

Multiple Sklerose: Der Behinderungsprogression auf der Spur

Neue Aspekte der Pathogenese und Therapie

Als anzustrebendes Behandlungsziel bei der Multiplen Sklerose (MS) kristallisiert sich immer deutlicher die Verhinderung bzw. zumindest spürbare Verzögerung der Behinderungsprogression heraus. In der Praxis kommt dabei den beeinflussbaren prognostischen Parametern eine wachsende Bedeutung zu. Diese werden nach heutigem Kenntnisstand auch auf längere Sicht noch nicht eindeutig und hinreichend identifiziert werden können. Welchen Anteil inflammatorische und welchen Anteil primäre neurodegenerative Prozesse haben, ist noch ebenso wenig geklärt wie deren wechselseitige Beeinflussung. Die bildgebenden Verfahren, um Läsionen frühzeitig zu entdecken, sind zwar verbessert, ihre Spezifität ist häufig jedoch nicht zufriedenstellend. Zudem fehlt meist der Zugang zu betroffenen Arealen im Gehirn. Selbst die Messgröße für das „Outcome“ einer frühen krankheitsmodifizierenden Therapie ist nur ansatzweise geeignet, um den fortschreitenden Krankheitsprozess in seinem tatsächlichen Ausmaß zu erfassen. Die EDSS stuft ab einem Wert von 3,5 motorische Aspekte der Behinderung ein, berücksichtigt jedoch nicht die sonstigen neurologischen Ausfälle, die für die Patienten im Alltag ebenfalls relevant sind. Diese Bilanz lässt sich aus der gemeinsamen Tagung der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften ECTRIMS und ACTRIMS (European bzw. American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) in Boston, Massachusetts (USA), ziehen. Hier wurde der Schluss nahegelegt, dass man sowohl in der Diagnostik als auch in der Verlaufsbeobachtung der MS einen Schritt zurückgehen muss, um in neue Dimensionen der MS-Therapie vorstoßen zu können. Diese Einschätzung war ebenso in den Diskussionen der Neurowoche 2014 mit dem 87. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in München vorherrschend.



Verlust neuronaler Funktionen: Fokale und diffuse Schädigungen bei MS

Neue Einblicke in die Pathogenese der MS bot Prof. Dr. Wolfgang Brück, Göttingen, auf dem ACTRIMS/ECTRIMS Joint Meeting Mitte September 2014. Er wies darauf hin, dass es durch das Autoimmungeschehen grundsätzlich nicht nur zu fokalen, sondern auch zu diffusen Schädigungen der Hirnsubstanz kommt. Bei den fokalen Schädigungen handelt es sich um scharf begrenzte Areale inflammatorisch bedingter Demyelinisierung mit neuroaxonaler Zerstörung. Die radiologisch sichtbaren Läsionen haben einen Durchmesser von wenigen Millimetern bis zu mehr als 1 cm und sind sowohl in der weißen als auch in der grauen Substanz lokalisiert. Die diffusen Schädigungen indes bestehen aus anormalem Gewebe mit

einem Abstand von mindestens 1 cm zu bekannten Läsionen und kommen ebenfalls sowohl in der weißen als auch in der grauen Substanz vor. Schädigung und Verlust von Axonen treten allerdings auch in der normal erscheinenden weißen Substanz (NAWM = normal appearing white matter) auf, und zwar unabhängig von fokalen Läsionen. Sowohl die fokalen als auch die diffusen Schädigungen führen zu einem Verlust neuronaler Funktionen.

Kaum zu detektieren: Auch die graue Substanz ist betroffen

Demyelinisierte Läsionen der weißen Substanz sind laut Brück zwar das pathologische Kennzeichen einer MS, fo-

kale Läsionen betreffen aber auch die graue Substanz. Und dort unterscheiden sie sich wesentlich von denen der weißen Substanz. Histopathologisch ist nicht nur die Demyelinisierung zu sehen, sondern auch die Aktivierung von Mikroglia, häufig verbunden mit meningealer Inflammation. Die Blut-Hirn-Schranke weist andererseits nur selten eine Leckage auf. Ein Übertritt von Immunzellen sowie Komplementaktivierung bleiben daher häufig aus. Deshalb, so der Neuropathologe, sind diese Läsionen mit der konventionellen Bildgebung kaum zu detektieren. Schließlich ist die Erfassung von T1-gewichteten Läsionen im MRT auf die Durchlässigkeit auch von Kontrastmittel durch die Blut-Hirn-Schranke angewiesen, was hier aber nicht gegeben ist. Eine Verbesserung in dieser Hinsicht stellen allerdings erweiterte bildgebende Techniken wie die DIR (double inversion recovery) dar.

Auch wenn kortikalen Läsionen bis zuletzt noch keine große Aufmerksamkeit geschenkt wurde, haben sie aber doch eine wichtige Bedeutung im fortschreitenden Krankheitsprozess mit drohender Behinderungsprogression. Denn nach seinen Ausführungen sind sie nicht nur großräumig, sondern treten auch frühzeitig zu Beginn der Erkrankung auf. Der Anteil demyelinisierter Areale liegt bei einer Krankheitsdauer unter zehn Jahren bereits bei knapp fünf Prozent und steigt dann auf über 20 Prozent. Besonders ausgeprägt fällt dabei der Verlust von Synapsen mit 47 Prozent aus, gefolgt von Gliazellen mit 36 Prozent und Neuronen mit zehn Prozent.

Die MS ist eine Erkrankung des gesamten Gehirns

Aus der Tatsache, dass auch in der NAWM (normal appearing white matter) diffuse Schädigungen festzustellen sind, folgerte *Brück*, dass es sich bei der MS um eine Erkrankung des gesamten Gehirns handelt. Während die weiße Substanz im Abstand von mindestens 1 cm von einer Läsion makroskopisch normal erscheint, sind auch mikroskopisch dort keine Auffälligkeiten bei der Myelinisierung zu finden. Histopathologisch fallen allerdings einige Besonderheiten auf, wie Gliose, kleine runde Zellinfiltrationen sowie die Präsenz von Makrophagen und Mikroglia. Ferner ist die axonale Dichte um zwölf bis 42 Prozent vermindert. Der Verlust an Axonen in der NAWM ist substanzial insbesondere im Rückenmark mit 22 Prozent und im Corpus callosum mit 33 Prozent. Im MRT ist dieser Schwund nicht sichtbar, wohl aber mit Hilfe anderer bildgebender Verfahren wie Magnetresonanzspektroskopie

(MRS) und Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI = diffusion tensor imaging).

Diese tiefgreifenden Veränderungen in allen Bereichen des Gehirns spiegeln sich in einer gesteigerten Rate des Verlustes an Hirnvolumen wider. Das betrifft sowohl die weiße als auch die graue Substanz und zieht sich durch alle Krankheitsstadien gleichermaßen durch, vom klinisch isolierten Syndrom (CIS) bis hin zur sekundär progressiven MS (SPMS) und gilt auch für die primär progrediente MS (PPMS). Während der Hirnvolumenverlust bei Gesunden jährlich zwischen 0,1 und 0,5 Prozent liegt, beträgt er bei Menschen mit MS 0,5 bis 1,35 Prozent. Der gesteigerte Hirnvolumenverlust kann laut *Brück* zwar als abstraktes Ergebnis der pathologischen Veränderungen im gesamten Gehirn interpretiert werden, die jeweilige Spezifität dieser Veränderungen geht aber in diesem Endpunkt verloren. Vor diesem Hintergrund gab er seiner Hoffnung Ausdruck, dass die neuen bildgebenden Verfahren helfen könnten, ein neues und differenzierteres Verständnis der fokalen und diffusen Schädigungen zu liefern.

Frühe Krankheitsdynamik ist ein wichtiger Prädiktor für die weitere Prognose

Auch die Aussagekraft der T2-gewichteten Bildgebung mittels MRT ist limitiert. Das liegt an ihrer mangelhaften Spezifität. T2-Läsionen im MRT zeigen lediglich an, dass eine Änderung vorliegt, nicht aber welche, ob Demyelinisierung oder Remyelinisierung oder lediglich ein Ödem. Für die Behinderungsprogression scheint aber entscheidend zu sein, welche Dynamik das inflammatorische Autoimmungeschehen entfaltet. Dieser Zusammenhang wurde aus einer Reihe von Präsentationen in Boston deutlich. So berichtete *Prof. Dr. Mar Tintoré*, Barcelona (Spanien), von einer großen Kohortenstudie mit 887 CIS-Patienten. Hier wurde die bereits aus mehreren anderen Arbeiten bekannte Beobachtung bestätigt, dass die anfängliche Krankheitsaktivität innerhalb der ersten zwölf Monate den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend mitbestimmt. Am Ende der von 1995 bis 2013 durchgeführten Studie stellte sich heraus, dass die initiale Anzahl der Läsionen, neue T2-Läsionen im ersten Jahr und ein früher Therapiebeginn bereits vor einem zweiten Schub nicht nur unabhängige Prädiktoren für weitere Schübe waren. Interessanterweise besaßen neue T2-Läsionen im ersten Jahr, das Vorliegen oligoklonaler Banden und eine unvollständige Rückbildung der Schubsymptomatik auch jeweils unabhängige prognostische Aussagekraft für die Behinderungsprogression. Daraus wurde deutlich, dass die T2-gewichtete Bildgebung insbesondere im Kontext mit einer dynamischen Krankheitsaktivität durchaus ihren Stellenwert hat.

Wirksame Immunmodulation kann bei 86 Prozent 15 Jahre lang die Gehfähigkeit erhalten

Den Nutzen einer frühzeitigen immunmodulatorischen Behandlung der schubförmig verlaufenden MS (RRMS) bestätigen auch Langzeitergebnisse der PRISMS-Studie. Daran erinnerte Prof. Dr. Ricarda Diem, Heidelberg, auf der DGN-Tagung in München. Die 15-Jahresdaten dieser Meilenstein-Studie bei RRMS zeigen, dass die Behinderungsprogression durch den frühen, hochdosierten und hochfrequenten Einsatz von Interferon (IFN) beta-1a s.c. (Rebif®) verzögert wird. Dies bedeutet nach ihren Ausführungen, dass 86 Prozent aller Patienten auch nach 15 Jahren Krankheitsdauer noch gehfähig bleiben, wenn sie konsequent bei ihrer Therapie – einer hohen kumulativen Dosis mit Rebif® 44 µg (ca. 122 µg/Woche) – geblieben sind (Abb. 1). Unter den immunmodulatorisch wirksamen Basistherapien der RRMS ist IFN beta-1a s.c. laut einer Cochrane-Analyse auch allen anderen Therapeutika bei RRMS signifikant überlegen, was die Behinderungsprogression angeht, so Diem.

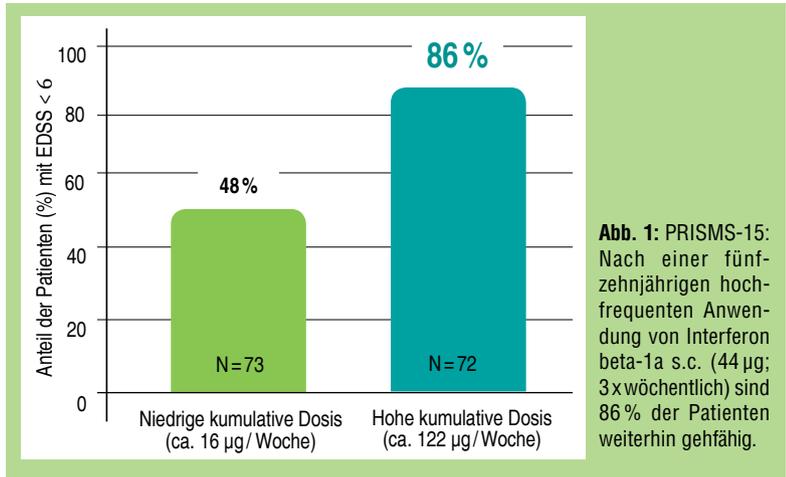


Abb. 1: PRISMS-15: Nach einer fünfzehnjährigen hochfrequenten Anwendung von Interferon beta-1a s.c. (44 µg; 3x wöchentlich) sind 86% der Patienten weiterhin gehfähig.

Pädiatrische MS: drohende Behinderung bereits in jungem Lebensalter

Dass die MS im Kindesalter ähnlich verläuft wie die MS bei Erwachsenen, verdeutlichte wiederum Brück auf der Münchner Tagung. Auch bei Kindern ist eine kortikale Entmarkung nachweisbar. Diese tritt aber bevorzugt intrakortikal auf und weniger subpial. Ferner ist der akute axonale Schaden in kindlichen MS-Läsionen nach den Ausführungen des Experten ausgeprägter als bei Erwachsenen. Dass beim Axonverlust schließlich jedoch kein Unterschied zwischen kindlichen und adulten MS-Läsionen festzustellen ist, führte er darauf zurück,

dass im jungen Lebensalter anscheinend noch effektivere Reparaturpotenzen vorhanden sind.

Den initial hochaktiven Verlauf der pädiatrischen MS bestätigte Dr. Antonios Bayas, Augsburg, aus klinischer Sicht. So sei die jährliche Schubrate während der ersten drei Jahre etwa zwei- bis dreimal so hoch wie bei adulter MS. Die Zeit bis zum Auftreten einer SPMS sowie einer irreversiblen Behinderung sei zwar durchschnittlich zehn Jahre später terminiert, die Patienten seien dann aber zehn Jahre jünger als ähnlich Betroffene mit adulter MS.

Frühe immunmodulatorische Intervention bei pädiatrischer MS geboten und möglich

Vor diesem Hintergrund sah es der Experte als dringend geboten an, bei kindlicher MS ebenso wie bei Erwachsenen therapeutisch einzuschreiten, obwohl noch einige Fragen offen seien. So gebe es nach wie vor keine größeren placebokontrollierten randomisierten Therapie-Studien bei Kindern. Und die Frage nach der richtigen Dosierung der Arzneimittel sei in Anbetracht des reduzierten Körpergewichts häufig noch unklar. Auch die langfristigen Effekte der immunmodulatorisch wirksamen Therapeutika auf Wachstum, Geschlechtsreife und Entwicklung des Immunsystems seien noch nicht hinreichend geklärt.

Insbesondere für die Interferon beta-Präparate gebe es neben Glatirameracetat jahrelange klinische Erfahrungen, betonte Bayas. So konnte eine retrospektive Analyse bei 307 Patienten mit pädiatrischer MS, die Interferon beta-1a s.c. erhielten, keine neuen Sicherheitsaspekte detektieren. Auch die Verträglichkeit des Präparates bei Kindern sei vergleichbar mit der Anwendung bei Erwachsenen. Die Daten zu Rebif® zur Behandlung der pädiatrischen MS bei Kindern im Alter ab zwei Jahren haben im Zuge eines pädiatrischen Updates durch die EMA Eingang in die SmPC gefunden.



ECTRIMS und Neurowoche 2014 – Nachbereitung

Anlässlich der Neurowoche 2014* sind folgende Beiträge verfügbar:

- *Dr. med. Antonios Bayas*, Augsburg
Herausforderung Therapie: Wen, wann, wie behandeln?
- *Prof. Dr. med. Wolfgang Brück*, Göttingen
Neuropathologie der MS: Sind Kinder kleine Erwachsene?
- *Prof. Dr. med. Ricarda Diem*, Heidelberg
Neurodegeneration als Ursache von Behinderungsprogression: Mechanismen und Therapieansätze
- *Dr. med. Karin Storm van's Gravesande*, München
Herausforderung Neuropsychologie: Wie erkenne ich kognitive Defizite?
- *Prof. Dr. med. Ralf Linker*, Erlangen
Klinischer Verlauf der Multiplen Sklerose – Fokus Behinderungsprogression
- *Prof. Dr. med. Volker Mall*, München
Einführung in die pädiatrische MS
- *Prof. Dr. med. Peter Rieckmann*, Bamberg
Therapiestrategien zur Vermeidung von Behinderungsprogression
- *Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen*, Dresden
Arzt-Patienten-Kommunikation als Baustein der Therapieoptimierung

* Merck Serono Industriesymposien 17. und 18. Sept. 2014

Auf coliquio.de – dem unabhängigen Online-Expertennetzwerk für Ärzte

Als Kongress-Service für Neurologen stehen auf der Ärzteplattform „www.coliquio.de“ ausgewählte Themenschwerpunkte und Präsentationen bereit. Sie haben hier die Möglichkeit, die von Experten gesammelten Beiträge in zusammengefasster Form anzuschauen und mit Ihren Fachkolleginnen und -kollegen zu diskutieren.

*** TIPP ***

So kommen Sie nach kurzer Anmeldung direkt zum MS-Infocenter „Kongress Spezial“ bei coliquio. Geben Sie dazu den Code ME20RE02 auf der Internetseite www.coliquio.de/vip_rebif ein oder scannen Sie den QR-Code mit Ihrem Smartphone.



In eigener Sache: MS-Schwester des Jahres 2014: Dreamteams gesucht

Bei der Therapie der Multiplen Sklerose (MS) sind MS-Schwestern wichtige Ansprechpartner für die Patienten und bieten den Neurologen wertvolle Unterstützung. Um ihr Engagement zu würdigen, sucht Merck Serono zum siebten Mal in Folge die „MS-Schwester des Jahres“. Bis 30. November 2014 können neben MS-Patienten auch Neurologen ihre Stimme abgeben und sich auf diesem Weg bei „ihrer“ MS-Schwester bedanken. Unter dem Motto „Dreamteams: Für eine Therapie, die mehr ist als ein Medikament“ werden in diesem Jahr zehn Schwestern gesucht, die ihren Patienten nicht nur mit fachlichem Rat, sondern auch emotional zur Seite stehen.

Der etablierte Wettbewerb wurde im Jahr 2008 durch das forschende biopharmazeutische Unternehmen Merck Serono in Kooperation mit der Pflege-Fachzeitschrift Heilberufe (Springer Verlag) ins Leben gerufen, um das außergewöhnliche Engagement der MS-Schwestern zu würdigen. Merck Serono fördert seit vielen Jahren die Aus- und Wei-

terbildung der MS-Schwestern mit dem Ziel, Patienten auch neben der Therapie tatkräftig zu unterstützen.

Neurologen erhalten die Ausschreibungsunterlagen über den Merck Serono Außendienst oder das Merck Serono Service Center unter der kostenfreien Rufnummer 0800 732 43 44. Die zehn MS-Schwestern mit den meisten Stimmen werden im Frühjahr 2015 stellvertretend für alle ihre Kolleginnen ausgezeichnet.

Impressum

Newsletter „Kongress Spezial – Fokus MS“, Ausgabe 2/2014
Berichterstattung: Martin Wiehl, Königstein
Redaktion und Produktion: Hippocampus Verlag, Bad Honnef
Herausgegeben von Merck Serono GmbH
Alsfelder Str. 17
64289 Darmstadt
Merck Serono ist eine Sparte von Merck
Kontakt: Dr. Stefan Kurze – Kommunikation Deutschland
stefan.kurze@merckgroup.com