

ESSENTIAL SLIDE KIT

# DIAGNOSE UND THERAPIE DER MULTIPLLEN SKLEROSE



Autoren:  
Dr. med. Andreas Baumann, Langenthal  
Dr. med. Guido Schwegler, Aarau  
PD Dr. med. Patrice Lalive d'Epina y, Genf

Zur Verfügung gestellt durch:\*  
Novartis Pharma Schweiz AG

\* Dieses Essential Slide Kit wurde von einem unabhängigen Team von Neurologen erstellt und dient ausschliesslich Informationszwecken.

Letzte Aktualisierung: Januar 2013

**evidentia**  
Das Evidenzportal für Diagnostik  
und Therapie

Die Multiple Sklerose ist die häufigste nicht traumatisch bedingte Ursache für eine Behinderung im frühen Erwachsenenalter. Für die Krankheit, deren Verlauf schwerwiegend sein kann, gibt es oft eine wirksame Behandlung.

An dieser Krankheit vollzieht sich der Paradigmawechsel in der Neurologie auf eindrucksvolle Weise: der Neurologe hat in den vergangenen 2 Jahrzehnten seine Rolle vom Diagnostiker mit der des Therapeuten vertauscht. Die Diagnostik bereitet im Zeitalter des MRI's keine grossen Schwierigkeiten mehr, die Behandlung hingegen ist immer wirksamer, aber auch immer anspruchsvoller.

Im folgenden Überblick über die MS wird demgemäss der Therapie besonders viel Raum zugemessen. Die Fortschritte in der Therapie haben eine erhebliche Dynamik bekommen, sodass es schier unmöglich ist, die Behandlungsgrundsätze aktuell zu halten. Um den Umfang des Vortrages nicht zu sprengen, kann nur teilweise auf die Therapeutika eingegangen werden, die noch in der wissenschaftlichen und klinischen Erprobung sind.

# Inhalt

---

1. Definition	Seite <u>06</u>
2. Epidemiologie	<u>08</u>
3. Klassifikation	<u>13</u>
4. Natürlicher Verlauf	<u>16</u>
5. Pathophysiologie	<u>22</u>
6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	<u>28</u>
7. Diagnose und Differentialdiagnose	<u>36</u>
8. Therapie	<u>46</u>
9. Prognose	<u>68</u>
10. Ausblick	<u>70</u>
11. Referenzen	<u>74</u>



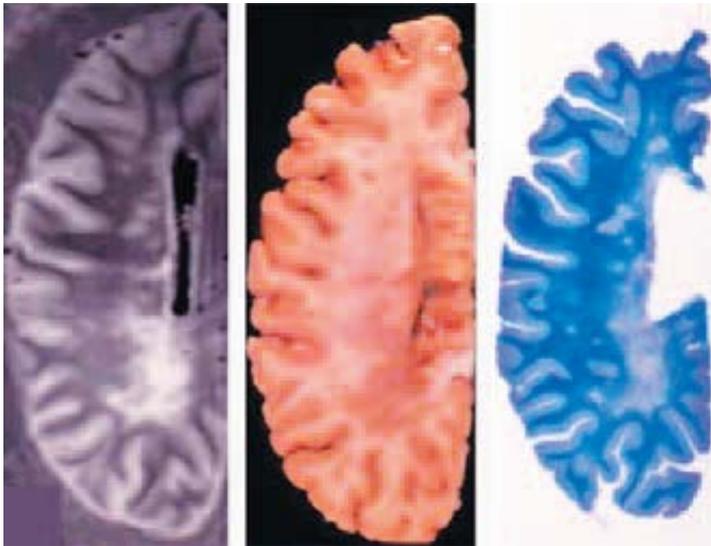
# Inhalt

---

<b>1. Definition</b>	<b>Seite 06</b>
2. Epidemiologie	08
3. Klassifikation	13
4. Natürlicher Verlauf	16
5. Pathophysiologie	22
6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	28
7. Diagnose und Differentialdiagnose	36
8. Therapie	46
9. Prognose	68
10. Ausblick	70
11. Referenzen	74

## Definition

### Verschiedene Aspekte desselben MS-betroffenen Hirns



MRI (FLAIR)

Makropathologie

Luxol blau-  
Färbung

Myelin=blau

[Frohmann et al., 2006]

Die Multiple Sklerose ist eine chronische entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, histologisch gekennzeichnet durch multifokale lymphozytäre Infiltration und Demyelinisierung sowie progredienten axonalen Untergang und astrozytäre Gliose.

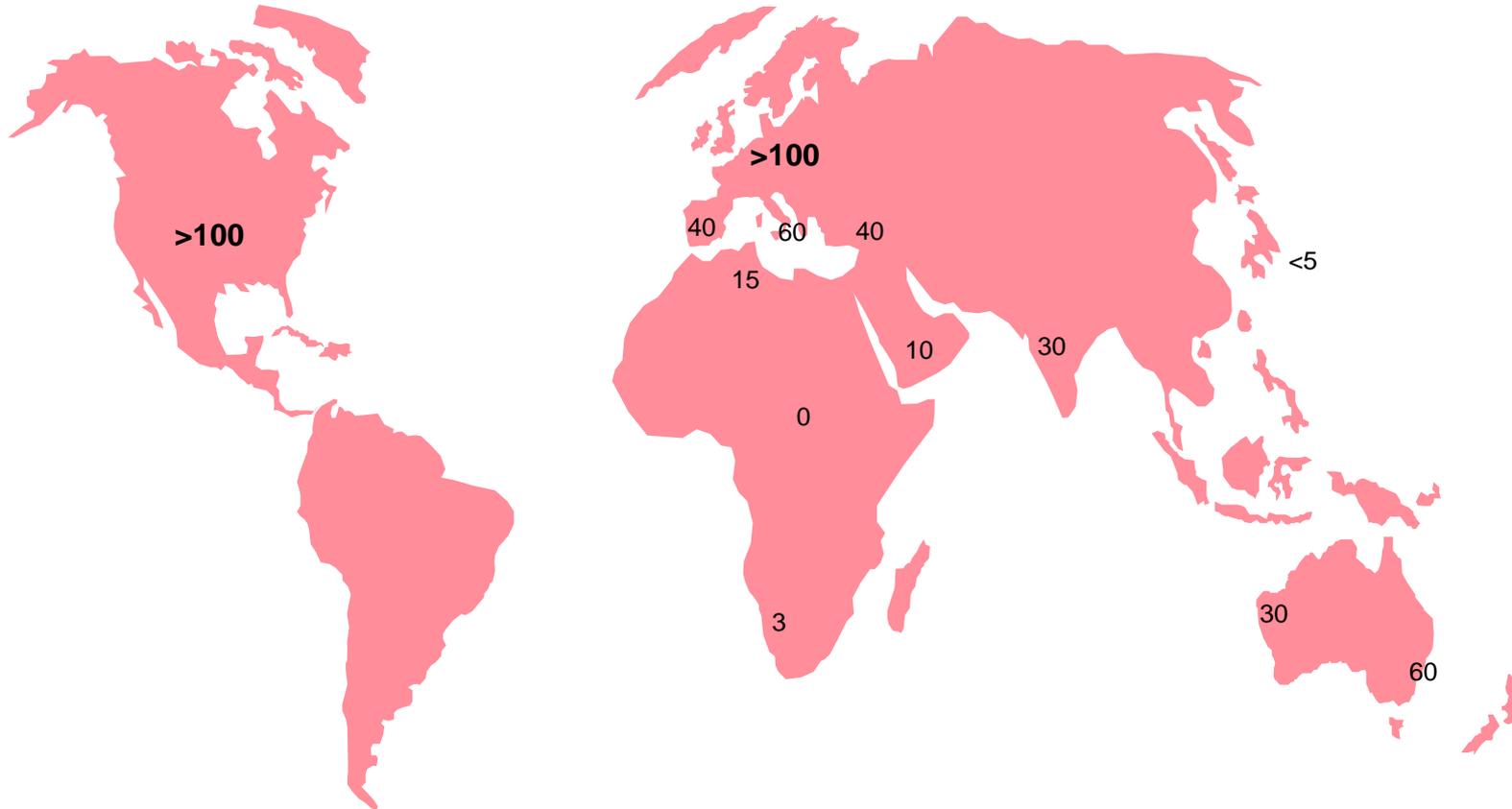
# Inhalt

---

1. Definition	Seite 06
<b>2. Epidemiologie</b>	<b>08</b>
3. Klassifikation	13
4. Natürlicher Verlauf	16
5. Pathophysiologie	22
6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	28
7. Diagnose und Differentialdiagnose	36
8. Therapie	46
9. Prognose	68
10. Ausblick	70
11. Referenzen	74

# Epidemiologie

## Prävalenz pro 100'000 Einwohner



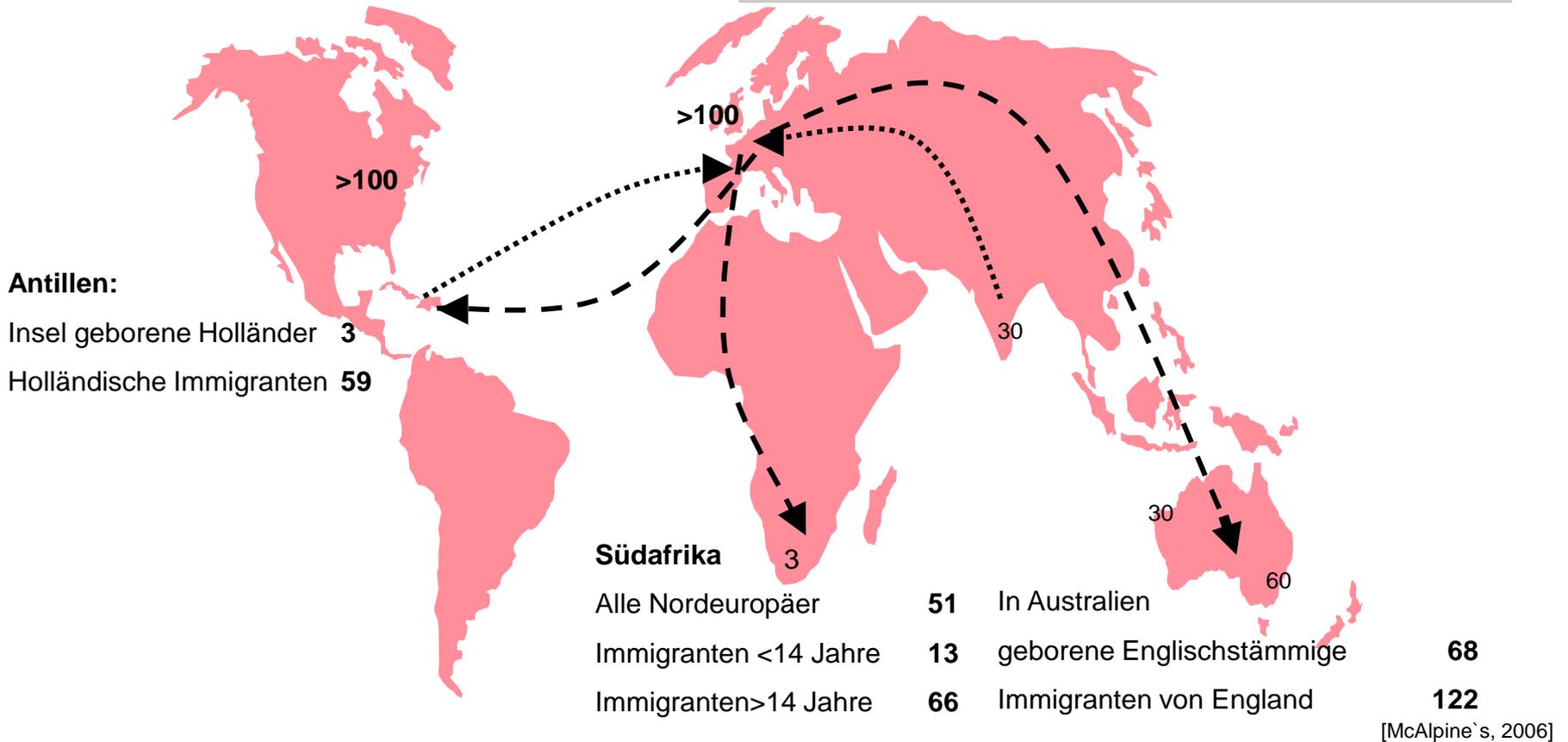
[McAlpine's, 2006]

# Epidemiologie

## Prävalenz pro 100'000 Einwohner

Migrationsstudien: Kritisches Alter 15 Jahre

Erhöhtes Risiko von Immigranten aus der Karibik, Afrika und Indien, wenn sie vor 15 Jahren nach England ausgewandert sind.



## Epidemiologie

Frauen : Männer	2:1
Prävalenz (CH)	110-150/100'000
Anzahl MS-Betroffene in der Schweiz	ca. 9'000-12'000
Anzahl Neuerkrankungen pro Jahr in der Schweiz	ca. 500

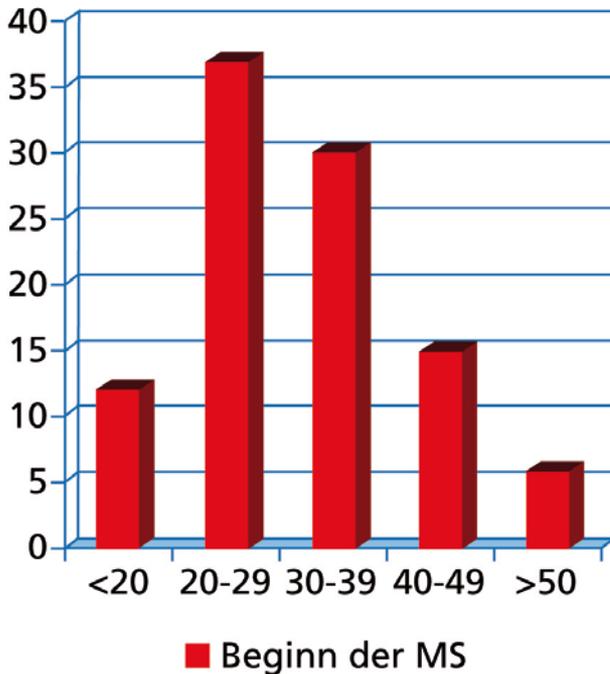
[Kesselring et al., 1993]

# Epidemiologie

## Beginn der MS

Schubförmige und primär progrediente Formen zusammen genommen

Alter



Risikogruppe:  
Junge Frauen

Durchschnittlicher Beginn:

RRMS/SPMS: 29 Jahre

PPMS: 41 Jahre

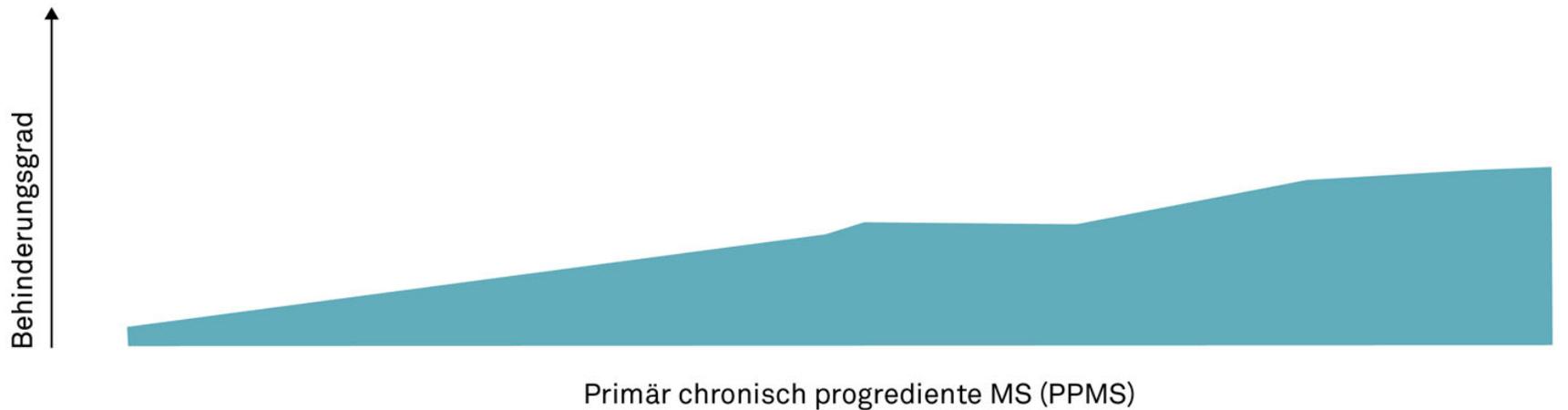
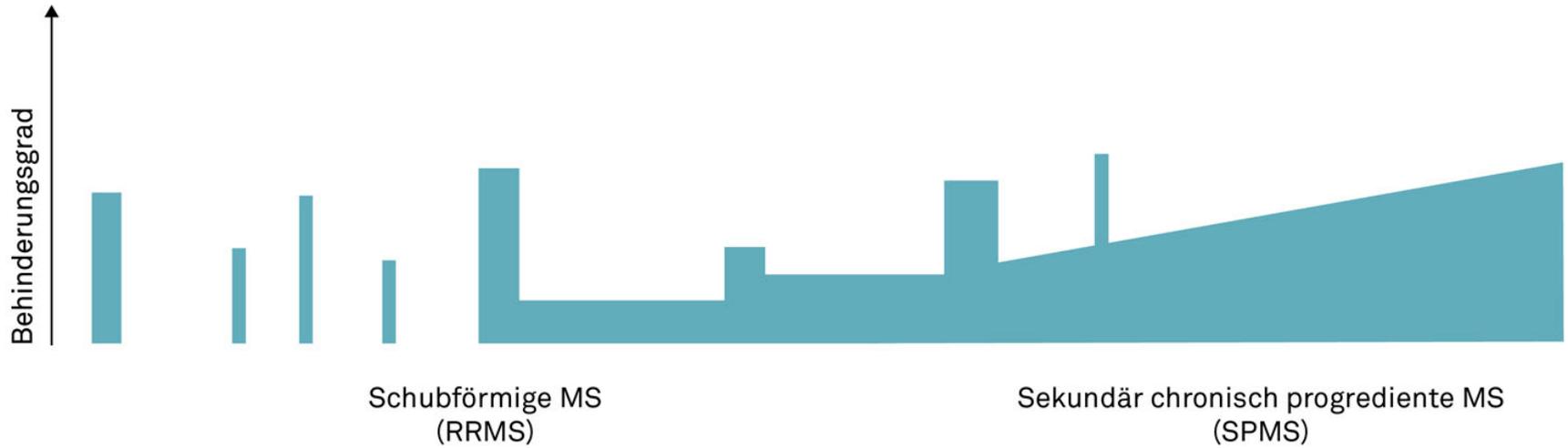
[Confavreux et al., 2000;2003;2006]

# Inhalt

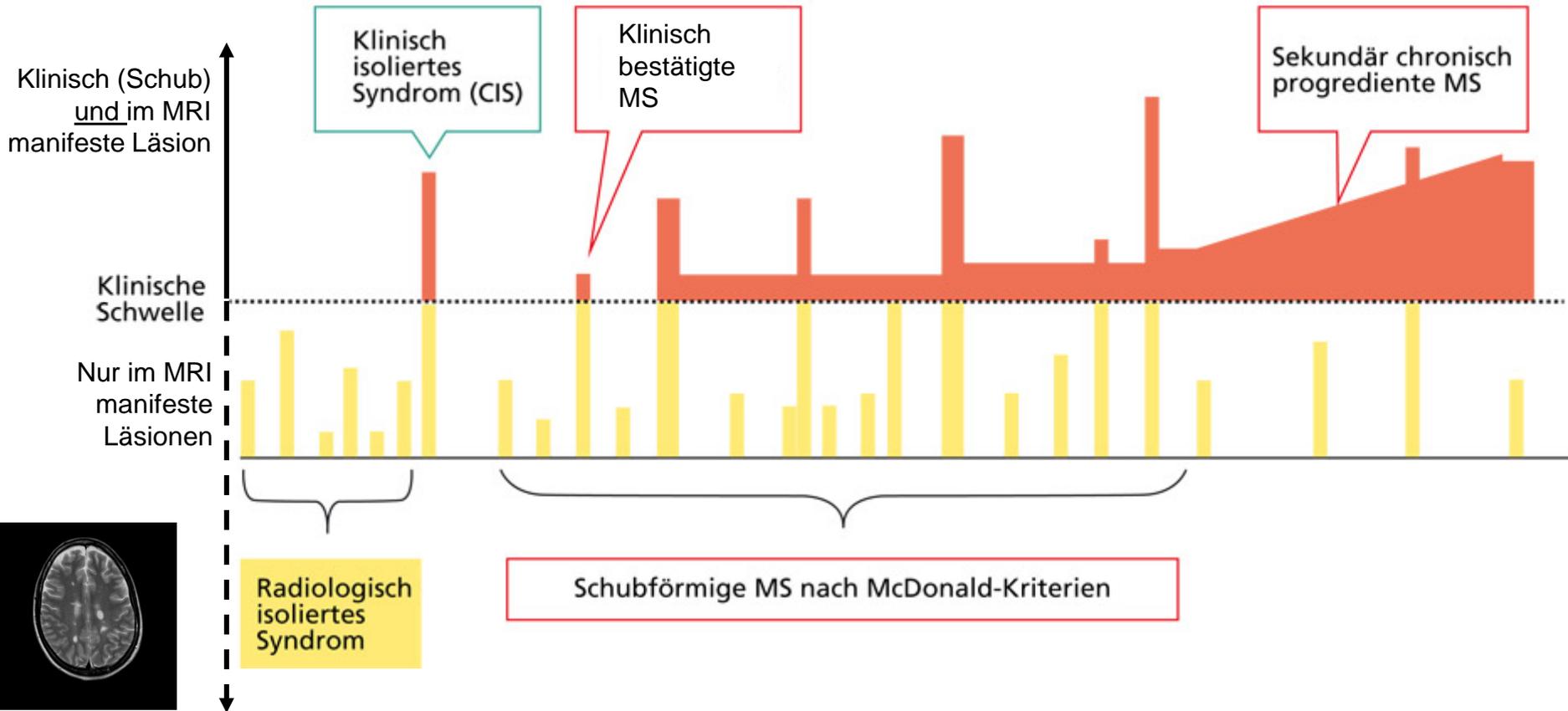
---

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	08
<b>3. Klassifikation</b>	<b>13</b>
4. Natürlicher Verlauf	16
5. Pathophysiologie	22
6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	28
7. Diagnose und Differentialdiagnose	36
8. Therapie	46
9. Prognose	68
10. Ausblick	70
11. Referenzen	74

# Klassifikation



# Klassifikation

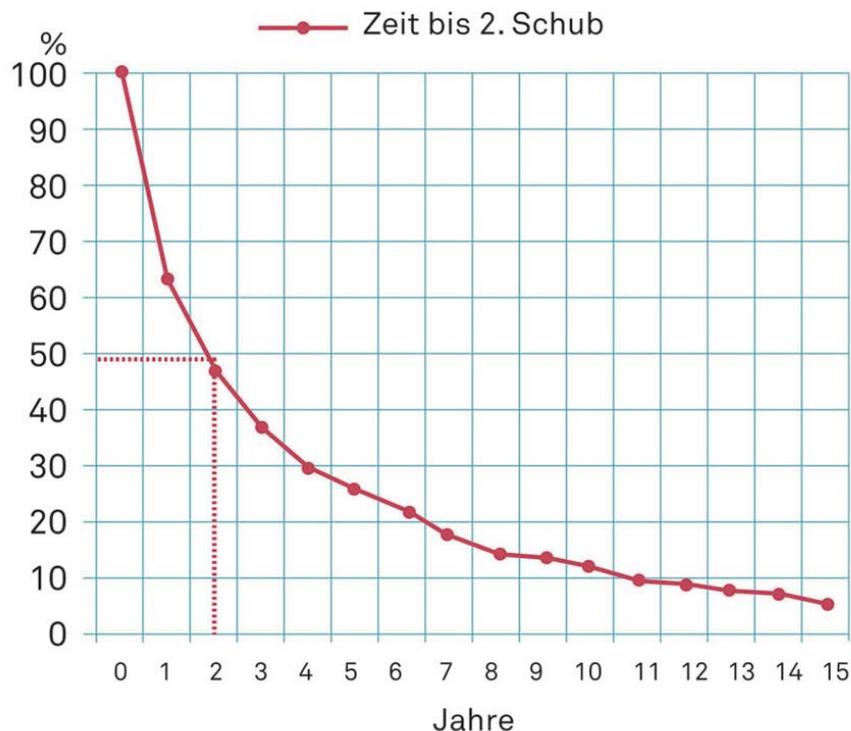


# Inhalt

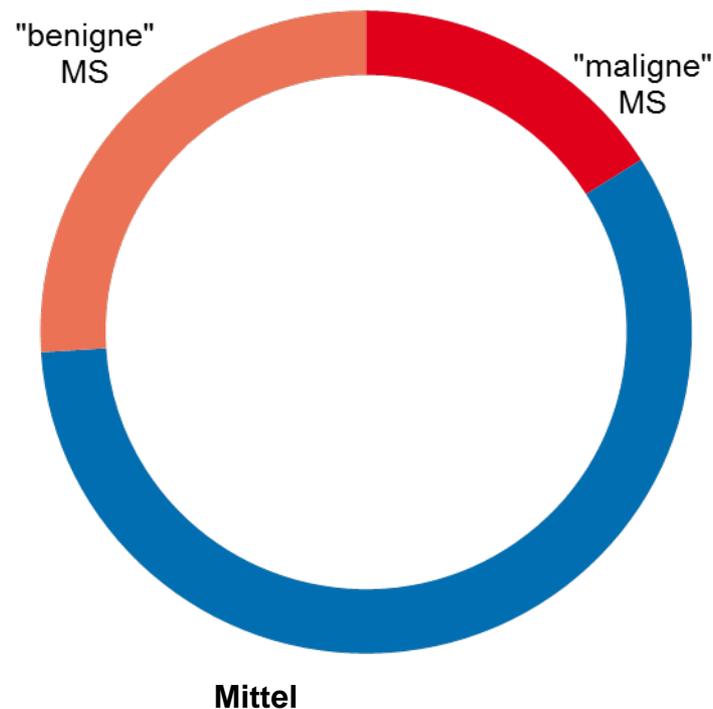
---

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Klassifikation	13
<b>4. Natürlicher Verlauf</b>	<b>16</b>
5. Pathophysiologie	22
6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	28
7. Diagnose und Differentialdiagnose	36
8. Therapie	46
9. Prognose	68
10. Ausblick	70
11. Referenzen	74

## Natürlicher Verlauf



Kaplan Meyer Überlebens-Kurve: Ca. 50% der Patienten haben nach dem ersten Schub innert der nächsten 2 Jahren mind. einen erneuten Schub erlitten [Confavreux et al., 2003].



25-30% der Betroffenen haben einen gutartigen, ca. 10-15% einen malignen Langzeitverlauf.

[Phadke, 1990]

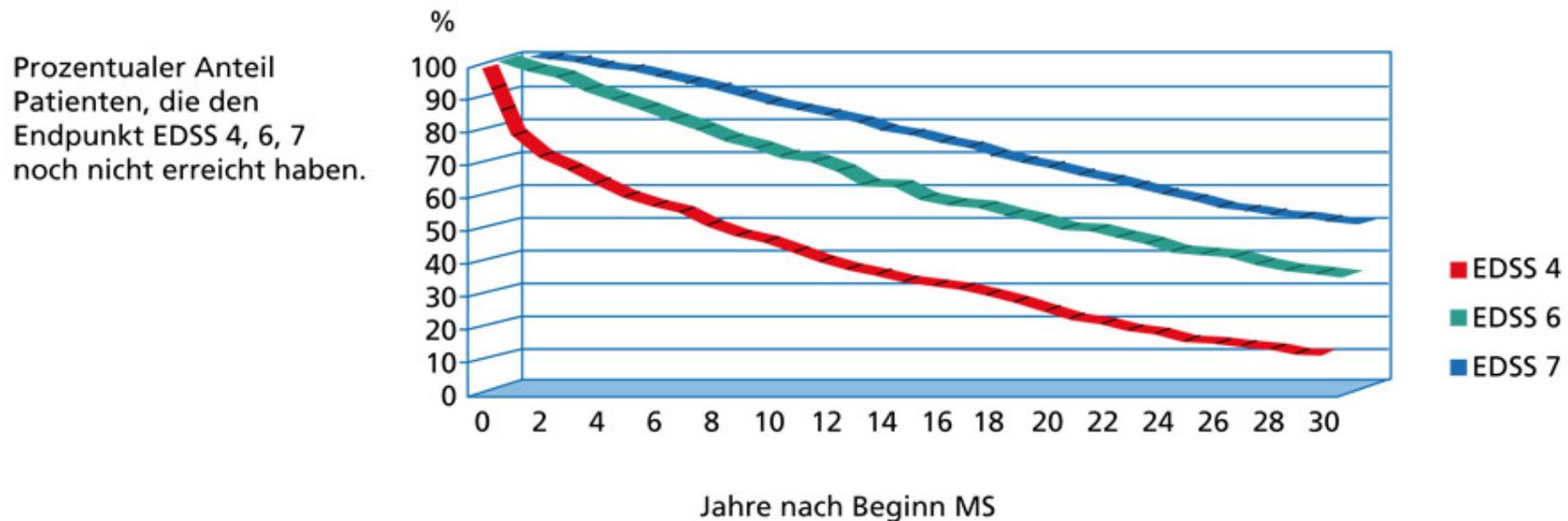
[Poser et al., 1982]

[McAlpine's, 2006]

## Natürlicher Verlauf

### Zunahme der Behinderung: Die MS schränkt die Mobilität ein.

Nach 30 Jahren ist die Hälfte aller MS Patienten mit MS (RRMS und PPMS) auf den Rollstuhl angewiesen, nur noch 13 % haben keine relevante Mobilitätseinschränkung (EDSS 4).



**EDSS 4:** Gehstrecke limitiert. Kann aber noch 500 Meter am Stück zurücklegen.

**EDSS 6:** Braucht Gehhilfe(n), um mehr als 100 Meter zu gehen.

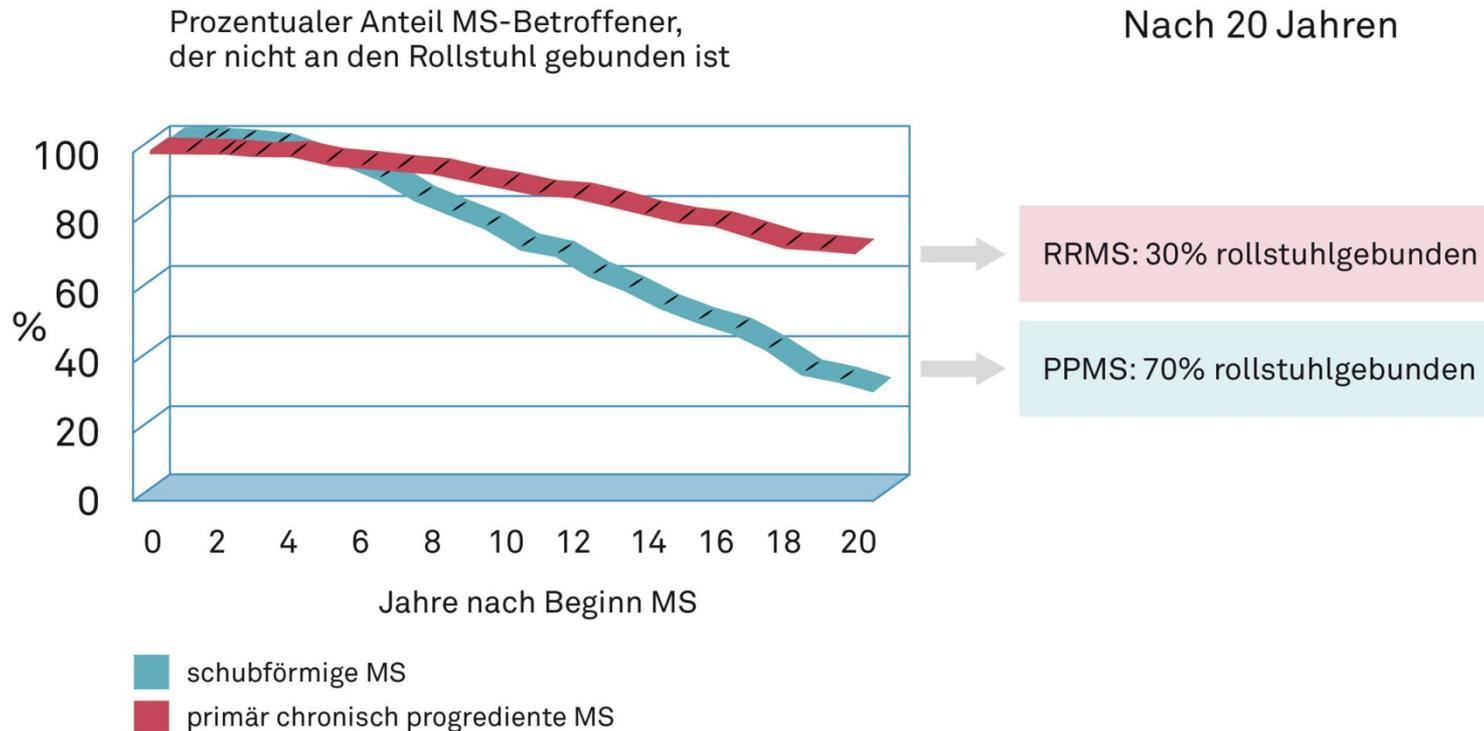
**EDSS 7:** mehrheitlich im Rollstuhl.

[Confavreux et al., 2000;2003]

## Natürlicher Verlauf

### Zunahme der Behinderung

Der wichtigste Faktor zur individuellen Prognoseabschätzung ist die Verlaufsform der MS. Die schubförmige MS hat eine bessere Langzeitprognose als die primär chronisch progressive MS.



[Confavreux et al., 2000;2003]

## Natürlicher Verlauf

### **Sekundär chronisch progrediente Multiple Sklerose (SPMS)**

- Ähnliche Progression wie primär chronisch progrediente MS [Confavreux et al., 2006]
- Schlechteres Ansprechen auf verlaufsmodifizierende Therapie als schubförmige MS

[Kappos et al., 2004; SPECTRIMS study group, 2001]

### **18-22 Jahre**

Mediane Zeit bis eine schubförmige MS in eine sekundäre Progression übergeht

(ohne verlaufsmodifizierende Therapie) [Koch et al., 2010; Tremlett et al., 2008]

### **Risikofaktoren der Transition in eine sekundäre Progredienz**

- EDSS > 3
- Zunahme der T2-Läsionen im MRI (?) [Fisniku et al., 2008]

## Natürlicher Verlauf

### Prädiktoren für einen günstigen Langzeitverlauf

#### Schubförmige Verlaufsform

- Jüngerer Alter bei Beginn der MS
- Lange Abstände zwischen den Schüben
- Komplette Erholung vom ersten Schub
- Optikusneuritis als Erstsymptom

### Vermutete Prädiktoren für einen guten Langzeitverlauf

- Wenig Läsionen im initialen MRI
- Nur geringe Zunahme der Läsionen in den ersten Jahren
- Wenig / keine spinalen oder Hirnstammläsionen

[Mc Alpine's, 2006 ]

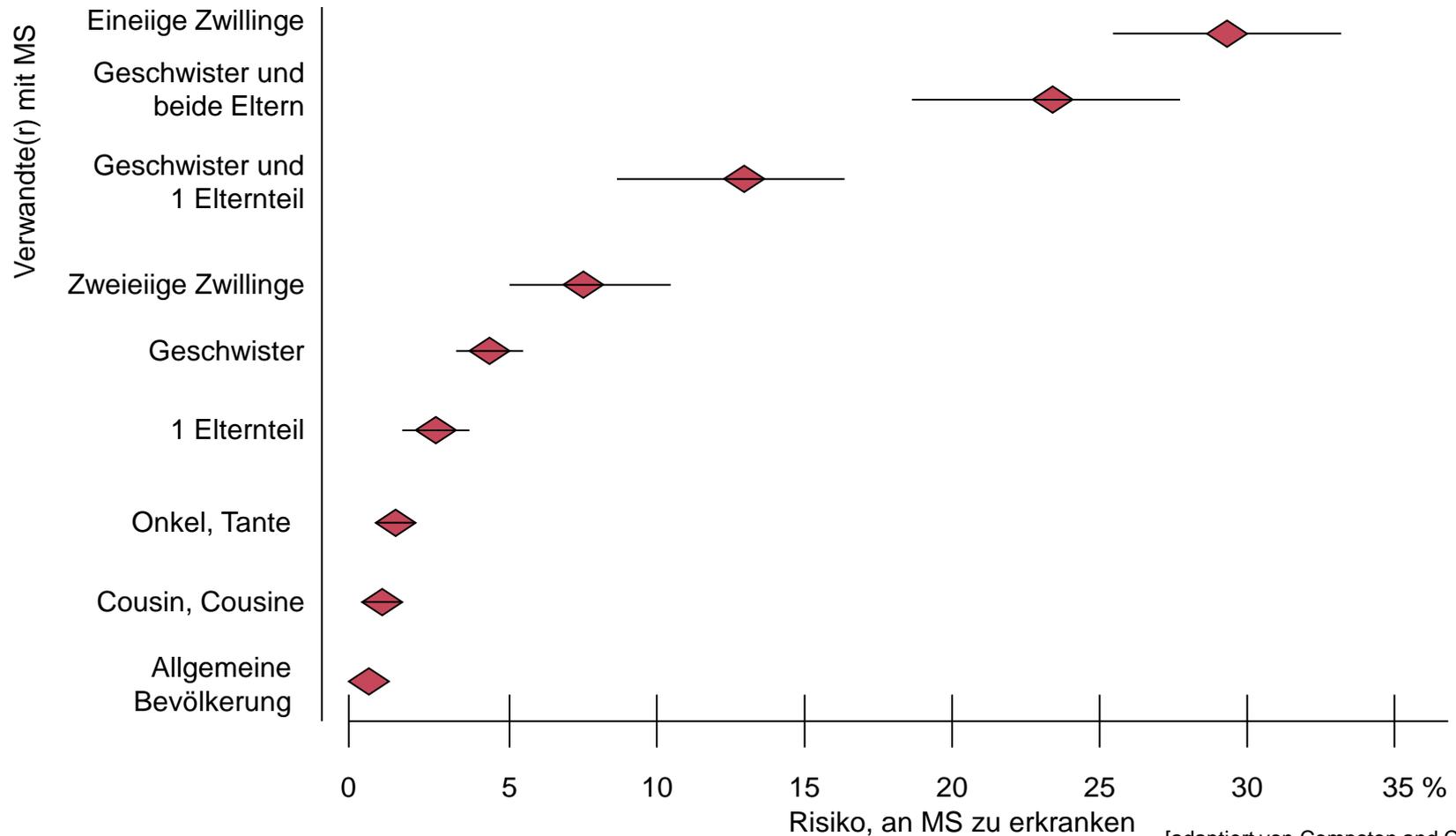
# Inhalt

---

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Klassifikation	13
4. Natürlicher Verlauf	16
<b>5. Pathophysiologie</b>	<b>22</b>
6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	28
7. Diagnose und Differentialdiagnose	36
8. Therapie	46
9. Prognose	68
10. Ausblick	70
11. Referenzen	74

# Pathophysiologie

## Genetische Prädisposition



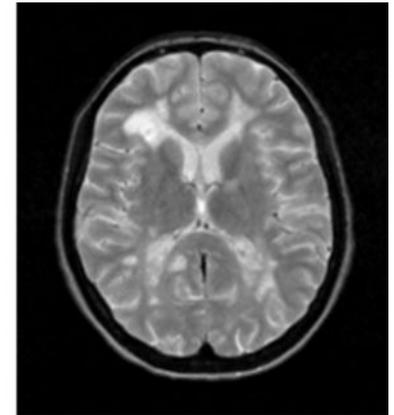
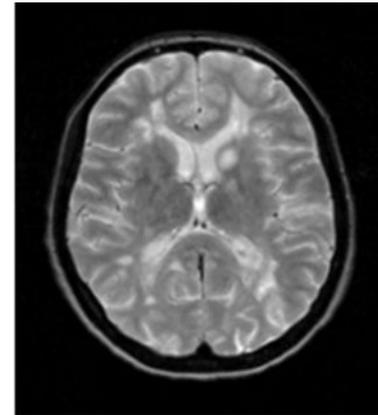
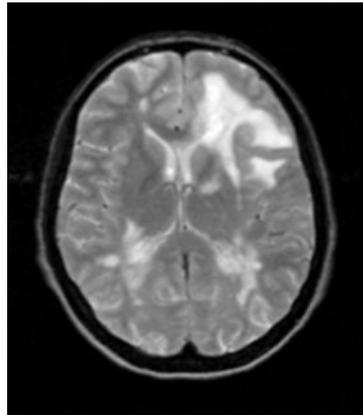
[adaptiert von Compston and Coles, 2008]

## Pathophysiologie

### MS im MRI

Signalhyperintense  
(helle) Bezirke:

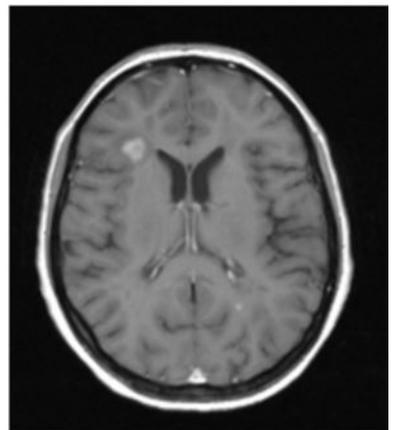
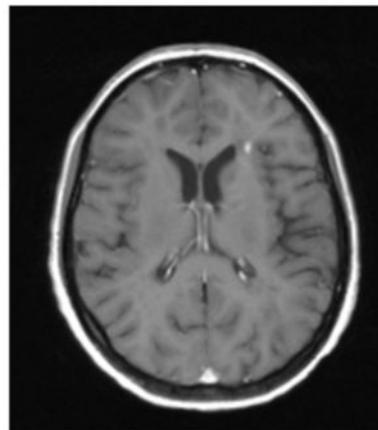
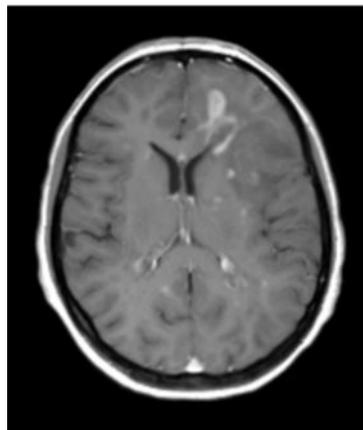
Oedem und  
Demyelinisierung



Kontrastmittel-  
aufnahme:

Offene Blut-  
Hirn-Schranke:

**akute  
Entzündung**



Baseline

Monat 1

Monat 2

[www.diagnosticimaging.com]

# Pathophysiologie

Behinderung



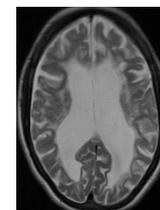
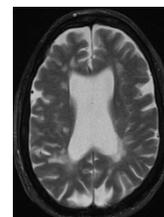
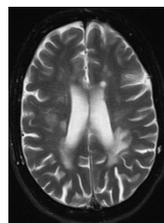
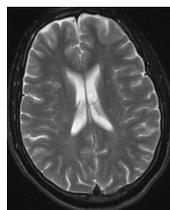
Inflammation



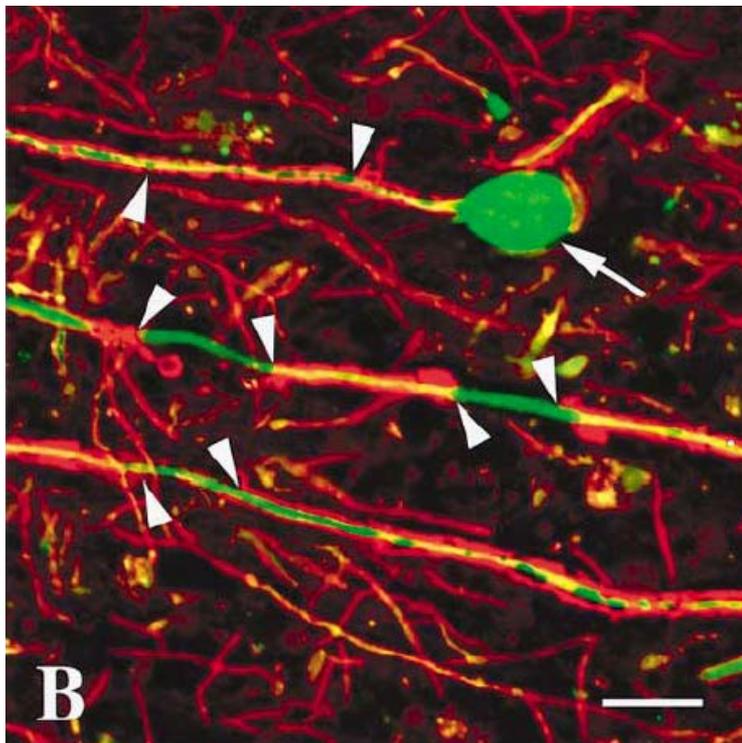
Axonaler Schaden



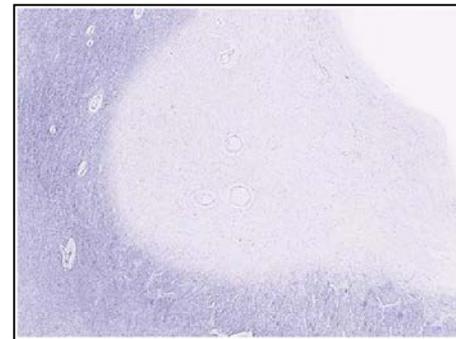
Hirnatrophie



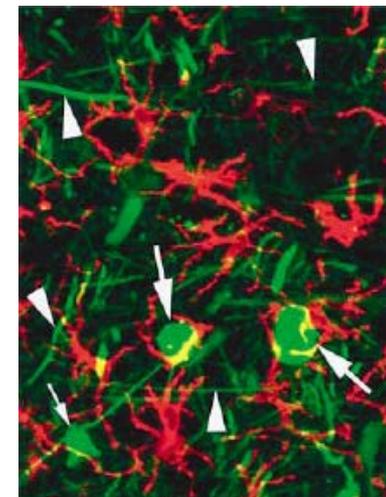
## Axonverlust in demyelinisiertem Hirngewebe abhängig von Entzündungsreaktion



Aktive MS-Läsion: Partiiell demyelinisierte Axone (Pfeilspitzen). Wo das Myelin (rot) fehlt, schimmert das grün gefärbte Axonskelett durch. Der Pfeil zeigt ein Axon-Ovoid, das eine axonale Transsektion anzeigt.



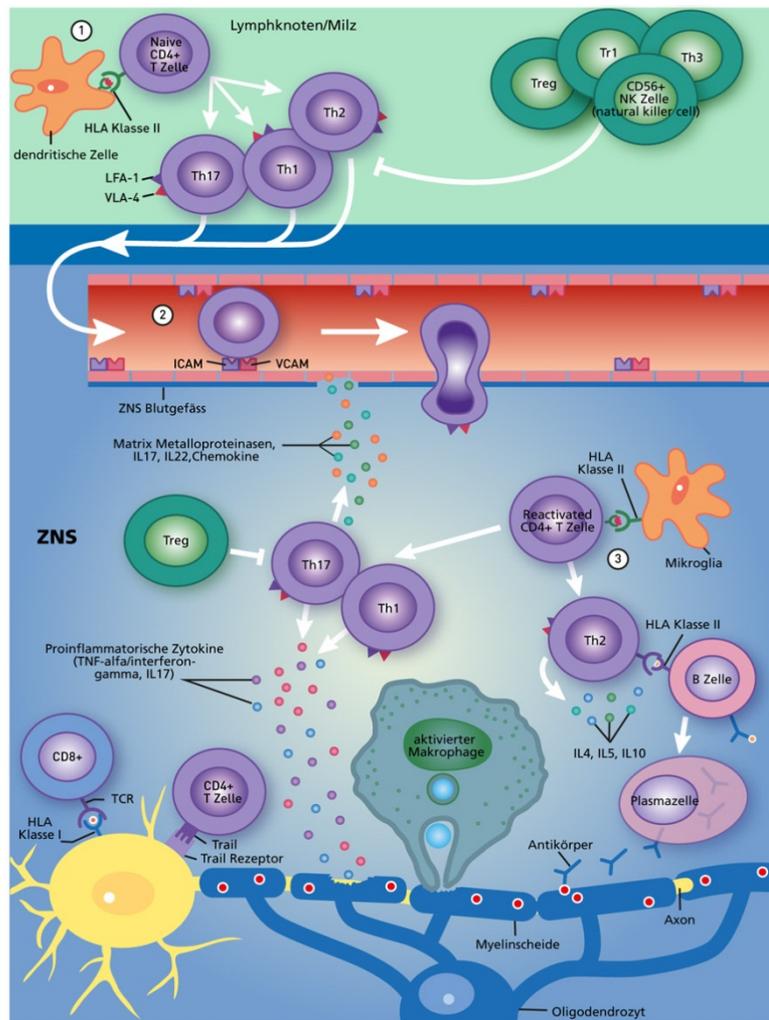
Typischer MS-Plaques in einem histologischen Schnittbild: Der demyelinisierte helle Bezirk wird von normal myelinisiertem Gewebe (dunkelblau) abgegrenzt.



Mikrogliazellen (rot) haben Kontakt zu den Axon-Ovoiden, nicht aber zu den normal grün gefärbten Axonen.

[aus: Trapp et al., 1998]

# Wie entsteht eine MS-Plaque?



## Immunpathogenese

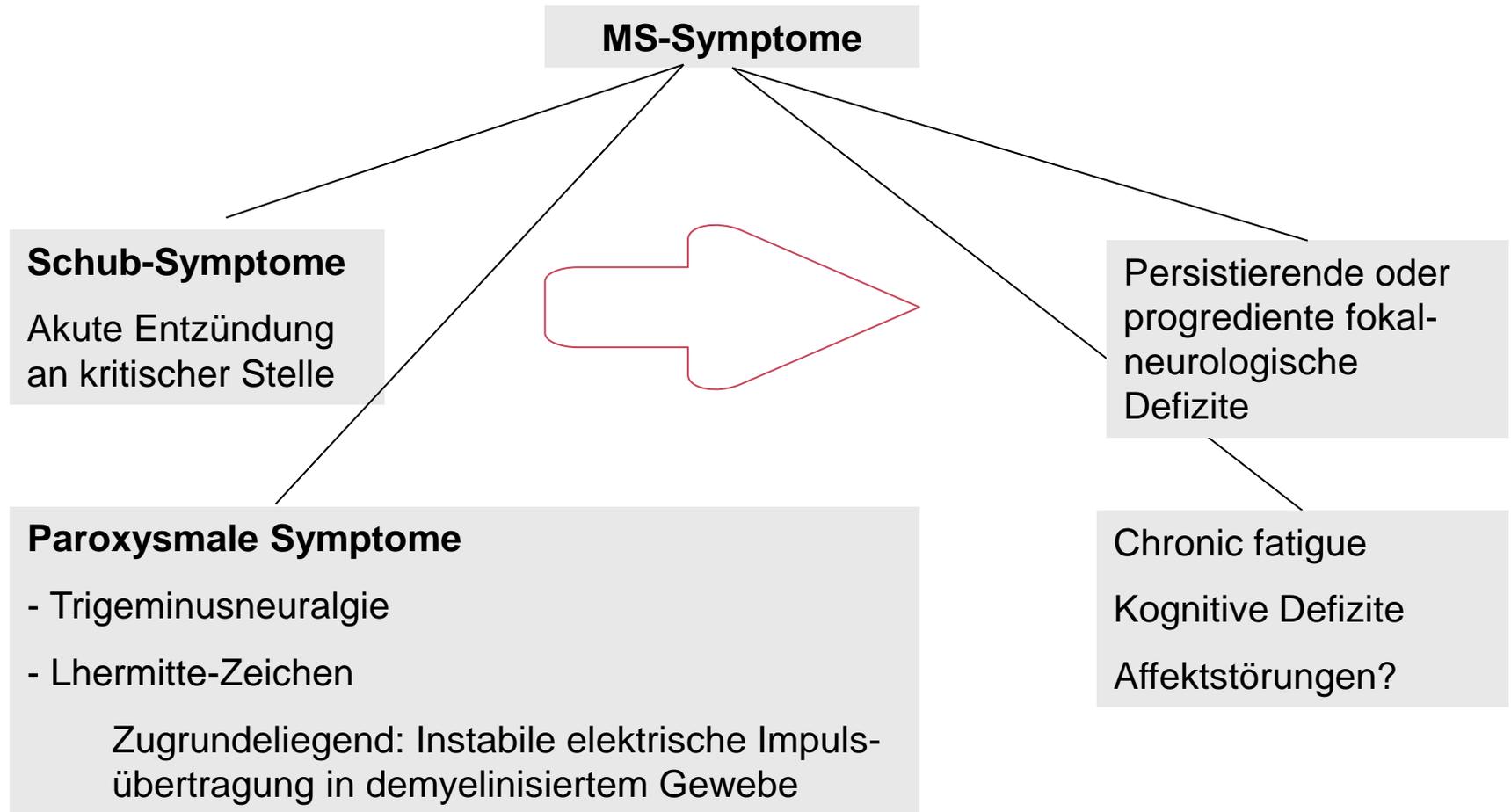
- 1) Antigenerkennung von naiven CD4+T Zellen in sekundären lymphatischem Gewebe (Lymphknoten, Milz). Das enzephalitogene Antigen ist noch unbekannt.
  - Differenzierung der CD4+ T Zellen in T-Helfer Zellen (Th1, Th2, Th17)
  - Verlust der Kontrolle der regulatorischen T Zellen (T reg, Nk Zellen) über die autoreaktiven T-Helfer Zellen
- 2) Aktivierte T Zellen penetrieren die Blut-Hirn-Schranke. Dabei spielen die Adhäsionsmoleküle VLA-4 (Angriffsort Natalizumab) und LFA-1 eine Schlüsselrolle.
- 3) Entzündliche Reaktivierung im ZNS: Th1 und Th17 Zellen aktivieren Makrophagen / Mikroglia und CD8+ T Zellen. TH2 Zellen aktivieren B-Zellen zu Plasmazellen. Es herrscht ein Proinflammatorisches Milieu mit den Cytokinen wie IFN-gamma, Il-17 u.a. Diese und andere Cytokine locken weitere Entzündungszellen an.
- 4) Myelinzerstörung durch aktivierte Makrophagen, Antikörper / Complement, CD8+ T Zellen (über MHC Class I- Rezeptor), CD4+-Zellen über das Oberflächen-“Todesprotein“ TRAIL und andere Mechanismen.

[Holmoy et al., 2008]

# Inhalt

---

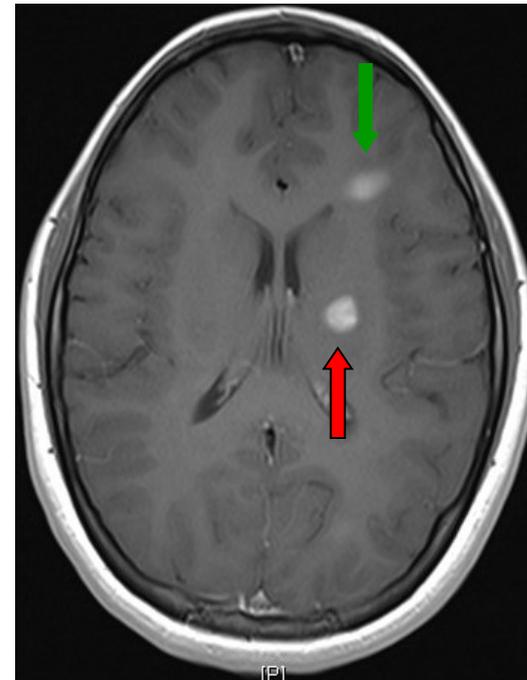
1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Klassifikation	13
4. Natürlicher Verlauf	16
5. Pathophysiologie	22
<b>6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen</b>	<b>28</b>
7. Diagnose und Differentialdiagnose	36
8. Therapie	46
9. Prognose	68
10. Ausblick	70
11. Referenzen	74



## Der MS-Schub

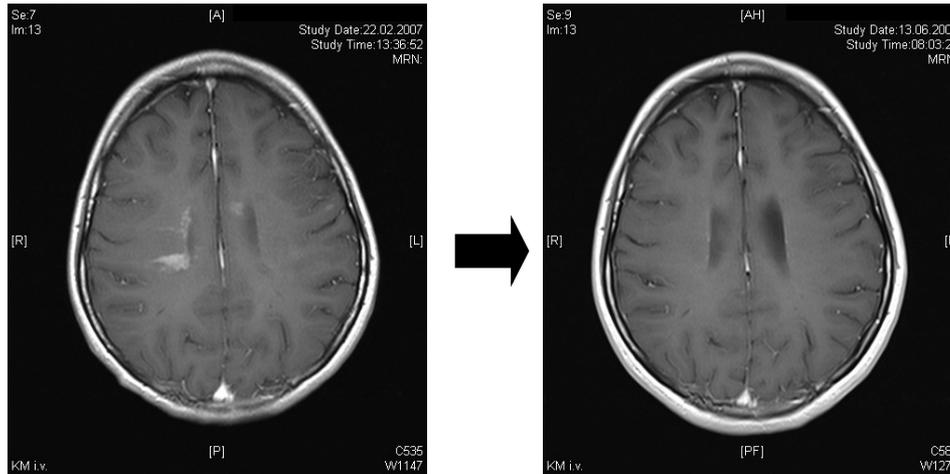
- Innert Tagen zunehmendes neurologisches Defizit, mindestens 24 Stunden bestehend.
- Meist Korrelat im MRI: akute Läsion mit Öffnung Blut-Hirnschranke
- Im Verlauf von Wochen Rückbildung des neurologischen Defizites, ganz oder partiell
- Um als Schub separat gerechnet zu werden, wird ein Mindestabstand von 30 Tagen nach dem letzten schubartigen Ereignis verlangt.

[Polman et al., 2005]

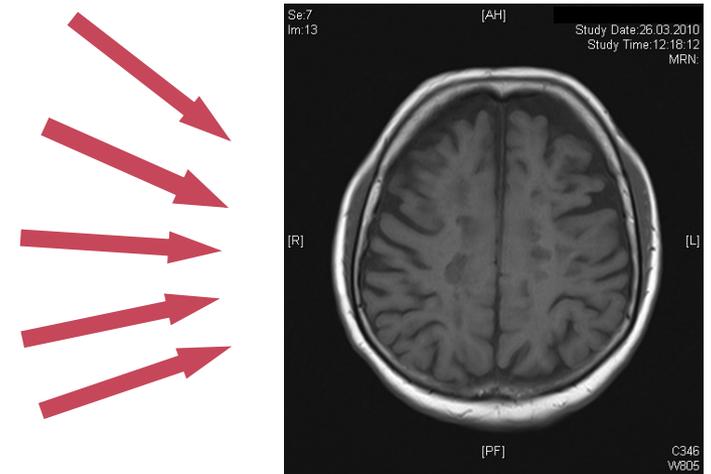


Kontrastmittelaufnehmender akuter demyelinisierender Herd an kritischer Stelle (roter Pfeil). Junge Patientin mit Hemi-parese rechts. Der frontale Herd (grüner Pfeil) ist klinisch stumm.

## Klinik

**Akuter Schub**

- Im MRI mehrere akute (kontrastmittelaufnehmende) Läsionen
- Klinisch: leichte Parese des linken Armes
- Im Verlauf Rückbildung des klinischen Schubes und Rückbildung der MRI-Veränderungen. Kein T1-black hole im Verlaufsbild

**Kumulierte Behinderung**

Nach vielen Schüben hat sich eine Behinderung kumuliert. Die Behinderung hängt teilweise zusammen mit der Hirnatrophie und sog. black holes (T1-hypointense MS-Plaques), beides Ausdruck des axonalen Unterganges.

## Klinik

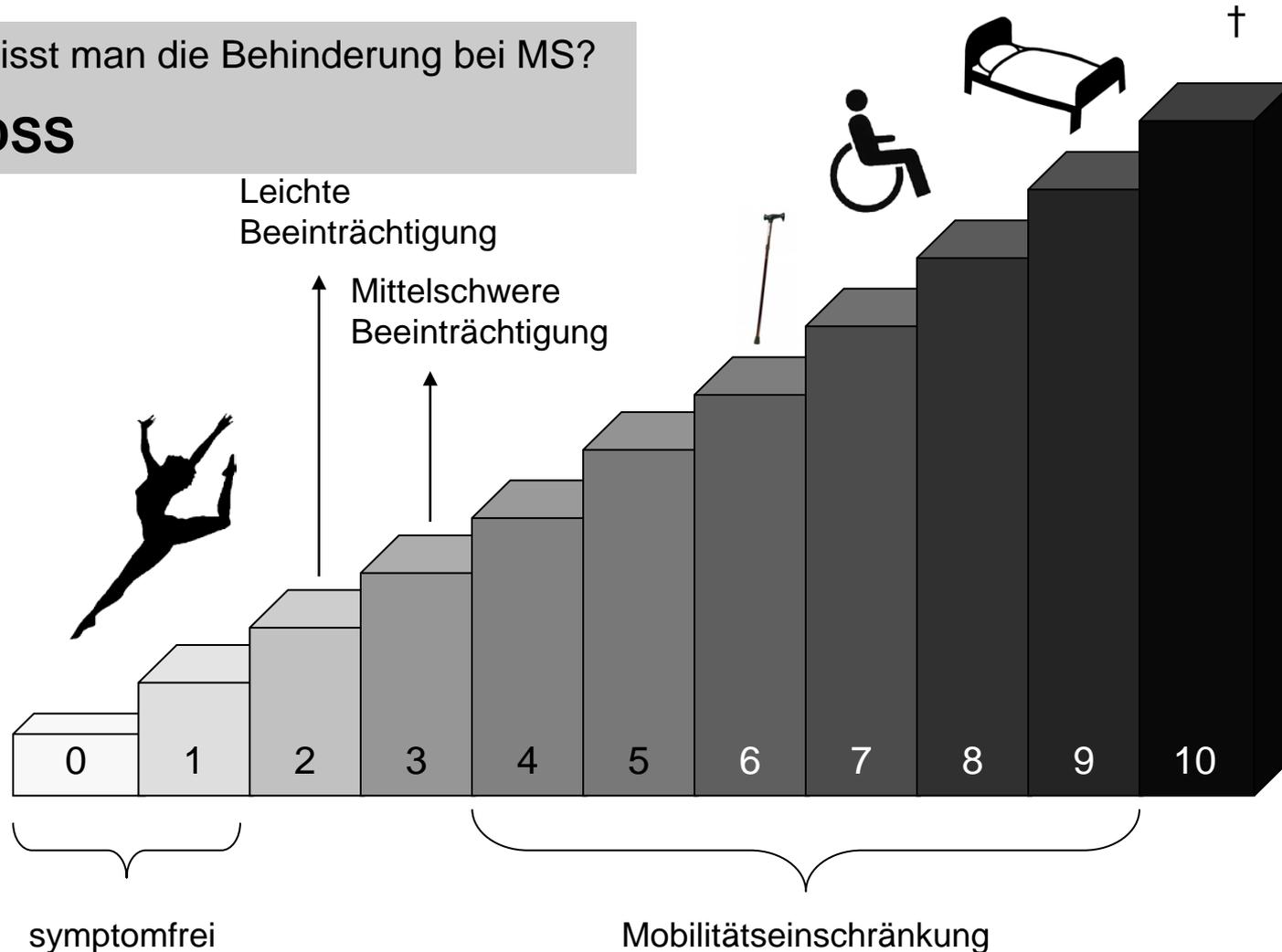
**Der Schub: Was am häufigsten betroffen ist**

Funktionssystem	Beispiele
Pyramidenbahn	Paraparese der Beine, Hemiparese Isolierte Beinparese
Hirnstamm	Doppelbilder, Nystagmus
Sensibilität	Parästhesien einer Körperpartie Verlust der Sensibilität und/oder der Propriozeption (Gangunsicherheit)
Zerebellum	Koordinationsstörung der Hand Ataktischer Gang
Sehbahn	Visusabnahme Skotome
Blase, Mastdarm	Inkontinenz, Urge-Inkontinenz Obstipation, Stuhlinkontinenz
<b>Kognition und Vigilanz</b>	<b>Fatigue-Syndrom</b> <b>Konzentrations-Gedächtniseinschränkung</b>

# Klinik

Wie misst man die Behinderung bei MS?

➤ **EDSS**



# Klinik

## MS-Symptome mit Attackencharakter

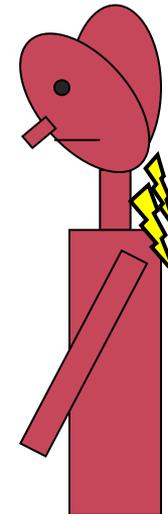
### Paroxysmale Symptome

kurz, stereotyp, verschwinden unter Therapie mit Antiepileptika (Carbamazepin)

- Hemidystonie
- Schwindelattacken
- Trigeminusneuralgie
- Phosphene (illusorische Lichtwahrnehmung) bei Augenbewegungen

Ursache:

- Instabile elektrische Impulsübertragung in unvollständig remyelinisierten Läsionen



Lhermitte-Zeichen

Bei Inklination des Kopfes abwärts wandernde elektrisierende Missempfindungen

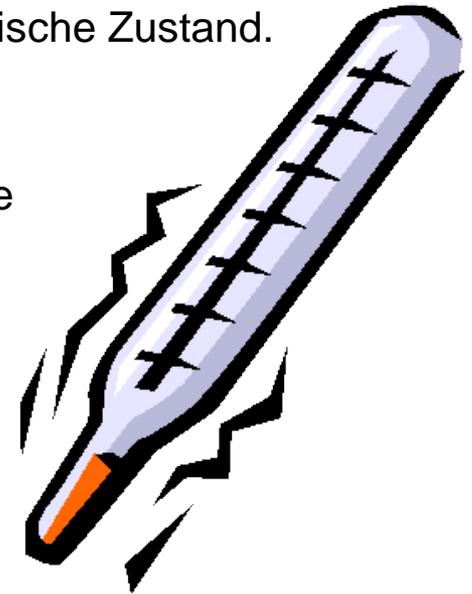
## Uhthoff-Phänomen

Bei Anstieg der Körpertemperatur verschlechtert sich der neurologische Zustand.

Ursache: Verschlechterung der Leitfähigkeit demyelinisierter Axone

### **Pseudoschub:**

unspezifische Verschlechterung durch Fieber (HWI?), Überhitzung



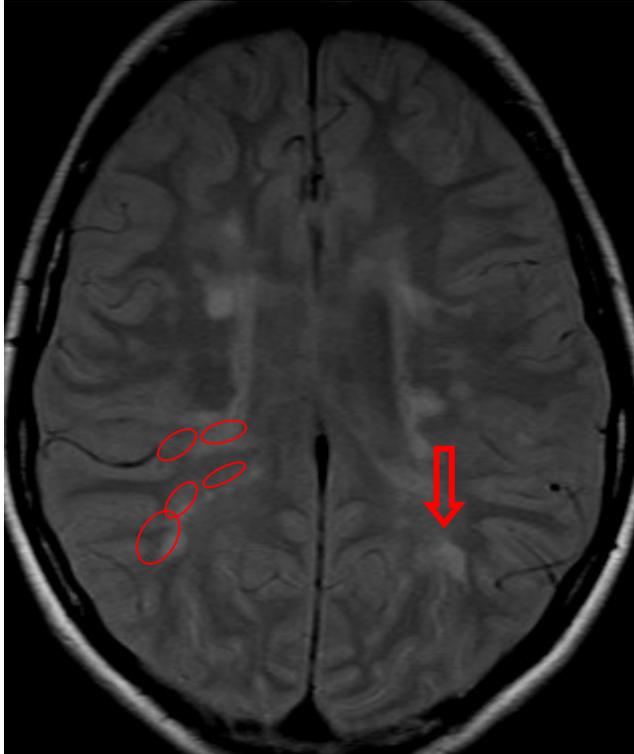
# Inhalt

---

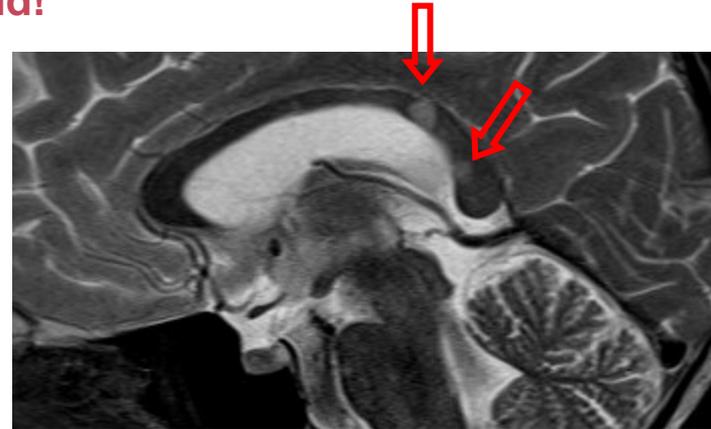
1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Klassifikation	13
4. Natürlicher Verlauf	16
5. Pathophysiologie	22
6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	28
<b>7. Diagnose und Differentialdiagnose</b>	<b>36</b>
8. Therapie	46
9. Prognose	68
10. Ausblick	70
11. Referenzen	74

## Diagnose

### Das MRI: Die MS hinterlässt ein typisches Bild!



Typisches Bild einer MS: Viele periventriculäre, längsovale Demyelinisierungen, vereinzelt juxtacorticale Plaques (roter Pfeil)



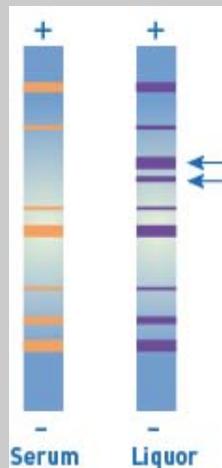
Typischer Balkenbefall bei Multipler Sklerose

# Diagnose

## Weitere Zusatzabklärungen

### Liquorpunktion

Oligoklonale Banden (Pfeile) in der isoelektrischen Fokussierung

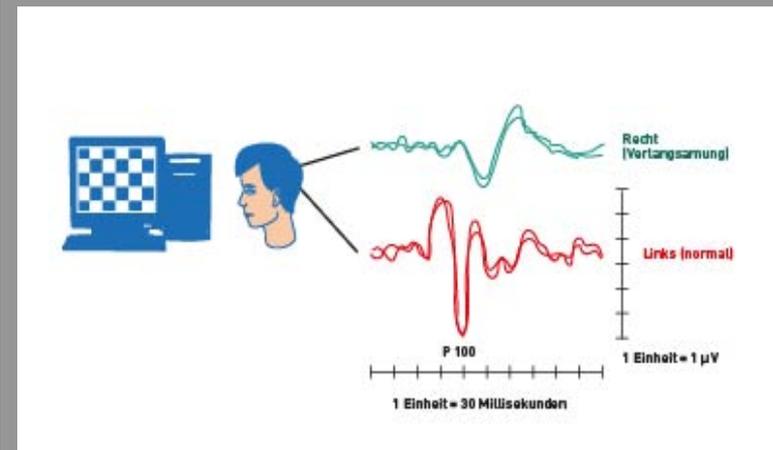


Bei >90% aller Patienten mit definitiver MS

Nicht spezifisch für MS: kommt auch bei anderen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und Vaskulitiden vor.

### Evozierte Potentiale

Visuell evozierte Potentiale: typische Verzögerung der Latenz bei gut erhaltenen Amplituden



Somatosensorisch und motorisch evozierte Potentiale: nur noch von untergeordneter diagnostischer Bedeutung

## Diagnose

**Grundgedanke bei der Diagnose einer Multiplen Sklerose:  
Nachweis einer anatomischen und zeitlichen Dissemination von ZNS-Läsionen**

### Anamnese

Schubverdächtiges  
Ereignis

### Neurostatus

Fokale oder multifokale  
neurologische Defizite

### MRI (Hirn, Mark)

Anatomisch u. zeitlich disseminierte  
Demyelinisierungen

### MS-typische Zusatzuntersuchungen

Liquor

Visuell evozierte Potentiale

**„no better explanation“**

Ausschluss anderer Differentialdiagnosen

# Diagnose

## MRI-Kriterien

### Räumliche Dissemination

**≥1 T2-Läsion in ≥ 2 von Hirnregionen\***

- 1) Periventrikulär
- 2) Juxtacortical
- 3) Infratentoriell
- 4) Myelon

\*Bei Patienten mit Hirnstamm- oder Rückenmark-Symptomen müssen mindestens 2 Läsionen ausserhalb der betroffenen Region liegen.

[Swanton et al., 2007; Polman et al., 2011]

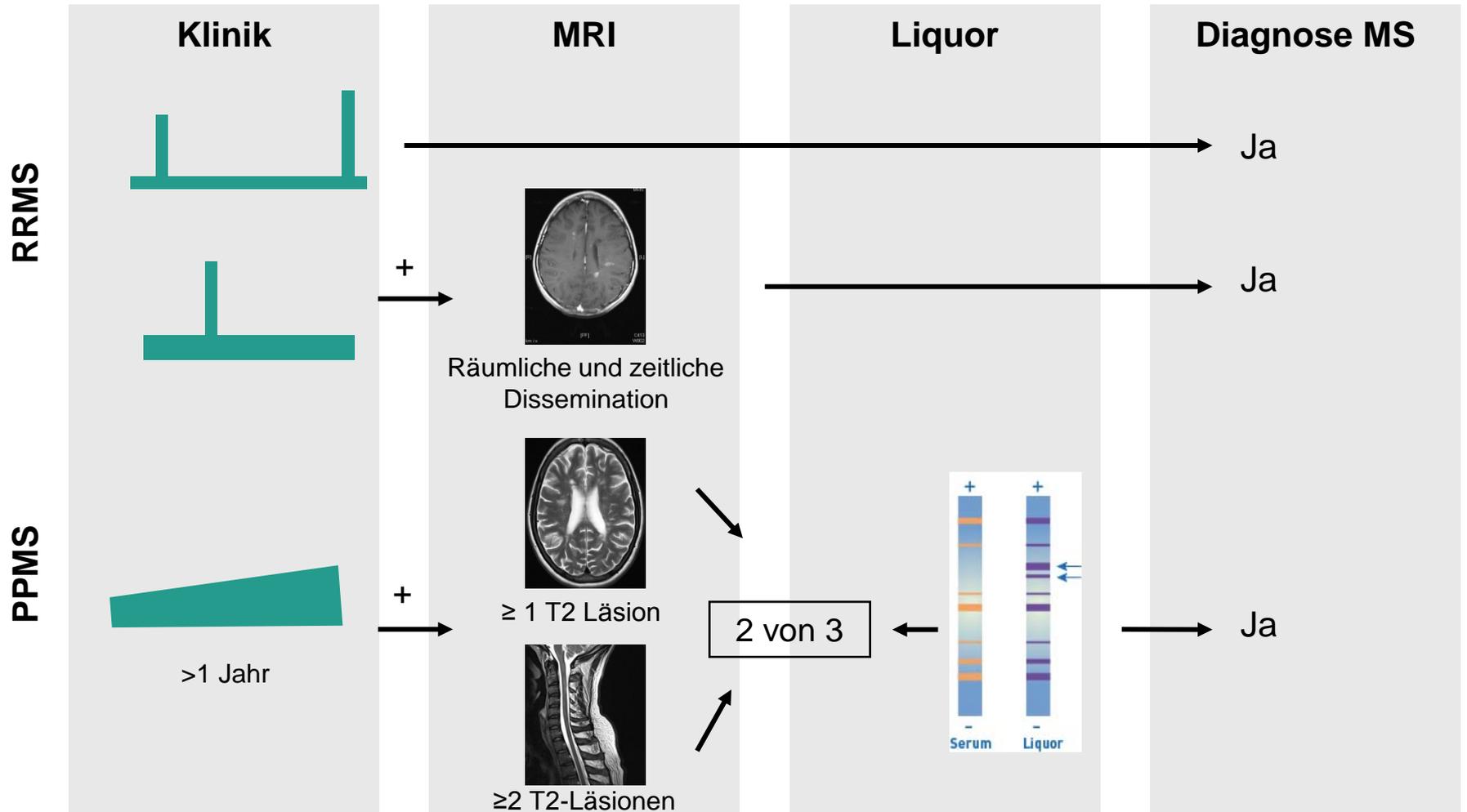
### Zeitliche Dissemination

**2 Möglichkeiten**

- 1) Detektion von ≥ 1 gadoliniumaufnehmenden Läsion/en oder ≥ 1 neuen T2-Läsion in einem Folge-MRI, egal in welchem zeitlichen Abstand zum baseline MRI.
- 2) Simultane nicht gadoliniumaufnehmende und ≥ 1 gadoliniumaufnehmende Läsion, wobei letztere nicht für die Symptomatik verantwortlich sein darf.

[Montalban et al., 2010]

# Diagnose



[modifiziert nach Compston and Coles, 2008]

## Diagnose

### Quintessenz

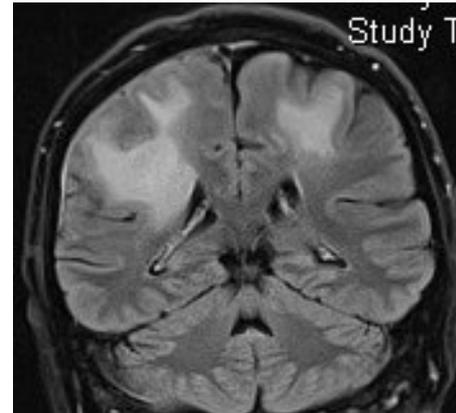
1. Zwar ist es nach revidierten McDonaldkriterien möglich, eine schubförmige MS ohne MRI oder Liquoruntersuchung zu diagnostizieren, aber zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen ist zumindest ein Schädel-MRI notwendig!
2. Die zur Diagnose einer MS früher obligate Lumbalpunktion ist nicht mehr nötig, obschon viele Zentren sie noch immer empfehlen. Bei geringstem Zweifel an der Diagnose oder bei pathologischen Laborwerten (Nachweis einer systemischen Vaskulitis, Infektionen) ist die Lumbalpunktion aber unbedingt indiziert.
3. Vorsicht vor minimalistischen diagnostischen Abklärungen: auch wenn nicht unbedingt für die Diagnosestellung erforderlich, so sind spinale MRI's und evozierte Potentiale oft wichtige Hinweise auf die Aktivität der MS und wertvolle Baseline-Parameter zur Therapiekontrolle.

## Differentialdiagnose

### MS-verwandte Erkrankungen

#### ADEM (Akute disseminierte Enzephalomyelitis)

- In der Regel im Anschluss an Infekt oder an Impfung, schwerer Schub, monophasischer Verlauf



Ausgedehnte bilaterale Demyelinisierungen im Marklager

#### Neuromyelitis optica (M. Devic)

- Opticospinale MS
- Positive Aquaporin-Antikörper (Cave: nicht 100% sensitiv!)
- Langstreckige longitudinale Rückenmark-Läsionen (>3 Wirbelkörper)



Raumfordernde, langstreckige Läsion im Halsmark. Erstreckt sich über >3 Wirbelkörper-Längen.

## Entzündliche ZNS-Erkrankungen

Diagnose	Merkmale	Abgrenzung zur MS
<b>Neuroborreliose des ZNS</b>	Disseminierter ZNS-Befall	Liquor: intrathekale Borrelienspezifische Antikörper
<b>HIV Stadium C3</b>	Opportunistische ZNS Infektionen	HIV-Test
Lues	Tabes dorsalis, Progressive Paralyse	Serologie (TPHA, VDRL)
M. Whipple	Neuropsychiatrische Symptome, Myoklonien, Ophthalmoplegie	PCR tropheryma whipplei
Progressive multifokale Leukenzephalopathie	Immundefizienz, Immunsuppressiva. Langsam progrediente fokale neurologische Defizite oder neuropsychiatrische Symptome	JC Virus-PCR aus Liquor Typisches MRI (keine oder nur minimale Kontrastmittelaufnahme)
Varizella zoster Enzephalitis	St.n. Zoster. Monophasischer Verlauf	VZV-PCR aus Liquor
<b>Systemische Vaskulitiden</b> • <b>Systemischer Lupus</b> • <b>Panarteriitis nodosa</b> • <b>Sjögren Syndrom</b>	Multisystembefall (Niere, Lunge, Haut, peripheres NS, Sicca Syndrom [Sjögren])	Vaskulitisscreening: ANA, ANCA, Rheumafaktor, Anti-DNA CAVE: Seronegative Formen!
Neuro-Behcet	Hirnstammbefall. Bipolare Aphthose	Anamnese, MRI
Sarkoidose	Meist pulmonaler Befall (Bihiläre Lymphadenopathie)	Thorax-Rx, evtl. Thorax-CT und Bronchoskopie

## Varia

Diagnose	Merkmale	Abgrenzung zur MS
<b>Funikuläre Myelose (Vit B12-Mangel)</b>	Spinales Syndrom der langen Bahnen plus periphere Neuropathie	Vit-B12-Bestimmung, Holo-Transcobalamin
<b>Hereditäre Spastische Spinalparalyse</b>	Paraspastik der Beine, neurogene Blasenfunktionsstörung	Familienanamnese, Genetik (meist SPG4-Gen)
Durale spinale Fisteln	Langstreckige spinale Läsion	Spinales MRI, spinale Angiographie
<b>Small vessel disease</b> •CADASIL •Sneddon •SUSAC-Syndrom •Arteriosklerotisch •MELAS	Oft neuropsychologische und neuropsychiatrische Auffälligkeiten. Variable neurologische fokale Defizite	MRI ohne Balkenbefall (Ausnahme: SUSAC) Negative oligoklonale Banden
<b>Adrenoleukodystrophie</b> Adrenomyeloneuropathie	Langsam zunehmende spastische Paraparese. Neuropsychologische Defizite. Nebennierenrindeninsuffizienz	Bestimmung der überlangkettigen Fettsäuren
Zerebrotendinomatöse Xanthomatose	Xanthome, Katarakt, spastische Paraparese	Cholestanol-Bestimmung
Primäres ZNS-Lymphom	Defizite abhängig von Lokalisation. In 10% Augenbefall.	MRI pattern, Verlauf

# Inhalt

---

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Klassifikation	13
4. Natürlicher Verlauf	16
5. Pathophysiologie	22
6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	28
7. Diagnose und Differentialdiagnose	36
<b>8. Therapie</b>	<b>46</b>
9. Prognose	68
10. Ausblick	70
11. Referenzen	74

# Therapie

## Therapie des Schubes

- Kortikosteroide
- (Plasmapherese)

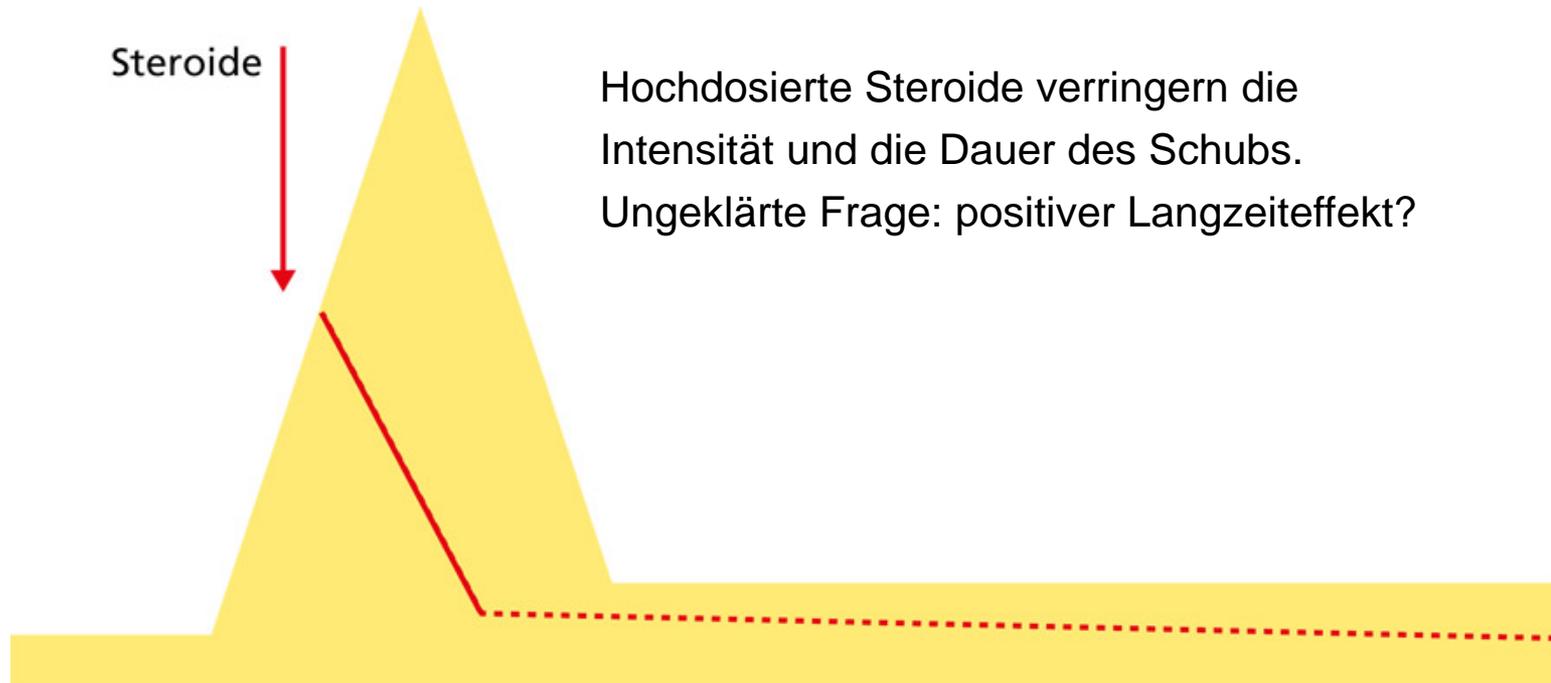
## Verlaufsmodifizierende Therapie

- Interferon beta - Präparate
- Glatirameracetat
- Fingolimod
- Natalizumab
- Mitoxantron

## Symptomatische Therapie

- Medikamentös
- Physiotherapeutisch

## Schubtherapie



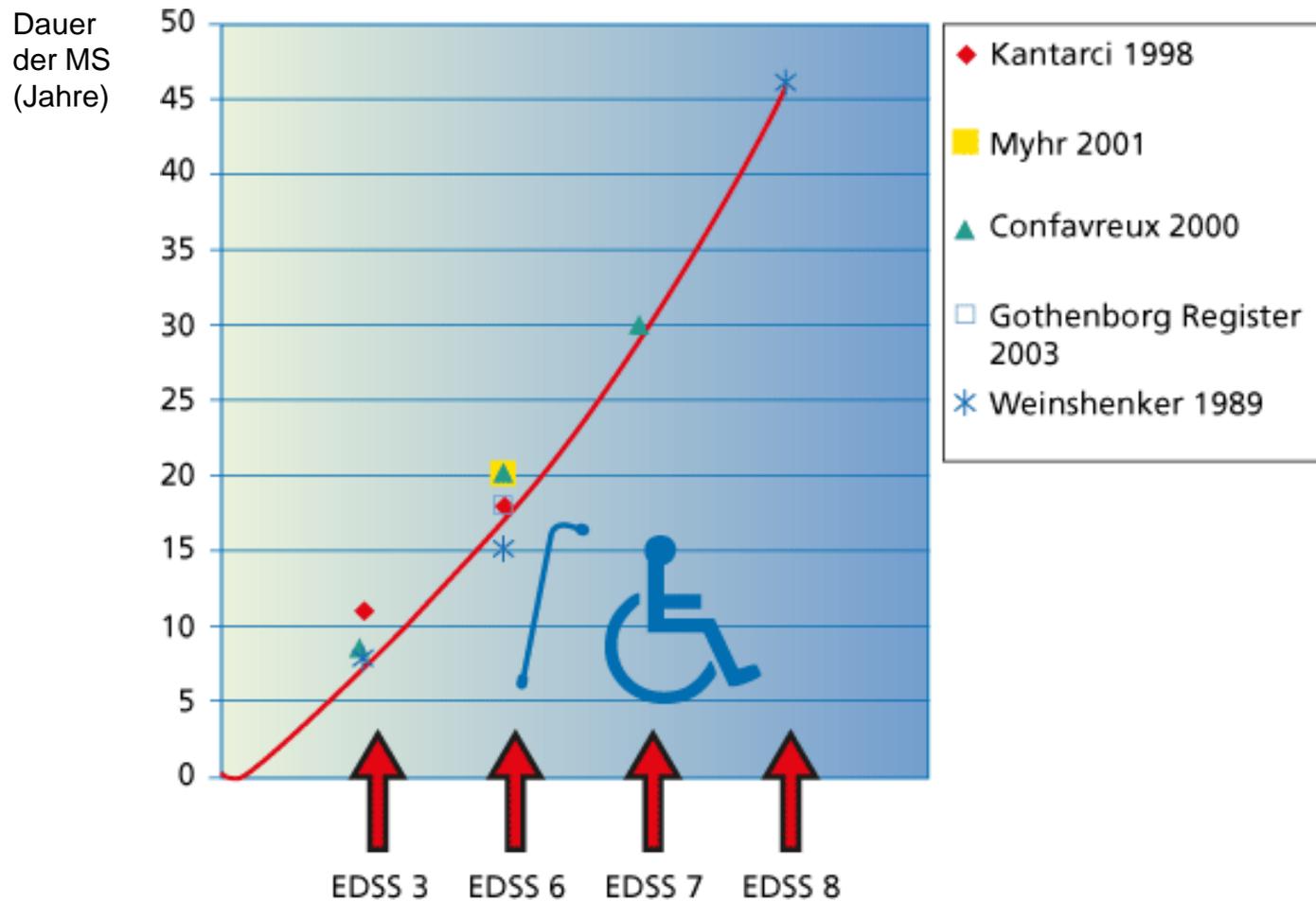
Hochdosierte Steroide verringern die Intensität und die Dauer des Schubs.  
Ungeklärte Frage: positiver Langzeiteffekt?

Standard:

1000 mg Methylprednisolon i.v. während 3-5 Tagen oder 500 mg während 5 Tagen

(Optional Umstellung auf orales Prednison während 2-4 Wochen)

# Verlaufsmodifizierende Therapie



[Kantarci et al., 1998]

[Myhr et al., 2001]

[Confavreux et al., 2000]

[Eriksson et al., 2003]

[Weinshenker et al., 1989]

## Verlaufsmodifizierende Therapie

**1993: Beginn eines neuen Zeitalters bei schubförmiger MS**

expedited publication

# **Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis.**

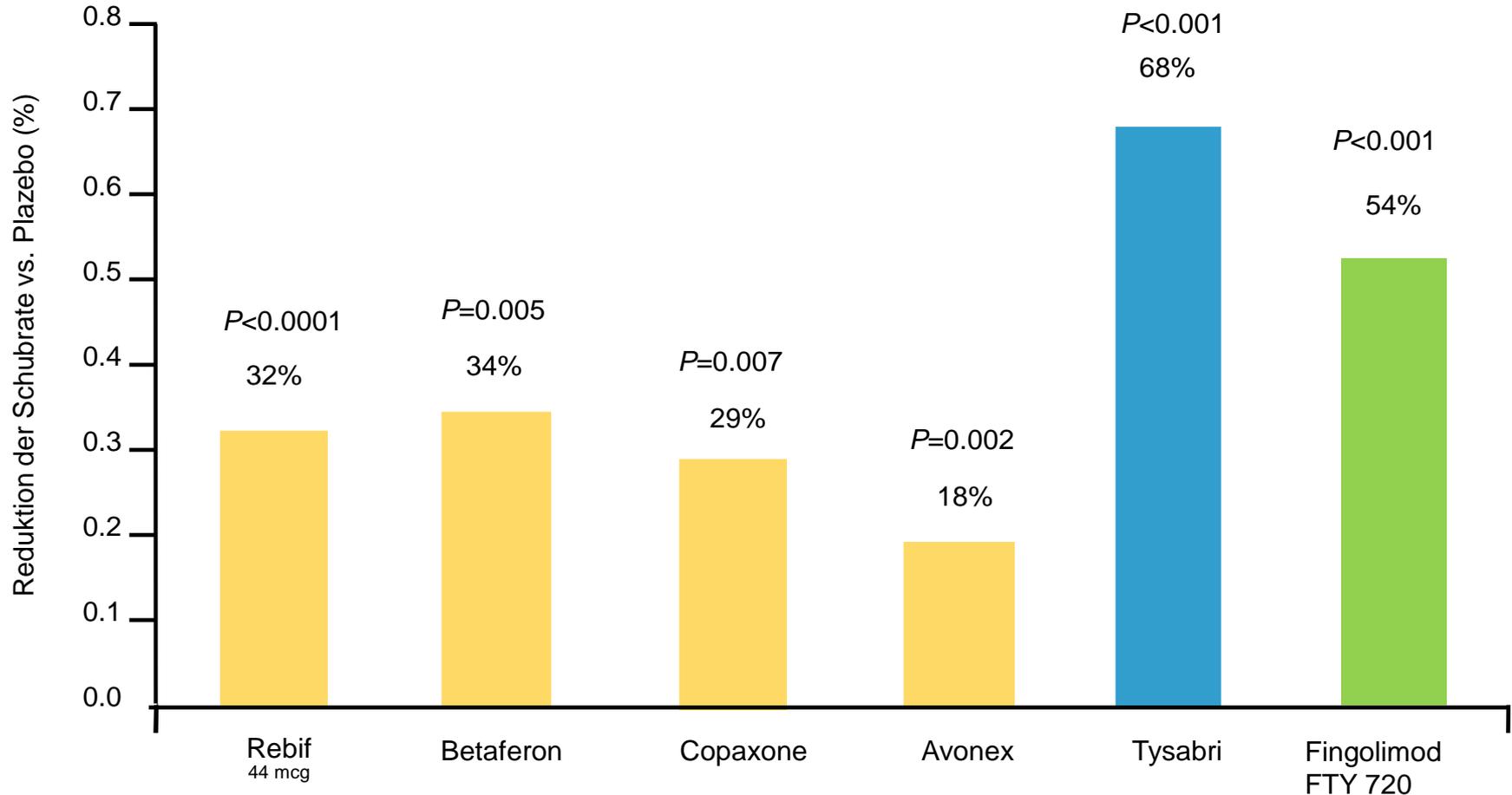
**I. Clinical results of a multicenter, randomized,  
double-blind, placebo-controlled trial**

The IFNB Multiple Sclerosis Study Group\*

NEUROLOGY 1993;43:655-661

## Verlaufsmodifizierende Therapie - Wirksamkeit

### Reduktion der Schubrate



[PRISMS Study Group, 1998; FNB Study Group, 1993; Johnson et al., 1995; Jacobs et al., 1996; Polman et al., 2006; Kappos et al., 2010]

## Fingolimod (Gilenya®)

### Erstes zugelassenes orales Medikament bei Multipler Sklerose

- Wirksamkeit in drei Phase 3 Studien überzeugend\*\*
- Sicherheitsrisiko in den ersten Jahren gering in der registrierten Dosierung von 0.5 mg/d.
- Langzeit-Sicherheitsdaten noch fehlend.

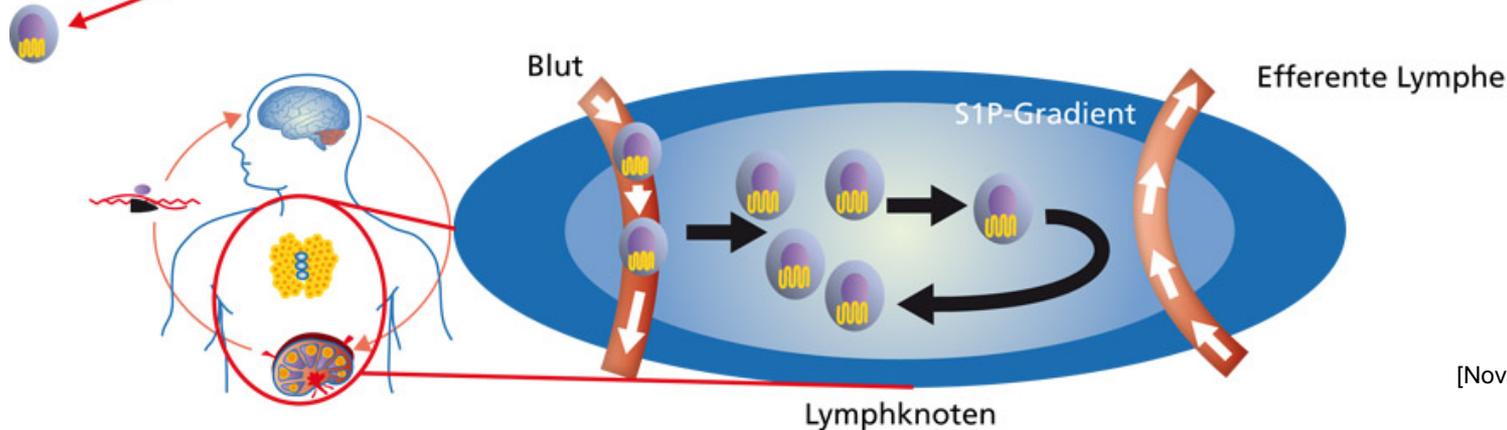
\*\*[Kappos et al., 2010]

[Cohen et al., 2010]

### Postulierter Hauptwirkmechanismus Fingolimod

Fingolimod führt zu Internalisierung und Degradation des S1P1-Rezeptors

Fingolimod verhindert Lymphozyten-Egress aus den Lymphknoten



[Novartis Pharma Schweiz AG]

## Fingolimod (Gilenya®)

### Wirksamkeitsdaten: Fingolimod 0.5 mg versus Placebo [Kappos et al, 2010]

- Jährliche Schubrate:
  - **54% über 2 Jahre** ( $p < 0.001$ )
- Reduktion des Risikos einer Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo über 2 Jahre
  - **37% (6-Monate Bestätigung;  $p \leq 0.01$ )**
- Reduktion der entzündlichen Aktivität im Schädel-MRI
  - **82% Gadolinium-aufnehmende Läsionen** ( $p < 0.001$ )
  - **74% Neue-T2- oder sich neu vergrößernde T2-Läsionen** ( $p < 0.001$ )
- Reduktion des Gehirnvolumen-Verlustes
  - **32% über 2 Jahre** ( $p < 0.001$ )

## Nebenwirkungen Fingolimod (Gilenya®)/1

**Lymphozytopenie** (durch Wirkmechanismus erklärt, somit keine NW im engeren Sinn)

- 73% Reduktion unter 0,5 mg Fingolimod

**Herz: Vorübergehende asymptotische Bradykardie am ersten Tag der Therapie**

- Passagerer Herzfrequenz-Abfall von 8-11 Schlägen/Min, Maximum 4 - 5 h nach erster Gabe, Normalisierung über Tage/Wochen
- 0.3% der Patienten waren symptomatisch (leichtes Schwindelgefühl, moderate Schläfrigkeit am Abend)

**EKG-Veränderungen meistens vorübergehend**

- AV Blöcke Grad 1 in 4.8%
- AV Blöcke Grad 2 in 0.2%

## Nebenwirkungen Fingolimod (Gilenya®)/2

### **Augen: Zeit-abhängige Entwicklung von Makulaödemen**

- 0.3% Fälle von Makulaödem (meist innerhalb 3-4 Monate nach Therapiebeginn)
- Partielle bis komplette Erholung nach Therapie-Abbruch

### **Labor: Reversible Erhöhung der Leberenzyme**

- 8%  $\geq$  3-fache Erhöhung der Leber-Transaminasen

### **Übrige Nebenwirkungen:**

- Arterielle Hypertonie (median: 2-3 mmHg syst), Infekte der unteren Atemwege
- Fraglich erhöhte Inzidenz von Hauttumoren (insbesondere Basalzell-Karzinom)

## Natalizumab (Tysabri®)

Höchste bisher in Studien nachgewiesene Reduktion der Krankheitsaktivität bei schubförmiger Multipler Sklerose (im Vergleich mit bislang zugelassenen MS-Therapeutika)

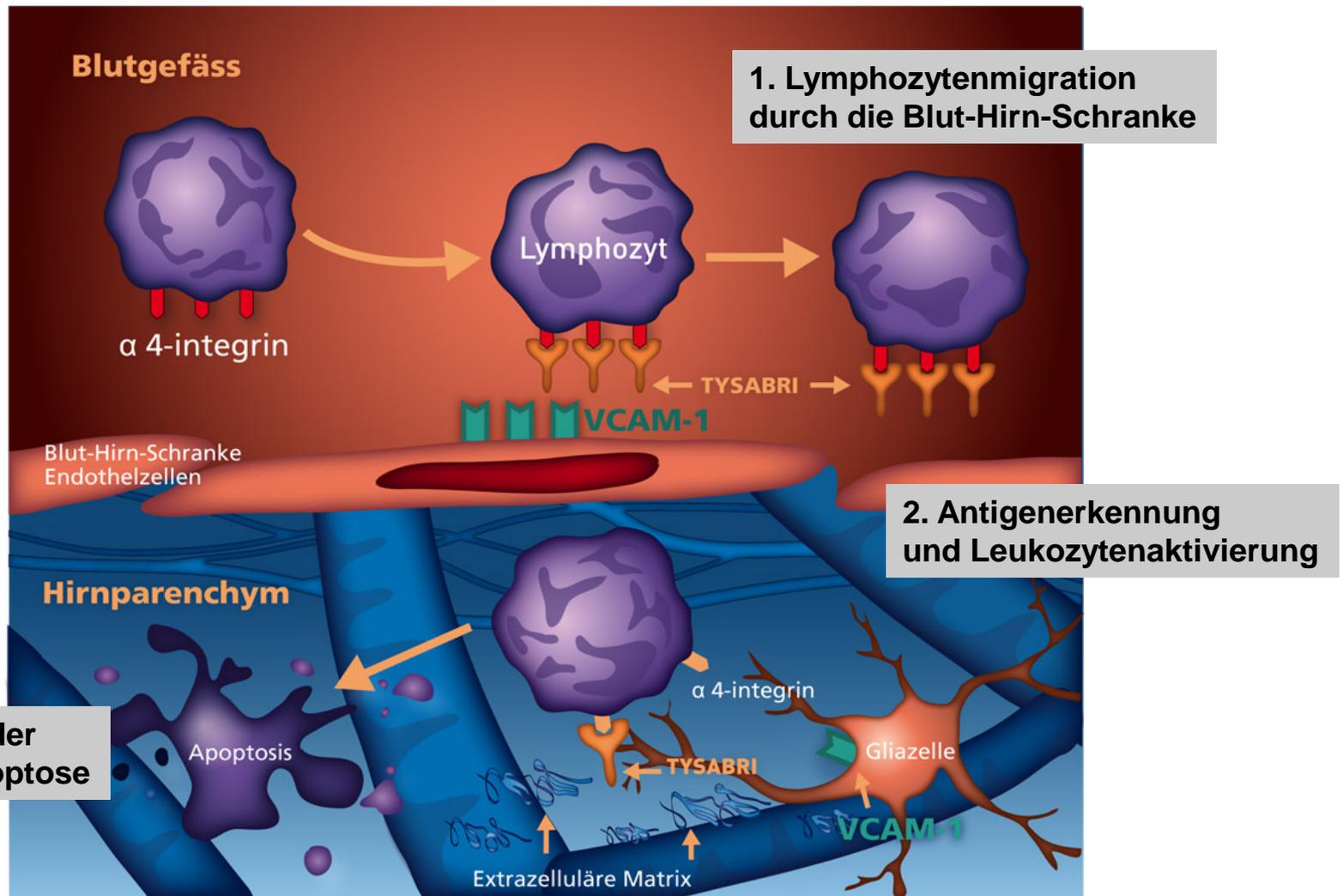
- Klinisch: Schubrate - 68% (annualisiert über 2 Jahre)  
Behinderungsprogression - 52% (bestätigt nach 24 Wochen)
- MRI: Gadoliniumaufnehmende Läsionen - 92%  
Neue T2- oder neu vergrößerter T2 Läsionen - 83%

Sehr signifikante Wirkung bei **hoch aktiv verlaufender MS**:  
definiert als  $\geq 2$  Schübe pro Jahr und  $\geq 1$  Gadoliniumaufnehmende Läsion im  
Baseline MRI

Relative Schubreduktion von - 81%  
Bestätigte Behinderungsprogression von - 64%

[Polmann et al., 2006]

# Wirkmechanismus Tysabri®



## Natalizumab und PML (Progressive multifokale Leukenzephalopathie)

PML: Bisher einzige schwerwiegende bekannte Nebenwirkung von Natalizumab

### PML (Progressive multifokale Leukenzephalopathie):

- Lytische Infektion der Oligodendrozyten durch das JC-Virus
- Bekannt als opportunistische Infektion bei AIDS

PML: Gesamtrisiko unter Tysabri 1:400

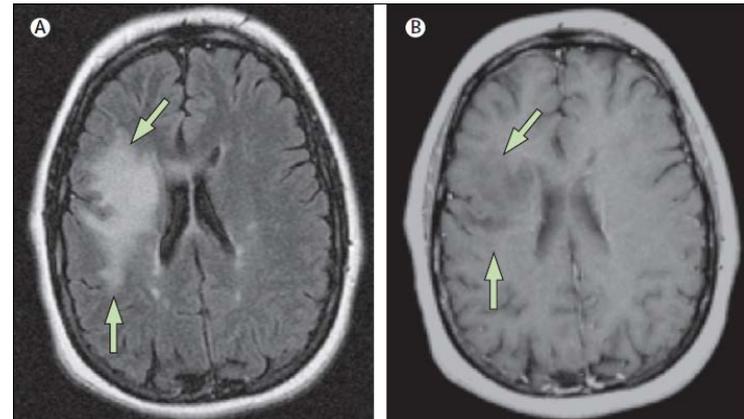
#### Verlauf\*

Letal in 20%

#### Outcome der Überlebenden\*

Schwere Behinderung	40%
Mittelschwere Behinderung	50%
Leichte Behinderung	10%

\* Aus medical report Biogen Dompé Stand 3. Juli 2012

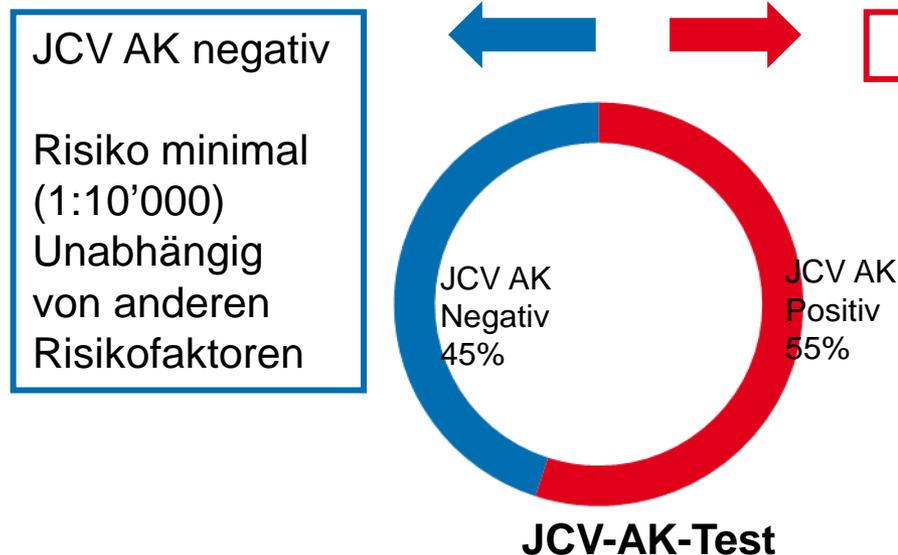


Typische PML im MRI: subkortikale Hyperintensität (A) ohne Gadoliniumaufnahme (T1 Sequenz, B). Patientin nach 2 Jahren Tysabri: Klinisch Progrediente Dysarthrie und Hemisyndrom li.  
Quelle: Tan and Koralnik, Lancet Neurol 2010;9:425-37

## Natalizumab: Risikostratifizierung

3 Risikofaktoren einer PML unter Tysabri:

1. JCV-Antikörper (als Zeichen einer asymptomatischen Viruspersistenz nach Primärinfektion)
2. Dauer der Therapie: Kritische Schwelle: 2 Jahre
3. Vorhergehende Immunsuppression (Mitoxantron, Azathioprin,...)



JCV AK negativ

Risiko minimal  
(1:10'000)  
Unabhängig  
von anderen  
Risikofaktoren

JCV AK positiv

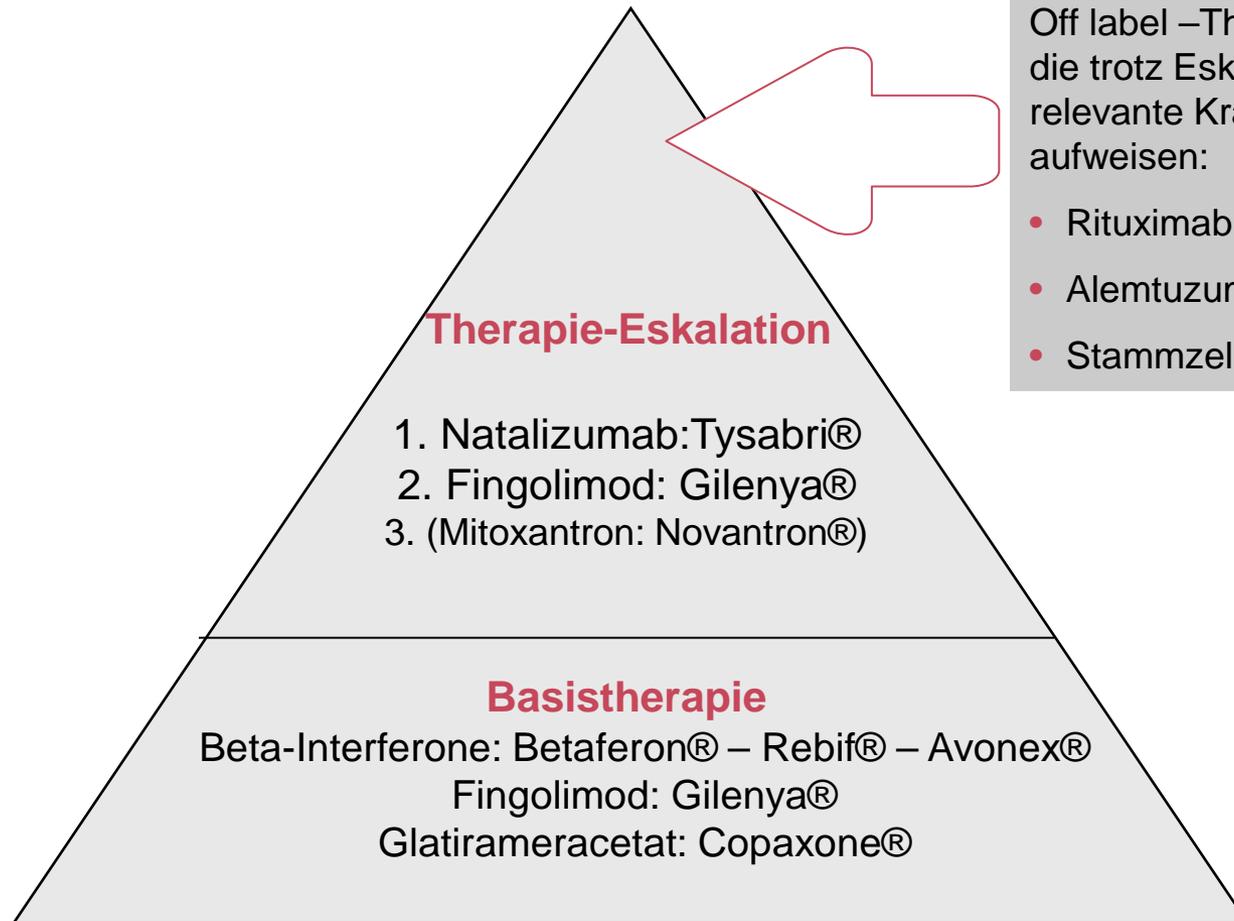
Therapie-Dauer Natalizumab	Keine Immunsuppression vorgängig	St.n. Immunsuppression
0-2 Jahre	0.53/1000 1:1890	1.5/1000 1:670
>2 Jahre	<b>3.9/1000</b> <b>1:256</b>	<b>10.6/1000</b> <b>1:94</b>

[Sorensen et al., 2012]

## Nebenwirkungen der verlaufsmodifizierenden Substanzgruppen

Substanzgruppe	Neutralisierende Antikörper	Häufige Nebenwirkungen	Potentiell schwerwiegende NW
Beta-Interferone (Avonex®, Betaferon®, Rebif®)	+ (3-25%)	Hautreaktionen (Ausnahme Avonex), Injektionsschmerz Grippale Nebenwirkungen 3-4 h nach Injektion	Keine (Langzeiterfahrung seit > 20 Jahren)
Fingolimod (Gilenya®)	-	Bradykardie (erste Dosis) Blutdruckerhöhung Vermehrt untere respiratorische Infekte	Makulaödem (sehr selten) Höhergradiger AV-Block Herpesinfektionen ? Hauttumore ?
Glatirameracetat (Copaxone®)	-	Hautreaktionen, Injektionsschmerz	keine
Mitoxantron	-	Nausea, Amenorrhoe, Haarausfall (leicht)	<b>Leukämie</b> (0.25% innert 5 Jahren) Kardiomyopathie Spät malignome Sepsis
Natalizumab (Tysabri®)	+ (6%)	Allergische NW vom Soforttyp (4%; davon <1 % schwere Anaphylaxie)	<b>Progressive multifokale Leukenzephalopathie</b> 1:10'000: JCV-Ak neg 1:250 JCV-AK pos. nach 2 Jahren Therapie

## Therapieschema RRMS 2010



Off label –Therapie für Patienten, die trotz Eskalationstherapie relevante Krankheitsaktivität aufweisen:

- Rituximab
- Alemtuzumab
- Stammzelltransplantation

## Verlaufsmodifizierende Therapie - Indikationsgebiete

### CIS

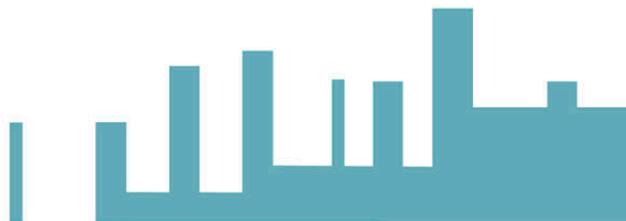
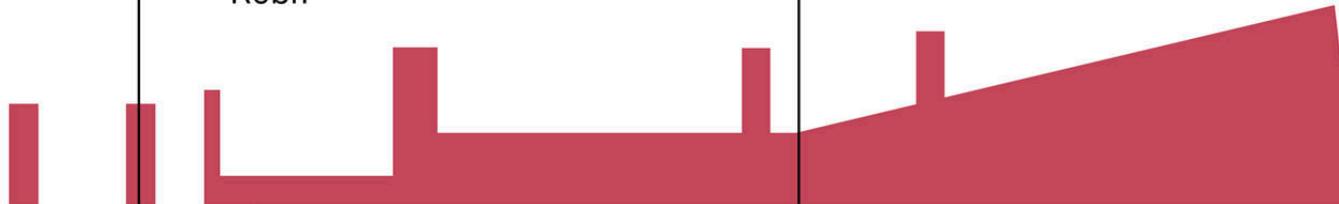
Avonex®  
Betaferon®  
Copaxone®  
Rebif®

### RRMS

Avonex®  
Betaferon®  
Copaxone®  
Gilenya®  
Rebif®

### SPMS

Betaferon®  
Mitoxantron®

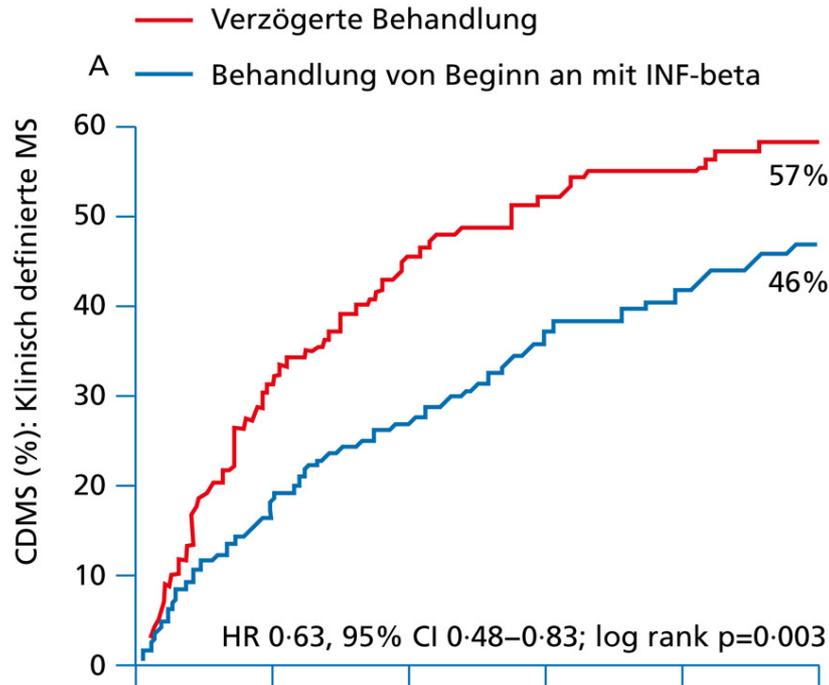


### Hochaktive RRMS

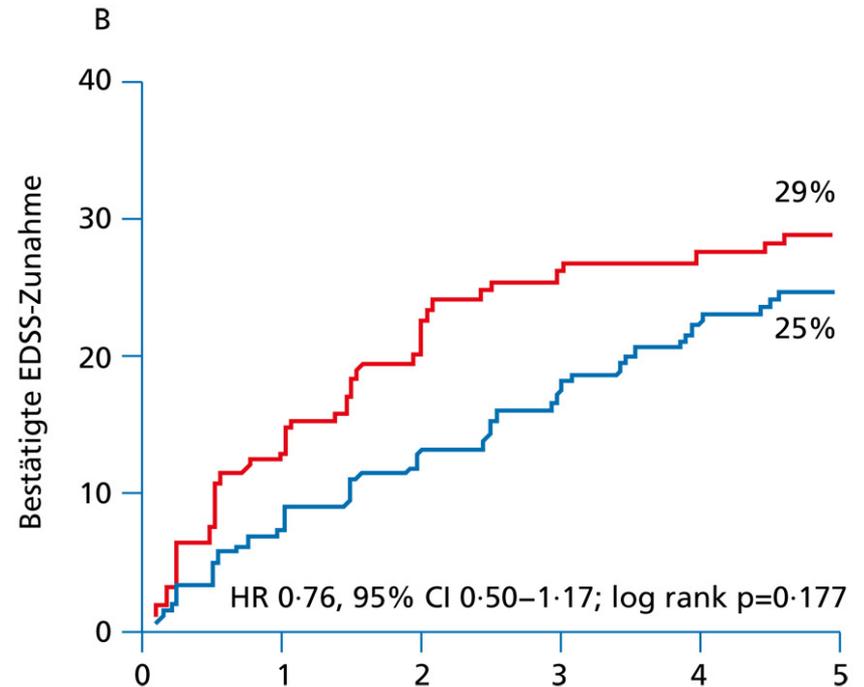
Tysabri®  
(Gilenya®)

# Verlaufsmodifizierende Therapie

## Klinisch isoliertes Syndrom (CIS)



Nach erstem Schub behandelt:  
Geringeres Risiko, einen 2. Schub zu erleiden in 5 Jahren

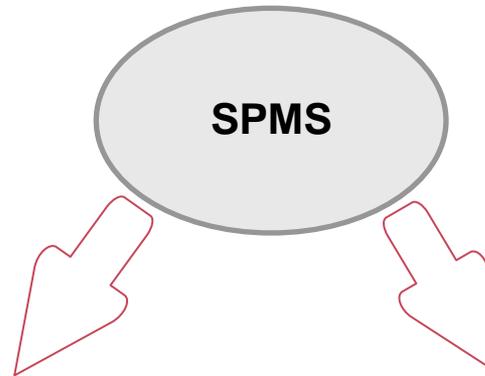


Aber: Kein statistisch signifikanter Unterschied einer bleibenden Behinderung nach 5 Jahren

[Kappos et al., 2009]

## Verlaufsmodifizierende Therapie

### Sekundär chronisch progrediente MS (SPMS)



#### Inflammation

- Schübe
- KM-aufnehmende Läsionen
- Therapierbar
  - Betaferon
  - (Rebif)
  - Mitoxantron

#### „Neurodegeneration“

- Schleichende Verschlechterung
- Hirnatrophie
- Chronische Black holes im MRI
- (Noch) nicht therapierbar
  - Mitoxantron?

## Unvollständige Remission der Schübe - Behinderungen

Symptome	Prävalenz
Paresen (mit oder ohne Spastik)	ca. 80%
Sensibilitätsstörungen	ca. 80%
Ataxie (gliedkinetische und axiale)	ca. 70%
Miktionsprobleme (meist Urgesymptomatik)	60-75%
Visusstörungen	45-70%
Cognitive Einschränkung	30%
Fatigue	70-90%
Sexualfunktionsstörung	?
Depression	ca. 30%

[McAlpine's, 2006]

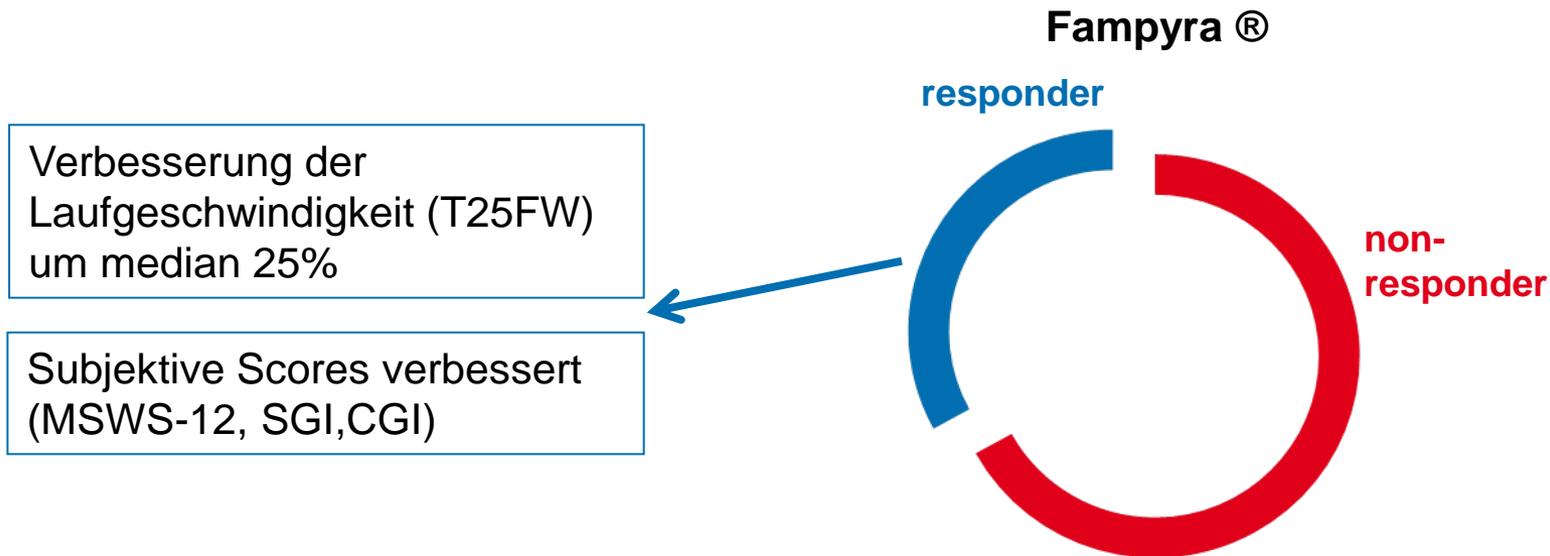
[Poser et al., 1979]

## Symptomatische Therapie

Symptom	Therapie
Spastik	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Physiotherapie (regelmässig)</li> <li>2. Baclofen (Lioresal®) 5 mg bis max 80 mg/d</li> <li>3. Tizanidin (Sirdalud®) 2 mg bis max. 24 mg/d</li> </ol>
Fatigue	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lifestyle-Änderungen</li> <li>2. SSRI</li> <li>3. Modafinil (Modasomil®) 2 x 100 mg/d (bis 2 x 200 mg/d)</li> <li>4. 4-Aminopyridin 10-20 mg/d</li> <li>5. Amantadin (PK-Merz®) 100-200 mg/d</li> </ol>
Intentionstremor	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clonazepam (Rivotril®) 0.5 mg bis max. 3 mg/d</li> <li>2. Propanolol (Inderal®) 40mg bis max. 160 mg/d</li> </ol>
Erektile Dysfunktion	Viagra®, Cialis®, Levitra®
Hyperreaktive Blase (Restharn <100-150 ml)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detrusitol® 4mg/d</li> <li>• Toviaz® 4 mg bis max 8 mg/d</li> <li>• Spasmo Urgenin Neo® 2 x 1Drg./d</li> <li>• Kentera® Pflaster 2 x Woche</li> <li>• Botox® lokal</li> </ul>

## 4-Aminopyridin und Mobilität

Retardiertes 4-Aminopyridin in der Dosis von 2 x 10 mg verbessert in >1/3 der MS-Patienten mit variablem Grad von Gehbehinderung die Mobilität.



Sowohl PPMS als auch RRMS/SPMS Patienten können profitieren!

[Goodman et al., 2009]

# Inhalt

---

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Klassifikation	13
4. Natürlicher Verlauf	16
5. Pathophysiologie	22
6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	28
7. Diagnose und Differentialdiagnose	36
8. Therapie	46
<b>9. Prognose</b>	<b>68</b>
10. Ausblick	70
11. Referenzen	74

## Prognose

**Lebensdauer der MS-Patienten insgesamt um 5-10 Jahre verkürzt** [McAlpine's, 2006]

Prognose abhängig von:

- Aktivität der MS
- Verlaufsform (PPMS mit schlechter Prognose)
- Erfolgreicher Behandlung
- Frühem Behandlungsbeginn [Goodin et al., 2012]

# Inhalt

---

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Klassifikation	13
4. Natürlicher Verlauf	16
5. Pathophysiologie	22
6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	28
7. Diagnose und Differentialdiagnose	36
8. Therapie	46
9. Prognose	68
<b>10. Ausblick</b>	<b>70</b>
11. Referenzen	74

## MS Therapeutika mit abgeschlossener oder laufender Phase 3 Studie

### Oral

Laquinimod

Teriflunomide

Dimethyl Fumarat (BG-12)

### Antikörper

Alemtuzumab (Campath®)

Ocrelizumab (Anti-CD20-AK)

Daclizumab

## Neue orale MS Therapeutika

	Dimethyl Fumarat (BG-12)	Laquinimod 0.6 mg	Teriflunomide 14 mg	Fingolimod* 0.5 mg
Rel. Schubreduktion	53%	23%	31%	54%
Reduktion der Behinderungsprogression	38%	36%	30%	30%
Reduktion neuer T2-Läsionen	85%	30%	67%	75%
Reduktion Gd+ Läsionen	90%	37%	80%	82%

\*zugelassen als Gilenya®

[Killestein et al., 2011]

## Patientenselektion: welches Medikament für welchen Patienten?

**Risiko der MS**

Zuverlässige prognostische Faktoren

- MRI
- Biomarker?
- Klinik



**Risiko der Therapie**

Risikoeinschätzung

- Patientenregister
- Biomarker

# Inhalt

---

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Klassifikation	13
4. Natürlicher Verlauf	16
5. Pathophysiologie	22
6. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	28
7. Diagnose und Differentialdiagnose	36
8. Therapie	46
9. Prognose	68
10. Ausblick	70
<b>11. Referenzen</b>	<b>74</b>

### Referenzen/1

- Cadavid D et al. *Neurology* 2009;72:1976-83
- Cohen JA et al. *N Engl J Med* 2010;362:402-16
- Coles A et al. *Ann Neurol* 1999;46(3):296-304
- Coles A et al. *N Engl J Med* 2008;359:1786-91
- Comi G et al. *Lancet Neurol* 2012;11(1):33-41
- Compston A, Coles A. *Lancet* 2008;372:1502-17
- Confavreux C et al. *N Engl J Med* 2000;343:1430-38
- Confavreux C et al. 2003 *Brain*;126:770-782
- Confavreux C et al. *Brain* 2006;129:606-16
- De Luca GC et al. *Brain* 2004;127:1009-18
- Eriksson M et al. *Mult Scler* 2003;9:260-74
- Fisniku LM et al. *Brain* 2008;131:808-17
- Frohmann EM et al. *N Engl J Med* 2006;354(9):942-55
- Goodman AD et al. *Lancet* 2009;373:732-38
- Goodin DS et al, *Neurology* 2012;78:1315-22
- Hartung HP et al. *Lancet* 2002;360:2018-25
- Holmoy T et al. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:271-78
- Jacobs LD et al. *Ann Neurol* 1996;39:285-294
- Johnson KP et al. *Neurology* 1995;45:1268-1276
- Junker A et al. *Brain* 2007;130:2789-99
- Kantarci O et al., *Neurology* 1998;51:765-772
- Kappos L et al. *Neurology* 2004;63:1779-87
- Kappos L et al. *Lancet Neurol* 2009;8:987-97
- Kappos L et al. *N Engl J Med* 2010; 362:387-40
- Kesselring J et al. 2. Ausgabe 1993, Kohlhammer Verlag
- Killestein J et al., *Lancet Neurol* 2011;10:1026-34
- Koch M et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2010;81(9):1039-43
- Martinelli V et al., *Neurology* 2009;73:1842-48
- McAlpine's, 4th edition 2006, Churchill Livingstone Elsevier
- Mikol D. et al. *Lancet Neurology* 2008;7:903-14
- Montalban X et al. *Neurology* 2010;74:427-434
- Myhr KM et al. *Mult Scler* 2001;7:59-65
- O'Connor P et al. *Lancet Neurol* 2009;8:889-897
- Panitch H et al. *Neurology* 2002;59:1496-1506
- Phadke JG, *Brain* 1990;113:1597-628
- Polman CH et al. *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
- Polman CH, et al. *N Engl J Med* 2006;354:899-910
- Polman CH et al., *Ann Neurol* 2011;69:292-302

### Referenzen/2

- Poser CM et al. Ann Neurol 1983;13(3):227-31.
- Poser S et al. J Neurol Sci 1979;40:159-68
- Poser S et al. Acta Neurol Scand 1982;66:355-362
- PRISMS Study Group. Lancet 1998;352:1498-1504
- Rudick R et al. Ann Neurol 2010;68:304-10.
- S Afr Med J 1970;44:663-669
- Sorensen PS et al. Mult Scler 2012;18(2):143-52
- SPECTRIMS study group, 2001
- Swanton JK et al. Lancet Neurol 2007;6:677-686
- Tan CS and Koralnik IJ. Lancet Neurol 2010;9:425-37
- The IFNB Multiple Sclerosis Study group. Neurology 1993;43:655-661
- Trapp B et al. New Engl J Med 1998;338:278-85
- Tremlett H et al. Mult Scler 2008;14(3):314-24
- Weinshenker BG et al. Brain 1989;112:133-46