

# Die Notwendigkeit eines strategischen therapeutischen Ansatzes: Multiple Sklerose im Griff

Hernan Inojosa , Undine Proschmann, Katja Akgün und Tjalf Ziemssen 

*Ther Adv Chronic Dis*

2022, Vol. 13: 1-15

DOI: 10.1177/  
20406223211063032

© Der/die Autor(en),  
2022. Richtlinien zur  
Wiederverwendung von  
Artikeln:  
sagepub.com/journals-  
permissions

**Zusammenfassung:** Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronische neurologische Autoimmunerkrankung. Ihre therapeutische Behandlung hat sich in den letzten Jahren mit der Entwicklung spezifischer krankheitsmodifizierender Therapien (DMTs) drastisch weiterentwickelt. Neben den etablierten injizierbaren Medikamenten stehen nun auch orale und intravenöse Alternativen für MS-Patienten zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf erheblich beeinflussen können. Bestimmte Medikamente sind wirksamer als andere, und auch die Profile und die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen unterscheiden sich. Aufgrund der zahlreichen und unterschiedlichen Behandlungsalternativen muss der therapeutische Ansatz daher folgendermaßen aussehen durch Neurologen erfordert eine taktische Ausrichtung für eine gezielte, zeitlich abgestimmte und sinnvolle Behandlungsentscheidung. Für eine gemeinsame Entscheidungsfindung mit den Patienten ist eine Integration von rationaler und emotionaler Kontrolle mit angemessenen Kommunikationsfähigkeiten erforderlich. In diesem perspektivischen Beitrag bekräftigen wir das notwendige Konzept eines strategischen MS-Behandlungsansatzes, bei dem alle verfügbaren Therapien auf der Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnisse und aktueller Erfahrungen eingesetzt werden. Wir verwenden eine didaktische Analogie zum strategischen Schachspiel. Die Eröffnung mit orientiertem Angriff (d.h. bereits in frühen Krankheitsstadien als klinisch isoliertes Syndrom), eine richtige Wahl der zu bewegenden Schachfiguren (d.h. unter den verschiedenen DMTs), eine Neubewertung der Reaktion auf verschiedene Szenarien (z. B. anhaltende Krankheitsaktivität, unerwünschte Ereignisse und Familienplanung) und der Vorteil von Daten aus der realen Welt werden erörtert, um den besten Ansatz für eine erfolgreiche personalisierte MS-Behandlung zu finden.

**Schlüsselwörter:** krankheitsmodifizierende Therapien, DMTs, Multiple Sklerose, Strategie, Behandlung, Schach

Eingereicht: 24. August 2021; überarbeitetes Manuskript angenommen: 10. November 2021.

## Einführung

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronische Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS).<sup>1</sup> Besonders besorgniserregend ist die Tatsache, dass die Erstdiagnose überwiegend bei jungen Erwachsenen auf dem Höhepunkt ihres produktiven Alters gestellt wird, wobei das Verhältnis zwischen Frauen und Männern ausgeprägt ist.<sup>2</sup> Bei etwa 85 % der Patienten wird zunächst eine schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS) diagnostiziert, wobei sich die neurologischen Symptome nach Schüben erholen. Es wird geschätzt, dass von diesen Patienten ein variabler Anteil (bis zu 80 %) ein sekundäres

Fortschreiten der neurologischen Behinderung entwickelt, meist unabhängig von den Schüben, der sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS). Bei etwa 15 % der Patienten treten im Krankheitsverlauf keine eindeutigen Schübe auf, sondern es zeigt sich ein progressives Fortschreiten der Behinderung seit Beginn der Erkrankung, wobei eine

die primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS) diagnostiziert wird.<sup>1,3</sup>

MS ist eine multidimensionale, heterogene Krankheit, bei der die klinischen Manifestationen bei allen MS-Subtypen äußerst

variabel sind, da entzündliche oder demyelinisierende Läsionen jede Stelle des ZNS betreffen können. MS ist auch eine chronische Krankheit,<sup>13</sup> für die es bisher keine Heilung oder endgültige Behandlung gibt, obwohl in den letzten Jahren neue Therapien für die Behandlung der Krankheit entwickelt wurden. Seit der ersten Zulassung von Interferon beta-1b im Jahr 1993 wurden dramatische Fortschritte in der Pathophysiologie, Diagnose und Behandlung von MS erzielt.<sup>4,5</sup> Neuere krankheitsmodifizierende Therapien (disease-modifying therapies, DMTs) zeigen eine hohe Wirksamkeit bei der Verhinderung einer weiteren Krankheitsaktivität oder eines klinischen Fortschreitens durch Modulation des Immunsystems oder sogar durch gezielte Deletion von bestimmten

Korrespondenz an: **Tjalf Ziemssen** Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Technische Universität, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland  
[tjalf.ziemssen@uniklinikum-dresden.de](mailto:tjalf.ziemssen@uniklinikum-dresden.de)

**Hernan Inojosa Undine Proschmann Katja Akgün**  
Zentrum für Klinische Neurowissenschaften, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

[journals.sagepub.com/home/taj1](https://journals.sagepub.com/home/taj1)



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: Dieser Artikel wird unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) verbreitet, die die nicht-kommerzielle Nutzung, Vervielfältigung und Verbreitung des Werks ohne weitere Genehmigung erlaubt, sofern das Originalwerk wie auf den SAGE- und Open-Access-Seiten angegeben angegeben wird (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).



Immunkomponenten. <sup>6</sup> DMTs können zwar zu unerwünschten Reaktionen oder Ereignissen führen, die für die Therapietreue entscheidend sein können, da sie die Lebensqualität von MS-Patienten erheblich beeinträchtigen können.

Da es sich bei MS jedoch um eine multidimensionale, variable Krankheit mit ungewissem und unvorhersehbarem Krankheitsverlauf und Phänotypen handelt, kann die Nutzen-Risiko-Bewertung der einzelnen DMT von Patient zu Patient und zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung variieren. Die unterschiedlichen Erwartungen von Ärzten und Patienten, die prognostischen Faktoren und die Therapietreue sind bei MS-Patienten ebenfalls sehr unterschiedlich, so dass ein strategischer Ansatz für Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung dieser Erkrankung von grundlegender Bedeutung ist. <sup>7</sup> Kontrollierte klinische Studien sind eine wichtige und klassische Datenquelle für die ~~die~~ Behandlung von Patienten. Dennoch sind klinische Studien mit dem statistischen Ansatz der Regel der großen Zahlen, der zu statistisch aussagekräftigen Schlussfolgerungen führt, nicht in der Lage, alle individuellen Behandlungsfragen zu lösen, da sie nicht leistungsfähig genug sind, um individuelle Behandlungsentscheidungen zu treffen. Darüber hinaus revolutionieren Fortschritte in der Datenwissenschaft und neuere Quellen für klinische Erkenntnisse derzeit das Wissen über MS. Multidimensionale Daten aus der realen Welt könnten eine robustere und praktischere Informationsquelle mit großem Wert für Neurologen darstellen. <sup>8</sup>

Die MS-Therapie entwickelt sich von unspezifischen Wirkstoffen mit unklarer Pharmakodynamik zu molekülspezifischen Behandlungen. Derzeit hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bereits folgende Medikamente zugelassen

17 DMTs für die Behandlung dieser Krankheit. Für mehrere subkutan, intramuskulär, intravenös und oral verabreichte Medikamente wurden unterschiedliche Wirksamkeitsprofile beschrieben. Ihre Wirkmechanismen, unerwünschten Wirkungen und Sicherheitsprofile sowie die klinischen Erfahrungen mit den einzelnen Medikamenten sind sehr unterschiedlich, und ihre spezifische Anwendung im Krankheitsverlauf ist noch nicht vollständig standardisiert und verstanden. Für das PPMS und SPMS wurden erst in den letzten Jahren

erste therapeutische Optionen zugelassen.

In Anbetracht der derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten benötigen Neurologen einen strategischen Ansatz für rationale therapeutische Entscheidungen und individuelles Krankheitsmanagement. In der heutigen Zeit, in der es mehr und bessere Möglichkeiten gibt, können komplexe Strategien erforderlich sein, um die verfügbaren Ressourcen zu nutzen. Anhand von Analogien mit einem der wichtigsten

In Anlehnung an die populären Brettspiele der Geschichte (Schach) legen wir in dieser Übersicht den Schwerpunkt auf den langfristigen strategischen Ansatz für die Behandlung von MS-Patienten, beginnend beim ersten Verdacht auf die Erkrankung mit radiologisch oder klinisch isoliertem Syndrom, über die Erstdiagnose bis hin zu weiteren Krankheits Szenarien wie erhöhter Krankheitsaktivität oder therapeutischen unerwünschten Ereignissen. Wir überprüfen die aktuelle Evidenz und die Standards für die Behandlungswahl, um weitere Taktiken für zukünftige Bewegungen zu diskutieren. Wir stützen unsere Überlegungen auf die aktuelle MS-Praxis gemäß den europäischen und lokalen Leitlinien.

**Merkmale eines guten (Schach-)Neurologen** Gute Neurologen neigen dazu, sehr forschend und analytisch zu sein und sind neugierig darauf, die Krankheit des Patienten richtig zu verstehen, um eine angemessene Diagnose und einen Behandlungsplan zu erstellen. Sie sollten geduldig, organisiert und zielstrebig sein, da neurologische Erkrankungen häufig eine detaillierte Untersuchung und Analyse verschiedener paraklinischer Ergebnisse erfordern. Darüber hinaus ist ein hohes Maß an Kontaktfreudigkeit ideal für eine emphatische Beziehung zu den Patienten, aber auch mit der erforderlichen Flexibilität, um auf ihre Bedürfnisse einzugehen.<sup>9</sup> Diese Eigenschaften werden meist mit optimalen Schachspielern geteilt, die in einem Spiel mehrere Szenarien überwinden können, um ihre Ziele zu erreichen. Die Entwicklung sozialer, klinischer und wissenschaftlicher Fähigkeiten ist von grundlegender Bedeutung für einen exzellenten MS-Spezialisten und für einen weiteren therapeutischen Ansatz für MS-Patienten.

**Wählen Sie die MS-Strategie (und zielen Sie auf den König)** Vor der Teilnahme an wichtigen Turnieren verbessern Schachspieler normalerweise ihr Spiel, indem sie bewährte Strategien und Taktiken lernen. Auch MS-Spezialisten sollten die verschiedenen Mittel und Ansätze, die derzeit für die Behandlung der Krankheit zur Verfügung stehen, sehr gut kennen. Dazu gehören nicht nur einfach die DMTs und ihre Wirksamkeit, sondern auch detaillierte Daten über Diagnose, Zeitpunkt, Verlauf und Entwicklung der Krankheit. Das Verständnis dieses Rahmens und ein fundiertes Wissen sind Voraussetzung für einen strategischen Ansatz bei der MS-Behandlung.

Ein optimales Behandlungsziel wäre die Stabilisierung oder Verlangsamung der Krankheitsaktivität und des Fortschreitens der Krankheit. Doch so wie nicht jede Schachpartie gewonnen werden kann, wird auch nicht jede Krankheitsherausforderung zu diesem Ziel führen. Dennoch sollte es

Auch wenn die Krankheitsaktivität und die Entwicklung von Behinderungen nicht gestoppt werden konnten, kann durch eine symptomatische Behandlung eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden (einschließlich

z.B. Physio-, Logo- oder Ergotherapie) oder eine neue Organisation der täglichen Abläufe oder andere unterstützende Maßnahmen. Eine endgültige Heilung oder eine vollständige Rückbildung der Symptome scheint ein unangemessenes Ziel zu sein und sollte daher vermieden werden. Das neuere Ziel "keine Anzeichen von Krankheitsaktivität" (NEDA, siehe unten) scheint ein vernünftiger, aber immer noch zweifelhafter Status zu sein, um das Fortschreiten der Krankheit zu kontrollieren, insbesondere in der Langzeitperspektive. Nach den derzeitigen Erkenntnissen sollten nicht nur klinische Rückfälle oder ein Fortschreiten der Erkrankung angestrebt werden, sondern auch Auswirkungen auf die viel empfindlicheren radiologischen oder biochemischen Zeichen von Entzündung und Degeneration.

Auch wenn dies ein ehrgeiziges und ideales Ziel ist, muss die Strategie an die sich ändernden Situationen bei dieser unberechenbaren Krankheit angepasst werden. Die Taktik im Schach und bei MS beinhaltet die Auswahl von Bewegungen und die Berechnung ihrer kurzfristigen Folgen. Zusammen mit der langfristigen Strategie ist eine taktische Überwachung und Reaktion mit verschiedenen DMTs oder symptomatischen Behandlungen erforderlich, um (noch) unvorhersehbare Veränderungen im Krankheitsverlauf zu bewältigen. MS-Spezialisten und Schachspieler können nicht die Entwicklung jedes Patienten oder jeder Partie, an der sie beteiligt sind, berechnen und vorhersagen, und die therapeutischen Ziele können sich im Verlauf der Krankheit ändern. Beim Schach erfordern bestimmte Situationen einen defensiven Ansatz, um eine Niederlage zu vermeiden (ein Unentschieden anzustreben), anstatt ein Schachmatt zu erreichen. Risikofaktoren, klinische Trials oder andere Datenquellen können eine prognostische Einschätzung für einen Patienten ermöglichen, aber MS ist immer noch eine extrem unberechenbare Krankheit.

Die Verwendung demografischer und klinischer Faktoren, die mit einem aggressiveren klinischen Verlauf in Verbindung gebracht werden können (z. B. Alter > 40 Jahre, männliches Geschlecht,

Komorbidität, Häufigkeit von Rückfällen oder Genesung, Phänotyp der Magnetresonanztomografie (MRT)), sollte bei jedem Patienten individuell geprüft werden.<sup>10,11</sup> Es bleibt zu hoffen, dass weitere Entwicklungen in der Datenwissenschaft zu einer genaueren Prognose des Verlaufs jedes einzelnen Patienten beitragen und sogar Ergebnisse mit mehreren DMTs simulieren können (z. B. durch den Einsatz digitaler Zwillinge).<sup>12</sup>

Die endgültige Entscheidungsfindung sollte immer im Konsens mit dem Patienten und dem

unter Berücksichtigung des Profils der einzelnen DMT und der therapeutischen Ziele sowie der persönlichen Präferenzen der Patienten nach einer ausführlichen Erläuterung der Diagnose und der Indikation für die Immuntherapie.<sup>13</sup>

### **Taktische "Eröffnung" der MS-Behandlung: Ihre ersten Schritte sind wichtig!**

Neurologen und Patienten beginnen den Kampf gegen die MS bereits, wenn ein erstes klinisches Ereignis oder sogar erste radiologische Anzeichen einer relevanten ZNS-Entzündung nachgewiesen werden. Beim Schach kommt den ersten Zügen eine besondere Bedeutung zu, da sie das Feld für das gesamte Spiel abstecken. Diese "Eröffnungen" können die gesamte Strategie bestimmen und sollten mit Bedacht ausgeführt werden. Eine gute "therapeutische Eröffnung" kann auch dazu beitragen, den Krankheitsverlauf zu kontrollieren, indem die Diagnose und die Behandlungsalternativen angemessen erörtert werden und die künftige Beziehung zum Patienten aufgebaut wird.<sup>14</sup>

Die ersten Züge des Spiels gegen MS sind bereits vollzogen, wenn Patienten ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS) oder sogar ein radiologisch isoliertes Syndrom (RIS) haben. CIS ist definiert als ein erster klinischer Entzündungsschub, ohne dass die formalen MS-Diagnosekriterien erfüllt sind.<sup>15</sup> Dies äußert sich typischerweise als

Sehnervenentzündung, transversale Myelitis oder Hirnstammsyndrome, obwohl ein breites Spektrum an klinischen Präsentationen möglich ist.<sup>16</sup> Obwohl sich die Patienten nach dieser ersten klinischen Manifestation häufig vollständig erholen, beginnt der Prozess der Neurodegeneration bereits in diesem Stadium der Erkrankung, was frühe therapeutische Maßnahmen unterstützt.<sup>17</sup> Patienten mit bildgebenden Befunden, die auf MS hindeuten, ohne klinische Symptome, werden dagegen als RIS diagnostiziert.

Ein guter Beginn mit DMT hat bereits positive Langzeitfolgen gezeigt, da es genügend klinische Beweise für einen Nutzen dieser Medikamente bereits in dieser Phase der Krankheit gibt.<sup>18-23</sup> Bei Patienten mit CIS sank die Wahrscheinlichkeit einer neuen MS-Diagnose um bis zu 35%-50% nach 2 Jahren und 44% nach 3 Jahren durch den Einsatz verschiedener Interferone und um bis zu 45% in der PreCISe-Studie, in der Glatirameracetat mit Placebo verglichen wurde. Bei Patienten, die zu Beginn der Behandlung mit diesen DMTs behandelt wurden, wurden auch weniger neuere oder sich vergrößernde MRT-Läsionen festgestellt. In Europa stehen für diese Indikation verschiedene Interferone und Glatirameracetat zur Verfügung. Daher sollte der Einsatz von DMTs in diesem Fall schon früh empfohlen werden.

Was den therapeutischen Ansatz bei Patienten mit RIS betrifft, so ist die Entscheidung für einen frühen Beginn umstrittener. Die Daten, die die eindeutige ~~Indikation~~ von DMTs bei diesen Patienten unterstützen, sind derzeit unzureichend, obwohl mehrere Studien in der Entwicklung sind (darunter auch Teriflunomid, Dimethylfumarat oder sogar Bacille Calmette-Guérin).<sup>24</sup> Die Ärzte neigen zu einer konservativeren Behandlung mit kontinuierlicher Überwachung und klinischen und radiologischen Nachuntersuchungen, wie ein Konsens aus dem Jahr 2014 in den Vereinigten Staaten zeigt.<sup>25</sup> Allerdings ist der Anteil der Neurologen aus dieser Bevölkerungsgruppe, die eine Behandlung einleiten würden, zwischen 2011 und 2014 statistisch nicht signifikant von 10 % auf 26 % gestiegen. Es wurde nach den Merkmalen der MRT-Läsionen unterschieden: Bei mehr als zwei aktiven Läsionen (erkennbar an der Gadolinium-Anreicherung) wurde ein Konsens zur Einleitung einer Behandlung erzielt. Gemeinsam mit dem MS-Patienten sollte in diesen Fällen die Indikation für eine Off-Label-Therapie diskutiert werden.<sup>24</sup> In denECTRIMS/EAN-Leitlinien zur MS-Behandlung von 2018 wurde dieser Punkt nicht angesprochen.<sup>26</sup>

Nach dem ersten Ereignis treten bei den Patienten weitere entzündliche Ereignisse auf. Die derzeit am häufigsten verwendeten diagnostischen Kriterien für diesen Zweck sind die 2017 überarbeiteten McDonald-Kriterien.<sup>15</sup> Die grundlegenden Kriterien umfassen die räumliche und zeitliche Ausbreitung. Für die räumliche Ausbreitung sind MS-verdächtige Läsionen an mindestens zwei anatomischen Stellen des ZNS erforderlich. Es ist erwähnenswert, dass die Anreicherung des Sehnervs bei diesen Kriterien nicht berücksichtigt wird. Das Auftreten neuerer Läsionen im Laufe der Zeit oder der gleichzeitige Nachweis von Läsionen mit und ohne Gadolinium-Anreicherung dienen zur Erfüllung des Kriteriums der zeitlichen Ausbreitung. In den neuesten Revisionen können oligoklonale Banden speziell im ZNS als Ergänzung der Kriterien für die zeitliche Verbreitung verwendet werden.

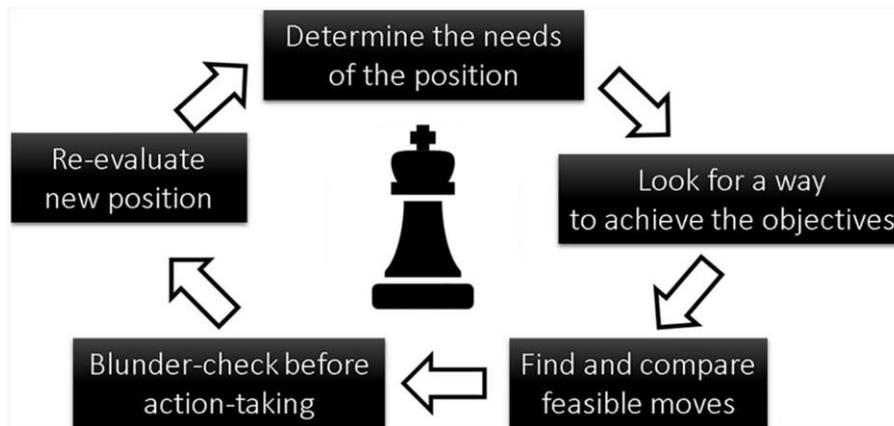
Die jüngsten Überarbeitungen der McDonald-Kriterien ermöglichen eine frühere und empfindlichere Diagnose mit immer noch hoher Spezifität. Viele Patienten, die nach älteren Definitionen noch als CIS definiert wurden, werden jetzt als RRMS eingestuft (z. B. wenn

positive oligoklonale Banden vorhanden sind). Eine ~~gute~~ MS-Diagnose hat enorme Auswirkungen auf die Behandlung der Krankheit, da für RRMS nicht nur mehr DMTs zur Verfügung stehen als für CIS (einschließlich oraler Medikamente, die für die Patienten attraktiv sein können), sondern auch die Sicherheit einer eindeutigen Diagnose steigt

die Therapietreue und erleichtert eine weitere Planung des strategischen Vorgehens. Diese Kriterien sollten jedoch in Verdachtsfällen und bei der Ablehnung von Differentialdiagnosen mit Vorsicht angewandt werden, da dies auch eine wichtige therapeutische Bedeutung haben kann (z. B. können bestimmte MS-Therapien bei anderen Diagnosen wie Neuro-Myelitis-optica-Spektrum-Störungen schädlich sein).

Auch bei der Erstdiagnose von CIS oder MS ist eine Diskussion über die Gründe für häufige ~~Kontak~~ einschließlich neurologischer und bildgebender Untersuchungen, erforderlich. Die Patienten sollten über den möglichen Krankheitsverlauf und die Merkmale von MS-bezogenen Symptomen, Schüben und Komplikationen informiert sein. Eine häufige MRT-Überwachung wird allgemein ~~empfehl~~ um eine subklinische Krankheitsaktivität zu erkennen, sollte aber an die Therapieziele und -realitäten jedes einzelnen Patienten angepasst werden, insbesondere wenn dies therapeutische Folgen haben könnte. Konsensempfehlungen haben diesen Punkt aufgegriffen, wonach Patienten, einschließlich RIS, regelmäßig innerhalb von 6-12 Monaten eine MRT-Folgeuntersuchung angeboten werden sollte, um eine zeitliche oder räumliche Ausbreitung zu erkennen.<sup>25,27</sup> Dies sollte in erster Linie durch eine MRT des Gehirns erfolgen, da der Wert einer anschließenden Untersuchung des Rückenmarks noch nicht feststeht.<sup>27</sup> In frühen Krankheitsstadien ist eine jährliche MRT mit Schwerpunkt auf MS anzustreben, um eine frühzeitige potenzielle ~~Digro~~ und eventuell eine DMT-Änderung zu ermöglichen. Die genaue Häufigkeit und ggf. der Einsatz von Rückenmarks- bildgebung sollte individuell abgewogen werden. Entscheidend für ein adaptives Monitoring ist ein konsequenter und verantwortungsvoller Einsatz der diagnostischen Ressourcen. Diese multidisziplinäre Überwachung und Beurteilung des Ist-Zustandes bzw. Phänotyps ist entscheidend für die nächsten diagnostischen und therapeutischen Schritte (Abbildung 1). Bei Verdacht auf ein neues Rezidiv oder eine erneute klinische Progression sollte für die Patienten eine Notfallsprechstunde zur Verfügung stehen, um eine rasche Bewertung und Bestätigung des Ereignisses zu ermöglichen.

Die Akutbehandlung von Schüben sollte sich nach dem Schweregrad und der funktionellen Behinderung richten, um eine rasche Genesung und eine Verringerung der akuten Krankheitslast zu erreichen. Die Behandlung akuter Schübe hat jedoch möglicherweise keinen nennenswerten Einfluss auf das Fortschreiten der Behinderung, und die Patienten sollten darüber informiert werden, um unrealistische Ziele oder einen Missbrauch der Behandlung zu vermeiden.<sup>28</sup> Klassischerweise wurden Kortikosteroide in hohen Dosen als allgemeiner Praxisstandard eingesetzt.<sup>29</sup> Dies kann je nach Symptomen und Schweregrad des Ereignisses ambulant oder stationär erfolgen. Eine Neubewertung sollte durchgeführt werden



**Abbildung 1.** Bewertung von Schachzügen. Ansatz für die Entscheidung von Zügen im Schach, der auch teilweise im MS-Management angepasst werden kann (siehe Text).

etwa 14 Tage nach dieser Impulstherapie, um zu beurteilen, ob eine weitere Verabreichung erforderlich ist. Alternativ kann in bestimmten Situationen (z. B. bei logistischer Unmöglichkeit für den Patienten oder bei einer COVID-19-Pandemie) eine orale Verabreichung gleicher Dosen angeboten werden. Obwohl dies im Vergleich zur intravenösen Verabreichung eine ähnliche Wirksamkeit haben kann, ist aufgrund der unangenehmen Dosierung (bis zu 50 Tabletten Prednisolon pro Tag) die Compliance möglicherweise nicht optimal. In schweren Fällen, bei Kontraindikationen gegen Kortikosteroide oder bei unzureichender Besserung kann eine Plasmapherese in Betracht gezogen werden.<sup>29</sup>

erfolgt. Der Zeitpunkt der ersten MS-Diagnose und -Behandlung wurde von Giovannoni *et al.*<sup>30</sup> im Rahmen eines internationalen Konsens (Brain health: time matters in MS) eingehend untersucht, wobei mehrere Faktoren, die eine frühe

### Schach auf Zeit

Beim Zeitschach haben die Spieler nur eine begrenzte Zeit auf der Uhr, um alle möglichen Szenarien zu berücksichtigen. Nicht jeder dieser Züge muss zu einem Schachmatt führen; ein unerfahrener Spieler kann wertvolle Zeit mit der Analyse sinnloser Züge verschwenden. Große Meister erkennen auf den ersten Blick, was ein Gewinnzug ist, und treffen eine schnelle Entscheidung, um Zeit zu sparen, die in späteren Phasen notwendig sein kann.

Auch bei MS gilt das weit verbreitete Konzept der therapeutischen Herausforderung "Time is brain". Der Zeitpunkt des Beginns von Immuntherapien kann ein Schlüsselfaktor für die künftige Prognose und den Krankheitsverlauf sein. Gehirn und kognitive Reserven können gerettet oder geschont werden, wenn ein entsprechender Schritt zum richtigen Zeitpunkt

Ansatzes wurden diskutiert. Unter anderem scheinen die Sensibilisierung der Patienten für neurologische Beschwerden, die frühzeitige Überweisung an Neurologen (und, wenn möglich, an MS-Neurologen) für eine rasche Diagnose, die Behandlung in spezialisierten Kliniken und der Einsatz hochwertiger diagnostischer Mittel die Grundlage für eine frühzeitige Behandlung zu sein.<sup>30</sup>

Darüber hinaus wurden als Ergebnis eines internationalen Expertenkonsenses derzeit erwartete, erreichbare und anzustrebende Ziele für ein rasches Krankheitsmanagement vorgeschlagen.<sup>31</sup> Es wurden klare Empfehlungen für die Überweisung zur Diagnose nach den ersten klinischen Manifestationen, die formale MS-Diagnose, die Diskussion von Behandlungsoptionen und Krankheitsverlauf sowie die routinemäßige Überwachung des Managements akuter Symptome abgegeben. Diese Initiative bietet ein klares zeitliches Ziel für frühzeitige Interventionen und relevante Änderungen des Krankheitsverlaufs. So sollte beispielsweise 4 Wochen nach der Überweisung an einen Neurologen ein MRT und eine MS-Diagnose durchgeführt werden, um geeignete DMTs anbieten zu können. Im Idealfall könnte der Patient bereits 3 Wochen nach der Diagnose mit einer DMT beginnen.<sup>31</sup>

Wie bereits erwähnt, ist die Erstdiagnose eines demyelinisierenden Ereignisses bereits zum Zeitpunkt der CIS ein entscheidender Zeitpunkt für eine Änderung der Ergebnisse des Patienten. Der Zeitpunkt der ersten MS-Diagnose kann bei einigen Patienten durch eine Immuntherapie mit Interferon oder Glatirameracetat verzögert werden.<sup>20-23</sup> Darüber hinaus wird ein besseres Langzeitergebnis bei Patienten beschrieben, die frühzeitig mit DMTs behandelt werden.<sup>32-36</sup> Nach einer ersten MS-Diagnose ist das klinische Szenario

kann etwas anders aussehen, da eine bestimmte Diagnose den Krankheitsverlauf und die Therapieentscheidung der Patienten verändern kann und andere DMTs zur Verfügung stehen können. Dies stellt nicht nur bei schubförmig verlaufenden Patienten, sondern auch bei aktiv progredienter MS eine Chance auf eine positive Veränderung des Krankheitsverlaufs dar. MS-Schäden sind bisher irreversibel, und ein frühzeitiges Eingreifen durch DMT kann die im ZNS ablaufenden Kompensationsmechanismen unterstützen.

Neben einer geringeren klinischen Krankheitsaktivität mit weniger Schüben oder entzündlichen MRT-Läsionen könnte eine frühzeitige Behandlung mit aktuellen MS-Medikamenten die Diagnose eines sekundär progredienten Verlaufs verzögern. Die Auswertung einer schwedischen Analyse deutet auf einen Behandlungseffekt auf die Zeit bis zur SPMS-Diagnose hin (Hazard Ratio (HR) 0,32 für Männer und 0,53 für Frauen).<sup>37</sup> Eine Kohortenstudie in Italien zeigte, dass Patienten mit einer neueren MS-Diagnose eine längere Zeit benötigten, um einen EDSS-Score von 6,0 zu erreichen, was ~~nützlich~~ auf den standardisierteren Einsatz von DMTs im gegenwärtigen Jahrhundert zurückzuführen ist, verglichen mit Patienten, die in den 90er Jahren diagnostiziert wurden.<sup>38</sup> Ebenso scheint die Rate der Patienten, die eine sekundäre Progression entwickeln, heute geringer zu sein: nur 18,1 % nach fast 17 Jahren medianer Nachbeobachtung.<sup>39</sup> Der Zeitpunkt scheint ein wichtiger Faktor zu sein, denn bei Patienten, die in den ersten fünf Jahren nach Auftreten der Erkrankung mit DMTs begonnen haben, war das Risiko einer Umwandlung in SPMS um 33 % geringer als bei Patienten, die erst danach damit begonnen haben.<sup>40</sup> In einer systematischen Übersichtsarbeit konnte der langfristige Nutzen von DMTs jedoch nicht bestätigt werden, obwohl er aufgrund methodischer Inkonsistenzen kurzfristig vorhanden war.<sup>42</sup>

Um die Zeit bei MS effizienter nutzen zu können, sollten die richtigen DMTs taktisch ausgewählt werden, um die Krankheit zu bekämpfen. Obwohl DMTs bei anhaltender Krankheitsaktivität gestoppt oder angepasst werden können, kann die Zeit nicht zurückgewonnen und die Entscheidungen nicht mehr geändert werden, wenn einmal ein Schritt gemacht wurde. Häufig ist es sinnvoller, ein "starkes" Mittel zu wählen,

anstatt einen sanften Versuch der Krankheitsstabilisierung mit Medikamenten der ersten Wahl zu unternehmen (siehe unten).

Daher sind diese frühen Krankheitsstadien auch entscheidend für die Optimierung der DMTs, da rezidivierende Schübe oder neuere MS-Läsionen bei MRT-Nachuntersuchungen im ersten Jahr der Therapie ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen vorhersagen können.<sup>43</sup> Um ein besseres Ergebnis zu erzielen, sollte ein aktiver Entzündungszustand erkannt und die Immuntherapie so weit wie möglich angepasst werden.

## Angreifen und reagieren

Ähnlich wie beim Schach kann jede Figur eine andere Rolle spielen, um ein gemeinsames Endziel zu erreichen. Bei der MS-Behandlung hat jedes DMT derzeit seine Indikation und individuellen Eigenschaften, die es zu berücksichtigen gilt. Ein Überdenken der Behandlungsalgorithmen ist notwendig, um den möglichen Nutzen der neueren DMTs zu optimieren. Klassischerweise konzentrierte sich die Sequenzierung von DMTs auf einen "Eskalationsansatz", bei dem Patienten sukzessive mit Therapeutika aus einem "Basis"- oder Erstlinien-Spektrum behandelt werden und im Laufe der Zeit je nach Krankheitsaktivität auf wirksamere Alternativen umgestellt werden.<sup>44</sup> Mit der Entwicklung neuerer und gezielterer MS-spezifischer DMTs hat sich ein Induktionsansatz als alternative Möglichkeit herauskristallisiert, bei dem hochwirksame DMTs eingesetzt werden, um eine Remission aktiver Erkrankungen zu erreichen.<sup>45</sup> Es ist wichtig, wenn möglich, eine zweite Option oder ein Ausstiegsszenario vorzubereiten, wie der Behandlungsplan B aussehen könnte. In beiden Szenarien wird eine MRT-Basisuntersuchung vor Beginn oder Wechsel der DMTs zur weiteren Überwachung empfohlen, mit einer weiteren neuen Basisuntersuchung nach 3-6 Monaten, um Läsionen zu erkennen, die vor Beginn der Therapie aufgetreten sind.<sup>27</sup>

Das Sicherheitsprofil und die umfangreichen Erfahrungen mit DMTs in der Erstbehandlung sprechen für deren Einsatz bei milden Formen der MS. Eine Induktions- oder "Hit hard and early"-Strategie scheint jedoch ein geeigneter Ansatz für Patienten mit hochaktiven Formen der Krankheit zu sein, bei denen der klinische Nutzen in Form einer Remission der Krankheitsaktivität das mögliche Risiko für unerwünschte Wirkungen überwiegen kann. In einer Kohortenstudie mit 592 Patienten konnte ein besserer Behandlungserfolg durch niedrigere EDSS-Scores bei Patienten nachgewiesen werden, die frühzeitig hochwirksame DMTs erhielten, im Vergleich zu Patienten, die in frühen Krankheitsphasen mit Erstlinientherapien behandelt wurden.<sup>46</sup> Dieser Ansatz, der auch als "hit hard and hit early" bekannt ist, wird auch durch eine große Studie mit 1555 Patienten unterstützt, in der Patienten, die zunächst mit Fingolimod, Natalizumab oder Alemtuzumab behandelt wurden, im Vergleich zu denjenigen, die mit Interferon beta oder Glatirameracetat behandelt wurden, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,8 Jahren ein um 44 % geringeres Risiko einer Konversion zu SPMS hatten. Diese hatten auch ein geringeres Risiko einer sekundären Progression als die unbehandelte Patientengruppe.<sup>40</sup>

Die wirtschaftlichen Auswirkungen von MS-Medikamenten und der Krankheit selbst sind ein wichtiger Faktor, der ebenfalls berücksichtigt werden sollte.<sup>41</sup> Obwohl eine Einzeldosis der neueren DMTs teurer zu sein scheint als die bekannten Immunmodulatoren, haben Studien ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis in der Realität gezeigt

Welt des Einsatzes von z. B. Natalizumab oder Fingolimod im Vergleich zu Erstlinienmedikamenten.<sup>47,48</sup> Darüber hinaus sollte bei dieser Entscheidung auch die Vermeidung von sekundären Gesundheitskosten im Rahmen eines SPMS-Verlaufs berücksichtigt werden, die durch DMT verzögert werden können.<sup>49</sup> Daher kann eine frühzeitige Behandlung kosteneffektiver sein als ein Wechsel zwischen Therapeutika mit geringerer Wirksamkeit.

In Anbetracht der Tatsache, dass die hochwirksamen DMTs erst vor kurzem entwickelt wurden und das vollständige Sicherheitsprofil (insbesondere in Bezug auf Langzeitwirkungen) unklar ist, sollte die Entscheidung für eine frühzeitige aggressive Behandlung gemeinsam mit den Patienten (und eventuell mit ihren Familienangehörigen) getroffen werden. Derzeit laufen weitere Studien, um den Nutzen dieser Strategie zu ermitteln, die die klinischen Entscheidungen unterstützen können, wie z. B. die offene Studie TRaditional versus Early Aggressive Therapy for MS (TREAT-MS) oder die offene Studie Determining the Effectiveness of earLy Intensive Versus Escalation Approaches for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (DELIVER-MS).<sup>50,51</sup>

Auch die Definition der hochaktiven MS kann schwierig sein, da es laut EMA derzeit keinen definierten Konsens für milde und hochaktive MS gibt (Abbildung 2). Diese Agentur empfiehlt eine klare Definition dieser Form in den Studienprotokollen. Diese basiert derzeit auf klinischen und bildgebenden Aspekten wie Schüben (einschließlich Häufigkeit, Schweregrad und Heilung), gadoliniumverstärkten Läsionen oder einer Häufung von Behinderungen. In einer Post-hoc-Analyse der Alemtuzumab-Studien CARE-MS I und II wurden beispielsweise vier Definitionen verwendet, wobei eine primäre Definition (zwei oder mehr Schübe im letzten Jahr und eine oder mehr Gadolinium-verstärkte Läsionen in einer MRT) und andere Definitionen mit Schwerpunkt auf Schüben, MRT oder früheren Behandlungen verwendet wurden.<sup>52</sup>

Ein Schwerpunkt künftiger Forschung sollte die Erkennung von Krankheitsmustern in frühen Krankheitsstadien unter Verwendung neuerer diagnostischer Mittel sein, die nicht nur die Kategorisierung von hochaktiver MS unterstützen,

sondern auch die Therapieentscheidung individualisieren können, da bestimmte Krankheitsphänotypen besser auf bestimmte DMTs ansprechen können. Das Erkennen der "Spielcharakteristika" ist für MS-Spezialisten so wichtig wie für einen Schachmeister. In einer prospektiven Studie könnte beispielsweise festgestellt werden, dass Patienten mit  $\geq 2$  Gd-anreichernden Läsionen oder Rückenmarksläsionen zu Beginn der Erkrankung ein drei- bis fast fünfmal höheres

Risiko einer sekundären Behinderungshäufung nach 15 Jahren.<sup>53</sup> Diese Patienten könnten gute Kandidaten für eine aggressivere Therapiestrategie sein.

Ein weiterer vielversprechender Ansatz bei der Behandlung von MS ist die Stammzelltherapie durch autologe Knochenmarktransplantation. Durch verschiedene Mechanismen, die noch nicht vollständig geklärt sind, kann beispielsweise ein Reset des Immunsystems, Reparatur und Remyelinisierung oder eine modulierende Wirkung auf MS-Patienten durch hämatopoetische oder neurale Zellen erreicht werden.<sup>54</sup> Vor allem junge Patienten mit einem sehr aktiven Krankheitsbild könnten von dieser neuen Therapie profitieren.<sup>55</sup> Trotz der in den letzten Jahren erzielten Fortschritte bei den Sicherheitsprofilen der Stammzelltherapie fehlt es jedoch noch an Beweisen für eine Standardimplementierung in der klinischen Versorgung.

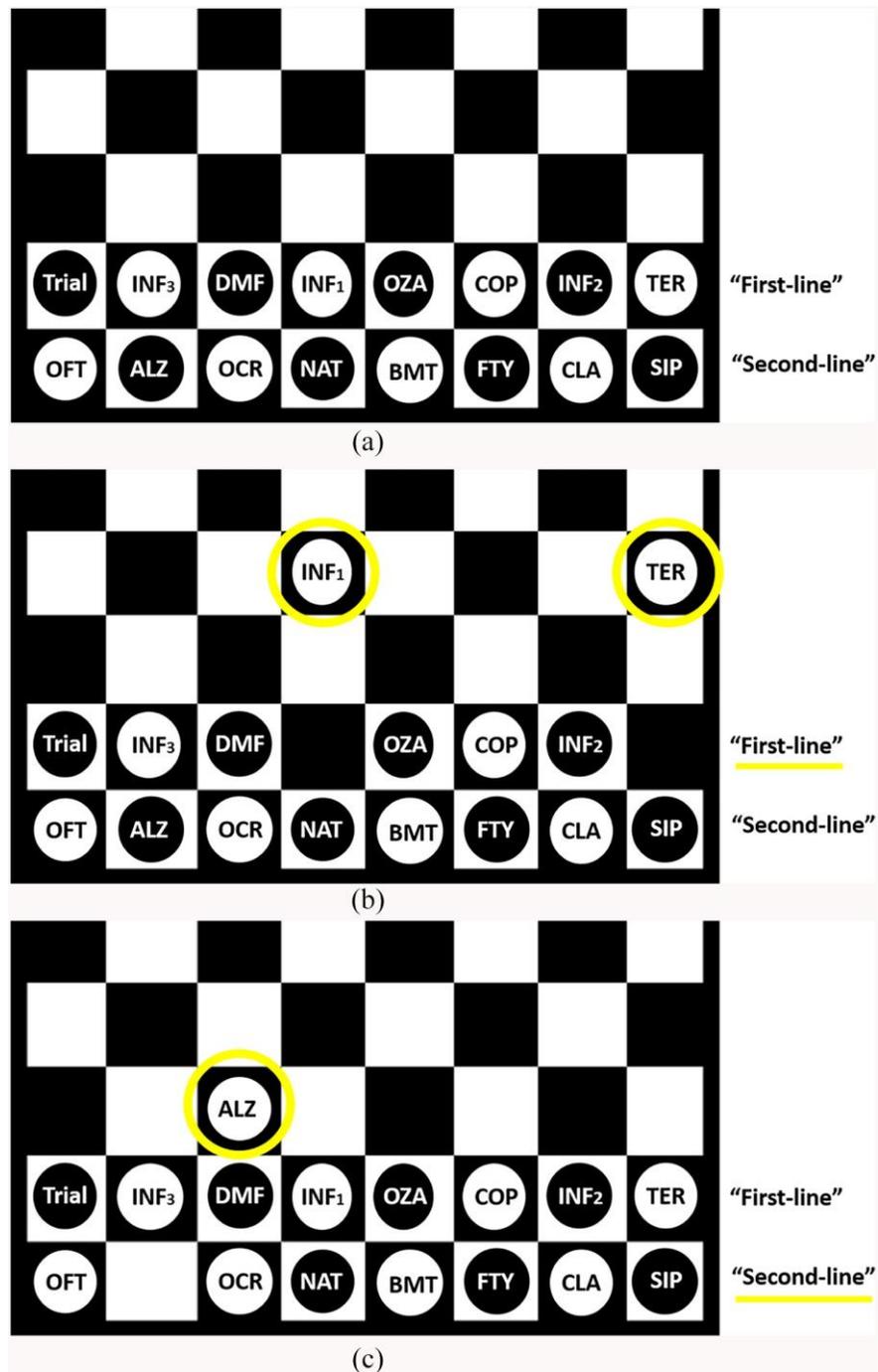
Möglicherweise wird sich die Knochenmarktransplantation in den kommenden Jahren als entscheidender Faktor in der MS-Behandlung erweisen.

### **Kontinuierlich die Strategie überprüfen und die Bewegungen der Gegner erkennen**

Wie bereits erwähnt, ist eine genaue Überwachung als Teil der Beurteilung von Patienten erforderlich, um die

Krankheitsaktivität rechtzeitig zu erkennen. Beim Schachspiel sind nicht nur die eigenen Bewegungen wichtig, sondern auch die des Gegners, um im richtigen Moment zu reagieren und rechtzeitig ein günstiges Szenario zu haben. Für Patienten und Ärzte ist der Gegner die Krankheit selbst, die sorgfältig und kontinuierlich beobachtet und charakterisiert werden sollte.

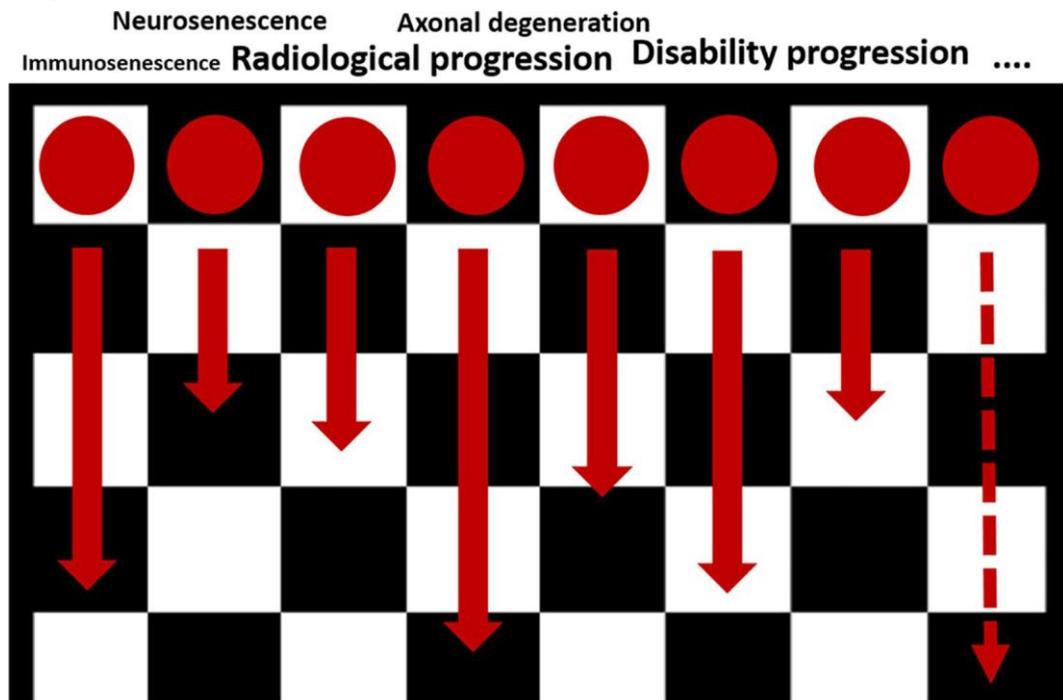
Das gewählte Behandlungskonzept sollte bei bestätigter aktiver MS-Patienten mit Erstlinientherapien überprüft werden, auch (und gerade) in frühen Krankheitsphasen. Hier kann die Krankheitsüberwachung durch Bewertung der klinischen und subklinischen Aktivität eine Veränderung der ~~Krankheit~~ aufzeigen und eine Anpassung des Behandlungskonzepts erfordern. Das Fortschreiten der MS-Erkrankung kann multifaktoriell sein und sich auf verschiedene Weise zeigen (Abbildung 3). Die Auswertung auf Schübe, häufige Bildgebung durch regelmäßige MRT oder die Verwendung neuerer Biomarker im Blut, wie z. B. Serum-Neurofilament, spielen eine wichtige Rolle bei diesem Aspekt des Krankheitsmanagements. Die Verwendung standardisierter und zuverlässiger klinischer Ergebnismessungen ist wichtig für die Zuverlässigkeit der Nachsorge. Bei MS gibt es keinen Standard für die Definition von Krankheitsaktivität oder -progression.<sup>56</sup> Die Instrumente zur Bewertung der Strategie sollten jedoch entsprechend den Ressourcen im klinischen Umfeld sorgfältig ausgewählt werden. Im Falle einer festgestellten



**Abbildung 2.** Beispiel für einen schachbasierten therapeutischen Strategieansatz für Multiple-Sklerose-Therapeutika: (a) Die Ausgangssituation für das Spiel wird mit krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs) der ersten und zweiten Wahl mit unterschiedlichen Eigenschaften und Positionen auf dem Brett dargestellt. Das Spielbrett und die verfügbaren DMTs sowie ihre Position beim ersten Zug können aufgrund verschiedener Faktoren (z. B. persönliche Präferenzen, Komorbidität und Nebenwirkungen) von Patient zu Patient variieren. In Abhängigkeit davon sollte bereits zu diesem Zeitpunkt der Patientenversorgung der erste Schritt festgelegt und weitere Schritte geplant werden. (b und c) spiegeln den Eskalations- bzw. Induktionsansatz wider. Mehrere Arzneimittel sind für beide Fälle zugelassen, einige davon mit ähnlichem Wirkmechanismus, aber unterschiedlicher Dosierung (z. B. Interferon-Verabreichung). In bestimmten Fällen kann je nach Krankheitsbild eine andere DMT der "zweiten Wahl" als Ersttherapie eingesetzt werden. Bestimmte Patienten können in jedem Krankheitsstadium von der Aufnahme in klinische Studien profitieren, in denen neuere DMTs entwickelt werden.

ALZ, Alemtuzumab; BMT, Knochenmarktransplantation; COP, Glatirameracetat; DMF, Dimethylfumarat; FTY, Fingolimod; INF1-3, Interferon in verschiedenen Zubereitungen; CLA, Cladribin; NAT, Natalizumab; OFT, Ofatumumab; OCR,





**Abbildung 3.** Didaktische Darstellung ausgewählter Vorteile der MS als Gegenspieler, der bei der Behandlung der Krankheit berücksichtigt werden muss. Klinische und subklinische Faktoren können zum Fortschreiten der Krankheit beitragen und schließlich zu einem sekundär progredienten Krankheitsphänotyp führen. Einige davon können unweigerlich altersbedingt auftreten (wie Immunoseneszenz oder Neuroseneszenz) und treten mit unterschiedlicher Geschwindigkeit auf.

klinischer oder subklinischer Krankheitsaktivität sollte ein Wechsel zu ~~am~~ wirksameren DMT oder eine neuere Induktionstherapie in Betracht gezogen werden.

Unerwünschte Ereignisse, nicht selten schwerwiegend, sind ebenfalls häufige Gründe für das Absetzen oder den Wechsel von DMTs.<sup>57,58</sup> Lokale oder systemische Reaktionen nach der Anwendung von injizierbaren DMTs, wie ~~Infekten~~ oder Glatirameracetat, sind bereits häufige Gründe für einen Wechsel dieser DMTs, insbesondere in der Frühphase der Behandlung.<sup>59</sup> Erhöhte Leberenzyme oder anhaltend reduzierte Lymphozytenzahlen können zum Absetzen anderer DMTs wie Terifluorid oder Dimethylfumarat ~~im~~ Schwerwiegendere Komplikationen sind auch bei neueren DMTs beschrieben. Eine gut beschriebene Komplikation ist die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML), eine opportunistische Infektion, die unter der Behandlung mit Natalizumab auftreten kann und in der Produktinformation klar beschrieben wird.<sup>60</sup> Bestimmte DMT erfordern vor der Anwendung ein spezielles Screening-Verfahren oder eine Sicherheitspause zwischen den

Medikamenten. Auch im Falle einer Therapie mit Natalizumab und dem Risiko einer PML ist das Screening auf Anti-JC-Virus-Antikörper vor und während der Behandlung sowie die

regelmäßige  
Überwachung  
(insbesondere nach 2  
Jahren  
Behandlungsdauer).

Ein interessantes und ehrgeiziges Ziel bei der MS-Therapie ist das Erreichen eines Zustands "ohne Anzeichen von Krankheitsaktivität"

(NEDA). Dieses kompositorische Ergebnis integriert klinische und bildgebende Beurteilungen zur Therapieüberwachung und Krankheitskontrolle.<sup>56</sup> Dieser Ansatz erfordert regelmäßige klinische und MRT-Bewertungen. Als Endpunkt steht ein Zustand ohne klinische Schübe, bestätigte EDSS-Progression, neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen sowie Gd-anreichernde Läsionen im MRT im Vordergrund.<sup>61</sup> Eine große Unterstützung für die klinische Praxis könnte die Verwendung eines multifaktoriellen Modells sein, wie es von Stangel und Kollegen vorgeschlagen wurde, bei dem verschiedene Bereiche zusätzlich zu den im Rahmen der NEDA verwendeten zur Bewertung der Krankheitsaktivität

herangezogen werden, wodurch ein Ampel-ähnlicher Score (MSDM-Score) entsteht.<sup>62</sup>

Neurophysiologische Variablen sowie die klinische Relevanz für die tägliche Funktion sollten bewertet werden, und es werden derzeit auch Scores entwickelt, um die Erkennung von SPMS zu unterstützen (z. B. das MS Progression Discussion Tool).<sup>63,64</sup> Die Empfehlungen einer kanadischen Arbeitsgruppe

ging auf diesen Punkt ein und erörterte den beschriebenen Mangel an Konsens über die Definition eines angemessenen Ansprechens auf die Behandlung.<sup>10</sup> Diese Gruppe stellte kleinere und größere Kriterien für einen Therapiewechsel vor, die sich an der Rückfallquote, dem Schweregrad, der Genesung sowie an MRT-Kriterien orientieren. Dennoch sollte der Einsatz von NEDA oder anderen strikten Strategien von einer klinischen Argumentation und Kommunikation mit den Patienten begleitet werden, um eine völlige Abhängigkeit von einem solchen Endpunkt für das MS-Management zu vermeiden. Der langfristige prognostische Wert von NEDA-Zielen wird kritisch diskutiert. Eine prospektive Studie mit Daten von 517 MS-Patienten ergab, dass weder klinische noch radiologische Merkmale nach 2 Jahren Nachbeobachtung einen prognostischen Wert nach 10 Jahren hatten.<sup>39</sup> Diskutiert wurde der mögliche Einfluss aktiver Rückenmarksläsionen, die mit der MRT des Gehirns nicht erfasst werden, fortschreitender Degeneration oder vorübergehender Remission bei der Beurteilung. Eine andere Studie zeigte, wie schwierig es ist, einen NEDA-Status nach 7 Jahren aufrechtzuerhalten, wobei eine NEDA nach 2 Jahren Nachbeobachtung als prognostischer Marker für keine oder geringere zukünftige Behinderungen bis zu diesem Zeitpunkt dienen könnte.<sup>65</sup> Auch wenn der NEDA-Status als ~~ein~~ Endpunkt erscheinen mag, könnte er ein wünschenswertes Ziel für MS-Patienten sein. Sein langfristiger prognostischer Wert bleibt unklar, aber er könnte als Orientierung für weitere klinische Entscheidungen dienen. In diesem strategischen Rahmen ist es ~~nicht~~ dieses und andere Ziele mit dem Patienten zu besprechen, um ein personalisiertes Ziel festzulegen (wie oben beschrieben). In den früheren kanadischen Empfehlungen<sup>10</sup> wurde das alternative Ziel "minimale Anzeichen von Krankheitsaktivität" (MEDA) erwähnt, das in der klinischen Praxis möglicherweise besser geeignet ist.

Im Rahmen der Überwachung sollte die Pathophysiologie hinter der Neuroinflammation im ZNS bei den bildgebenden Kontrolluntersuchungen berücksichtigt werden. Dabei spielt nicht nur eine komplexe Entzündung eine wichtige Rolle, die zu klinischen Schüben und neueren oder Gd-anreichernden Läsionen führt, sondern auch eine fortschreitende axonale Degeneration, die teilweise mit

Atrophiemaßnahmen bewertet werden kann.<sup>36</sup>

Im Falle einer Krankheitsaktivität stehen Neurologen und Patienten möglicherweise vor drei ~~Alternativen~~ Beibehaltung der derzeitigen Therapie mit weiteren Nachuntersuchungen, Umstellung auf ein anderes DMT mit ähnlichem Wirksamkeitsprofil oder Umstellung auf eine DMT-Alternative mit einem höheren Wirksamkeitsprofil. Unabhängig davon, welchen Ansatz der Neurologe bevorzugt, sollten die Entscheidungen, wie bereits erwähnt, immer gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden.

Entscheidungen sollten einen Zugzwang (im Schach bekannt als Zugzwang) vermeiden, bei dem die Spieler in der Regel in einer ungünstigen Endspielsituation gezwungen sind, einen unerwünschten Zug zu machen. Behandelnde Neurologen sollten sich sorgfältig mit Off-Label-Therapien oder Entscheidungen ohne medizinische Evidenz auseinandersetzen, da sie für die Patienten möglicherweise keinen Nutzen haben.

Die Entwicklung der Datenwissenschaft und die Nutzung von Big Data, die auch aus der realen Welt stammen, werden wahrscheinlich ein neues Werkzeug für die Entscheidung über weitere Züge und das Verständnis der Krankheit darstellen.<sup>66</sup> Schachspieler können ihre zukünftigen Gegner anhand von Datenbanken und Aufzeichnungen früherer Spiele studieren, um eine Strategie zu entwickeln und zu erkennen, wie sie in verschiedenen Situationen reagieren. Dies ist bei MS zunehmend möglich, da Daten aus der realen Welt genutzt werden, um die Krankheit zu verstehen.

### **Bewältigung von Emotionen während des Krankheitsverlaufs**

Bei MS ist ein rationaler, evidenzbasierter Ansatz in Verbindung mit einer starken emotionalen Kontrolle bei der Entscheidungsfindung dringend erforderlich. MS-Spezialisten werden mit unterschiedlichen Patientenprofilen konfrontiert, die von jungen Frauen am Anfang ihres Lebens mit fast keiner Behinderung bis hin zu abhängigeren älteren Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Krankheit reichen. Um mit allen möglichen Szenarien umgehen zu können, sind soziale Fähigkeiten äußerst wichtig. Ein realistisches Behandlungsziel sollte mit Ehrlichkeit und klaren Kommunikationsfähigkeiten in frühen Phasen der Krankheit besprochen werden, sobald die Diagnose MS vermutet wird.<sup>67</sup> Eine Berücksichtigung der unklaren und bisher nicht vollständig verstandenen Krankheitsverläufe und der unterschiedlichen Phänotypen ist eine Grundlage der weiteren Planung. Der MS-Phänotyp und der Einsatz von DMT können die Erwartungen und Zufriedenheit von MS-Patienten beeinflussen und sollten bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.<sup>67</sup>

Patienten mit schubförmiger und progredienter MS weisen unterschiedliche Behinderungsprofile auf, die unterschiedliche Anforderungen an ihre Behandlung und Überwachung stellen. Während sich bei RRMS die neurologischen Symptome nach den Schüben häufig vollständig zurückbilden, zeigen SPMS- und PPMS-Patienten ein progressives Fortschreiten der Behinderung, das von Ärzten und sogar von den Patienten selbst nur schwer erkannt werden kann.<sup>68</sup> In der klinischen Praxis ist es nicht ungewöhnlich, dass RRMS-Patienten die Notwendigkeit einer DMT in frühen Krankheitsstadien in Frage stellen und sogar eine immunmodulatorische Therapie ablehnen, wenn sie keine chronischen MS-Symptome wahrnehmen. Eine Mitteilung

des subklinischen Entzündungsprozesses und der mögliche Übergang in einen progressiven Verlauf, der durch eine frühzeitige prophylaktische Therapie verzögert werden kann, sollten angemessen diskutiert werden.<sup>69</sup>

Häufig erwarten Patienten mit fortschreitender Erkrankung und solche mit unvollständiger Remission nach Rückfällen eine vollständige Erholung von neurologischen Defiziten und die Rückkehr zu normalen körperlichen Fähigkeiten. Auch wenn Physiotherapie und Änderungen des Lebensstils zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen,<sup>70</sup> sollten Ärzte mit dem nötigen Einfühlungsvermögen diese Situationen und die entsprechenden Ziele mit ihren Patienten besprechen. Bislang hat noch keine Remyelinisierungstherapie klinische Studien erfolgreich überstanden, um zugelassen zu werden, obwohl vielversprechende Tierstudien veröffentlicht wurden.<sup>71</sup> In Einzelfällen kann nach bestimmten DMTs eine Besserung der Ausgangssymptome beobachtet werden, auch wenn dies nicht die Regel sein dürfte.

### Endgame?

Schachpartien werden häufig in drei Phasen unterteilt: Eröffnung, Mittelspiel und Endspiel. Obwohl die ersten beiden Phasen eng mit dem strategischen Management von MS verbunden sein können, können sie sich in der letzten Phase erheblich unterscheiden. MS ist eine chronische Krankheit, für die es bisher weder eine Heilung noch eine endgültige Behandlung gibt. Neurologen begleiten die Patienten ein Leben lang durch ihre Krankheitslast. Es gibt immer noch nicht genügend Daten, um eine begrenzte Behandlungsdauer mit den verfügbaren DMTs zu unterstützen. Therapien werden in der Regel aufgrund von Unverträglichkeit oder des Risikos schwerer unerwünschter Ereignisse abgesetzt. Mit zunehmendem Alter der Patienten kommt es zu einem Prozess der Immunoseneszenz mit Veränderungen in den Regulationsmechanismen des Immunsystems.<sup>72</sup> MS koexistiert bei geriatrischen Patienten mit mehreren Krankheiten, nicht nur neurologischen, sondern auch kardiovaskulären oder muskuloskelettalen, die die Lebensqualität beeinträchtigen können. SPMS überlagert sich mit diesen anderen Faktoren und erfordert einen anderen, eher unterstützenden Behandlungsansatz. Eine klare Strategie, die die Dauer von Immuntherapien, die Toleranz gegenüber unerwünschten Wirkungen

oder den Nutzen von Interventionen bei dieser Patientengruppe einschließt, wäre wichtig, ist aber aufgrund fehlender Daten noch nicht verfügbar.

Diese MS-Schach-Analogie spiegelt mehrere Ähnlichkeiten in beiden strategischen Ansätzen wider. In der lebenslangen Herausforderung, MS zu bekämpfen, haben Neurologen die gleichen Charakteristika, die gleiche Mentalität und das gleiche Vorgehen wie große Schachmeister. Allerdings ist die therapeutische

Die Behandlung von MS-Patienten ist natürlich vielschichtiger als dieses beliebte Spiel. Kontinuierliche medizinische Weiterbildung mit Aktualisierung aktueller wissenschaftlicher Informationen und klinischer Erfahrung ist grundlegend für die Ausarbeitung von Taktiken und Strategien zum Wohle der Patienten. Deshalb haben wir in Dresden einen Masterkurs "Multiple Sklerose Management" eingerichtet.<sup>73</sup> Gerade in der heutigen Zeit, in der sich die DMTs schnell weiterentwickeln, sollten MS-Spezialisten zum richtigen Zeitpunkt die beste verfügbare Behandlung für jeden Patienten anbieten. Daten aus der Praxis veranschaulichen die Vorteile einer frühzeitigen medizinischen Behandlung und können unterstützende Hinweise für künftige Strategien liefern. Eine Tendenz zur MS-Spezialisierung und -Behandlung in MS-Zentren kann die theoretische und praktische Ausbildung für ein besseres Management der Krankheit erleichtern. Sowohl MS als auch Schach erfordern Studium und Spiel, Theorie und Praxis, um ein großer MS-Schachmeister zu werden und das Spiel gegen diese herausfordernde heterogene Krankheit zu beherrschen. Die digitale Technologie kann dabei helfen, die individuelle MS-Behandlung zu optimieren, so wie sich der computergesteuerte Schachspieler in den letzten Jahren erheblich verbessert hat.<sup>74</sup>

## Beiträge der Autoren

**Hernan Inojosa:** Konzeptualisierung; Ressourcen; Schreiben - ursprünglicher Entwurf. *H. Inojosa, U Proschmann et al.*

**Undine Proschmann:** Lektorat und Redaktion.

**Katja Akgün:** Lektorat und Redaktion.

**Tjalf Ziemssen:** Betreuung; Schreiben - erster Entwurf; Schreiben - Überprüfung und Redaktion.

## Finanzierung

Die Autoren gaben an, folgende finanzielle Unterstützung für die Forschung, Autorenschaft und/oder Veröffentlichung dieses Artikels erhalten zu haben: Open-Access-Förderung durch den Publikationsfonds der TU Dresden.

## Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren erklärten die folgenden potenziellen Interessenkonflikte in Bezug auf die Forschung, Autorenschaft und/oder Veröffentlichung dieses Artikels: HI wurde von Roche als Sprecher bezahlt. UP erhielt eine persönliche Vergütung von Bayer, Biogen und Roche für die Beratungsleistung. KA erhielt eine persönliche Vergütung von Novartis, Biogen Idec, Teva, Sanofi und Roche für die Beratungstätigkeit. TZ erhielt eine persönliche Vergütung von Biogen, Bayer, Celgene, Novartis, Roche, Sanofi und Teva für die Beratungsleistungen. Ziemssen erhielt zusätzliche finanzielle Unterstützung für die Forschungsaktivitäten von Bayer, Biogen, Novartis, Teva und Sanofi.

### ORCID iDs

Hernan Inojosa  <https://orcid.org/0000-0002-1377-836X>

Tjalf Ziemssen  <https://orcid.org/0000-0001-8799-8202>

evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019. DOI: 10.1038/s41582-019-0170-8.

### Ergänzendes Material

Ergänzendes Material zu diesem Artikel ist online verfügbar.

### Referenzen

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, *et al.* Multiple Sklerose. *Lancet (London, England)* 2018; 391: 1622-1636.
2. Goldenberg MM. Multiple Sklerose Übersicht. *PT* 2012; 37: 175-184.
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-286.
4. Pardo G und Jones DE. Die Sequenz von Krankheitsmodifizierende Therapien bei schubförmiger Multipler Sklerose: Sicherheit und immunologische Überlegungen. *J Neurol* 2017; 264: 2351-2374.
5. Chataway J. Evolving diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2018; 17: 118.
6. Fischer S, Proschmann U, Akgün K, *et al.* Lymphozytenzahlen und Multiple-Sklerose-Therapeutika: zwischen Wirkmechanismen und behandlungslimitierenden Nebenwirkungen. *Cells* 2021; 10: 3177.
7. Ziemssen T, Kern R und Thomas K. Multiple Sklerose: Klinisches Profiling und Datensammlung als Voraussetzung für einen personalisierten Medizinansatz. *BMC Neurol* 2016; 16: 124.
8. Ziemssen T, Hillert J und Butzkueven H. The importance of collecting structured clinical information on multiple sclerosis. *BMC Med* 2016; 14: 81.
9. Berger JR. Neurologists: the last bedside physician- scientists. *JAMA Neurol* 2013; 70: 965-966.
10. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, *et al.* Behandlungsoptimierung bei Multipler Sklerose: Empfehlungen der kanadischen MS-Arbeitsgruppe. *Can J Neurol Sci* 2020; 47: 437-455.
11. Rotstein D und Montalban X. Reaching an

12. Voigt I, Inojosa H, Dillenseger A, *et al.* Digital twins for multiple sclerosis. *Front Immunol* 2021; 12: 669811.
13. Feys P, Giovannoni G, Dijsselbloem N, *et al.* Die Bedeutung einer multidisziplinären Perspektive und von Patientenaktivierungsprogrammen im MS-Management. *Mult Scler* 2016; 22: 34-46.
14. Ziemssen T, De Stefano N, Sormani MP, *et al.* Optimizing therapy early in multiple sclerosis: an evidence-based view. *Mult Scler Relat Dis* 2015; 4: 460-469.
15. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-173.
16. Miller DH, Chard DT und Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11: 157-169.
17. Zivadinov R, Yella V, Divyer M, *et al.* Beweise für kortikale Atrophie bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom. *Mult Scler* 2006; 12: S175.
18. Tintoré M. Frühzeitige MS-Behandlung. *Int MS J* 2007; 14: 5-10.
19. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, *et al.* Interferon beta-1a bei früher Multipler Sklerose: CHAMPS-Studie: Subgruppenanalysen. *Ann Neurol* 2002; 51: 481-490.
20. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, *et al.* Intramuskuläre Interferon beta-1a-Therapie, die während eines ersten demyelinisierenden Ereignisses bei Multipler Sklerose eingeleitet wird. CHAMPS-Studiengruppe. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
21. Comi G, Filippi M, Barkhof F, *et al.* Auswirkung einer frühen Interferonbehandlung auf die Umstellung auf definitiver Multipler Sklerose: eine randomisierte Studie. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
22. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, *et al.* Die Behandlung mit Interferon beta-1b verzögert die Umwandlung in klinisch definierte und McDonald MS bei Patienten mit klinisch isolierten Syndromen. *Neurologie* 2006; 67: 1242-1249.
23. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, *et al.* Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503-1511.
24. Wiendl H, Gold R, Berger T, *et al.* Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Positionspapier zur

- verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (Weißbuch) [Positionspapier zu krankheitsmodifizierenden Therapien bei Multipler Sklerose 2021]. *Der Nervenarzt* 2021; 92: 773-801.
25. Tornatore C, Phillips JT, Khan O, *et al.* Consensus opinion of US neurologists on practice patterns in RIS, CIS, and RRMS: evolution of treatment practices. *Neurol Clin Pract* 2016; 6: 329-338.
26. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, *et al.*ECTRIMS/EAN-Leitlinie zur pharmakologische Behandlung von Menschen mit Multipler Sklerose. *Mult Scler* 2018; 24: 96-120.
27. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, *et al.* 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS-Konsens Empfehlungen zum Einsatz von MRT bei Patienten mit Multipler Sklerose. *Lancet Neurol* 2021; 20: 653-670.
28. Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, *et al.* Kortikosteroide für die Langzeitbehandlung bei Multipler Sklerose. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD006264.
29. Berkovich R. Behandlung von akuten Schüben bei Multipler Sklerose. *Neurotherapeutics* 2013; 10: 97-105.
30. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, *et al.* Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9: S5-S48.
31. Hobart J, Bowen A, Pepper G, *et al.* Internationaler Konsens über Qualitätsstandards für die auf die Hirngesundheit ausgerichtete Pflege bei Multipler Sklerose. *Mult Scler* 2019; 25: 1809-1818.
32. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, *et al.* Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2012; 19: 1074-1083.
33. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, *et al.* Zusammenhang zwischen dem sofortigen Beginn einer intramuskulären Interferon beta-1a-Behandlung zum Zeitpunkt eines klinisch isolierten Syndroms und der langfristigen Ergebnisse: eine 10-Jahres-Nachbeobachtung der kontrollierten Avonex-Präventionsstudie zur Multiplen Sklerose mit hohem Risiko in der laufenden neurologischen Überwachung. *Arch Neurol* 2012; 69: 183-190.
34. Edan G, Freedman M, Montalban X, *et al.* Long-term Impact of early MS treatment with interferon Beta-1b (IFNB-1b): clinical, MRI, employment, and patient-reported outcomes (PROs) at the 11-year follow-up of BENEFIT (BENEFIT 11)(P7. 012). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1183-1189.
35. Armoiry X, Kan A, Melendez-Torres GJ, *et al.* Short- and long-term clinical outcomes of use of beta-interferon or glatiramer acetate for people with clinically isolated syndrome: a systematic review of randomised controlled trials and network meta-analysis. *J Neurol* 2018; 265: 999-1009.
36. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, *et al.* Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263: 1053-1065.
37. Tedeholm H, Lycke J, Skoog B, *et al.* Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs. *Mult Scler* 2013; 19: 765-774.
38. Capra R, Cordioli C, Rasia S, *et al.* Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Mult Scler* 2017; 23: 1757-1761.
39. MS-EPIC-Team der Universität von Kalifornien in San Francisco: Cree BA, Gourraud PA, *et al.* Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016; 80: 499-510.
40. Brown JWL, Coles A, Horakova D, *et al.* Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019; 321: 175-187.
41. Schriefer D, Haase R, Ness NH, *et al.* Krankheitskosten bei Multipler Sklerose nach Krankheitsmerkmalen - ein Überblick über die Bewertungen. *Expert Rev Pharm Out* 2021. DOI: 10.1080/14737167.2022.1987218.
42. Claflin SB, Broadley S und Taylor BV. The effect of disease modifying therapies on disability progression in multiple sclerosis: a systematic overview of meta-analyses. *Front Neurol* 2019; 9: 1150-1150.
43. Río J, Castelló J, Rovira A, *et al.* Maßnahmen im ersten Jahr der Therapie sagen das Ansprechen auf Interferon beta bei MS voraus. *Mult Scler* 2009; 15: 848-853.
44. Rieckmann P, Traboulsee A, Devonshire V, *et al.* Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1: 181-192.
45. Gajofatto A und Benedetti MD. Behandlungsstrategien für Multiple Sklerose: Wann beginnen, wann wechseln, wann aufhören? ? *World J Clin Cases* 2015; 3: 545-555.
46. Harding K, Williams O, Willis M, *et al.* Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019; 76: 536-541.

47. Furneri G, Santoni L,  
Ricella C, *et al.* Kosten-  
Wirksamkeits-Analyse  
der Eskalation zu  
Natalizumab oder des  
Wechsels zwischen  
Immunmodulatoren bei

H Inojosa, U Proschmann *et al.*

- schubförmig remittierende Multiple Sklerose in Italien. *BMC Health Services Research* 2019; 19: 436.
48. Maruszczak MJ, Montgomery SM, Griffiths MJS, *et al.* Cost-utility of fingolimod compared with dimethyl fumarate in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in England. *J Med Econ* 2015; 18: 874-885.
49. Ness NH, Schriefer D, Haase R, *et al.* Differentiating societal costs of disability worsening in multiple sclerosis. *J Neurol* 2020; 267: 1035-1042.
50. Ontaneda D, Tallantyre EC, Raza PC, *et al.* Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: the DELIVER-MS study protocol. *Contemp Clin Trials* 2020; 95: 106009.
51. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, *et al.* Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2019; 18: 973-980.
52. Ziemssen T, Bass AD, Berkovich R, *et al.* Efficacy and safety of Alemtuzumab through 9 years of follow-up in patients with highly active disease: post hoc analysis of CARE-MS I and II patients in the TOPAZ extension study. *CNS Drugs* 2020; 34: 973-988.
53. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F, *et al.* Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain* 2019; 142: 2276-2287.
54. Meamar R, Nematollahi S, Dehghani L, *et al.* The role of stem cell therapy in multiple sclerosis: an overview of the current status of the clinical studies. *Adv Biomed Res* 2016; 5: 46-46.
55. Cuascut FX und Hutton GJ. Stammzellbasierte Therapien für Multiple Sklerose: aktuelle Perspektiven. *Biomedicines* 2019; 7: 26.
56. Inojosa H, Schriefer D und Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: a review. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102512.
57. Mäurer M, Tiel-Wilck K, Oehm E, *et al.* Reasons to switch: a noninterventional study evaluating immunotherapy switches in a large German multicentre cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1-12.
58. Klotz L, Havla J, Schwab N, *et al.* Risiken und Risikomanagement in der modernen immuntherapeutischen Behandlung der Multiplen Sklerose. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1-31.
59. Fox RJ, Salter AR, Tyry T, *et al.* Treatment discontinuation and disease progression with injectable disease-modifying therapies: findings from the north american research committee on multiple sclerosis database. *Int J MS Care* 2013; 15: 194-201.
60. Hutchinson M. Natalizumab: eine neue Behandlung für schubförmig remittierende Multiple Sklerose. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 259-268.
61. Pandit L. No evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis - shifting the goal posts. *Ann Indian Acad Neurol* 2019; 22: 261-263.
62. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, *et al.* Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 3-13.
63. Inojosa H und Ziemssen T. How to reduce the delay of diagnosing secondary progression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2021; 27: 646-647.
64. Ziemssen T, Giovannoni G, Alvarez E, *et al.* Multiple Sklerose Progression Discussion Tool: Usability and usefulness in clinical practice. *J Med Internet Res* 2021. DOI: 10.2196/29558.
65. 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: 152-158.
66. Cohen JA, Trojano M, Mowry EM, *et al.* Leveraging real-world data to investigate multiple sclerosis disease behavior, prognosis, and treatment. *Mult Scler* 2020; 26: 23-37.
67. Tintoré M, Alexander M, Costello K, *et al.* The state of multiple sclerosis: current insight into the patient/health care provider relationship, treatment challenges, and satisfaction. *Patient Pre Adher* 2016; 11: 33-45.
68. Davies F, Edwards A, Brain K, *et al.* 'You are just left to get on with it': qualitative Studie über die Erfahrungen von Patienten und Betreuern beim Übergang zur sekundär progredienten Multiplen Sklerose. *BMJ Open* 2015; 5: e007674.
69. Costelloe LO', O'Rourke K, Kearney H, *et al.* Der Patient weiß es am besten: Signifikante Veränderungen in der körperlichen Komponente der Multiple-Sklerose-Auswirkungsskala (MSIS-29 physical). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 841-844.
70. Paltamaa J, Sjögren T, Peurala SH, *et al.* Auswirkungen von physiotherapeutischen Maßnahmen auf das Gleichgewicht bei

- Multiple Sklerose: eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien. *J Rehabil Med* 2012; 44: 811-823.
71. Lubetzki C, Zalc B, Williams A, *et al.* Remyelinisierung bei Multipler Sklerose: von der Grundlagenforschung zur klinischen Umsetzung. *Lancet Neurol* 2020; 19: 678-688.
72. Dema M, Eixarch H, Villar LM, *et al.* Immunoseneszenz bei Multipler Sklerose: die Identifizierung neuer therapeutischer Ziele. *Autoimmun Rev* 2021; 20: 102893.
73. Voigt I, Stadelmann C, Meuth SG, *et al.* Innovation in der digitalen Bildung: Erfahrungen aus dem Masterstudiengang Multiple Sklerose Management. *Brain Sci* 2021; 11: 1110.
74. Dillenseger A, Weidemann ML, Trentzsch K, *et al.* Digitale Biomarker bei Multipler Sklerose. *Brain Sci* 2021; 11: 1519.

Besuchen Sie SAGE journals  
online  
[journals.sagepub.com/  
home/taj](https://journals.sagepub.com/home/taj)

 SAGE-Zeitschriften