahme erfüllt.

4. Welche Aussage zum radiologisch isolierten Syndrom (RIS) ist **falsch**?

- a. Als RIS wird eine Konstellation bezeichnet, bei der zerebrale Läsionen mit einer Dissemination im Ort gefunden werden, ohne dass neurologische Symptome bestehen.
- b. Bei etwa 60% der Patienten entwickelt sich das RIS zu einer klinisch gesicherten MS.
- c. Ein Risikofaktor für die Weiterentwicklung ist das Vorhandensein von Läsionen im Rückenmark.
- d. Bisher werden eine abwartende Haltung bis zum Auftreten von neurologischen Symptomen oder aber Verlaufskontrollen für den Umgang mit einem RIS empfohlen.
- e. Treten während der Verlaufskontrollen neue zerebrale Läsionen in typischer Lokalisation auf, kann unter Umständen eine Therapieeinleitung überlegt werden.

5. Bei etwa wie viel Prozent der Patienten entwickelt sich innerhalb von 20 Jahren aus einem KIS eine klinisch gesicherte MS, wenn in der initialen MRT-Aufnahme **keine** Läsionen vorhanden waren?

- a. 5%
- b. 10%
- c. 20%
- d. 40%
- e. 50%

6. Zu welchem Zeitpunkt wird die Erstellung einer Referenzaufnahme zur Bewertung des Therapieeffekts **empfohlen**?

- a. Ein Monat nach Therapiebeginn
- b. Zwei Monate nach Therapiebeginn
- c. Vier Monate nach Therapiebeginn
- d. Fünf Monate nach Therapiebeginn
- e. Sechs Monate nach Therapiebeginn

7. Welche Aussage zur Bewertung eines Therapieeffekts mittels MRT-Aufnahmen ist **falsch**?

- a. Ein standardisiertes MRT-Protokoll ist von großer Bedeutung, um eine unnötige Variabilität zwischen den Untersuchungen zu vermeiden.
- b. Alle Aufnahmen sollten mit einem MRT-Scanner mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla Feldstärke erfolgen.
- c. Wenn möglich sollte die Referenzaufnahme wie auch die erste darauffolgende Aufnahme mittels Kontrastmittelgabe erfolgen.
- d. Die ausschließliche Darstellung von Gd-aufnehmenden Läsionen reicht zur Bewertung der Krankheitsaktivität und des Therapieeffektes aus.
- e. Die Evaluation von neuen T2-Läsionen erfordert hochqualitative und vergleichbare MRT-Aufnahmen und eine Beurteilung durch qualifizierte Radiologen.

8. Welche Aussage zur Überwachung von Nebenwirkungen ist **richtig**?

- a. Die MRT-Untersuchung ist unerlässlich, um frühzeitig opportunistische Infektionen des zentralen Nervensystems zu erkennen.
- b. Eine Therapie mit Natalizumab ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML) verbunden, welches mit der Therapiedauer jedoch deutlich sinkt.
- c. Eine vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva wirkt sich nicht auf das PML-Risiko aus.
- d. Es wird empfohlen, bei Patienten mit einem erhöhten PML-Risiko monatliche MRT-Untersuchungen durchzuführen.
- e. Wiederholte Kontrolluntersuchungen mittels MRT für eine frühe PML-Detektion werden auch für Interferon-beta-Präparate und Glatirameracetat empfohlen.

9. Welche Aussage zu den Therapieoptionen bei der Behandlung der milden/moderaten Verlaufsform der schubförmig-remittierenden MS (RRMS) ist **falsch**?

- a. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit 40 mg Glatirameracetat den Anteil von neuen Läsionen, die sich zu Black Holes entwickelten, reduzierte.
- b. In einer direkten Vergleichsstudie waren zwischen Interferon-beta-1b und Glatirameracetat bezüglich der Entwicklung neuer Läsionen sowie Läsionsvolumen keine signifikanten Unterschiede erkennbar.
- c. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen bei allen Interferon-beta-Präparaten sind anfänglich grippe-ähnliche Beschwerden.
- d. Die am häufigsten unter Dimethylfumarat vorkommenden unerwünschten Ereignisse sind anaphylaktische Reaktionen.
- e. Teriflunomid wird oral in einer Dosis von 14 mg eingesetzt.

10. Welche Aussage zu Studien mit Therapieoptionen zur Behandlung der aktiven und hochaktiven RRMS ist **falsch**?

- a. In der FREEDOMS-Studie sank in den Fingolimod-Gruppen das durchschnittliche T2-Läsionsvolumen über den gesamten Studienzeitraum, während es im Plazebo-Arm anstieg.
- b. In der TRANSFORMS-Studie zeigte sich für Patienten unter Fingolimod-Therapie weniger MRT-Aktivität als bei Patienten, die mit Interferon-beta-1a i.m. behandelt wurden.
- c. In der randomisierten, zweijährigen Phase-III-Studie AFFIRM zeigten sich keine Unterschiede zwischen einer Therapie mit Natalizumab oder Plazebo.
- d. In der Studie CARE-MS I zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Alemtuzumab und Interferon-beta-1a bezüglich der Veränderungen des T2-Läsionsvolumens.
- e. In der CLARITY-Studie konnte unter einer Cladribin-Behandlung die Anzahl Gd-aufnehmender Läsionen gegenüber einer Plazebo-Behandlung signifikant reduziert werden.

Mutiple Sklerose
– Modul 4: MS: Krankheitsaktivität und MRT-Aktivität –

VNR: 2760909008266830019 | Gültigkeit: 03.12.2018 – 03.12.2019
 Vergabe eines Teilnahme-Zertifikates der Landesärztekammer Bayern:
 Ab 7 richtig beantworteten Fragen erhalten Sie 4 Fortbildungspunkte.

Fax-Nr. 0821 - 27 14 00 06

Bitte die Angaben zur Person leserlich ausfüllen:

Frau Herr

 Titel, Vorname, Name

 Straße, Hausnummer

 PLZ, Ort

Zusätzliche Daten (Angabe ist freiwillig):

niedergelassener Arzt
 angestellt – Klinik angestellt – sonstiger Arbeitgeber

 Fachgebiet

Außendienst-Stempel

EFN-Nummer eintragen oder
Aufkleber aufkleben

Arzt-Stempel

Lernerfolgskontrolle					
▪	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Evaluation (freiwillig): Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja, sehr; 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Fortbildung haben sich erfüllt.						
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
E	Der Aufwand für die Bearbeitung (zeitlich und organisatorisch) hat sich gelohnt.						
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						

Erklärung: Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe. Der Zustellung der Teilnahmebescheinigung durch den Sponsor stimme ich zu.

 Ort / Datum

 Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Auswertung der Antworten verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigungen.