

Großer Dank geht an alle Teilnehmer und die Vortragenden bzw. Leiter der Workshops. Die Veranstaltung verlief sehr erfolgreich, neben den Aussagen der Experten konnten persönliche Erfahrungen weitergegeben und kritisch diskutiert werden.

Vielen Dank auch den Sponsoren, die diese Veranstaltung möglich gemacht haben: Biogen, sanofi-aventis/Genzyme, Novartis, Merck, Neurologisches Therapiezentrum Gmundnerberg, Teva/ratiopharm, Medical Park Chiemsee.

**KASTEN 1**

## Progressive Multiple Sklerose

**OA Priv.-Doz. DDr. Johann Sellner**, Universitätsklinik für Neurologie, Christian-Doppler-Klinik, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg

Von einem progressiven oder (gleichbedeutend) progredienten Verlauf wird gesprochen, wenn im Verlauf der Erkrankung über einen längeren Zeitraum die Symptome zunehmen oder zusätzliche Symptome entstehen.

Etwa 2,3 Millionen Menschen sind weltweit an Multipler Sklerose (MS) erkrankt. Wie viele Menschen mit MS einen progressiven, voranschreitenden Krankheitsverlauf aufweisen, ist nicht genau bekannt. Es wird angenommen, dass bei den klinischen Verlaufsformen der MS zu einem gegebenen Zeitpunkt ungefähr 55% einen schubförmigen Verlauf, 35% eine sekundär progrediente Form und 10% die primär progrediente Verlaufsform aufweisen.

Am häufigsten **beginnt** die Erkrankung mit einem **schubförmigen Verlauf** (90%); langsam entwickelt sich in vielen Fällen eine sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform, wobei das Zeitintervall zwischen Krankheitsbeginn und Eintreten der sekundären Progression sehr variabel ist.

### **Wenig Wissen über die individuellen Verläufe und Krankheitsmechanismen**

In den klinischen Charakteristika unterscheidet sich die primär progressive MS von der schubförmigen Form. Das Alter liegt bei Erkrankungsbeginn höher

und es besteht keine Geschlechterdifferenz, Frauen sind also nicht häufiger betroffen als Männer. Als prognostisch ungünstige Faktoren gelten männliches Geschlecht, früherer Krankheitsausbruch und eine bestimmte „Dynamik“ zu Erkrankungsbeginn (etwa eine sich sehr rasch entwickelnde Symptomatik). Wann im Krankheitsverlauf Behinderungen auftreten ist ganz unterschiedlich und im Einzelfall nicht vorhersehbar. Ob sich Folgeerkrankungen einstellen oder nicht, hängt unter anderem von der ärztlichen Versorgung, dem Ansprechen auf die Behandlung, der Pflege, den Rehabilitationsmaßnahmen und der sozialmedizinischen Betreuung ab.

### **Klinischer Verlauf**

Bereits zu **Erkrankungsbeginn** unterscheidet sich die schubförmige Verlaufsform von der primär progressiven MS, da die häufigsten Symptome eine unterschiedliche Verteilung aufweisen. Motorische Symptome mit Muskelschwäche und Spastik sind bei progressivem Beginn mit etwa 54% am häufigsten und stellen bei der schubförmigen Form nur in 32% der Fälle die anfängliche Symptomatik dar. Hingegen tritt das charakteristische Erstsymptom einer Sehnerventzündung beim schubförmigen Erkrankungsbeginn häufiger auf (Tab. 1). ▶

**Tab. 1: Verteilung der Symptome bei Erkrankungsbeginn (%)**

	Schubförmige MS	Primär progressive MS
Motorik	32	54
Kleinhirn	16	23
Hirnstamm	24	7
Sensibilität	48	32
Sehbahn	26	17

(Riise T et al., Acta Neurol Scand 1992)



Bild: © Fotofila.com

Da auch Unterschiede im MRT-Befund vorliegen (bei der primär progressiven MS sind die Herde kleiner, weniger zahlreich und nehmen weniger häufig Kontrastmittel auf; ferner sind die entzündlichen Veränderungen im Rückenmark deutlicher ausgeprägt) und der Beginn der Erkrankung später einsetzt, kann angenommen werden, dass die Pathogenese (der Ablauf des Krankheitsprozesses) zwischen primär progredienter und schubförmiger MS gewisse Ungleichheiten aufweist.

### Schwierigkeiten, die Krankheitsprogression zu definieren

Zur Definition der Krankheitsprogression werden die so genannten **diagnostischen Kriterien** herangezogen. Im Laufe der vergangenen 50 Jahre sind – entsprechend den Fortschritten vor allem der technischen Untersuchungsmöglichkeiten – exaktere und auch früher im Krankheitsverlauf zu stellende Diagnosen der MS durchführbar geworden. Insbesondere die Magnetresonanztomografie brachte hier einen wesentlichen Fortschritt.

➔ **Primär progrediente MS:** kontinuierliche klinische Progression (retrospektiv/rückblickend oder prospektiv/vorausschauend bestimmt) über ein Jahr und bestimmte definierte positive MRT- (evtl. auch Liquor-) Befunde

➔ **Sekundär chronisch-progrediente MS:** Es lag ein schubförmiger Verlauf vor; nach drei bis sechs Monaten ist jetzt eine bleibende neurologische Beeinträchtigung vorhanden (nachweisbar im neurologischen Untersuchungsbefund: EDSS zeigt Verschlechterung von 0,5–1 Punkt).

Für die Beurteilung der progressiven Verlaufsformen gibt es eine Reihe von Schwierigkeiten, da sich die Veränderungen sehr langsam („schleichend“) einstellen können. Darüber hinaus werden vier Untergruppen unterschieden – je nachdem, ob Zeichen von Entzündungsaktivität und/oder Progression nachweisbar sind.

### Klassische Studienendpunkte ungeeignet

Die wichtigsten Studienendpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit von MS-Therapeutika zeigen in jenen Studien, die bei MS-Betroffenen mit progressivem Verlauf durchgeführt wurden, eine Reihe von Problemen auf. Der primäre klinische Endpunkt „Reduktion der jährlichen Schubrate“ kommt nicht infrage, weil keine Schübe vorliegen. Der sekundäre Endpunkt „relative Reduktion der Behinderungsprogression“ ist nicht einfach zu beurteilen, da die EDSS-Skala und der MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite Score) keine perfekten Untersuchungsinstrumente darstellen.

Bei den radiologischen Endpunkten kommt als neuer Ansatz die Messung der Atrophie infrage.

### **Therapieoptionen bei neurodegenerativen Prozessen unzureichend**

Bei der schubförmigen MS stellt die Hemmung der entzündlichen Aktivität ein wesentliches Therapieziel dar. Bei der primär progressiven MS ist die entzündliche Aktivität hingegen geringer und eine Beeinflussung der Neurodegeneration zur Verlangsamung der Krankheitsprogression ist anzustreben.

Die aktuelle Therapieleitlinie zur verlaufsmodifizierenden Therapie der MS (DGN/KKNMS-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS) führt derzeit keine kausal ansetzende Therapie der primär progressiven MS an. Für die sekundär progrediente MS sind die Therapieeffekte gering, weshalb die Möglichkeiten nur mit Einschränkungen angeführt werden. Die früher herangezogenen immunsuppressiven Medikamente Mitoxantron und Cyclophosphamid sollten nicht mehr eingesetzt werden, da schwer wiegende toxische Nebenwirkungen auftreten können.

### **Stammzelltherapie**

*Einen neuen und innovativen Therapieansatz stellt die Therapie mit mesenchymalen Stammzellen dar. Hierbei werden körpereigene Stammzellen aus dem Knochenmark entnommen und nach einer sehr aufwendigen Bearbeitung im Labor intravenös zurücktransfundiert. Zum einen wurden in Tierversuchen immunmodulierende Effekte beobachtet, zum anderen können solche Zellen offenbar auch Neuronen vor Schäden schützen und die Remyelinisierung stimulieren.*

*Die Universitätsklinik für Neurologie an der Christian-Doppler-Klinik in Salzburg (Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. Mag. Eugen Trinka) nimmt an der weltweit durchgeführten „Mesenchymal Stem Cells for Multiple Sclerosis (MESEMS)“-Studie teil; bereits Ende des Jahres kann diese Behandlung Patienten mit primär progredienter MS (PPMS) und sekundär progredienter MS (SPMS) angeboten werden. Infrage kommen Patienten mit einer PPMS und Verschlechterung des EDSS in den letzten 12 Monaten und Nachweis von mindestens einer Kontrastmittel*



aufnehmenden Läsion. Patienten mit SPMS müssen einen klinischen und radiologischen Krankheitsprogress in den letzten 12 Monaten unter einer der etablierten Therapien aufweisen. Für beide Patientengruppen muss das Alter des Patienten zwischen 18 und 50 Jahren liegen und es muss eine Krankheitsdauer von maximal 10 Jahren vorliegen; der EDSS muss zwischen 3 und 6,5 betragen. Interessierte Betroffene können weitere Details

im Studienbüro der Universitätsklinik für Neurologie unter E-Mail: [CDK-Studien@salk.at](mailto:CDK-Studien@salk.at) oder Tel.: 0662/4483-3120 erfahren.

**Aktuelle Studien bei progressiver MS**

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenstellung von Studien, welche bei den progressiven Verlaufsformen der MS derzeit durchgeführt werden (modifiziert nach Ontaneda D et al., Curr Opin Neurol 2015):

**Tab. 2: Derzeitige Studien zu den progressiven Verlaufsformen der MS**

Substanz	Verlaufsform	Vermuteter Mechanismus
Amilorid (MS-SMART)	SPMS	Entwässerung, neuroprotektiv?
Ibudilast (SPRINT)	PPMS, SPMS	antientzündlich, neuroprotektiv?
Idebonon	SPMS	Coenzym-Q10-ähnlich, soll Demyelinisierung hemmen
Fingolimod	PPMS	hält Lymphozyten zurück, neuroregenerativ?
Imileleucel-T	SPMS	autologe T-Zell-Immuntherapie
Masitinib	PPMS, SPMS	Antikörper gegen Mastzellen, neuroprotektiv?
Natalizumab	SPMS	hemmt Migration von Leukozyten
Ocrelizumab	PPMS	B-Zell-Depletion, neuroprotektiv?
Riluzol	SPMS	schwächt Wirkung von Glutamat ab, neuroprotektiv?
Mesenchymale Stammzellen	PPMS, SPMS	immunmodulierend, remyelinisierend, neuroregenerativ?

SPMS: sekundär progrediente MS, PPMS: primär progrediente MS

**Zusammenfassung**  
 Bei den progressiven Formen der MS liegt ein voranschreitender Krankheitsverlauf vor, die Symptomatik nimmt im Laufe der Zeit zu. Im Gegensatz zur schubförmigen MS, die bei frühzeitigem Therapiebeginn mit wirkungsvollen Arzneimitteln in der Regel gut behandelbar ist, steht eine effiziente, kausal ansetzende Therapie derzeit nicht zur Verfügung. Zahlreiche Studien (Tab. 2) werden derzeit durchgeführt und wecken die Hoffnung, nachhaltig und erfolgreich der Krankheitsprogression entgegenzuwirken. Mit ersten Ergebnissen ist frühestens in den nächsten Jahren zu rechnen. Zum jetzigen Zeitpunkt muss sich die Therapie der progredient verlaufenden MS auf eine optimale symptomorientierte Behandlung konzentrieren.