

# Brain Health

## Keine Zeit verlieren bei Multipler Sklerose

Gavin Giovannoni

Helmut Butzkueven

Suhayl Dhib-Jalbut

Jeremy Hobart

Gisela Kobelt

George Pepper

Maria Pia Sormani

Christoph Thalheim

Anthony Traboulsee

Timothy Vollmer



Der Bericht und die darin enthaltenen Empfehlungen wurden durch Forschungsgelder der F. Hoffmann-La Roche finanziert. Das Unternehmen hat keinerlei Einfluss auf den Inhalt genommen. Die deutsche Übersetzung und die Vorbereitung dieser Publikation wurden durch die Roche Pharma AG finanziert.



# Brain Health

## Keine Zeit verlieren bei Multipler Sklerose

Die folgenden Organisationen unterstützen die in diesem Bericht enthaltenen Empfehlungen.



# Einleitung zur deutschen Ausgabe

Bei Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose zeigt sich mehr und mehr die Notwendigkeit, frühzeitig und möglichst effektiv die sogenannte neurologische Reserve oder im englischsprachigen Bereich die „Brain Health“ zu erhalten. Jede Zeitverzögerung bezüglich der Diagnosestellung und der optimalen Therapie erhöht die Gefahr für den individuellen Patienten, dass es zu einem eigentlich unnötigen Verlust an physischen und kognitiven Funktionen kommt.

Unsere internationale unabhängige Brain Health Initiative um Prof. Gavin Giovannoni, die zusätzlich von zahlreichen Fachgesellschaften weltweit bereits unterstützt wird, hat es sich deshalb zur Aufgabe gemacht, Empfehlungen zur Diagnose, zur Therapiestrategie einschliesslich Therapiemonitoring sowie zur Generierung von Real World Daten in guter Qualität aufzustellen. Mit der deutschen Übersetzung des evidenzbasierten Konsensuspapers soll diese Initiative von unserem Brain Health Steering Board nun auch in Deutschland allen Beteiligten vorgestellt werden und zielt dabei sowohl auf den ärztlich-pflegerischen Bereich als auch auf den Patienten selbst ab.

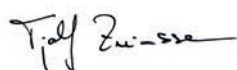
Insgesamt stehen dabei drei wesentliche Empfehlungen im Vordergrund, die die neurologische Reserve bzw. Brain Health erhalten sollen. Erstens sollen Verzögerungen bei Diagnose und Therapiebeginn bzw. Optimierung vermieden werden. Zweitens soll die Krankheitsaktivität detailliert und engmaschig monitoriert werden, um ein sogenannte Treat to a Target-Therapiekonzept umzusetzen. Drittens soll eine robuste wissenschaftliche Evidenz aus Real World-Daten generiert werden, die dann auch wiederum benutzt werden kann zur Optimierung der Behandlung von individuellen MS-Patienten.

Eine Umsetzung dieser Empfehlung soll u. a. durch eine verbesserte Aufklärung von Ärzten, Schwestern und Patienten erreicht werden, der Patient soll möglichst schnell allein von MS-erfahrenen Zentren behandelt werden. Es sollten möglichst die aktuellen Diagnosekriterien mit entsprechenden differentialdiagnostischen Überlegungen zum Einsatz kommen. Darüber hinaus erscheint es uns Brain Health-Initiatoren als sehr wichtig, ein gemeinsame Entscheidungsfindung durchzuführen, da es die Adhärenz der Patienten durch deren proaktive Einbindung verbessern kann. Darüber hinaus soll auch ein sog. Brain Healthy Lifestyle vom Patienten in seinen Alltag übernommen werden. Dies schliesst eine Verbesserung der kardiovaskulären Fitness, eine Beendigung des Rauchens sowie ein reduzierter Alkoholkonsum sowie eine Kontrolle von anderen Komorbiditäten, die negative Auswirkungen auf den MS-Verlauf haben können, mit ein.

Essentiell scheint auch ein detailliertes Monitoring von klinischen und subklinischen Parametern zu sein, die eine Identifikation einer optimalen bzw. nicht optimalen Behandlung der Patienten erlauben. Hier kommt dem MRT mit seinen unterschiedlichen Parametern eine wichtige Rolle zu. Neben Frühdiagnosestellung und Therapie sowie einem engmaschigen Monitoring mit daraus sich ergebender Therapieoptimierung beinhaltet ein wesentlicher Teil der Brain Health-Initiative die Vision, möglichst viele Daten aus der realen Therapie und Diagnosewelt zu sammeln, um aus diesen Big Data für den individuellen Patienten ein optimiertes MS-Management ableiten zu können. Viele der wissenschaftlichen Fragestellungen können nicht mehr mit Zulassungsstudien beantwortet werden, die die Problematik in der klinischen Praxis nicht abbilden können. Daher ist eine Generierung von entsprechenden Langzeitdaten, wie es entsprechende Register in Deutschland schon tun (DMSG-Register, KKNMS-Register, REGIMS, NTD-Register, MSDS3D-Register) von hoher Wichtigkeit.

Ziel der Initiative soll sein, dass sich möglichst viele Patienten und Ärzte anschließen, so dass auch politisch bei Kostenträgern für eine Umsetzung eines solchen optimierten MS-Managements geworben werden kann. Wir vom MS Brain Health Steering Board wären Ihnen allen, ob MS Patient, Angehöriger, Arzt, Schwester, Physiotherapeut oder einfach eben „MS Unterstützer“, sehr dankbar, wenn Sie unsere Initiative unterstützen würden, die nicht in Konkurrenz zu den etablierten Initiativen in Deutschland tritt.

Weitergehende Informationen finden sich auf der Homepage [www.msbrainhealth.org](http://www.msbrainhealth.org).



**Prof. Tjalf Ziemssen**

Mitglied des Brain Health Steering Boards

Leiter Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

# Autoren

## Autorengruppe

**Professor Gavin Giovannoni (Vorsitz)**

Queen Mary Universität London, Blizard-Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London, Großbritannien

**Professor Helmut Butzkueven**

Melbourne Brain Centre, Royal Melbourne Hospital, Universität Melbourne, Parkville, Victoria, Australien

**Professor Suhayl Dhib-Jalbut**

Medizinische Fakultät - Neurologie, RUTGERS Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, New Jersey, USA

**Professor Jeremy Hobart**

Plymouth University Peninsula Schools of Medicine and Dentistry, Plymouth, Großbritannien

**Dr. Gisela Kobelt**

European Health Economics, Mulhouse, Frankreich

**George Pepper**

Shift.ms, Leeds, Großbritannien

**Dr. Maria Pia Sormani**

Fachbereich Biostatistik, Universität Genua, Genua, Italien

**Christoph Thalheim**

Patientenvertreter Multiple Sklerose, Brüssel, Belgien

**Professor Anthony Traboulee**

Medizinische Fakultät, Universität British Columbia, Vancouver, British Columbia, Kanada

**Professor Timothy Vollmer**

Medizinische Fakultät – Neurologie, Universität Colorado Denver, Aurora, Colorado, USA

## Arbeitsgruppe

**Professor Maria Pia Amato**

Medizinische Fakultät – Neurologie, Universität Florenz, Florenz, Italien

**Amy Bowen**

Multiple-Sklerose-Trust, Letchworth Garden City, Großbritannien

**Professor William Carroll**

Zentrum für neuromuskuläre und neurologische Störungen, Western Australian Neuroscience Research Institute, Universität Westaustralien, Perth, Western Australia, Australien

**Professor Giancarlo Comi**

Fakultät für Neurologie und Institut für experimentelle Neurologie, Università Vita-Salute San Raffaele, Mailand, Italien

**Kathleen Costello**

Vizepräsidentin, Zugang zur Gesundheitsversorgung, Nationale Multiple-Sklerose-Gesellschaft, USA

**June Halper**

Konsortium der Multiple-Sklerose-Zentren/Internationale Organisation der Krankenpflegekräfte für Multiple Sklerose, Hackensack, New Jersey, USA

**Professor Eva Havrdová**

Medizinische Fakultät – Neurologie, Karls-Universität Prag, Prag, Tschechische Republik

**Professor Bengt Jönsson**

Fachbereich Wirtschaft, Stockholm School of Economics, Stockholm, Schweden

**Professor Ludwig Kappos**

Abteilung für Neurologie und Biomedizin, Universitätskrankenhaus Basel, Universität Basel, Basel, Schweiz

**Professor Dawn Langdon**

Fachbereich Psychologie, Royal Holloway, Universität London, Egham, Großbritannien

**Professor Xavier Montalban**

Multiple-Sklerose-Zentrum Katalonien (Cemcat), Universitätskrankenhaus Vall d'Hebron, Barcelona, Spanien

**Professor Fredrik Piehl**

Fachbereich für klinische Neurowissenschaften, Karolinska Institutet, Solna, Schweden

**Nick Rijke**

Multiple Sclerosis Society, London, UK

**Professor Maria Trojano**

Fachbereich für medizinische Grundlagenforschung, Neurowissenschaften und Sinnesorgane, Universität Bari, Bari, Italien



# Inhalt

<b>Unterstützung</b> .....	<b>8</b>
<b>Vorwort</b> .....	<b>9</b>
<b>Kurzdarstellung</b> .....	<b>11</b>
<b>Empfehlungen: Übersicht</b> .....	<b>13</b>
<b>1. Schaffung eines Bewusstseins für die globale Krankheitslast der Multiplen Sklerose ...</b>	<b>17</b>
Multiple Sklerose: weltweit verbreitet unter jungen Erwachsenen .....	17
Multiple Sklerose: eine fortschreitende und irreversible Erkrankung .....	18
Multiple Sklerose: Einfluss auf alle Bereiche des Alltags .....	22
Anstieg der Kosten bei fortschreitendem Krankheitsverlauf .....	26
<b>2. Beschleunigte Überweisung und Diagnosestellung</b> .....	<b>28</b>
Der Faktor Zeit bei der Erhaltung von Gehirnvolumen und Körperfunktion .....	28
Bedeutung der frühzeitigen Überweisung an einen Neurologen .....	30
Häufige Verzögerung der Überweisung .....	32
Magnetresonanztomographie zur frühzeitigen Diagnosestellung .....	32
Empfehlungen .....	34
<b>3. Frühe Intervention zur möglichst langen Gesunderhaltung des Gehirns</b> .....	<b>35</b>
Das Ziel ist eine möglichst lange Gesunderhaltung des Gehirns und der Körperfunktion ...	35
Zahlreiche Belege sprechen für den frühen Einsatz einer verlaufsmodifizierenden Therapie	37
Eingeschränkte Optionen durch einen späten Beginn der DMT .....	39
Behandlungsbeginn in der Praxis .....	41
Die Wahl der Behandlung als gut informierte gemeinsame Entscheidung .....	41
Empfehlungen .....	44
<b>4. Monitoring der Krankheitsaktivität und zielgerichtete Behandlung</b> .....	<b>45</b>
Monitoring der Krankheitsaktivität zur individualisierten Behandlung .....	45
Monitoring klinischer und subklinischer Indikatoren für die Krankheitsaktivität .....	47
Regelmäßiges Monitoring als stabile Basis für Therapieentscheidungen .....	50
Empfehlungen .....	51
<b>5. Schnelle Reaktion auf eine nachgewiesene Krankheitsaktivität</b> .....	<b>52</b>
Bedeutung der frühen Feststellung eines unzureichenden Therapieansprechens .....	52
Einfluss messbarer Krankheitsaktivität auf die Behandlungsstrategie .....	53
Aktuelle klinische Praxis .....	54
Die Wahl der Behandlung als evidenzbasierte Entscheidung .....	55
Empfehlungen .....	56
<b>6. Ein umfassender ökonomischer Ansatz zur Bewertung von der Effizienz der Behandlungskosten</b> .....	<b>57</b>
Einschluss sämtlicher Kosten und Nutzen in die ökonomische Bewertung .....	57
Verbesserung des Zugangs zu verlaufsmodifizierenden Therapien .....	58
Weitere Prüfung alternativer Finanzierungsmodelle .....	60
Belege aus dem klinischen Alltag als Grundlage für Zulassungs- und Finanzierungsentscheidungen .....	60
Empfehlungen .....	61
<b>Anhang 1. Belege für den Nutzen einer frühzeitigen Behandlung</b> .....	<b>62</b>
<b>Anhang 2. Schübe, Läsionen und Hirnatrophie als Hinweis auf Krankheitsaktivität</b> .....	<b>66</b>
<b>Anhang 3. Zunehmende Belege für den Einsatz passender neuerer Behandlungsoptionen</b> ...	<b>71</b>
<b>Quellenangabe</b> .....	<b>73</b>
<b>Ressourcen</b> .....	<b>88</b>
<b>Glossar</b> .....	<b>91</b>
<b>Abkürzungen</b> .....	<b>97</b>

# Unterstützung

Dieser Bericht wurde am 22. August von den folgenden Organisationen unterstützt. Seit diesem Datum eingegangene Unterstützer finden Sie unter [www.msbrainhealth.org](http://www.msbrainhealth.org).

- Accelerated Cure Project for Multiple Sclerosis
- ACTRIMS (Gesamtamerikanisches Komitee für die Behandlung und Erforschung der Multiplen Sklerose)
- American Association of Neuroscience Nurses
- Australian and New Zealand Association of Neurologists
- BCTRIMS (Brasilianisches Komitee für die Behandlung und Erforschung der Multiplen Sklerose)
- Consortium of Multiple Sclerosis Centers (Konsortium der Multiple-Sklerose-Zentren)
- Tschechische MS-Gesellschaft (Unie ROSKA)
- ECTRIMS (Europäisches Komitee für die Behandlung und Erforschung der Multiplen Sklerose)
- European Brain Council (EBC, Europäischer Gehirnrat)
- European Multiple Sclerosis Platform (Europäische Plattform für Multiple Sklerose)
- Francophone Multiple Sclerosis Society (Société Francophone de la Sclérose en Plaques)
- German Multiple Sclerosis Society (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.)
- International Multiple Sclerosis Cognition Society
- Internationale Organisation für Multiple-Sklerose-Pflegekräfte
- Internationale Gesellschaft für Neuroimmunologie
- Italian Multiple Sclerosis Association (Associazione Italiana Sclerosi Multipla)
- Japan Multiple Sclerosis Society
- LACTRIMS (Lateinamerikanisches Komitee für die Behandlung und Erforschung der Multiplen Sklerose)
- MENACTRIMS (Nahost-Nordafrika-Komitee für die Behandlung und Erforschung der Multiplen Sklerose)
- MexCTRIMS (Mexikanisches Komitee für die Behandlung und Erforschung der Multiplen Sklerose)
- MS Nurses Australasia
- Multiple Sclerosis Association of America
- Multiple Sclerosis Association of Kenya
- Multiple Sclerosis Australia
- Multiple Sclerosis Coalition
- Multiple Sclerosis Foundation (USA und Puerto Rico)
- Multiple Sclerosis International Federation (MSIF, Internationaler Multiple-Sklerose-Verband)
- Multiple Sclerosis Ireland
- Multiple Sclerosis Research Australia (Australische Multiple-Sklerose-Forschung)
- Multiple Sclerosis Society (Gesellschaft für Multiple Sklerose) (UK)
- Multiple Sclerosis Society Malaysia
- Multiple Sclerosis Society of Canada
- Multiple Sclerosis Society of Greece
- Multiple Sclerosis Society of New Zealand
- Multiple Sclerosis Spain (Esclerosis Múltiple España)
- Multiple Sclerosis Trust (Multiple-Sklerose-Trust) (UK)
- National Multiple Sclerosis Foundation of the Netherlands (Nationaal MS Fonds)
- National Multiple Sclerosis Society (USA)
- New Zealand MS Research Trust
- Norwegian Multiple Sclerosis Federation (Multipel Sklerose Forbundet)
- PACTRIMS (Gesamtasiatisches Komitee für die Behandlung und Erforschung der Multiplen Sklerose)
- Polish MS Society (Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego)
- RIMS (European Network for Rehabilitation in Multiple Sclerosis)
- RUCTRIMS (Russisches Komitee für die Behandlung und Erforschung der Multiplen Sklerose)
- Shift.ms
- Swedish Neurological Association (Neuroförbundet)
- UK Multiple Sclerosis Specialist Nurse Association
- United Spinal Association
- The Work Foundation (UK)



# Vorwort

**In diesem Bericht stellen wir eine evidenzbasierte Expertenposition vor, anhand derer Strategieempfehlungen gegeben werden, um die Behandlung von Multipler Sklerose (MS) zu verbessern.** Wir fassen die Belege und konsentierten Ergebnisse aus strukturierten Diskussionen einer globalen Autorengruppe zusammen. Diese besteht aus klinisch tätigen Ärzten/innen, Forscher/-innen, spezialisiertem Pflegepersonal, Gesundheitsökonom/-innen und Vertreter/-innen von Patientenorganisationen, die alle über Kompetenz und Erfahrung im Bereich MS verfügen.

Im Bericht erörtern wir anhand des verfügbaren Datenmaterials folgende Punkte:

- persönliche und gesamtwirtschaftliche Auswirkungen der MS (**Abschnitt 1**)
- Gründe für eine verzögerte Diagnosestellung (**Abschnitt 2**)
- Evidenzbasis für eine Behandlungsstrategie, die eine möglichst lebenslange Gesunderhaltung des Gehirns (Brain Health) durch schnelles Handeln in den Vordergrund stellt und folgende Maßnahmen beinhaltet:
  - frühzeitige Intervention mit Therapien, die auf individueller Basis den optimalen Nutzen und die größtmögliche Sicherheit für den jeweiligen Menschen mit MS bieten (**Abschnitt 3**)
  - regelmäßiges Monitoring der Krankheitsaktivität und von Sicherheitsparametern (**Abschnitt 4**)
  - Therapiewechsel bei nachgewiesener Krankheitsaktivität (**Abschnitt 5**)
- Richtlinien für einen verbesserten Behandlungszugang mit dem Ziel, die optimalen Bedingungen für die empfohlene Therapiestrategie zu schaffen (**Abschnitt 6**).

**Wir hoffen, dass dieser Bericht und die darin enthaltenen Empfehlungen dazu beitragen, die Zukunftsperspektive für Menschen mit MS und ihre Angehörigen zu verbessern.**

Gesundheitsfachkräfte, Patientenorganisationen, Gesundheitsbehörden, Behörden zur Bewertung medizinischer Verfahren, Versicherungsgesellschaften, Kostenträger, Zulassungsbehörden, Regierungsbehörden, Pharmaunternehmen und weitere relevante Interessenvertreter, die Einfluss auf die Qualität der medizinischen Versorgung nehmen – sie alle können die Behandlungsergebnisse beeinflussen; sie alle tragen Verantwortung, den höchstmöglichen Versorgungsstandards gerecht zu werden.

## Zur verwendeten Sprache

Der vorliegende Bericht richtet sich an ein breites Publikum. Daher haben wir uns um allgemein verständliche Formulierungen bemüht. Unbekannte Wörter können Sie im Glossar am Ende des Dokuments nachschlagen.

In diesem Bericht bezieht sich der Begriff **etablierte verlaufsmodifizierende Therapien (DMT)** auf Therapieformen und deren Formulierungen und Generika, die in den 1990ern zur Behandlung der schubförmig verlaufenden MS zugelassen worden sind.

In diesem Bericht bezieht sich der Begriff **neuere verlaufsmodifizierende Therapien (DMT)** auf Therapieformen, die nach den 1990ern zur Behandlung der schubförmig verlaufenden MS zugelassen worden sind und sich im Wirkmechanismus von den etablierten DMT unterscheiden; die Wirksamkeit einiger neuerer DMT übersteigt laut Evidenzbasis (beispielsweise direkte Vergleichsstudien und Belege aus dem Klinikalltag) die der etablierten DMT.



# Kurzdarstellung

**Die Multiple Sklerose (MS) ist eine unheilbare chronische Erkrankung, bei der das körpereigene Immunsystem Gewebe im Gehirn und Rückenmark schädigt.** Die Multiple Sklerose ist in vielen Industrieländern die Hauptursache für Behinderungen ohne Unfalleinwirkung bei jungen Erwachsenen und Menschen mittleren Alters. Sie betrifft weltweit 2,3 Millionen Menschen.<sup>a</sup> Es gibt keine Heilung, jedoch können Therapien den Verlauf der Erkrankung dahingehend beeinflussen, dass die Krankheitsaktivität reduziert und das Fortschreiten der Behinderung verlangsamt wird. Der vorliegende Bericht enthält konkrete Handlungsempfehlungen, mit deren Hilfe für alle Menschen mit MS ein bestmögliches Behandlungsergebnis erreicht werden soll.

**Eine allgemein akzeptierte Behandlungsstrategie, die schon früh im Krankheitsverlauf die Erhaltung des Hirn- und Rückenmarksgewebes (Brain Health) in den Vordergrund stellt, ist dringend notwendig.** Schon im Frühstadium können durch die Schäden im Gehirn und Rückenmark die Wahrnehmung, das seelische Wohlbefinden, die Lebensqualität, der Alltag und die Arbeitsfähigkeit deutlich beeinträchtigt sein. Im Verlauf der Erkrankung stellt die fortschreitende Behinderung, die sich beispielsweise als Gehbehinderung zeigt, eine große Belastung für Menschen mit MS und ihre Angehörigen dar. Die Behinderung führt durch die verminderte Erwerbsfähigkeit außerdem zu deutlichen wirtschaftlichen Einbußen für die Gesellschaft.

**Häufig kommt es zu großen Verzögerungen zwischen dem Auftreten erster MS-Symptome und dem Aufsuchen eines Neurologen, der die Krankheit diagnostizieren und behandeln kann.** Und dies, obwohl die Diagnose heute zehnmal schneller als noch in den 80er Jahren gestellt wird<sup>b</sup> und es deutliche Hinweise darauf gibt, dass eine frühere Behandlung wirksamer ist als eine erst später erfolgende. Es besteht ein dringender Bedarf an Aufklärungskampagnen über MS in den Medien, ausgerichtet sowohl auf ein allgemeines Publikum als auch auf Mediziner, die für die Überweisung an den Neurologen zuständig sind und die Prognose durch eine frühe Diagnose deutlich verbessern können. Außerdem sind Initiativen zur Verbesserung des Zugangs zu MS-Spezialisten und spezialisierten Diagnoseverfahren erforderlich.

**Eine frühzeitige Intervention ist von größter Bedeutung.** Die Kernelemente der Intervention umfassen entsprechende Änderungen des Lebensstils, eine Behandlung, die die Krankheitsaktivität reduziert und gegebenenfalls ein umgehender Therapiewechsel, wenn die kontinuierliche Überwachung (Monitoring) auf ein unzureichendes Ansprechen auf die bisherige Therapie hindeutet. Außerdem ist es wichtig, dass Menschen mit MS aktiv an Entscheidungen und an der Bewältigung ihrer Erkrankung teilhaben. Gesundheitsfachkräfte sollten ihre Patienten dazu ermutigen, sich umfassend zu informieren und auf dieser Basis eine aktive Rolle bei gemeinsamen Therapieentscheidungen einzunehmen. Außerdem sollten sie durch einen gesunden Lebensstil dazu beitragen, dass ihr Gehirn weniger geschädigt wird.

**Ein regelmäßiges Monitoring der Krankheitsaktivität und die systematische Aufzeichnung der so gewonnenen Daten sind wichtige Eckpfeiler der im vorliegenden Bericht empfohlenen Strategie.** Dank klinischer Untersuchungen und bildgebender Diagnostik des Gehirns kann ein individueller Behandlungsplan verfolgt werden. Auf diese Weise wird eine langfristige Evidenz aus den Daten der klinischen Praxis generiert, die wiederum den Aufsichtsbehörden und den Institutionen zur Bewertung medizinischer Verfahren sowie den Krankenkassen und Ärzten zur Auswertung der Behandlungsstrategien dient.

**Ein Zugriff auf das volle Behandlungsspektrum zur Senkung der Krankheitsaktivität ermöglicht, dass die jeweils beste Behandlungsoption gewählt werden kann.** Die Zahl wirksamer Behandlungsmöglichkeiten für Menschen mit MS wächst stetig, sodass die Therapie immer besser an die individuellen Bedürfnisse angepasst werden kann. In vielen Ländern ist jedoch der Zugang zu Therapien durch Zulassungsvorschriften, Verordnungsrichtlinien und Erstattungsentscheidungen eingeschränkt, die meist den aktuellen Erkenntnissen aus klinischen Studien und der täglichen Praxis hinterherhinken.

Wir rufen die Versicherungsgesellschaften, Krankenkassen, Aufsichts- und Gesundheitsbehörden und die Institutionen zur Bewertung medizinischer Verfahren daher auf, den Zugang zu Therapien zu verbessern, damit immer eine optimale individuelle Therapie aus allen verfügbaren Therapien gewählt werden kann. Wir empfehlen außerdem den betreffenden Stellen, bei der ökonomischen Bewertung die Gesamtkosten der Erkrankung zu betrachten. Ebenso raten wir zu, die kontinuierliche Erforschung, Entwicklung und Anwendung kosteneffizienter Therapiestrategien sowie alternativer Finanzierungsmodelle zu unterstützen.

**Weitreichende Strategieänderungen in der Öffentlichkeit sind notwendig, um die neuesten Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung der MS in die Versorgungswirklichkeit umzusetzen.** Durch die flächendeckende Anwendung und Verbreitung der im vorliegenden Bericht empfohlenen Therapiestrategien für MS kann die Krankheitsaktivität minimiert und die lebenslange Gesundheit des Gehirns (Brain Health) von MS-Erkrankten gefördert werden. Es ist an der Zeit, Menschen mit MS und ihren Familien zu spürbar mehr Lebensqualität zu verhelfen. Ebenso gilt es, langfristig wirtschaftliche und persönliche Kosten aufgrund von unnötigen und unumkehrbaren Behinderungen zu vermeiden.

<sup>a</sup> Internationaler Multiple-Sklerose-Verband. MS-Atlas 2013: Multiple Sklerose weltweit. Multiple Sclerosis International Federation, 2013. Verfügbar unter: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (Zugriff am 19. Januar 2015).

<sup>b</sup> Marrie RA, Cutter G, Tyry T et al. Changes in the ascertainment of multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1066-70.

# Empfehlungen: Übersicht

Die Multiple Sklerose hat tiefgreifende Auswirkungen auf den betroffenen Menschen, das Sozialgefüge und die Wirtschaft. Durch Empfehlungen für die nachfolgenden drei Bereiche kann die Versorgungswirklichkeit für Menschen mit MS, ihre Angehörigen und die zuständigen Fachkräfte verbessert werden.

## 1. Minimierung der Zeitspanne bis zu Diagnosestellung und Behandlungsbeginn, um das unumkehrbare Fortschreiten der Erkrankung möglichst frühzeitig einzudämmen

- |  |   |
|--|---|
| <p>■ <b>Schaffung eines Bewusstseins in der Bevölkerung dafür, dass bei Frühsymptomen der MS unverzüglich ärztlicher Rat einzuholen ist.</b> Dies kann durch Medienkampagnen über die typischen Frühsymptome, die Nachteile eines verzögerten Behandlungsbeginns sowie die Auswirkungen auf die betroffene Person und die Gesellschaft geschehen.</p>              | Nationale Stellen<br>Patientenorganisationen                    |
| <p>■ <b>Aufklärung von Hausärzten über die Bedeutung einer unverzüglichen Überweisung von Menschen mit Verdacht auf MS an eine neurologische Fachpraxis.</b> Von dort aus sollten Patienten gegebenenfalls in ein spezialisiertes Krankenhaus weitervermittelt werden, um eine schnelle Diagnosestellung und einen raschen Behandlungsbeginn zu gewährleisten.</p> | Nationale Stellen<br>Fachverbände<br>Gesundheitsfachkräfte      |
| <p>■ <b>Empfehlung an allgemeine Neurologen, bei Verdacht auf MS an einen auf MS spezialisierten Neurologen zu überweisen.</b></p>   | Nationale Stellen<br>Fachverbände<br>Gesundheitsfachkräfte      |
| <p>■ <b>Verbesserung des Zugangs zu MS-Fachärzten:</b> Diagnose- und Monitoring-Verfahren besser zugänglich machen, Anzahl der Gesundheitsfachkräfte mit Spezialisierung auf MS erhöhen und sicherstellen, dass diese Fachkräfte Menschen mit Verdacht auf MS oder frischer MS-Diagnose schnell versorgen können.</p>  | Nationale Stellen<br>Gesundheitsfachkräfte<br>Erstattungsträger |
| <p>■ <b>Anwendung der jeweils aktuellen Diagnosekriterien,</b> damit MS so früh wie möglich diagnostiziert werden kann.</p>  | Nationale und internationale Stellen<br>Gesundheitsfachkräfte   |
| <p>■ <b>Angleichung der Verschreibungsrichtlinien an die aktuellen Diagnosekriterien,</b> sodass MS-Erkrankte nach gesicherter Diagnose umgehend mit der Behandlung beginnen und entsprechend unterstützt werden können.</p>   | Nationale Stellen<br>Gesundheitsfachkräfte                      |

Nationale Stellen der einzelnen Länder umfassen beispielsweise staatliche Behörden und private Organisationen.

## 2. Festlegung von Behandlungs- und dauerhaften Betreuungszielen, um für jeden Menschen mit MS das bestmögliche Therapieergebnis zu erreichen.

<p>■ <b>Sicherstellung, dass MS-Fachkräfte genügend Zeit haben, um die Behandlung und den Umgang mit der Erkrankung mit den MS-Patienten zu besprechen.</b> Fokus auf der Bedeutung des Lebensstils für die Gesundheit des Gehirns, den Vorteilen eines frühen Behandlungsbeginns für den weiteren Verlauf der Erkrankung, die möglichen Folgen einer unpassenden oder unzureichenden Behandlung sowie dem Ziel der Minimierung der Krankheitsaktivität bei gleichzeitiger Maximierung der Sicherheit.</p>	<p>Nationale Stellen Fachverbände Gesundheitsfachkräfte</p>
<p>■ <b>Anwendung eines gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozesses</b> durch einen Dialog zwischen dem Menschen mit MS und der Gesundheitsfachkraft. Eine zukunftsorientierte und auf umfassenden Informationen basierende Zusammenarbeit zwischen Menschen mit MS und den behandelnden Gesundheitsfachkräften ist entscheidend für eine erfolgreiche Bewältigung der Erkrankung.</p>	<p>Nationale Stellen Fachverbände Gesundheitsfachkräfte</p>
<p>■ <b>Bereitstellung des gesamten Spektrums an verlaufsmodifizierenden Therapien,</b> um Menschen mit aktiver schubförmiger MS unabhängig von früheren Therapien schneller zu bestmöglich geeigneten Behandlungsstrategien zu verhelfen. Auf diese Weise können die Wirksamkeit und Sicherheit für jeden einzelnen Menschen mit MS optimiert werden.</p>	<p>Aufsichtsbehörden Gesundheitsfachkräfte Institutionen zur Bewertung medizinischer Verfahren Erstattungsträger</p>
<p>■ <b>Regelmäßige klinische Auswertung der aus dem Monitoring gewonnenen Daten und regelmäßige/ bedarfsgesteuerte MRT-Gehirnbildgebung zur Erkennung von Krankheitsaktivität und eines unzureichenden Ansprechens,</b> sodass ein Therapieversagen schnell erkannt und ein Therapiewechsel vorgenommen werden kann.</p>	<p>Gesundheitsfachkräfte Aufsichtsbehörden</p>
<p>■ <b>Sicherstellung, dass MS-Fachkräfte genügend Zeit haben, um die Krankheitsaktivität</b> bei Menschen mit MS zu <b>überwachen.</b></p>	<p>Nationale Stellen Gesundheitsfachkräfte</p>
<p>■ <b>Definition und Umsetzung eines standardisierten Umgangs mit medizinischen Daten (Erhebung, Protokolle und Datensätze)</b> sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene, um klinische und subklinische Ereignisse routinemäßig aufzuzeichnen. <b>Implementierung in ein klinisches Managementsystem,</b> das sich je nach Bedarf individuell anpassen lässt.</p>	<p>Nationale und internationale Stellen Gesundheitsfachkräfte Register- und Datenbankverwaltungsstellen</p>

Nationale Stellen der einzelnen Länder umfassen beispielsweise staatliche Behörden und private Organisationen.



---

<p>■ <b>Dauerbehandlung mit einer verlaufsmodifizierenden Therapie</b>, solange das Risiko einer entzündlichen Krankheitsaktivität besteht; im Falle eines unzureichenden Ansprechens unverzügliche Entscheidung über einen möglichen Therapiewechsel.</p>	<p>Gesundheitsfachkräfte</p> <p>Erstattungsträger</p>
<hr/>	
<p>■ <b>Einholung</b> der für die Umsetzung der Empfehlungen benötigten Genehmigungen bei den Aufsichtsbehörden und den Institutionen zur Bewertung medizinischer Verfahren.</p>	<p>Pharmazeutische Unternehmen</p> <p>Berufsverbände</p> <p>Patientenorganisationen</p> <p>Weitere Beteiligte</p>

---

### 3. Wahl einer möglichst zuverlässigen Datenlage und Gewinnung weiterer Nachweise, um die Entscheidungsfindung bei Behandlungs- und Managementstrategien bei MS zu optimieren

- |   |  |
|---|--|
| <p>■ <b>Ökonomische Bewertung der Therapien und anderer medizinischer Interventionen aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive.</b> Dabei sollten die Gesundheitsvorteile und Kosten aller Parteien berücksichtigt werden, sodass die tatsächliche Kosteneffizienz möglichst genau berechnet werden kann.</p>  | <p>Institutionen zur Bewertung medizinischer Verfahren<br/>Erstattungsträger<br/>Patientenorganisationen</p>                     |
| <p>■ <b>Kontinuierliche Förderung der Erforschung, Entwicklung und Anwendung kosteneffizienter Behandlungsstrategien</b> sowie kostensenkender Ansätze zum Umgang mit MS und alternativer Finanzierungsmodelle, um einen besseren Zugang zur Behandlung zu ermöglichen.</p>   | <p>Aufsichtsbehörden<br/>Gesundheitsfachkräfte<br/>Institutionen zur Bewertung medizinischer Verfahren<br/>Erstattungsträger</p> |
| <p>■ <b>Definition und Umsetzung eines standardisierten Umgangs mit krankheitsbezogenen Daten (Erhebung, Protokolle und Datensätze)</b> sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene, um klinische und subklinische Krankheitsverläufe routinemäßig aufzuzeichnen. <b>Implementierung in den nationalen und internationalen MS-Registern und -Datenbanken</b>, um Praxisbelege für die Langzeitwirkung und Sicherheit der Behandlungsstrategien zu sammeln. Diese Belege können dann durch Aufsichtsbehörden und Krankenkassen verwendet werden und dazu dienen, Unterschiede in Behandlungsmustern zu beurteilen und gegebenenfalls zu beseitigen.</p> | <p>Nationale und internationale Stellen<br/>Gesundheitsfachkräfte<br/>Register- und Datenbankverwaltungsstellen</p>              |
| <p>■ <b>Sicherstellung</b>, dass Institutionen zur Bewertung medizinischer Verfahren und Stellen zur ökonomischen Berechnung <b>Zugang zu Multiple-Sklerose-Registern und MS-Datenbanken haben.</b></p>   | <p>Nationale und internationale Stellen<br/>Gesundheitsfachkräfte<br/>Register- und Datenbankverwaltungsstellen</p>              |

Nationale Stellen der einzelnen Länder umfassen beispielsweise staatliche Behörden und private Organisationen.

# 1. Schaffung eines Bewusstseins für die globale Krankheitslast der Multiplen Sklerose

## Kernpunkte

- Bei Multipler Sklerose (MS) schädigt das körpereigene Immunsystem Gewebe in Gehirn, Rückenmark und Sehnerv, wodurch Körperbehinderungen und kognitive Beeinträchtigungen entstehen können.
- Die Multiple Sklerose tritt meist bei jungen Erwachsenen im Alter von 20-40 Jahren auf. Viele Betroffene klagen über eine starke Einschränkung der Lebensqualität sowie der Arbeits- und Lernfähigkeit durch akute Krankheitsschübe, fortschreitende Behinderungen, Fatigue und kognitive Beeinträchtigungen.
- Mit zunehmender Behinderung steigen persönliche und ökonomische Kosten sprunghaft an. Der Großteil dieser Kosten muss durch die Betroffenen selbst und durch ihre Angehörigen getragen werden, Häufig sind es Familienmitglieder, welche die Pflege zeitlebens selbst übernehmen.
- Die Krankheitsaktivität und das Fortschreiten der Behinderung kann durch eine geeignete, frühzeitig begonnene Behandlung stark reduziert werden, jedoch ist die MS zum jetzigen Zeitpunkt nicht heilbar.

## Multiple Sklerose: weltweit verbreitet unter jungen Erwachsenen

Die MS ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die meist bei jungen Erwachsenen im Alter von 20-40 Jahren auftritt und zur irreversiblen körperlichen und geistigen Behinderungen führt. Sie stellt in vielen Industrieländern die Hauptursache für Behinderungen ohne Unfalleinwirkung unter jungen Erwachsenen und Menschen mittleren Alters dar.<sup>1</sup> MS ist bei 18- bis 64-Jährigen die häufigste Ursache für ein Leben im Rollstuhl<sup>2</sup> und in den USA über alle Altersklassen hinweg die dritthäufigste Ursache für Lähmungen (nach Schlaganfall und Verletzungen des Rückenmarks)<sup>3</sup>. Die Erkrankung beeinträchtigt das Leben der Betroffenen und ihrer Angehörigen. Sie bringt große langfristige Belastungen mit sich, in gesundheitlicher wie finanzieller Hinsicht.

Weltweit ist die Zahl der Betroffenen von ca. 2,1 Millionen in 2008<sup>4</sup> auf ca. 2,3 Millionen in 2013 angestiegen.<sup>1</sup> Ursachen für diesen Anstieg sind

sicherlich die bessere Erfassung und Diagnosestellung<sup>1</sup> sowie gestiegene Überlebensraten<sup>5</sup>, wobei die Erkrankung erwiesenermaßen in der britischen Bevölkerung zunimmt.<sup>6</sup> MS tritt weltweit auf, zeigt mit zunehmender Entfernung vom Äquator aber eine größere Verbreitung auf, insbesondere auf der Nordhalbkugel.<sup>7</sup> Überwiegend sind Menschen aus Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland,<sup>1</sup> anderen Ländern mit einer hellhäutigen Bevölkerung<sup>8</sup> und aus dem Iran<sup>9</sup> betroffen.

Die Ursachen der MS sind unklar, man geht jedoch von einem komplexen Zusammenspiel genetischer<sup>10-13</sup> und umweltbedingter<sup>7, 14-27</sup> Faktoren aus.

Meist wird MS bei jungen, aktiven Menschen zwischen 20 und 40 Jahren<sup>28</sup> diagnostiziert. Zwei Drittel der Erkrankten sind Frauen.<sup>1</sup> Unter MS leiden also Menschen, die noch Jahrzehnte potenzieller Erwerbstätigkeit vor sich haben und häufig vor der Entscheidung stehen, ob sie eine Familie gründen möchten.

## Multiple Sklerose: eine fortschreitende und irreversible Erkrankung

### Schäden am Hirngewebe und Verlust von Gehirnvolumen

Bei MS greift das Immunsystem irrtümlicherweise das Gewebe im Gehirn, Rückenmark und Sehnerv an und schädigt es. Gehirn, Rückenmark und Sehnerv werden auch als das Zentrale Nervensystem (ZNS) bezeichnet. Dies führt zu **Läsionen** (Entzündungsherden), die im Gehirnsan oder einer Autopsie sichtbar sind. Ebenso kommt es zu diffusen, weniger auffälligen Schäden.<sup>29</sup> Das ZNS kann mit Hilfe bestimmter Mechanismen zwar Schäden reparieren, doch häufig gelingt das nur teilweise. Das bedeutet, dass ein Teil des Nervengewebes irreversibel zerstört wird und es schneller als bei gesunden Menschen zum Verlust von Hirngewebe kommt.<sup>30-35</sup>

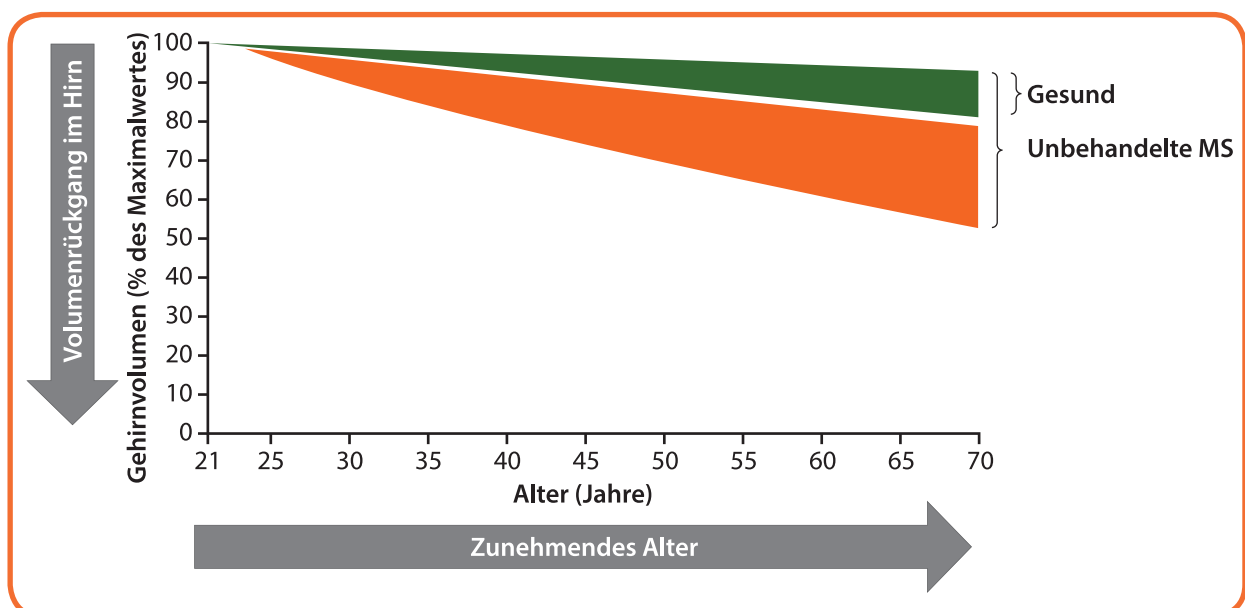
Bei gesunden Erwachsenen tritt im Laufe des Alterungsprozesses ein geringer Verlust von Hirngewebe (Hirnatrophie) auf, ca. 0,1 bis 0,5 % jährlich.<sup>36</sup> Viele Menschen mit unbehandelter MS weisen ein stark erhöhtes Maß an Verlust von Hirngewebe auf, etwa 0,5 bis 1,35 % pro Jahr (**Abbildung 1**).<sup>36, 37</sup>

Der beschleunigte Verlust von Hirngewebe beginnt schon frühzeitig, häufig bereits vor der Diagnose (**Abbildung 2a**). Er schreitet besonders ohne Behandlung während des gesamten Krankheitsverlaufs voran.<sup>31</sup> Das Ziel der

MS-Behandlung sollte daher sein, Gehirn- und Rückenmarksschäden zu vermeiden, die zu einer beschleunigten Atrophie führen.

### Steigende Symptombelastung im Zuge der wachsenden Gehirnschäden

Das Gehirn scheint eine integrierte **neurologische Leistungsreserve** aufzuweisen – eine begrenzte Fähigkeit, verlorene Funktionen zu kompensieren, indem es sich umstrukturiert. Auf diese Weise kann es den Verlust von Nervenzellen und -fasern und die Hirnatrophie ausgleichen. Dies geschieht zum Teil durch die Umleitung von Signalen über unbeschädigte Bereiche und die Anpassung unbeschädigter Areale an neue Funktionen.<sup>38, 39</sup> Diese Fähigkeit besteht zusätzlich zu den Selbstreparaturmechanismen des Gehirns, die bei einer körperlichen Verletzung des ZNS zum Einsatz kommen. Aufgrund der neurologischen Reserve und der Fähigkeit zur Selbstreparatur des Gehirns bleiben die durch MS auftretenden Schäden während der ersten Phase der Erkrankung oft unbemerkt. Daher ist es möglich, dass die MS lange Zeit nicht erkannt und somit auch nicht behandelt wird. Es gibt Belege dafür, dass ein beträchtlicher Teil der Erkrankten bereits vor dem Auftreten klinischer MS-Symptome kognitive Beeinträchtigungen aufweist, teils sogar mit einem Vorlauf von mehreren Jahren.<sup>40</sup> Daher ist es wichtig, die Diagnose MS so früh wie möglich zu stellen (**Abschnitt 2**), und zwar bevor die neurologische Kompensationsreserve erschöpft ist und die progrediente Phase der Erkrankung beginnt (**Abbildung 2b**).



**Abbildung 1.** Der Verlust von Hirngewebe schreitet bei Menschen mit MS während des gesamten Krankheitsverlaufs schneller als üblich voran.<sup>36, 37</sup> Das vorgenannte Beispiel verdeutlicht die beschleunigte Hirnatrophie bei unbehandelter MS mit einem Beginn im Alter von 25 Jahren.

Meist werden die Schäden am ZNS erst durch das Auftreten klinischer Symptome erkannt. Diese können episodentartig (auch bezeichnet als Schub) auftreten, wenn eine Läsion sich dort herausbildet, wo die jeweilige Funktion spürbar unterbrochen wird; jedoch führen die meisten Läsionen (ca. 90 %) nicht direkt zu Schüben mit neurologischen Ausfällen (**Abbildung 2c, 2d**).<sup>41, 42</sup> Ist die neurologische Kompensationsreserve vor einem Schub erschöpft, kann bereits mit den ersten Symptomen ein klinisch sichtbares Fortschreiten der MS auftreten. Diese progrediente Form der Erkrankung manifestiert sich jedoch meist nach einem Zeitraum, in dem Schübe aufgetreten sind und sich wieder zurückgebildet haben. In manchen Fällen werden die Läsionen noch vor dem Auftreten klinischer Symptome entdeckt, durch eine bildgebende Diagnostik<sup>43</sup>, die aus anderen Gründen (z. B. Kopfschmerzen) durchgeführt wurde.

Das Ausmaß der individuellen MS-Symptome (**Abbildung 3**)<sup>44–47</sup> hängt auch mit dem Ort der Läsionen im ZNS zusammen. Die häufigsten Symptome, die beim ersten Arztbesuch genannt werden, sind: Sensibilitätsstörungen (40 % der Betroffenen; Taubheit, Kribbeln, brennender Schmerz), Symptome des Bewegungsapparats (39 % der Betroffenen; Schwäche, Steifheit, Ungeschicklichkeit, Probleme beim Gehen), Sehstörungen (30 %) und Fatigue (30 %; eine schnelle körperliche und geistige Ermüdbarkeit, die dazu führt, dass die üblichen oder gewünschten Aktivitäten nicht mehr oder nur noch mit Mühe ausgeführt werden können).<sup>1</sup>

### Betroffene berichten<sup>46</sup>

Ich hatte Probleme mit der Feinmotorik der linken Hand, ich sprach manchmal undeutlich und meine Beine fühlten sich so steif an, dass ich nur noch mit Mühe laufen konnte ... Ich war früher immer ein gesunder, sportlicher Mensch gewesen – und nun war ich körperlich stark eingeschränkt. Mein ganzes Leben stand Kopf.

Mit Erlaubnis der Mayo Clinic

### Schübe und Progredienz sind typische Merkmale der Multiplen Sklerose

Sind Gehirn­läsionen vorhanden, ohne dass bisher klinische Symptome aufgetreten sind, spricht man von einem radiologisch isolierten Syndrom (RIS) (**Abbildung 2d, 2e**). Etwa ein Drittel der RIS-Betroffenen erlebt innerhalb von 5 Jahren mindestens einen Schub mit klinischen Symptomen.<sup>48</sup>

Das erste Auftreten von Symptomen als Schub nennt man klinisch isoliertes Syndrom (CIS) (**Abbildung 2d, 2e**).<sup>49</sup> Viele CIS-Betroffene (etwa 30–70 %) entwickeln eine MS, selbst wenn zu Beginn nicht alle Diagnosekriterien auf sie zutreffen.<sup>49</sup>

Etwa 80–90 % der MS-Erkrankten zeigen zunächst die schubförmig remittierende Form der Krankheit (RRMS) (**Abbildung 2d, 2e**).<sup>44, 50</sup> RRMS-Betroffene leiden unter akuten Schüben. Meist entwickelt sich ein Schub über mehrere Tage. Danach bleiben die Symptome zunächst stabil (Plateauphase), um schließlich im Verlauf einiger Wochen oder Monate nachzulassen (Remission);<sup>51</sup> während dieser Zeit arbeiten die Reparaturmechanismen des ZNS und die neurologische Kompensationsreserve sorgt für einen Ausgleich der Schäden mit Hilfe von Restrukturierungsprozessen.<sup>38, 39</sup> Häufig bilden sich die Schäden vollständig zurück (insbesondere in der Anfangszeit).<sup>52</sup> Die Schübe können jedoch auch zu anhaltenden Behinderungen führen.<sup>53, 54</sup> Gelingt die Rückbildung der Schubsymptome nicht vollständig, schreitet die Behinderung weiter fort.<sup>51, 52</sup>

Sind neurologische Kompensationsreserven und Reparaturmechanismen aufgebraucht, können Schäden nicht mehr ausgeglichen werden und es beginnt eine Phase mit fortschreitender Behinderung, die so genannte sekundär progrediente MS (SPMS).<sup>55</sup> Bei SPMS verschlimmert sich die Behinderung mit der Zeit (schubförmig oder ohne erkennbare Schübe).<sup>44, 56, 57</sup> Insbesondere nimmt die Gehfähigkeit ab.<sup>58</sup> Meist zeichnet sich eine „Überschneidungsphase“ ab, in der weiterhin Schübe auftreten (schubförmige SPMS, RSPMS); anschließend läuft die Progredienz ohne Schübe ab (nicht schubförmige SPMS, NRSPMS) (**Abbildung 2d, 2e**). Wird die RRMS nicht behandelt, entwickeln 50–60 % der Betroffenen innerhalb von 15–20 Jahren eine SPMS; innerhalb von durchschnittlich 14 Jahren sind die Erkrankten nicht mehr in der Lage, ohne Hilfe 100 Meter zu gehen.<sup>59</sup>

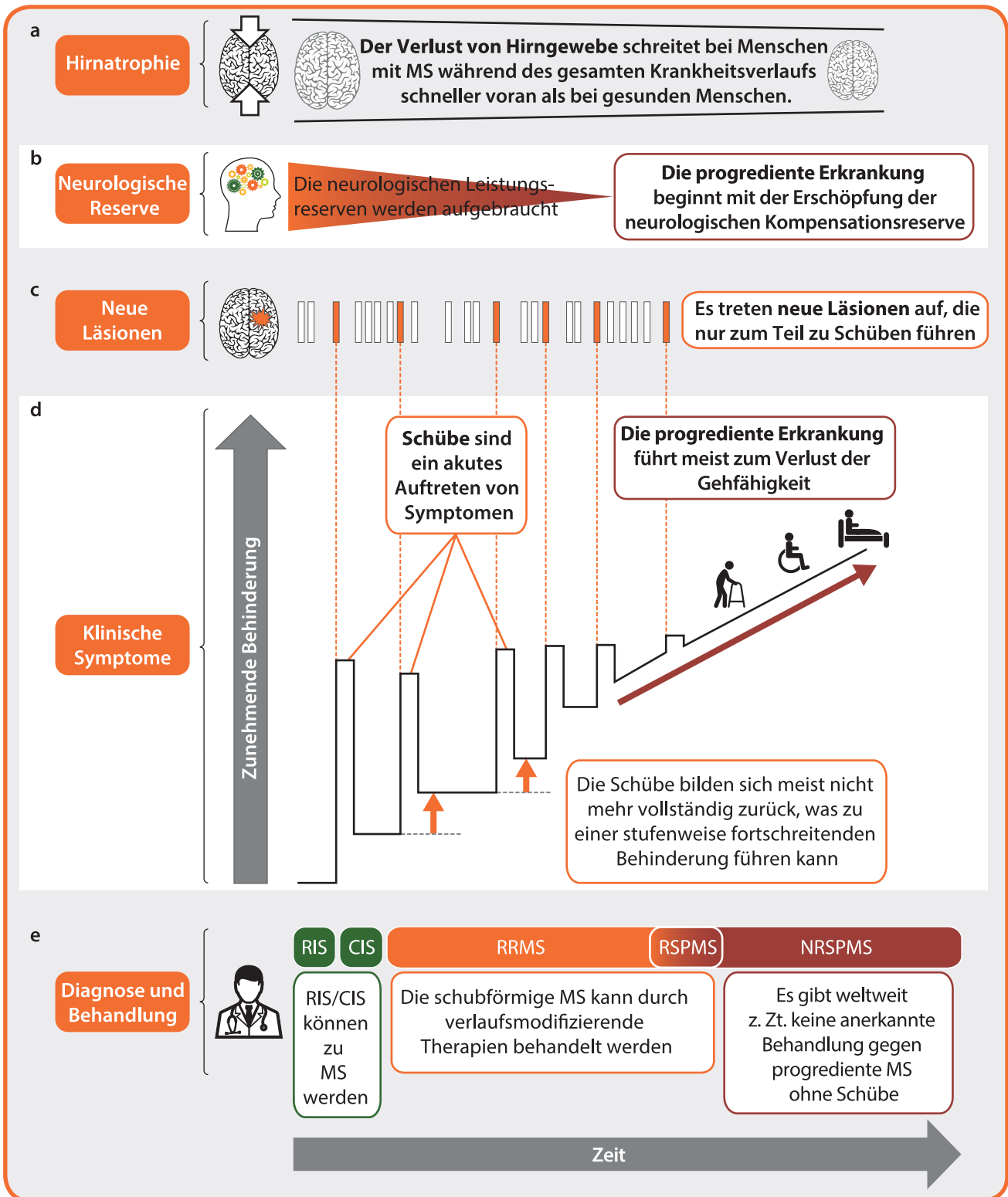


Abbildung 2. Die durch MS hervorgerufenen Schäden führen meist zu Schüben und schließlich zur progredienten Erkrankung.

**a.** Aufgrund der erkrankungsbedingten Schäden kommt es bei Menschen mit MS schneller zum Verlust von Hirngewebe (Atrophie) als bei gesunden Erwachsenen. **b.** Das Gehirn nutzt seine neurologische Leistungsreserve, um den Schaden durch Umstrukturierung auszugleichen. Ist die neurologische Kompensationsreserve jedoch einmal aufgebraucht, können die klinischen Symptome der Erkrankung weiter fortschreiten. **c.** MS führt zu Läsionen – akuten Entzündungsherden bzw. geschädigten Bereichen im Gehirn und Rückenmark, die mit der Zeit zunehmen. Unterbricht eine Läsion spürbar die Nervenfunktion, führt dies zu einem Schub (einem Anfall mit sich verschlimmernden klinischen Symptomen). **d.** Üblicherweise zeigt sich die MS in Schüben und wird schließlich zur progredienten Erkrankung. **e.** Menschen mit MS können im Laufe der Zeit verschiedene Diagnosen erhalten (weitere Informationen im Text). Verlaufsmodifizierende Therapien wirken jedoch nur in frühen Stadien, in denen noch Schübe auftreten.

CIS: klinisch isoliertes Syndrom; NRSPMS: nicht schubförmige sekundär progrediente Multiple Sklerose; RIS: radiologisch isoliertes Syndrom; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; RSPMS: schubförmige sekundär progrediente Multiple Sklerose



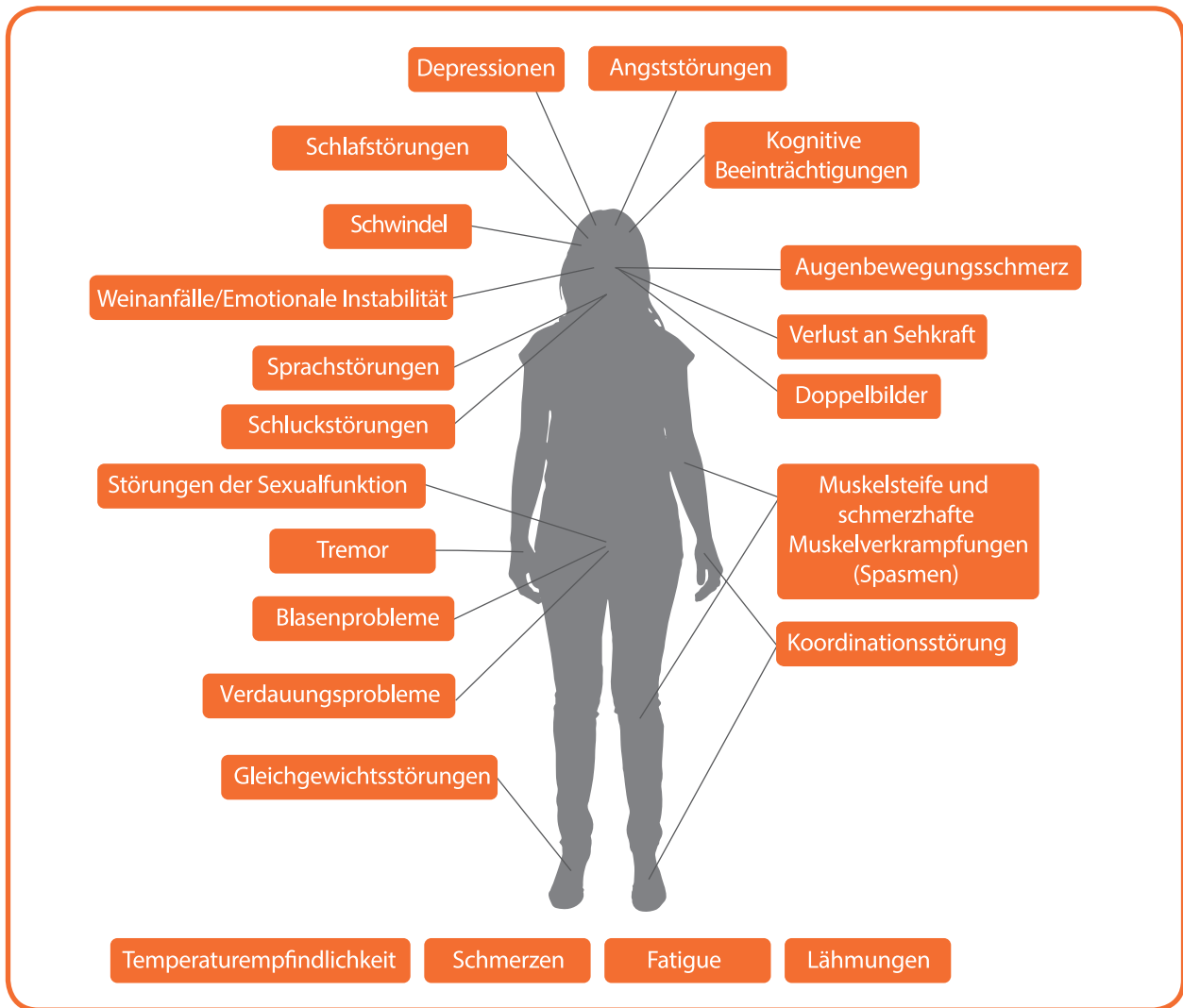


Abbildung 3. Die Symptome der MS sind beunruhigend und kräftezehrend.<sup>44–47</sup>

Bei etwa 10–15 % der Menschen mit MS nimmt die Krankheit von Beginn an einen progredienten Verlauf, sodass die klinischen Symptome ohne Nachweis von Schüben fortschreiten (primär progrediente MS; PPMS).<sup>60</sup>

### Medikamentöse Behandlung kann die Krankheitsaktivität reduzieren

Die Behandlungsstrategie bei MS sollte in allen Krankheitsphasen darauf abzielen, Schübe, entzündliche Läsionen und den Verlust von

Hirngewebe zu minimieren. Dies ist besonders in den frühen Stadien der Krankheit wichtig, da es während dieser Zeit noch möglich ist, die Anzahl neuer Läsionen und den Umfang der Entzündungsaktivität im Gehirn zu senken und so die Hirnatrophie aufzuhalten. Dieser Ansatz zielt darauf ab, die Gesundheit des Gehirns, die Produktivität und die Lebensqualität soweit wie möglich zu erhalten.

In verschiedenen Ländern wurden verschiedene verlaufsmodifizierende Therapien (auch DMT, disease-modifying therapies) zur Behandlung der CIS und der schubförmigen MS zugelassen. Die Medikamente können den Krankheitsverlauf direkt beeinflussen, indem sie Schübe reduzieren, die Anzahl neuer Entzündungsläsionen verringern sowie das Fortschreiten der Behinderung und der Hirnatrophie verlangsamen (**Abschnitte 3–5**). Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine verlaufsmodifizierenden Therapien gegen PPMS; die einzige DMT zur Behandlung der NRSPMS wurde nur in einigen wenigen Ländern zugelassen

### Betroffene berichten<sup>47</sup>

Ich brauche bei allem Hilfe ... Ich hasse das. Ich gehe nicht mehr vor die Tür, weil ich Angst habe, mir in die Hose zu machen ... Ich lebe stets in der Angst, plötzlich inkontinent zu sein, und dass andere das riechen könnten.

und ist auf dem US-amerikanischen Markt nicht mehr erhältlich. Wir konzentrieren uns in diesem Bericht daher auf die schubförmige MS, wenn wir von verlaufsmodifizierenden Therapien sprechen.

### Multiple Sklerose: Einfluss auf alle Bereiche des Alltags

#### Abnahme der Lebensqualität bei fortschreitender Krankheitsdauer

Die durch MS verursachte Behinderung wird üblicherweise anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS; erweiterte Skala zur Messung des Status der Behinderung) von John F. Kurtzke gemessen. Diese vergibt je nach dem Grad der Körperbehinderung eine Zahl von 0,0 (normale neurologische Funktionsfähigkeit) bis 10,0 (Tod).<sup>61</sup> Allerdings nimmt diese Skala viele Faktoren, die Einfluss auf die Lebensqualität nehmen – wie geistige Gesundheit, Vitalität,<sup>62</sup> kognitive Beeinträchtigung<sup>63</sup> und Fatigue<sup>64</sup> – nicht oder nur unzureichend auf. Schon in frühen Stadien der MS können kognitive Beeinträchtigungen zu einer verschlechterten Lebensqualität führen,<sup>65</sup> den Alltag behindern<sup>66, 67</sup> und die Arbeitsfähigkeit einschränken.<sup>66, 68</sup> Dauerhafte oder vereinzelt auftretende Fatigue-Episoden senken ebenfalls die Lebensqualität<sup>64</sup> (siehe Kasten unten); 75 % der Menschen mit MS sind davon betroffen.<sup>69</sup>

Bei Entscheidungen über die Zuteilung von Ressourcen im Gesundheitswesen ist es notwendig, die einzelnen Erkrankungen und deren Auswirkungen auf die gesundheitliche Lebensqualität zu vergleichen. In Kosteneffizienz-Analysen, die den Entscheidungen zugrunde liegen, wird

die perspektivische Gesundheit einer Person anhand des **Nutzwerts**, einer Zahl zwischen 1 (vollständige Gesundheit) und 0 (Tod), gemessen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Menschen mit MS einen geringeren Nutzwert aufweisen als die Allgemeinbevölkerung, und dies schon im Frühstadium der Erkrankung bei geringen Körperbehinderungen; zusätzlich fällt der Nutzwert bei zunehmender Behinderung rasant ab (**Abbildung 4**).<sup>62, 63, 71–73</sup>

Zwar führt allein der Alterungsprozess meist zu einer Abnahme des Nutzwerts, bei Menschen mit MS liegt jedoch die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands bereits in der Gruppe der 18- bis 29-Jährigen unter derjenigen der über 80-Jährigen in der Allgemeinbevölkerung. Beim Vergleich mit Gleichaltrigen aus der Allgemeinbevölkerung liegt der durchschnittliche Nutzwert bei MS-Erkrankten etwa 0,2 bis 0,3 Punkte niedriger (**Abbildung 5**).<sup>74</sup>

Viele Studien haben gezeigt, dass die mit der fortschreitenden Behinderung verbundene Verschlechterung der Symptome maßgeblich zur Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität beiträgt.<sup>62, 76–69</sup> Die während eines Schubes auftretenden Symptome dauern Wochen bis Monate an und schränken die Mobilität ein,<sup>80</sup> sind schmerzhaft,<sup>80</sup> erhöhen das Risiko für eine Depression<sup>81</sup> und senken Lebensqualität und Funktionsfähigkeit;<sup>62, 82</sup> und das noch zusätzlich zu der teils erheblichen Symptomlast aus früheren Schüben.

#### Betroffene berichten<sup>70</sup>

„Fatigue“ ist so ein blödes Wort. Klingt wie „Ich muss mich mal kurz aufs Sofa setzen“. Aber in Wirklichkeit ist es eher „Ich kann mich kaum rühren, geschweige denn denken; ich fühle mich wie nach einer schweren Grippe“.

Man weiß nie, wann die Fatigue wieder zuschlägt. Manchmal muss ich ein Treffen mit Freunden absagen oder einen tollen Ausflug abbrechen, weil ich plötzlich keine Kraft mehr habe. Ich muss immer Ruhetage einplanen, um eine totale Erschöpfung zu vermeiden. Dadurch wirkt mein Zeitplan ziemlich vollgestopft. „Sorry, am Mittwoch habe ich keine Zeit, das ist mein Ruhetag.“ Zum Glück haben meine Freunde Verständnis dafür.

Mit Erlaubnis der Multiple Sclerosis Society

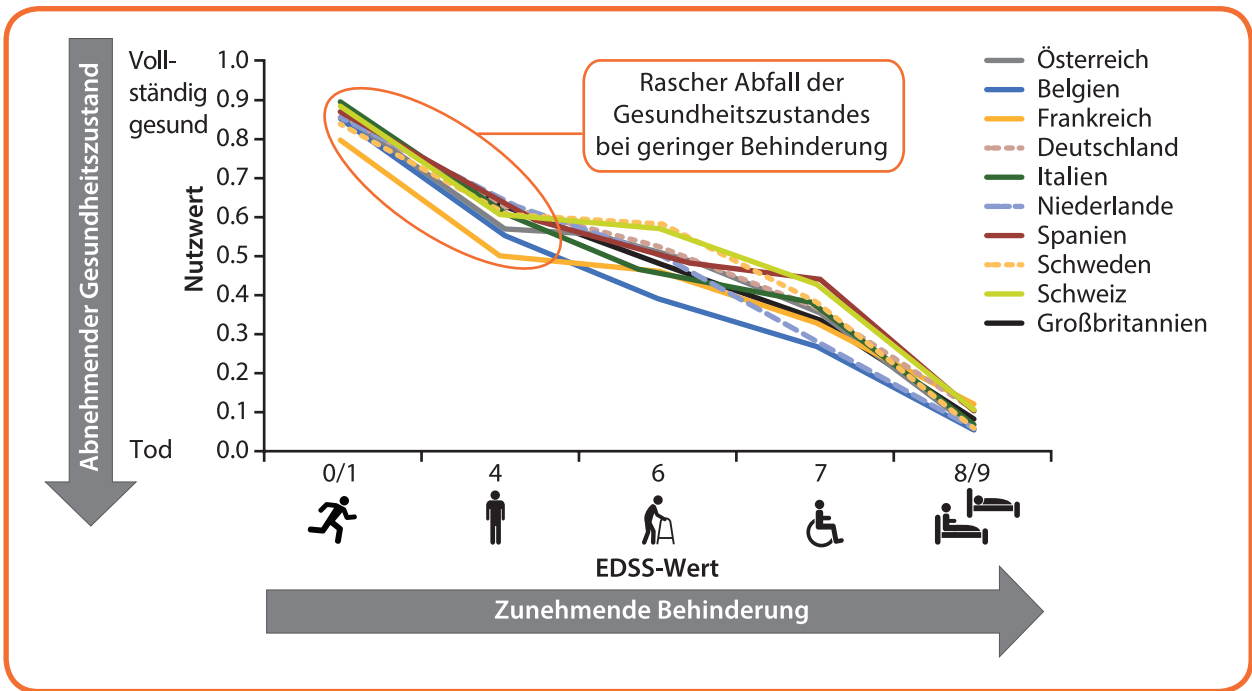


Abbildung 4. Bei Menschen mit MS fällt der Gesundheitszustand (Nutzwert) bereits im Frühstadium der Erkrankung rapide ab und verschlechtert sich durch die zunehmende Behinderung weiter.<sup>71,72</sup>

EDSS: Expanded Disability Status Scale von John F. Kurtzke.

Reproduziert und adaptiert nach J Neurol Neurosurg Psychiatry, Kobelt G, Berg J, Lindgren P et al. 77, 918–26, © 2006 mit Erlaubnis der BMJ Publishing Group Ltd.

### Multiple Sklerose ist häufig Grund für Arbeitslosigkeit

Die Arbeitslosigkeitsquote liegt bei Menschen mit MS über derjenigen der Allgemeinbevölkerung, selbst dann, wenn die Behinderung noch nicht weit fortgeschritten ist (**Abbildung 6**).<sup>71,72,83</sup> Dies legt nahe, dass die Arbeitsfähigkeit bereits frühzeitig beeinträchtigt ist; wahrscheinlich liegt das an Problemen wie der kognitiven Beeinträchtigung, Fatigue, Depression und Ängsten, die durch die EDSS nicht vollständig erfasst werden. Diese Beobachtung wird durch Belege aus dem Alltag gestützt (Belege, die nicht durch klinische Studien erhoben wurden). Sie zeigen, dass die kognitive Beeinträchtigung<sup>84,85</sup> und die Fatigue sowie Probleme mit der Handfunktion und Mobilität<sup>84</sup> ein erhöhtes Arbeitslosigkeitsrisiko mit sich bringen.

Der Anteil der nicht beschäftigten Menschen mit MS steigt mit fortschreitender Körperbehinderung stark an (Abbildung 6).<sup>71,72,83</sup> Fallstudien zeigen jedoch, dass die Arbeitsfähigkeit von Menschen mit MS durch Maßnahmen erhalten werden kann, die den Fokus auf die noch vorhandenen Fähigkeiten legen statt auf diejenigen, die nicht mehr ausgeübt werden können. Solche Maßnahmen umfassen die Anpassung der Arbeitsumgebung, der Arbeitsstunden und der ausgeübten Funktion.<sup>86</sup> Eine entsprechende europaweite Kampagne zur Unterstützung nachhaltiger Beschäftigungsmöglichkeiten wurde im März 2015 durch die Europäische Plattform für Multiple Sklerose gestartet.<sup>87</sup>

#### Betroffene berichten<sup>75</sup>

Meine Mutter ist 20 Jahre älter als ich. Ich kann nicht mit ihr mithalten. Ich fühle mich betrogen. Ich bin jetzt schon eine alte Frau.

#### Betroffene berichten<sup>75</sup>

Ich fand es besonders schlimm, dass Freundschaften zerbrochen sind, weil ich nicht mehr zur Arbeit gehen konnte. Ich bin oft ziemlich einsam.

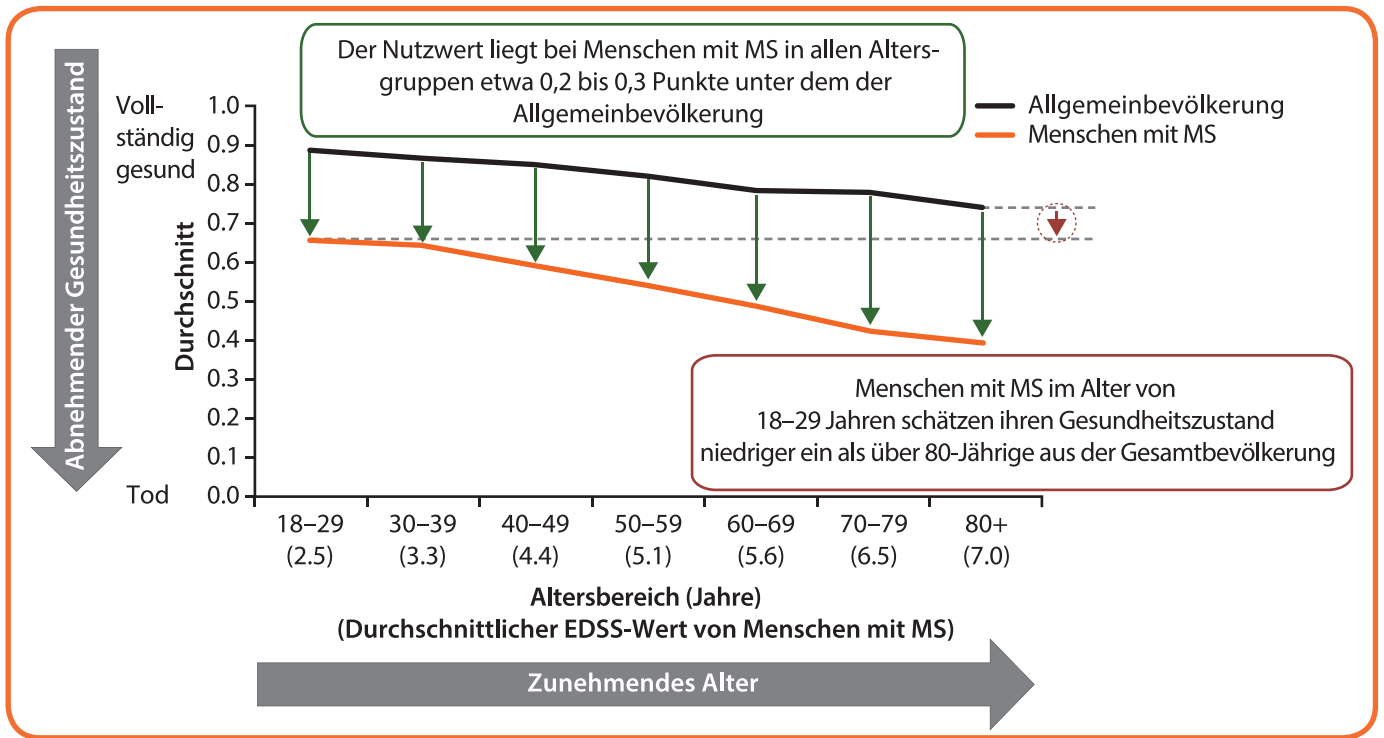


Abbildung 5. Menschen mit MS weisen im Durchschnitt einen schlechteren Gesundheitszustand auf (durchschnittlicher Nutzwert) als Gleichaltrige aus der Allgemeinbevölkerung.<sup>74</sup>

EDSS: Kurtzke Expanded Disability Status Scale.

Reproduziert und adaptiert mit Erlaubnis von Gisela Kobelt aus Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. The European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) 2009.<sup>74</sup> © Gisela Kobelt 2009.

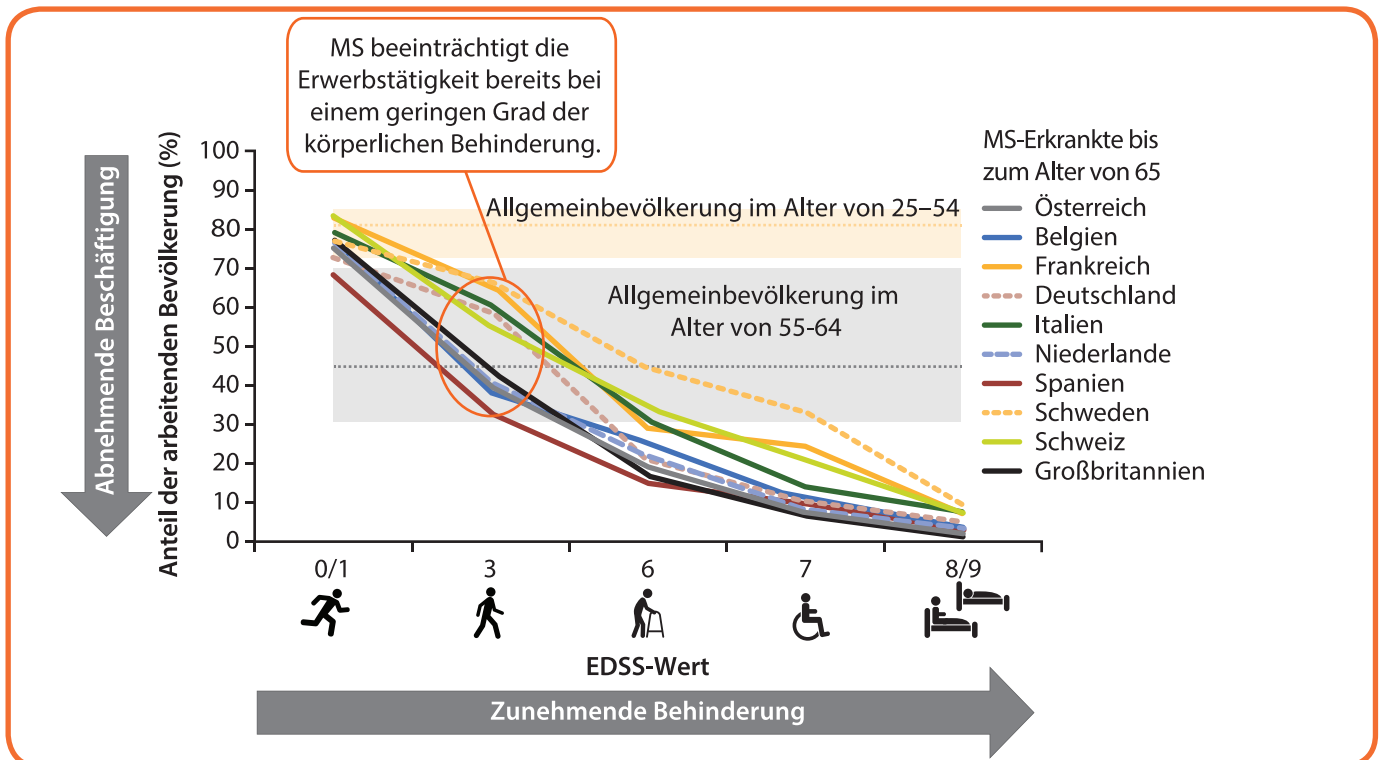


Abbildung 6. Der Anteil der arbeitenden Menschen mit MS ist bereits bei einem geringen Grad der Körperbehinderung viel niedriger und nimmt mit fortschreitender Behinderung stark ab.<sup>71,72,83</sup>

EDSS: Expanded Disability Status Scale von John F. Kurtzke.

Der Wertebereich (getönt) und Median (gepunktete Linie) des Anteils an der Allgemeinbevölkerung, die einem Beschäftigungsverhältnis nachgehen, sind für die jeweiligen Altersgruppen der Länder dargestellt. Hinweis: In vielen hier dargestellten Ländern liegt das Renteneintrittsalter bei unter 65 Jahren.

Reproduziert und adaptiert nach J Neurol Neurosurg Psychiatry, Kobelt G, Berg J, Lindgren P et al. 77, 918–26, © 2006 mit Erlaubnis der BMJ Publishing Group Ltd.

**Pflege als Lebensaufgabe**

Trotz der verheerenden Auswirkungen der Erkrankung liegt die Lebenserwartung von Menschen mit MS nur 5–10 Jahre unter derjenigen der Allgemeinbevölkerung;<sup>88–91</sup> dies verdeutlicht, dass viele Patienten lange Jahre mit erheblichen Behinderungen leben. Fast ein Drittel der Menschen mit MS ist auf Pflege angewiesen; 80 % dieser Pflege wird von unbezahlten Pflegekräften ohne Ausbildung verrichtet, beispielsweise von Verwandten.<sup>92</sup> Im Verlauf der Erkrankung ist immer mehr Pflege nötig. Pflegende wenden meist über Jahre hinweg mehr als 4 Stunden täglich für die Pflege auf, was sowohl körperlich als auch emotional belastend ist.<sup>92</sup> Die persönlichen Kosten der zunehmenden Behinderung werden also nicht nur von den Erkrankten selbst, sondern auch von ihren Familien getragen.

**Pflegende berichten<sup>47</sup>**

Mein altes Leben gibt es nicht mehr. Jetzt gibt es nur noch mich, meinen Mann und seine Krankheit. Mehr nicht.  
Die Krankheit steht zwischen mir und meinem Mann. Früher hatte ich Arbeit, jetzt dreht sich mein Leben nur noch um ihn. Es ist erdrückend ... Ich weiß nicht, wie lange ich das noch durchhalte.

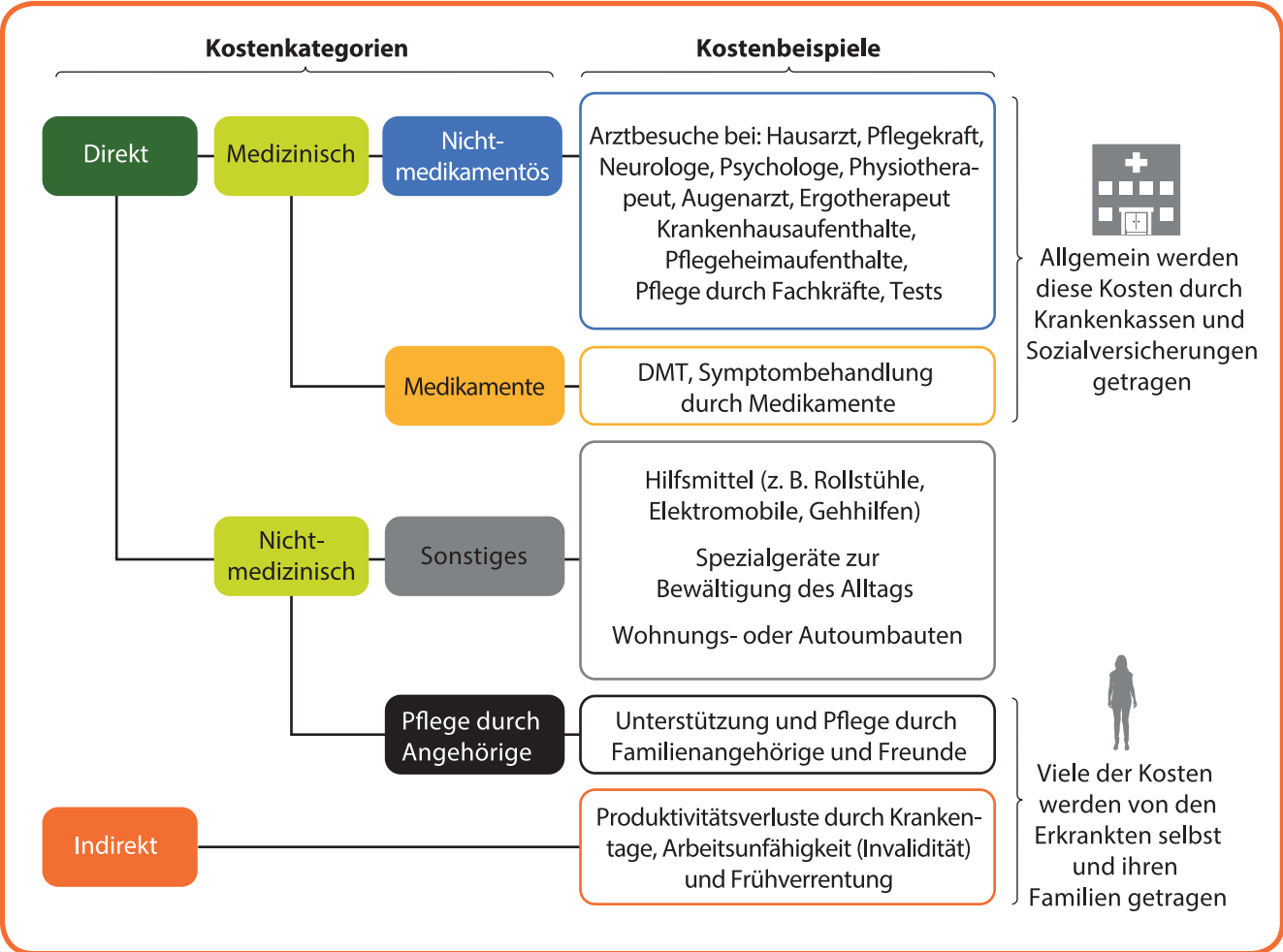
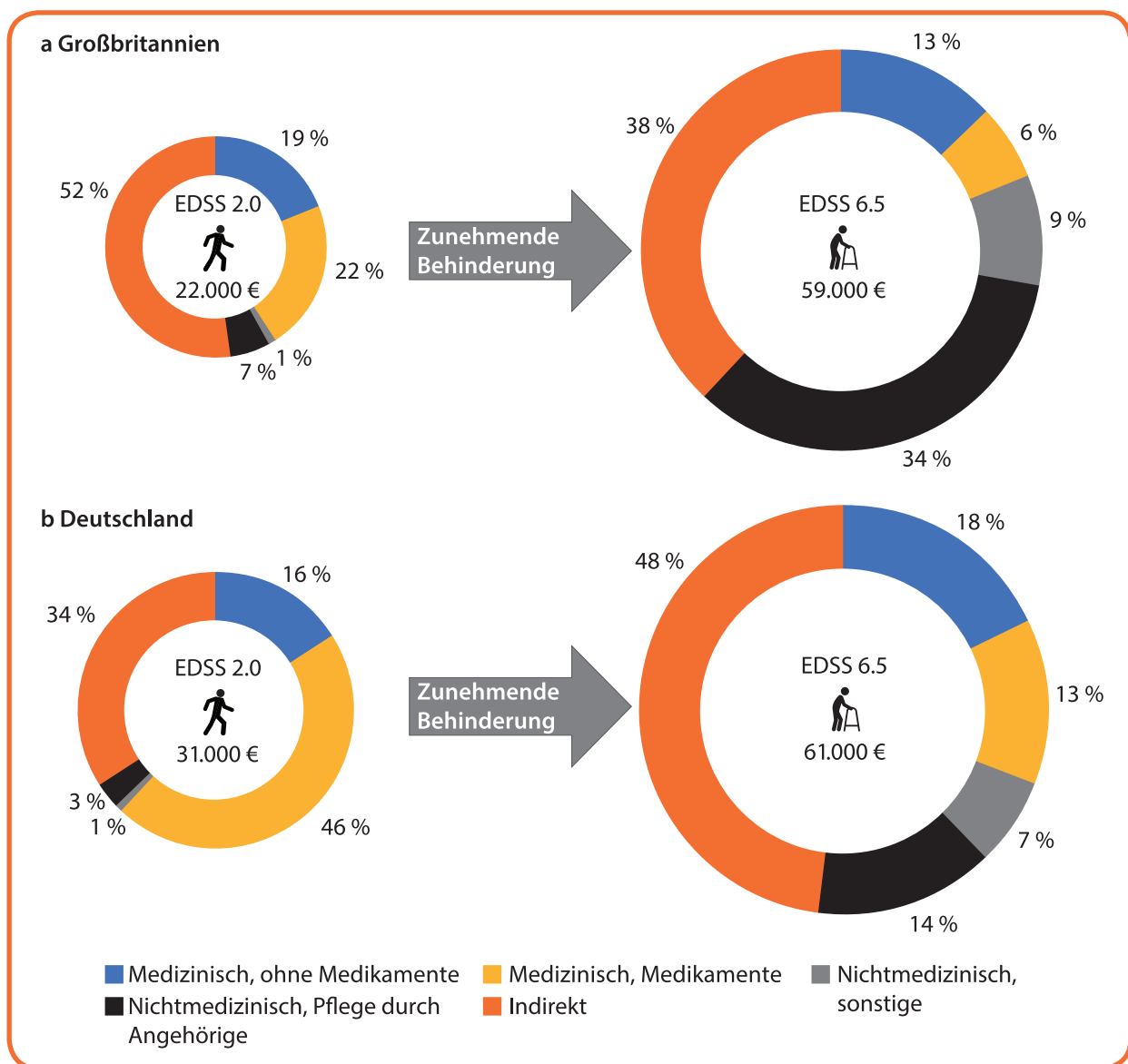


Abbildung 7. Die Gesamtkosten, die der Gesellschaft durch MS entstehen, werden zum Großteil durch Krankenkassen und die Sozialversicherung, Menschen mit MS selbst und ihre Familien getragen. DMT: verlaufsmodifizierende Therapie (engl. disease-modifying therapy); GP: Haus- oder Primärarzt (engl. general practitioner).

### Anstieg der Kosten bei fortschreitendem Krankheitsverlauf

Die Gesamtkosten der MS für die Gesellschaft bestehen aus direkten medizinischen und nicht-medizinischen Kosten sowie indirekten Kosten (**Abbildung 7**). Für Europa werden die jährlichen Gesamtkosten durch MS auf 15,5 Milliarden Euro geschätzt. Dies entspricht jährlichen Durchschnittskosten von 37.000 Euro pro MS-Patient.<sup>74</sup> In den USA sind dies 52.000 US-Dollar (39.000 Euro)<sup>77</sup> und in Australien 49.000 australische Dollar (33.000 Euro)<sup>93</sup> (zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Beträge mittels Verbraucher-

preisindex an die Werte von 2010 angepasst). MS ist also teurer als andere Langzeiterkrankungen wie beispielsweise Asthma,<sup>94</sup> chronisch obstruktive Lungenerkrankung (ein Sammelbegriff für chronische Lungenprobleme)<sup>95,96</sup> und Diabetes.<sup>97</sup> Die jährlichen Kosten pro Person liegen auch höher als die der meisten anderen neurologischen Erkrankungen, wie aus verschiedenen ökonomischen Kosteneinschätzungen des European Brain Council hervorgeht<sup>98</sup>; die einzige Ausnahme ist die neuromuskuläre Erkrankung Guillain-Barré-Syndrom, welche ca. 54.000 Euro pro Person kostet.<sup>98</sup> 80 % der an diesem Syndrom Erkrankten haben keine bleibenden



**Abbildung 8.** Im Laufe der fortschreitenden Erkrankung steigen die Kosten für die Pflege durch Angehörige (schwarz) und die indirekten Kosten (dunkles Orange) dramatisch an und übertreffen die Kosten für Medikamente (helles Orange) bei Weitem.<sup>71</sup>

Durchschnittliche jährliche Kosten pro MS-Erkranktem <sup>a</sup> in Großbritannien und <sup>b</sup> in Deutschland mit EDSS-Werten von 2,0 und 6,5, umgerechnet in Euro (2010). Beispiele für die einzelnen Kostenkategorien finden Sie in **Abbildung 7**.

Die Prozentsätze wurden einzeln gerundet.

EDSS: Expanded Disability Status Scale von John F. Kurtzke.



neurologischen Probleme,<sup>99</sup> wohingegen Menschen mit MS meist irreversible Behinderungen davontragen.<sup>98</sup>

Die Kosten für die Gesellschaft steigen mit zunehmender Behinderung des Menschen mit MS deutlich an (Details in **Abbildung 7**). In Europa liegen die durchschnittlichen jährlichen Kosten pro MS-Erkranktem mit einem EDSS-Wert von 0,0 bis 3,5 bei geschätzten 23.000 Euro und steigen im Laufe der fortschreitenden Behinderung, EDSS-Wert 4,0 bis 6,5, auf 46.000 Euro bzw. 77.000 Euro bei einem EDSS-Wert von 7,0 bis 9,5.<sup>74</sup> **Indirekte Kosten** (Produktivitätsverlust durch Krankentage, Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentung – und insbesondere die **Kosten für Pflege durch Angehörige** – steigen im Laufe der fortschreitenden Behinderung dramatisch an (**Abbildung 8**).<sup>71</sup> Diese zusätzlichen Kosten werden meist nicht von den Kranken- und Sozialversicherungskassen erfasst und größtenteils von den Erkrankten selbst und ihren Familien getragen. Medikamente machen nur einen relativ geringen Anteil der Gesamtkosten für die Gesellschaft aus, insbesondere, wenn die Behinderung schon weit fortgeschritten ist (**Abbildung 8**).<sup>71</sup>

Auch Schübe bringen zusätzliche Kosten mit sich, welche nur etwa zur Hälfte vom Gesundheitswesen getragen werden (z. B. ambulante

und stationäre Krankenhausaufenthalte, Pflege durch Fachkräfte, Arztbesuche, Tests und Medikamente).<sup>100-104</sup> In kürzlich erschienenen europäischen Studien zu RRMS-Erkrankten mit einem EDSS-Wert von unter 5,0<sup>100-107</sup> wurden die Kosten pro Schub auf 3.400–9.600 Euro geschätzt; Mitglieder einer US-amerikanischen Selbsthilfegruppe schätzten ihre Kosten auf 10.100 US-Dollar (ca. 7.600 Euro<sup>a</sup>) pro Schub.<sup>82</sup>

Diese Daten zeigen, dass ein Großteil der zusätzlichen Kosten durch die fortschreitende Behinderung und etwa die Hälfte der durch Schübe verursachten Kosten nicht von den Krankenkassen und der Sozialversicherung getragen wird. In vielen Ländern werden diese erheblichen Kosten für die Gesellschaft jedoch bei der Beurteilung von Therapien nicht mit in Betracht gezogen (**Abschnitt 6**).

In den folgenden Abschnitten umreißen wir eine Behandlungsstrategie, die das Therapieergebnis für Menschen, die an schubförmiger MS erkrankt sind, potenziell verbessern kann – durch weniger Schübe und eine langsamer fortschreitende Behinderung. Auf diese Weise könnten auch die Kosten für Pflege durch Fachkräfte und Angehörige sowie auch die indirekten Kosten gesenkt werden, die besonders bei höhergradiger Behinderung auftreten.

## 2. Beschleunigte Überweisung und Diagnosestellung

### Kernpunkte

- Je früher die MS diagnostiziert wird, desto früher kann mit der Behandlung begonnen werden.
- Im Idealfall wird bei Verdacht auf MS zur Diagnosestellung an eine gut ausgestattete, auf MS spezialisierte Neurologiepraxis mit einem erfahrenen Team weiterverwiesen. Solche Spezialisten sind zur Diagnosestellung, Behandlung und Dauertherapie der MS bestens gerüstet.
- MS lässt sich gegenwärtig dank bildgebender Diagnostik mit dem Verfahren der Magnetresonanztomographie (MRT) und klinischer Untersuchungen früher diagnostizieren als je zuvor – 10 Mal schneller als noch in den 1980ern.
- Dennoch kommt es zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung teilweise zu großen Verzögerungen. Um diese zu minimieren, bedarf es einer größeren Bekanntheit der MS in der Allgemeinbevölkerung und bei Gesundheitsfachkräften, die für die Überweisung zuständig sind, sowie eines besseren Zugangs zu MS-Spezialisten und Diagnosegeräten.

### Der Faktor Zeit bei der Erhaltung von Gehirnvolumen und Körperfunktion

Wie in **Abschnitt 1** dargelegt, verläuft die Hirnatrophie bei Menschen mit CIS<sup>108</sup> und in den frühen Stadien der MS bereits schneller als bei der Allgemeinbevölkerung (**Abbildung 1**).<sup>31</sup> Der Verlust von Hirngewebe geht oft **subklinisch** vonstatten (ohne klinische Symptome), da die Reparaturmechanismen des ZNS und die neurologische Kompensationsreserve das Gehirn umorganisieren. Dabei werden Pfade über andere als die beschädigten Bereiche gelegt, auch, wenn dies nur unvollständig möglich ist.<sup>38,39</sup> Ohne diese Flexibilität des Gehirns wären klinische Symptome bereits früher sichtbar; diese erstaunliche Fähigkeit sorgt jedoch dafür, dass Schäden oft so lange unerkannt bleiben, bis die neurologische Reserve fast aufgebraucht ist.

Da es für MS keine Heilung gibt, liegt das Ziel der Behandlung mit einer verlaufsmoifizierenden Therapie darin, die subklinische Krankheitsaktivität zu reduzieren, das Hirngewebe zu erhalten und das Fortschreiten der Behinderung einzu-

### Pflegende berichten<sup>142</sup>

Mir taten häufig die Beine und das Kreuz weh. Außerdem fühlten sich meine Beine seltsam an und wurden immer schwächer. Das hat 2003 angefangen und ist auch heute noch so. Ich hatte 9 Termine bei Orthopäden, die alle sagten, dass das am Ischiasnerv läge. 2010 hatte ich einen Termin bei einem neuen Arzt ... Er überwies mich zum Neurochirurgen [sic], um meine Beschwerden endgültig abzuklären. Anfang 2011 wurde eine MRT des gesamten Körpers gemacht, dazu Lumbalpunktionen ... Endlich, im Februar 2012, erhielt ich die Diagnose primär progrediente MS ... Ich habe 9 Jahre lang gekämpft, um herauszufinden, was mit meinen Beinen los ist.

Mit Erlaubnis des Multiple Sclerosis Trust

**Tabelle 1 (rechts).** Neurologen, die auf MS spezialisiert sind (rechts als „MS-Neurologen“ bezeichnet), verfügen gemeinsam mit ihren multidisziplinären Teams über umfassendes Wissen, umfangreiche Erfahrungen und eine geeignete Ausstattung zur Diagnosestellung und Behandlung der MS.

CIS: klinisch isoliertes Syndrom; DMT: verlaufsmoifizierende Therapie; MRT: Magnetresonanztomographie.

Vorteile der Spezialisierung	Beschreibung
MS-Neurologen haben Zugriff auf spezielle Ausrüstung und Personal	MS-Neurologen haben direkten Zugriff auf spezielle Diagnostik- und Monitoring-Ausrüstung (beispielsweise MRT-Geräte) und arbeiten häufig mit erfahrenem, auf MS spezialisiertem Personal zusammen, wie Krankenpflegekräfte, Physiotherapeuten, Psychologen etc.
MS-Neurologen kennen die neuesten Behandlungsmöglichkeiten	MS-Neurologen kennen sich mit den neuesten Behandlungstechniken und -möglichkeiten bestens aus. Allein in den vergangenen 5 Jahren wurden in den USA <sup>113-117</sup> und in Europa <sup>118-122</sup> 5 neue verlaufsmodifizierende Therapien zugelassen; in anderen Ländern ist die Situation vergleichbar
Pflegekräfte mit Spezialisierung auf MS können Programme umsetzen und Menschen mit MS unterstützen	Pflegekräfte mit Spezialisierung auf MS haben bei der Erbringung vieler Gesundheitsdienstleistungen eine Schlüsselrolle. Sie übernehmen beispielsweise die Umsetzung von Programmen zur Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von DMT, sie bieten Unterstützung und Rat, sind für das Fallmanagement, die Abfrage und den Umgang mit Symptomen zuständig und klären über die Erkrankung und ihre Behandlung auf. In Studien wurde gezeigt, dass medizinische Fachkräfte mit Spezialisierung auf MS von den Betroffenen hoch geschätzt werden und <sup>128</sup> diese emotional unterstützen können; <sup>123</sup> sie können Menschen mit MS helfen, ihre Erkrankung zu verstehen, ihr Selbstvertrauen und ihre Fähigkeiten zur Bewältigung der MS stärken <sup>124</sup>
Pflegekräfte mit Spezialisierung auf MS können kostensenkend wirken	In vielen Fallstudien wurde das Einsparpotenzial durch Pflegekräfte mit Spezialisierung auf MS bei der Dauerpflege gezeigt; durch sie sind weniger Krankenhausaufenthalte und Termine bei Neurologen erforderlich <sup>125</sup>
Spezialisierte Kliniken beschleunigen die Diagnosestellung	Es wurde gezeigt, dass die Diagnostik von MS und CIS in spezialisierten Kliniken im Vergleich zu solchen ohne Spezialisierung auf MS schneller erfolgt, wenn ein Verdacht auf eine demyelinisierende Erkrankung (eine Erkrankung, bei der die Schicht um die Nervenfasern beschädigt ist) besteht <sup>126</sup>
Der Zugang zu MS-Gesundheitsfachkräften erhöht die Wahrscheinlichkeit dafür, dass Menschen mit MS eine DMT durchführen lassen	Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass Menschen mit MS eine DMT durchführen lassen, war laut einer britischen Studie aus 2013 doppelt so hoch, wenn sie Zugang zu einem MS-Neurologen oder einer spezialisierten Pflegekraft hatten. In Nordirland haben Menschen mit MS im Gegensatz zum restlichen Vereinigten Königreich die Möglichkeit, sich zweimal jährlich von einem Neurologen oder einer Krankenschwester mit Spezialisierung auf MS durchchecken zu lassen; hier ließen sich verglichen mit dem nationalen Durchschnitt 70 % mehr Erkrankte, die für eine DMT in Betracht kamen, auch mit einer solchen behandeln <sup>127</sup>
Ein multidisziplinäres Team ermöglicht eine integrierte Betreuung, bei der die verschiedenen Aspekte der Erkrankung jeweils von Spezialisten behandelt werden	Das Team umfasst: MS-Neurologen, auf MS spezialisierte Pflegekräfte, Physiotherapeuten, Augenärzte, Apotheker, klinische Psychologen, Psychiater, Ergotherapeuten, Logopäden, Schmerzspezialisten, Fußpfleger, Urologen, Kontinenzberater, Sozialarbeiter, Ernährungsberater <sup>1</sup>

dämmen.<sup>109, 110</sup> Wird die Diagnose frühzeitig gestellt, können neben der DMT noch weitere Maßnahmen zum Erhalt des Hirngewebes und zur Gesunderhaltung des Gehirns ergriffen werden (beispielsweise Sport, mit dem Rauchen aufhören, Gewichtsabnahme und Behandlung von Komorbiditäten [weitere Erkrankungen, die gleichzeitig mit MS bestehen] wie Bluthochdruck). Mit diesem Ansatz besteht die größtmögliche Chance auf eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs, bevor es zu weiteren Schüben oder Behinderungen kommt (**Abschnitt 3**).

### Bedeutung der frühzeitigen Überweisung an einen Neurologen

Meist führt beim Auftreten der ersten Symptome der erste Weg zum Hausarzt oder ins Krankenhaus. Von dort aus sollten die Betroffenen schnellstmöglich zu einem Neurologen, einem Facharzt für das Nervensystem, überwiesen werden.

### Pflegende berichten<sup>47</sup>

Meine MS-Pflegekraft ist meine Rettung. Ohne sie wäre ich aufgeschmissen. Ich bekomme von ihr genau so viel Hilfe, wie ich brauche.

Die Neurologie ist eine umfassende Disziplin, die in den vergangenen Jahren noch komplexer geworden ist. Aus diesem Grund ist es zu weiteren Subspezialisierungen gekommen. So bieten führende Neurologieabteilungen großer Krankenhäuser häufig Unterabteilungen mit Spezialisierung auf Epilepsie, Kopfschmerzen, Motoneuron-Erkrankungen, Bewegungsstörungen (wie die Parkinson-Krankheit), periphere Nervenstörungen und MS (teils auch in Kombination mit anderen Autoimmunerkrankungen unter dem Begriff „Neuroimmunologie“).<sup>111</sup>

Telemedizinangebot	Behandlungsergebnis
Analyse der Läsionen aus dem MRT-Scan mittels Software, die über einen Internetbrowser betrieben werden kann	Ergebnisse vergleichbar mit durch konventionelle Software erhaltene Resultate <sup>129</sup>
Fernbeurteilung der Behinderung	Klinisch verwendbare Daten und ähnliche EDSS-Gesamtwerte verglichen mit Vor-Ort-Beurteilungen bei Nutzung von Videokonferenz <sup>130</sup> oder kostengünstiger Webcam <sup>131</sup>
Zu Hause durchführbare Rehabilitationsprogramme	Verbesserte Funktion, z. B. hinsichtlich Gehen, Gleichgewicht <sup>132</sup> und Gangbild <sup>133</sup> Vereinzelte Belege für eine Reduktion der Beeinträchtigungen (z. B. Fatigue, Schmerzen und Schlaflosigkeit) sowie eine Verbesserung der funktionalen Aktivitäten und Teilhabe auf Grundlage einer systematischen Überprüfung von neun randomisierten kontrollierten Studien <sup>134</sup>
Kurze Fernberatungen und Monitoring zu Hause	Bessere Befolgung des Medikationsschemas als ohne Fernberatung <sup>135</sup>
Heimmonitoring	Schweregrad der Symptome niedriger als ohne Heimmonitoring; außerdem Senkung der medizinischen Kosten bei zwei Drittel der Personen in der Heimmonitoring-Gruppe um mindestens 35 % <sup>136</sup>

**Tabelle 2.** Telemedizin kann den Zugang zu Diagnosediensten und Langzeitversorgung durch Spezialisten für abgelegene wohnende Patienten verbessern. Dies belegen verschiedene Pilotstudien. EDSS: Expanded Disability Status Scale von John F. Kurtzke; MRT: Magnetresonanztomographie.

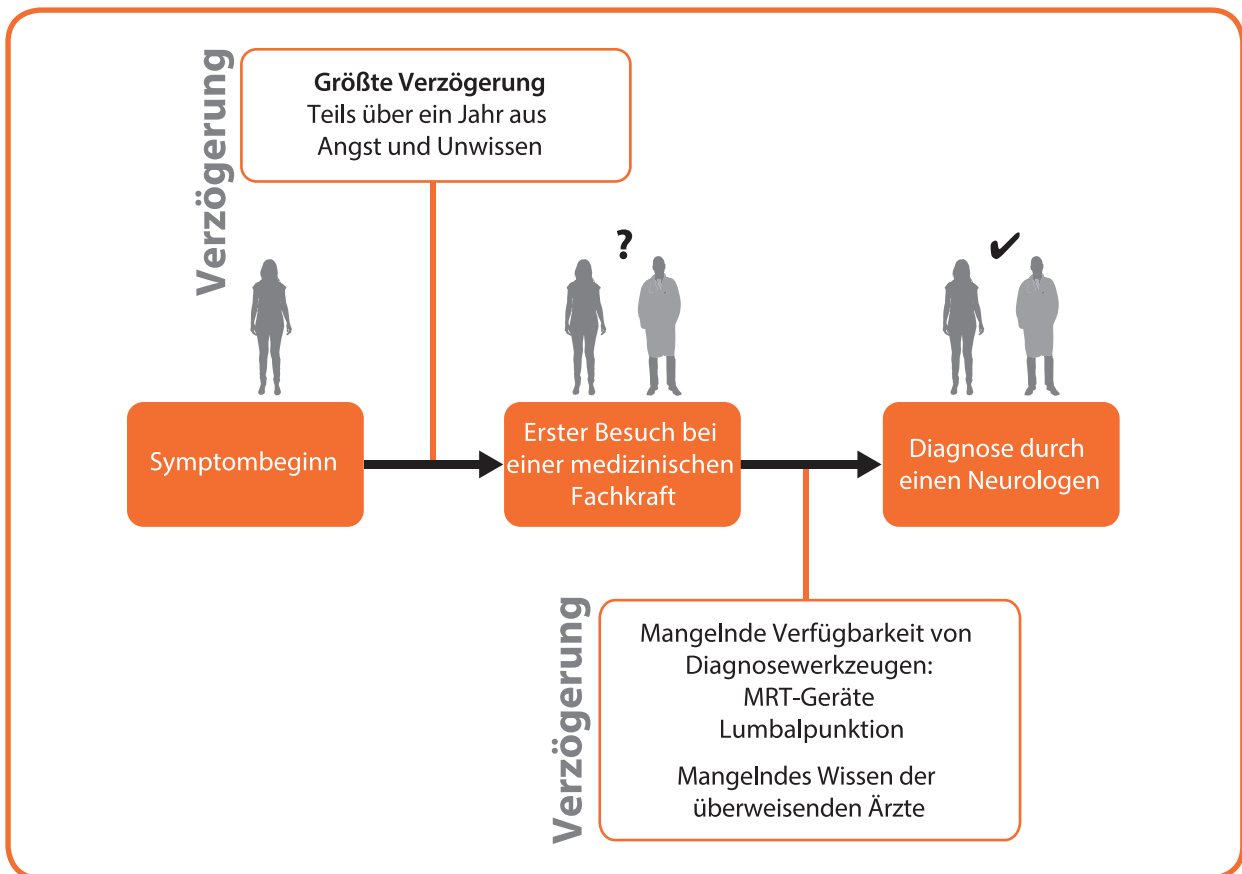


Abbildung 9. Ein großer Zeitabstand zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung ist nicht ungewöhnlich<sup>126,139,140</sup> und kann über 2 Jahre betragen.<sup>139</sup>  
MRT: Magnetresonanztomographie

### Überweisung zum MS-Neurologen

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung eignen sich Neurologen mit Spezialisierung auf MS (MS-Neurologen)<sup>112</sup> am besten zur routinemäßigen Diagnosestellung. Dank ihres multidisziplinären Teams (**Tabelle 1**) bieten sie einen integrierten Ansatz für die Behandlung.<sup>1, 113–127</sup> MS-Neurologen verfügen über einen breit gefächerten Erfahrungsschatz im langfristigen Umgang mit MS und sind in Bezug auf die neuesten Studien zu Erkrankung, Diagnosekriterien, Behandlungsmöglichkeiten und Monitoring immer auf dem neuesten Stand.

Je nach Land kann es jedoch schwierig sein, einen Termin bei einer MS-Gesundheitsfachkraft und einem spezialisierten Team oder Zugang zu geeigneten Diagnosegeräten zu erhalten. Laut einer 2013 durchgeführten Studie<sup>1</sup> gibt es in einkommensstarken Ländern ca. 120 Mal mehr MRT-Geräte und Neurologen pro Einwohner als in einkommensschwachen Ländern. Selbst innerhalb der einkommensstarken Länder schwankt die Anzahl pro Einwohner beträchtlich. Dass in Krankenhäusern multidisziplinäre Teams vorhanden sind, wurde von 36 der 52 Länder

bestätigt, die die Frage beantworteten.<sup>1</sup> Vorhandene Spezialisten bzw. spezialisierte Einrichtungen implizieren also nicht unbedingt auch deren tatsächliche Erreichbarkeit.

Diese Ungleichheit im Zugang zu Diagnoseeinrichtungen und kontinuierlicher Versorgung von Menschen mit MS kann durch die moderne Technik zum Teil ausgeglichen werden, wie verschiedene Pilotstudien zur Telemedizin zeigen (**Tabelle 2**).<sup>129–136</sup> Die Telemedizin ist zwar zur Versorgung abgelegener wohnender Patienten äußerst nützlich, sie löst jedoch nicht die Probleme einer zu geringen Arztdichte pro Einwohner.

Durch moderne Technologien können zusätzlich Fachschulungen für MS-Gesundheitsfachkräfte bereitgestellt werden. So haben sich beispielsweise 2.379 Krankenpflegekräfte aus 30 Ländern weltweit<sup>137</sup> für den zweijährigen MS-Krankenpflegekurs der Europäischen Plattform für Multiple Sklerose angemeldet. Dieser Kurs wurde in Zusammenarbeit mit der Internationalen Organisation für Multiple-Sklerose-Krankenpflegekräfte und MS-Rehabilitation<sup>138</sup> durchgeführt und endete im März 2015.

## Häufige Verzögerung der Überweisung

Die Verzögerung zwischen den ersten Symptomen und der Diagnose MS kann auf zwei Hauptgründe zurückgeführt werden. Eine Verzögerung zwischen den ersten Symptomen und dem ersten Arztbesuch ist nicht ungewöhnlich<sup>126, 139</sup> und kann über ein Jahr betragen.<sup>139</sup> Diese Tatsache unterstreicht die Dringlichkeit, in der Allgemeinbevölkerung ein Bewusstsein für die Symptome der Multiplen Sklerose zu schaffen.<sup>139</sup>

Häufig kommt es zu weiteren Verzögerungen, bevor ein Spezialist (Neurologe oder MS-Neurologe) die endgültige Diagnose stellt. Nicht nur dort, wo es wenige Neurologen pro Einwohner gibt, müssen die Menschen mit Wartelisten rechnen. Zusätzliche Probleme entstehen aufgrund nicht verfügbarer diagnostischer Instrumente wie MRT-Geräte und der Lumbalpunktion, verwaltungstechnischer Hindernisse (beispielsweise die erwähnten langen Wartelisten nach der Überweisung an einen Neurologen)<sup>140</sup> und mangelnder Kenntnisse über MS in der Familie oder beim Hausarzt (**Abbildung 9**).<sup>126, 139, 140</sup>

Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Zeitspanne bis zur Überweisung an einen MS-Neurologen und dem Grad der Behinderung beim ersten Besuch: Je größer die verstrichene Zeitspanne, desto höher der Grad der Behinderung zu diesem Zeitpunkt.<sup>141</sup> Die Auswirkungen der Verzögerung zwischen Diagnose und Behandlungsbeginn sind in **Abschnitt 3** beschrieben.

## Magnetresonanztomographie zur frühzeitigen Diagnosestellung

Viele Erkrankungen weisen ähnliche Symptome wie die MS auf.<sup>142</sup> Daher ist bei der Diagnosestellung eine klare Abgrenzung der verschiedenen Krankheiten entscheidend. Die Diagnose einer chronischen, unberechenbaren, fortschreitenden und unheilbaren Erkrankung wie MS hat große persönliche Auswirkungen für den Betroffenen; dazu zählen eine eingeschränkte Arbeitsfähigkeit, Ängste und psychische Leiden sowie eine jahrelange Medikamenteneinnahme.<sup>143</sup>

## Früher waren zwei oder mehr akute klinische Schübe zur Diagnosestellung erforderlich

Früher war es schwierig, MS zu diagnostizieren, da Läsionen im ZNS nur durch eine Autopsie direkt sichtbar wurden. Frühe Diagnosekriterien für MS (nach Schumacher<sup>144</sup> und Poser<sup>145</sup>, publiziert 1965 bzw. 1983) basierten daher allein auf direkt sichtbaren Ereignissen: Für die Diagnose einer klinisch gesicherten MS waren **mindestens zwei akute klinische Schübe** nötig. Die Kriterien nach Poser enthielten auch Nachweise durch elektrische Messungen der Gehirnaktivität bei Stimulation bestimmter Nerven („evozierte Potenziale“) sowie eine Lumbalpunktion zur Stützung der klinischen Diagnose.<sup>145</sup>

## Schnellere und genauere Diagnosen dank bildgebender Diagnostik des Gehirns

Seit dem Aufkommen der Magnetresonanztomographie lassen sich Läsionen im ZNS, die auf MS hinweisen, richtig einordnen. Im Zuge der Verbreitung der MRT wurden 2001 die McDonald-Diagnosekriterien eingeführt<sup>146</sup> und 2005<sup>147, 148</sup> und 2010<sup>149</sup> weiterentwickelt. Diese ermöglichen die Diagnosestellung mittels MRT-Bildgebung bereits nach einem Schub. Die Kriterien machen sich die Tatsache zunutze, dass die Diagnosesicherheit steigt, wenn Läsionen an typischen Orten auftreten und belegbar ist, dass sie zeitlich nacheinander (und nicht gleichzeitig) entstanden sind.<sup>150</sup>

Durch den Einschluss der MRT-Bilder in die Diagnosekriterien kann die Erkrankung nun schneller, interventionsärmer und schlüssiger diagnostiziert werden als zuvor.<sup>151</sup> Verglichen mit den Poser-Kriterien erhöht sich so die Zahl der richtig diagnostizierten Patienten innerhalb des ersten Jahres nach dem ersten Schub auf das Zweifache<sup>152</sup> bis Dreifache.<sup>153</sup> Außerdem ist es bei etwa einem von fünf Patienten mit nur einem einzigen Schub möglich, anhand der McDonald-Kriterien von 2010 die Diagnose zu sichern, wenn die ersten MRT-Bilder vorliegen.<sup>154</sup> Es muss jedoch beachtet werden, dass die McDonald-Kriterien in der klinischen Praxis nicht immer einheitlich angewandt werden.<sup>155</sup>

## Frühere Behandlung dank größerer Diagnosesicherheit

Die McDonald-Kriterien sind inzwischen weithin akzeptiert und werden allgemein zur Diagnosestellung verwendet. Von den 105 Ländern, deren Daten 2013 in einer weltweiten Studie ausge-



wertet wurden, verwendeten 92 % eine der Versionen der McDonald-Kriterien.<sup>156</sup> Nachweise aus dem Klinikalltag in den USA zeigen, dass die durchschnittliche Zeitspanne zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung um das Zehnfache gesunken ist, nämlich von 7,2 Jahren 1980–1984 auf 0,63 Jahre 2000–2004 (**Tabelle 3**).<sup>157</sup> Gleichzeitig nahm der Anteil der

Symptombeginn	Mittlere Zeitspanne (Standardabweichung) in Jahren zwischen Symptombeginn und Diagnose
1980–1984	7,2 (5,7)
1985–1989	5,3 (4,4)
1990–1994	3,7 (3,2)
1995–1999	1,8 (1,7)
2000–2004	0,63 (0,8)

**Tabelle 3.** Die Zeitspanne zwischen den ersten Symptomen und der Diagnose hat seit 1980 in den USA um das Zehnfache abgenommen.<sup>157</sup>  
SD: Standardabweichung.

Erkrankten mit mittelschweren bis schweren Behinderungen (im Vergleich mit dem Anteil mit leichten Behinderungen) beim ersten Besuch bei einer Gesundheitsfachkraft von über 50 % auf ca. 25 % ab.<sup>157</sup> Eine frühe Diagnose ermöglicht eine frühzeitige Behandlung, die ihrerseits die Langzeitprognose der Menschen mit MS verbessert. Grund dafür ist, dass spätere Schäden am ZNS verringert sowie weitere unnötige Schübe und der Fortschritt der Behinderung verhindert werden können (**Abschnitt 3**).

An der Entwicklung und anschließenden praktischen Verwendung der Diagnosekriterien für MS wird deutlich, wie dank der Evidenzbasis die klinische Praxis und das Behandlungsergebnis für Menschen mit MS verbessert werden können. Dennoch lauten in manchen Ländern die Verschreibungsrichtlinien der nationalen Gesundheitsbehörden so, dass trotz eindeutiger diagnostischer Nachweise **weiterhin zwei klinische Schübe, in manchen Fällen gar Schübe mit Behinderungsfolge** erforderlich sind, damit eine verlaufsmodifizierende Therapie begonnen werden kann (**Abschnitt 3**). So kommt es häufig zu weiteren irreversiblen Schäden am ZNS, sowohl während der Wartezeit bis zum zweiten Schub, als auch durch den Schub selbst.

## Empfehlungen

Verzögerungen bis zur Diagnosestellung sollten minimal gehalten werden, um das unumkehrbare Fortschreiten der Erkrankung möglichst frühzeitig einzudämmen.

- **Schaffung eines Bewusstseins in der Bevölkerung dafür, dass bei Frühsymptomen der MS unverzüglich ärztlicher Rat einzuholen ist.** Dies kann durch Medienkampagnen über die typischen Frühsymptome, die Nachteile eines verzögerten Behandlungsbeginns sowie die Auswirkungen auf die betroffene Person und die Gesellschaft geschehen.
- **Aufklärung von Hausärzten über die Bedeutung einer unverzüglichen Überweisung von Menschen mit Verdacht auf MS an eine neurologische Fachpraxis.** Von dort aus sollten Patienten gegebenenfalls in ein spezialisiertes Krankenhaus weitervermittelt werden, um eine schnelle Diagnosestellung und einen raschen Behandlungsbeginn zu gewährleisten.
- **Empfehlung an allgemeine Neurologen, bei Verdacht auf MS an einen auf MS spezialisierten Neurologen zu überweisen.**
- **Verbesserung des Zugangs zu MS-Fachärzten:** Diagnose- und Monitoring-Verfahren besser zugänglich machen, Anzahl der Gesundheitsfachkräfte mit Spezialisierung auf MS erhöhen und sicherstellen, dass diese Fachkräfte Menschen mit Verdacht auf MS oder frischer MS-Diagnose schnell versorgen können.
- **Anwendung der jeweils aktuellen Diagnosekriterien,** damit MS so früh wie möglich diagnostiziert werden kann.

## 3. Frühe Intervention zur möglichst langen Gesunderhaltung des Gehirns

### Kernpunkte

- Ziel der MS-Behandlung ist die Erhaltung des Hirngewebes und eine möglichst lebenslange Gesunderhaltung des Gehirns (Brain Health). Dies wird durch eine medikamentöse Reduktion der entzündlichen Krankheitsaktivität erreicht.
- Zahlreiche Studien stützen die Behandlungsstrategie der frühzeitigen Intervention mit einer verlaufsmodifizierenden Therapie. Diese sollte von einem Lebensstil begleitet sein, bei dem die Gesunderhaltung des Gehirns im Vordergrund steht.
- Jedoch kommt es bis zum Beginn der DMT häufig zu Verzögerungen, auch durch Zulassungsprobleme, Verschreibungsrichtlinien und die Erstattungspolitik.
- Die Behandlungsmöglichkeiten werden stetig weiterentwickelt; es sind heute viele DMT verfügbar. Nicht alle wirken bei allen Menschen mit MS gleich gut, auch haben sie unterschiedliche Nebenwirkungsprofile.
- Die Entscheidung über den Behandlungsbeginn sollte als eine gut informierte Entscheidung gefällt werden, die vom Patienten und vom Arzt gemeinsam getroffen wird. Alle passenden DMT sollten in Betracht gezogen werden. Gleichzeitig mit den Vorteilen und Risiken der jeweiligen DMT sollten Krankheitsverlauf, Werte, Bedürfnisse, Einschränkungen und der Lebensstil des Betroffenen in die Beurteilung einfließen.

### Das Ziel ist eine möglichst lange Gesunderhaltung des Gehirns und der Körperfunktion

#### Eine frühzeitige Intervention ist entscheidend

MS führt zu irreversiblen Schäden im Gehirn und Rückenmark. Die Reparatur- und Umbaumechanismen des ZNS können dies zum Teil und eine Zeit lang ausgleichen. Letztlich jedoch können diese Mechanismen nicht mehr mit den Schäden Schritt halten, die durch die entzündliche Krankheitsaktivität hervorgerufen werden.

Die **neurologische Kompensationsreserve**, die Fähigkeit des ZNS, Schäden durch Umbau auszugleichen, ist früher oder später erschöpft (**Abbildung 2b**). Die klinischen Folgen der MS werden dann sichtbar – eine stetige Zunahme der körperlichen und geistigen Behinderung ohne Rückbildung. Dies ist bei Menschen erkennbar, die das Stadium der SPMS erreicht haben.

Ist die Übergangsphase in dieses Stadium abgeschlossen, besteht kaum noch eine Chance, den Krankheitsverlauf zu beeinflussen. Es gibt weltweit keine verlaufsmodifizierenden Therapien für NRSPMS. Selbst wenn eine Behandlung denkbar wäre, ist es sehr unwahrscheinlich, dass bleibende Behinderungen rückgängig gemacht werden könnten. Zusätzlich schwinden mit der neurologischen Kompensationsreserve auch die Ressourcen zur Bekämpfung der kognitiven und körperlichen Auswirkungen, die mit dem alterungsbedingten Verlust von Hirngewebe verbunden sind.<sup>55</sup> Eine wirksame DMT muss daher gemeinsam mit einer Anpassung des Lebensstils direkt nach der Diagnosestellung begonnen werden, um die neurologische Reserve zu schützen und die Gesundheit des Gehirns so lange wie möglich zu erhalten. Dieser Ansatz liegt auf einer Linie mit den Grundsätzen des Weltverbandes der Neurologie und den Empfehlungen der World Brain Alliance für verschiedene Erkrankungen des Gehirns und der Psyche.<sup>158</sup>

## Die neurologische Reserve besteht aus Gehirnreserve und kognitiver Reserve

**Die Gehirnreserve** entspricht der Menge an physisch vorhandenem Hirngewebe. Das ursprüngliche Gehirnvolumen ist genetisch bzw. erblich bedingt.<sup>165, 166</sup> Auch bei gesunden Erwachsenen tritt durch den Alterungsprozess ein Verlust von Hirngewebe auf (**Abbildung 1**). In Studien wurde gezeigt, dass bei alten Menschen mit einer großen Gehirnreserve (also mit einem großen Gehirn) die kognitive Beeinträchtigung später einsetzt als bei Menschen mit einem kleinen Gehirn.<sup>167–170</sup>

**Die kognitive Reserve** ist die Fähigkeit des Gehirns, Aufgaben zu verarbeiten und physische Schäden aktiv auszugleichen.<sup>171</sup> Vergleicht man MS-Erkrankte mit hoher kognitiver Reserve und niedriger Reserve und sonst gleichen Werten, so ist der Erhalt der kognitiven Funktion bei denen mit höherer kognitiver Reserve besser, selbst wenn das Ausmaß des physischen Schadens gleich ist (gemessen als Hirnatrophie<sup>172–174</sup> bzw. Läsionen<sup>172, 173</sup>).

### Umfassender Ansatz zur Behandlung der Multiplen Sklerose

**Die lebenslange Gesunderhaltung des Gehirns** ist gleichbedeutend mit dem Erhalt der neurologischen Kompensationsreserve. Neueste Studien zeigen, dass die neurologische Kompensationsreserve aus zwei Teilbereichen besteht: der Gehirnreserve (Gehirnvolumen) und der kognitiven Reserve (siehe **Kasten** oben). Gelingt es, Gehirnvolumen<sup>159–163</sup> und kognitive Reserve<sup>55</sup> zu erhalten, schützt dies vor dem Fortschreiten der Behinderung. Die zwei Faktoren schützen unabhängig voneinander vor dem krankheitsbedingten Abbau der kognitiven Fähigkeiten.<sup>164</sup> Daher sollte der Fokus der Behandlungsstrategie gegen MS auf dem bestmöglichen Erhalt der Gehirnreserve und der kognitiven Reserve liegen, indem verlaufsmodifizierenden Therapien angewendet werden, die den Krankheitsverlauf verlangsamen. Darüber hinaus sollten Menschen mit MS auch ihren Lebensstil auf die Gesunderhaltung des Gehirns ausrichten.

**Ein gesundes Herz-Kreislauf-System** scheint bei MS-Erkrankten eng mit dem vorhandenen Gehirnvolumen und der kognitiven Reserve (Verarbeitungsgeschwindigkeit) zusammenzuhängen,<sup>175</sup> sodass Ausdauersport zur Bewältigung der MS sehr zu empfehlen ist.

Es wird geraten, mit dem **Rauchen aufzuhören**. Das Rauchen von Zigaretten wird bei Menschen mit MS im Vergleich zu Nichtrauchern mit einem verminderten Gehirnvolumen<sup>176</sup> sowie mit höheren Schubraten<sup>177</sup> in Verbindung gebracht, ebenso mit einem schnelleren Fortschreiten der Behinderung,<sup>177, 178</sup> einer vermehrten kognitiven Beeinträchtigung<sup>179</sup> und einer höheren Sterblichkeit.<sup>180</sup> Zusätzlich entwickeln Raucher mit CIS mit zweimal höherer Wahrscheinlichkeit weitere

entzündliche Läsionen, also MS, als Nichtraucher mit CIS.<sup>181</sup> Auch eine **Einschränkung des Alkoholkonsums** ist wichtig. Es gibt Hinweise darauf, dass ein aktueller oder in der Vergangenheit liegender hoher Alkoholkonsum die Überlebensrate von Menschen mit MS senkt.<sup>180</sup>

**Aktivitäten, die die kognitive Reserve verbessern**, also intellektuell stimulierende Tätigkeiten wie Fortbildungen, Lesen, Hobbys und gestalterische Arbeit, wirken nachweislich als Schutz vor kognitiven Beeinträchtigungen<sup>172–174, 182, 183</sup>, wenn sie das ganze Leben über ausgeführt werden. Daher sollten sie täglich im Vordergrund stehen.

**Die Eindämmung von Komorbiditäten** (Erkrankungen, die neben der MS bestehen) vermindert deren negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der MS. Es sollte verhindert werden, dass diese weiteren Erkrankungen zu zusätzlichen Beeinträchtigungen führen und die Behinderungslast insgesamt erhöhen.

- Bluthochdruck und Herzerkrankungen stehen bei MS-Erkrankten nachweislich in Verbindung mit einem niedrigeren Gehirnvolumen. Übergewicht wird mit vermehrten Läsionen in Verbindung gebracht.<sup>176</sup>
- Bei gleichzeitigem Auftreten mit MS können Bluthochdruck, Diabetes Typ 2, Dyslipidämie (hohe Cholesterin- und/oder Blutfettwerte) und periphere Gefäßerkrankung (Verengung der Gefäße außerhalb von Herz und Gehirn) zu einem beschleunigten Fortschreiten der Behinderung führen.<sup>184</sup> Dasselbe gilt auch für Gefäßkrankheiten allgemein.<sup>185</sup>

- Herzkrankheiten, Grippe, Lungenentzündung, Harnwegsinfekte und Krebs deuten bei Menschen mit MS auf eine verringerte Überlebenswahrscheinlichkeit hin.<sup>180</sup>

Zusammenfassend ist zur lebenslangen Gesunderhaltung des Gehirns eine umfassende Anpassung des Lebensstils notwendig. Dazu gehören Sport, der Verzicht auf Zigaretten, wenig Alkoholkonsum, Tätigkeiten zur Verbesserung der kognitiven Reserve sowie die Eindämmung von Komorbiditäten in Verbindung mit einer verlaufsmodifizierenden Therapie; auf letztere konzentriert sich der nachfolgende Abschnitt dieses Kapitels.

#### Zahlreiche Belege sprechen für den frühen Einsatz einer verlaufsmodifizierenden Therapie

Langzeitstudien belegen eindeutig, dass der frühe Einsatz einer verlaufsmodifizierenden Therapie die Wahrscheinlichkeit für ein besseres Behandlungsergebnis bei CIS- und RRMS-Erkrankten erhöht (**Abbildung 10**).<sup>186</sup> Die Belege gliedern sich in drei wesentliche Bereiche auf.

- Bei CIS-Diagnostizierten verlängert die Behandlung mit einer DMT die Zeitspanne bis zum zweiten Schub (also laut allen Diagnosekriterien eine entstehende RRMS) und verbessert die MRT-Ergebnisse einschließlich Hirnatrophie-Rate (**Anhang 1a**).<sup>187–194</sup>
- Bei CIS-Diagnostizierten geht eine frühe Behandlung mit einer DMT mit einer besseren Langzeitprognose einher, im Vergleich zu einer verzögerten Behandlung (**Anhang 1b**).<sup>195–197</sup>
- Bei RRMS-Diagnostizierten wird eine frühe Behandlung mit einer DMT mit einer besseren Langzeitprognose (**Anhang 1c**) in Verbindung gebracht, im Vergleich zu einer verzögerten Behandlung.<sup>198–209</sup>

Hierbei ist zu beachten, dass viele der Teilnehmenden der CIS-Studien aus **Anhang 1a** und **1b** heute entsprechend der McDonald-Kriterien von 2010 die Diagnose RRMS erhalten hätten.<sup>210</sup> Die Studien sprechen also auch für einen frühen Behandlungsbeginn bei RRMS.

In der Mehrzahl der Studien, die wir in **Anhang 1b** und **1c** zusammengefasst haben, wurden die Teilnehmenden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt: Die eine erhielt eine verlaufsmodifizierende Therapie, die andere zunächst ein Placebo (eine Pseudobehandlung ohne therapeutische Wirkung) und anschließend über einen längeren Zeitraum eine DMT. Diese Studien zeigen, wie sich der unterschiedliche Beginn der DMT (früher vs. später) auswirkt.

Außerdem belegt eine kürzlich erschienene Metaanalyse zu publizierten randomisierten klinischen Studien, dass der Einsatz von verlaufsmodifizierenden Therapien bei RRMS-Erkrankten früh im Krankheitsverlauf am wirkungsvollsten ist. DMT können das Fortschreiten der Behinderung sowie die Schubrate bei MS bei jungen Menschen wirksamer verlangsamen als bei alten Menschen. Gleiches gilt für Patienten mit niedrigen EDSS-Werten statt hohen sowie aktiven (also gerade entzündeten) Läsionen im Vergleich mit Patienten ohne aktive Läsionen.<sup>211</sup>

Auch Belege aus dem Alltag (Datenbanken und Register) sprechen für einen frühen Therapiebeginn bei RRMS-Patienten (**Anhang 1c**).<sup>208, 209</sup> Zusätzlich zeigt eine Datenanalyse mit Daten aus internationalen Registern, dass bei Menschen mit CIS gilt: Je länger eine verlaufsmodifizierende Therapie während der 12 Monate ab Krankheitsbeginn angewendet wird, desto geringer ist das Risiko, dass der EDSS-Wert in diesem Zeitraum um mindestens 1 Punkt steigt.<sup>212</sup> Daten aus dem schwedischen Register weisen außerdem darauf hin, dass ein früherer Behandlungsbeginn mit einer DMT mit einer verlangsamt Behinderungsprogression (von der MS-Diagnose bis zu einem EDSS-Wert  $\geq 4,0$ ) in Zusammenhang steht.<sup>213</sup>

Der Beginn der verlaufsmodifizierenden Therapie „so früh wie möglich bei Patienten, die dafür in Frage kommen“, wird auch in den Richtlinien des Verbandes Britischer Neurologen (ABN) 2015 empfohlen.<sup>112</sup> Sobald die Krankheit von RRMS zu SPMS fortgeschritten ist, können DMT ein Fortschreiten der Behinderung nicht mehr wirksam abwenden,<sup>214–216</sup> wenngleich einige klinische Studien deutliche Wirkungen auf die Schubrate,<sup>214, 215</sup> die Anzahl neuer Läsionen<sup>215–217</sup> und den Gesamtumfang der Läsionen im MRT<sup>216, 217</sup> verzeichneten. Momentan gibt es keine zugelassenen DMT für PPMS; die einzige DMT zur Behandlung der NRSPMS wurde nur in wenigen

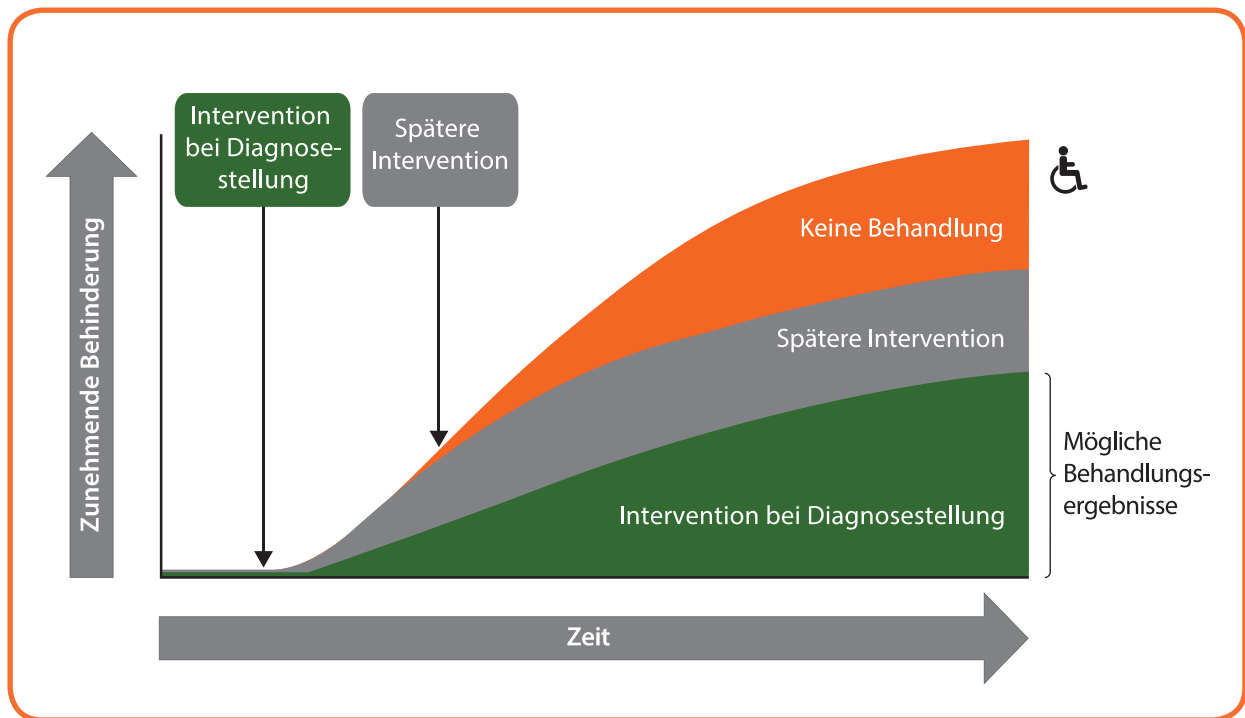


Abbildung 10. Eine frühzeitige Intervention bei MS und CIS ermöglicht die beste Langzeitprognose. CIS: klinisch isoliertes Syndrom.

Ländern zugelassen und ist auf dem US-amerikanischen Markt nicht mehr erhältlich.

### Unterschiedliche Wirksamkeit verlaufsmodifizierender Therapien

In den 1990ern wurden mehrere verlaufsmodifizierende Therapien (disease-modifying therapy, DMT) für die schubförmige MS zugelassen; diese nennen wir im vorliegenden Bericht „**etablierte verlaufsmodifizierende Therapien**“ bzw. „etablierte DMT“. Belege aus dem Klinikalltag zeigen kein klares Bild hinsichtlich ihrer Wirksamkeit. Manche Studien sagen aus, dass eine bestimmte Klasse etablierter DMT das Fortschreiten der Behinderung<sup>208, 209</sup> und die Entstehung einer SPMS<sup>209, 218</sup> verlangsamen (aber nicht verhindern) kann. Andere Studien jedoch belegen keine klare Auswirkung auf das Fortschreiten der Behinderung<sup>219</sup> oder das Risiko der Entstehung einer SPMS.<sup>220</sup> Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass etablierte DMT den natürlichen Verlauf der Erkrankung bestenfalls in begrenztem Maße beeinflussen können.

Seit der Jahrtausendwende wurden mehrere „**neuere verlaufsmodifizierende Therapien**“ („neuere DMT“) entwickelt und zugelassen. Klinischen Studien zufolge verlangsamen einige von ihnen das Fortschreiten der Behinderung, senken die Schubrate oder die Zahl der Läsionen wirksamer als etablierte DMT.<sup>221–226</sup> (Hierbei ist zu

beachten, dass viele der Teilnehmenden an den klinischen Studien die Diagnose MS erst kurz vor Beginn der Studie erhalten haben und daher bereits zu Beginn eine neuere DMT anwenden.) Manche der neueren DMT wurden bereits zur klinischen Verwendung zugelassen, jedoch noch nicht in Vergleichsstudien getestet. Stattdessen wurden sie entweder gegen ein Placebo<sup>227, 228</sup> oder in einer Studie mit einer etablierten DMT als „Referenzarm“ (siehe Glossar) geprüft.<sup>229</sup> Darüber hinaus stehen verschiedene weitere DMT in unterschiedlichen Stadien der Entwicklung. Dies zeigt eine steigende Komplexität bei der Dauertherapie der MS und die Wichtigkeit einer frühen Überweisung zum Spezialisten.

Die neueren DMT haben jeweils unterschiedliche Vorteile und Risiken (z. B. mögliche Nebenwirkungen) und stellen jeweils eine eigene Medikamentenklasse. Sie weisen außerdem unterschiedliche Wirkmechanismen (biochemische Interaktionen, durch die die Medikamente wirken), Darreichungsformen (Kombination des Wirkstoffs mit weiteren Inhaltsstoffen zur Herstellung des endgültigen Produkts) und Verabreichungswege (beispielsweise Tabletten, Injektionen, Infusionen) auf. Die Wahl der DMT, die am besten zum Krankheitsverlauf, zu den Werten, Bedürfnissen, Einschränkungen und der Lebensplanung des jeweiligen Menschen mit MS passen, ist daher nicht ganz unkompliziert (siehe weiter unten im Kapitel).



#### Eingeschränkte Optionen durch einen späten Beginn der DMT

#### Kriterien für Behandlungsbeginn bleiben häufig hinter Diagnosekriterien zurück

Dank der McDonald-Kriterien von 2010 kann eine MS bereits aufgrund eines einzigen Schubs diagnostiziert werden, wenn ein zuvor durchgeführter MRT-Scan zum Vergleich vorliegt (**Abschnitt 2**). 2013 wurde eine globale Studie in 106 Ländern durchgeführt, von denen in 27 Ländern Daten zum Behandlungsbeginn mit einer DMT bei RRMS-Erkrankten verfügbar waren. Die Befragten aus 14 von diesen 27 Ländern berichteten jedoch, dass für die Einleitung einer DMT mindestens zwei klinisch signifikante Schübe innerhalb von 2 Jahren notwendig waren.<sup>230</sup> Dies entspricht den Poser-Diagnosekriterien, die seit bereits über einem Jahrzehnt durch die weitverbreitete Anwendung der McDonald-Kriterien veraltet sind.

Die Verschreibungsrichtlinien für DMT sollten parallel zu den Diagnosekriterien entwickelt werden, um einen unnötigen Verlust der kognitiven Reserve und des Hirngewebes zu vermeiden. Auf diese Weise sollte einer Verschlechterung der Gesundheit des Gehirns und einem Fortschreiten der Behinderung entgegengewirkt werden, die durch das Warten auf einen weiteren Schub bis zum Behandlungsbeginn eintreten können.

#### Erstbehandlungsmöglichkeiten sind häufig eingeschränkt

Ist die Entscheidung für einen Behandlungsbeginn gefallen, so unterliegt die Wahl der ersten verlaufsmodifizierenden Therapie verschiedenen Faktoren. Dazu gehören Zulassung, Verschreibungsrichtlinien, Erstattungsmöglichkeiten und Krankheitsverlauf sowie die persönliche Einstellung, das Wissen und die Lebensplanung der Menschen mit MS ebenso wie die Haltung der zuständigen Ärzte (**Tabelle 4**).<sup>230–232</sup>

Selbst bei mehreren durch die Zulassungsbehörden bestätigten Erstbehandlungsmöglichkeiten können die nationalen/örtlichen Richtlinien und Erstattungsstrategien die tatsächlich zur Auswahl stehenden Therapien einschränken. Manche Zulassungsbehörden und Versicherungen schränken die Behandlungsabfolge ein, sodass Menschen mit MS manche DMT erst anwenden dürfen, wenn die Behandlung mit einer etablierten DMT fehlgeschlagen ist. Auf diese Weise sind manche DMT zwar theoretisch für die Erstbe-

handlung zugelassen, stehen jedoch praktisch nicht zur Verfügung, wie folgende Beispiele zeigen.

- In den USA schreiben manche Versicherungen Menschen mit MS vor, zunächst eine DMT der von der Versicherung bevorzugten Formulierung (meist eine günstige etablierte DMT) zu verwenden. Erst bei einem Therapieversagen werden die Kosten für andere DMT erstattet.<sup>233, 234</sup>
- In Spanien und Italien variieren die Verschreibungsrichtlinien und Arzneimittellisten je nach Region; außerdem sind die DMT zur Erstbehandlung und die national erstatteten DMT nicht deckungsgleich.<sup>230, 231</sup>
- In einigen Ländern Europas hängt die Erstattung stärker von der Finanzierung einer neueren DMT ab als von der Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) (**Abschnitt 6**).<sup>231</sup>
- In manchen Ländern werden die Kosten für DMT nicht durch die Regierung oder Krankenversicherung erstattet; in anderen nur die für etablierte DMT.<sup>235–238</sup> Weitere Informationen unter **Abschnitt 6**.

#### Behandlungsbeginn in der Praxis

MS ist ein Spezialgebiet, das einer rasanten Entwicklung unterliegt; die Publikierungsdaten der Studien, in denen der Therapiebeginn untersucht wird, hinken den verfügbaren DMT-Behandlungsoptionen hinterher. Laut zahlreichen Studien, von denen sich der Großteil auf Daten des Jahres 2011 stützt, unterziehen sich viele Menschen mit MS keiner verlaufsmodifizierenden Therapie (**Tabelle 5**).<sup>239–242</sup> Diejenige, die eine Behandlung beginnen, erhalten meist eine etablierte DMT (**Tabelle 6**).<sup>117, 119, 122, 239, 243–245</sup> Die Ergebnisse spiegeln vermutlich die damalige klinische Praxis wider; jedoch wurden seit der Durchführung der Studien etliche neuere DMT zugelassen, teilweise mit einer evidenzbasierten höheren Wirksamkeit verglichen mit den etablierten DMT. So zeigen vor kurzem veröffentlichte Daten aus Australien einen Anstieg der anteiligen Verwendung neuerer DMT von 8 % aller angewendeten DMT in 2011 auf 33 % in 2013.<sup>246</sup> In der Studie wird nicht zwischen Erstbehandlung, Dauerbehandlung und Therapie-



Faktor mit Einfluss auf die Wahl der Erstbehandlung	Entscheidungsträger	Wer hat warum Einfluss worauf?
Zulassung	Nationale/regionale Zulassungsbehörden (z. B. EMA, FDA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Die Zulassung schreibt die Umstände vor, unter denen die verlaufsmodifizierende Therapie verwendet werden darf</li> <li>■ Etablierte DMT sind in allen Ländern, in denen sie verfügbar sind, als Erstbehandlung der MS zugelassen</li> <li>■ Bei neueren DMT gibt es regionale Unterschiede in der Zulassung. Manche sind für die Erstbehandlung zugelassen, andere erst, wenn mindestens eine etablierte Therapie nicht angeschlagen hat. Zusätzlich gibt es Unterschiede je nach Land/Region</li> </ul>
Verschreibungsrichtlinien	Nationale/örtliche Gesundheitsbehörden	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Die Verschreibungsrichtlinie kann restriktiver sein als die Zulassung einer DMT<sup>231</sup></li> <li>■ Verschreibungsrichtlinien sind teilweise rückständiger als die aktuellen Diagnosekriterien<sup>230</sup></li> </ul>
Erstattung	Nationale/örtliche Entscheidungsträger, Krankenversicherungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nationale und örtliche Entscheidungsträger (z. B. in einem bestimmten Krankenhaus oder einer bestimmten Praxis) und Krankenversicherungen können entscheiden, welche DMT erstattet werden.</li> <li>■ Diese Entscheidungen schränken die Wahl der DMT für Menschen mit MS maßgeblich ein</li> </ul>
Krankheitsverlauf	Menschen mit MS, Neurologen, Zulassungsbehörden	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Erkrankungsschwere und Verlaufsgeschwindigkeit als Entscheidungskriterien zur Auswahl der Erstbehandlung<sup>232</sup></li> <li>■ Manche Zulassungsbehörden schränken den Zugang zu DMT anhand des Krankheitsverlaufs ein</li> </ul>
Persönliche Einstellung, vorhandenes Wissen und Lebensplanung	Menschen mit MS, MS-Neurologen, auf MS spezialisierte Pflegekräfte	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alle Parteien müssen verschiedene Faktoren wie Erwerbstätigkeit, Familienplanung, Lebensstil, wahrscheinliche Adhärenz, Risikobereitschaft, Angst vor Spritzen und bestehende Komorbiditäten beachten</li> <li>■ Außerdem müssen Anwendungskomfort, Wirksamkeit und Risiken der einzelnen DMT besprochen werden</li> </ul>

**Tabelle 4 (links).** Die Wahl der Erstbehandlung hängt von der Zulassung, den Verschreibungsrichtlinien, der Erstattung sowie dem Krankheitsverlauf und der persönlichen Einstellung ab.

EMA: Europäische Arzneimittelagentur (europäische Zulassungsbehörde); FDA: Food and Drug Administration; CIS: klinisch isoliertes Syndrom.

wechsel unterschieden, doch zeigen die Ergebnisse einen schnellen Einstellungswandel in einem Land, in dem vergleichsweise wenige Hindernisse bestehen und die Behandlung mit sämtlichen zugelassenen Therapien möglich ist.

#### Die Wahl der Behandlung als gut informierte gemeinsame Entscheidung

Nach der Diagnosestellung sollte die Einleitung und Fortführung einer verlaufsmodifizierenden Therapie angestrebt werden, die am besten zum individuellen Krankheitsverlauf, den Werten, Bedürfnissen, Einschränkungen und zum Lebensstil des jeweiligen Patienten passt. In einem 2014 durch die Multiple-Sklerose-Koalition in den USA herausgebrachten Konsenspapier wird empfohlen, die komplexen Faktoren, die die Entscheidung für eine DMT beeinflussen, gemeinsam mit der behandelnden MS-Gesundheitsfachkraft zu besprechen.<sup>210</sup> Eine Stellungnahme der US-amerikanischen Neurologie-Akademie (AAN) aus dem Jahr 2015 stimmt überein, dass die jeweilige Entscheidung für eine Behandlung gemeinsam vom Betroffenen und dem Behandlungsteam getroffen werden sollte.<sup>247</sup> Richtlinien des ABN, ebenfalls aus dem Jahr 2015, empfehlen genauso, die Risiken, Vorteile und persönlichen Faktoren zu besprechen und die Einstellungen der Menschen mit MS bei der Wahl für eine DMT zu berücksichtigen.<sup>112</sup>

Es gibt Belege, dass ein solcher Dialog den Menschen mit MS wichtig ist und bereits in der Praxis stattfindet. Eine 2014 durchgeführte Studie unter 105 MS-Erkrankten im Vereinigten Königreich zeigte, dass 84 % gerne am Entscheidungsprozess beteiligt werden wollten. In einer 2015 bei ca. 5.000 MS-Erkrankten durchgeführten Studie in den USA berichteten 43 %, dass sie die Verantwortung für Therapieentscheidungen mit der für sie zuständigen Gesundheitsfachkraft teilten; weitere 42 % gaben an, die endgültige Entscheidung nach einer Konsultation mit ihrem Arzt zu treffen.<sup>248</sup>

Wir empfehlen, dass sich MS-Gesundheitsfachkräfte die Zeit nehmen sollten, Menschen mit MS die folgenden Punkte zu erläutern, damit diese eine gut informierte Entscheidung hinsichtlich der Erstbehandlung mit einer DMT treffen können:

- Mögliche Behandlungsergebnisse ohne Therapie, mit unpassender oder unzureichender Therapie
- Vorteile einer frühzeitigen Behandlung
- Das Ziel der Minimierung der Krankheitsaktivität bei gleichzeitig möglichst hoher Sicherheit
- Mögliche Vorteile und Risiken von DMT
- Die eigene Rolle bei der Bewältigung der Erkrankung: Lebensstil mit Ausrichtung auf die Gesunderhaltung des Gehirns und das Treffen gut informierter Entscheidungen hinsichtlich der Behandlung in Absprache mit der zuständigen Gesundheitsfachkraft
- Jegliche Fragen oder Unklarheiten in Bezug auf MS und verlaufsmodifizierende Therapien.

Menschen mit MS müssen sich dessen bewusst sein, dass sie an einer irreversiblen Krankheit leiden und dass sich die der Verlust von Hirngewebe und der Abbau der kognitiven Reserve meist erst später als klinische Symptome zeigen. Menschen mit MS nehmen Informationen über ihre Erkrankung gerne an, ohne dass dies negative Auswirkungen hat.<sup>249</sup> So wurde in einer Umfrage in Großbritannien vor kurzem festgestellt, dass 59 % derjenigen, die sich hinreichend über ihre Erkrankung informiert fühlten, eine DMT-Behandlung in Anspruch nahmen, verglichen mit 27 % der Personen, die angaben, sich nicht ausreichend informiert zu fühlen.<sup>127</sup>

Wenn die verschriebene verlaufsmodifizierende Therapie regelmäßig angewendet wird, kommt es zu weniger Schüben, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, und es entstehen geringere Kosten als bei einer mangelnden Adhärenz (Therapietreue) des Patienten.<sup>250</sup> Leider ist die Adhärenz bei den etablierten DMT im Alltag häufig lückenhaft und unregelmäßig. Die Therapietreue beträgt je nach Studie zwischen 88 % und besorgniserregenden 41 %.<sup>251</sup>

Land/ Region	Datenquelle	Datum/einbezogene Personen	Ergebnisse
Australien	Register (771 Personen)	RRMS-Erkrankte mit Diagnose 1998–2010, die eine DMT- Behandlung begonnen haben	Annähernd 99 % der Personen, die eine Behandlung aufgenommen haben, wählten eine etablierte verlaufsmodifizierende Therapie. Eine neuere DMT war jedoch erst in den letzten 24 Monaten der Studie verfügbar <sup>239</sup>
Europa	EMA	Ab September 2015	Die EMA hat einige der neueren DMT als Erstbehandlung für RRMS- Erkrankte ausgeschlossen <sup>122, 243</sup>
USA	Umfrage (75 Personen)	Neurologen aus MS-Behandlungs- zentren, 2010	Alle Befragten empfahlen jungen Erwachsenen mit milder RRMS eine Behandlung mit einer DMT; 90–98 % empfahlen abhängig von den wei- teren Risikofaktoren eine etablierte DMT <sup>244</sup>
USA	Datenbank zu Versicherungs- ansprüchen (6.181 Personen)	Menschen mit MS, die im Zeitraum zwischen Januar 2007 und September 2009 eine DMT-Behandlung begannen	93 % begannen eine etablierte DMT
USA	FDA	Ab September 2015	Bei den zugelassenen Indikationen zur Verwendung einer bestimmten DMT durch Menschen mit aktiver RRMS gibt es eine Diskrepanz zwi- schen den USA und Europa <sup>117, 119</sup>

**Tabelle 6.** MS-Erkrankte wählen üblicherweise eine etablierte verlaufsmodifizierende Therapie.

DMT: verlaufsmodifizierende Therapie; EMA: Europäische Arzneimittelagentur (europäische Zulassungsbehörde); FDA: Food and Drug Administration (US-amerikanische Zulassungsbehörde); RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose.

Die Adhärenz ist jedoch höher, wenn Menschen mit MS meinen, gut über ihre Erkrankung und die Behandlung informiert zu sein<sup>252</sup> und wenn eine offene, vertrauensvolle Beziehung mit den zuständigen Gesundheitsfachkräften besteht.<sup>253, 254</sup> Wie in **Abschnitt 2** dargelegt, spielen spezialisierte Pflegekräfte bei vielen Dienstleistungen rund um MS eine wichtige Rolle. Als Fachpersonal mit der meist engsten

Verbindung zu Menschen mit MS können sie die Adhärenz entscheidend fördern, indem sie eine vertrauensvolle Verbindung zu den Betroffenen aufbauen, Informationen bieten, sie emotional unterstützen und bestärken.<sup>255</sup>

Menschen mit MS erhoffen sich von der verlaufsmodifizierenden Therapie hauptsächlich eine Besserung der Symptome und eine Eindäm-

mung des Fortschreitens der Behinderung.<sup>256</sup> Neurologen und Menschen mit MS sind sich zwar einig, dass die Arbeitsfähigkeit und das Vermögen, alltägliche Handlungen auszuführen, die bestimmenden Komponenten des Gesundheitszustands sind, jedoch legen Neurologen den Schwerpunkt dabei eher auf die körperliche Funktionsfähigkeit, während die Menschen mit MS das geistige Wohlbefinden (Zufriedenheit und Gelassenheit) als wichtiger einschätzen.<sup>257</sup> Hier zeigt sich erneut die Bedeutung eines guten Dialogs zwischen den Gesundheitsfachkräften und Menschen mit MS.

Hatten Menschen mit MS eine theoretische Wahl zwischen verlaufsmodifizierenden Therapien mit höchstens milden Nebenwirkungen, waren für sie der Verabreichungsweg (beispielsweise Tabletten, Injektionen oder Infusionen) und die Anwendungshäufigkeit die wichtigsten Kriterien.<sup>258</sup> Ein nur 1%iges Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen senkt die Wahrscheinlichkeit einer Entscheidung für diese DMT um das Fünffache.<sup>256</sup> Die Zurückhaltung der Betroffenen, eine DMT mit einem erhöhten Potenzial für schwerwiegende Nebenwirkungen zu wählen, verdeutlicht einmal mehr den Bedarf an einer gemeinsamen, gut informierten Besprechung der zur Verfügung stehenden Wahlmöglichkei-

ten. Die Einstellung von Menschen mit MS hinsichtlich der möglichen Vorteile und Risiken der einzelnen DMT wird durch die von den Neurologen angebotenen Wahlmöglichkeiten und deren Darstellung beeinflusst.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Wenn mehr als eine verlaufsmodifizierende Therapie zur Verfügung steht, hängt die Therapieentscheidung bei Menschen mit MS von folgenden Faktoren ab: vom eigenen Verständnis der Erkrankung, der eigenen Risikofreudigkeit, den Erfahrungsberichten anderer, den Vor- und Nachteilen der verfügbaren Therapien und der Bereitschaft des behandelnden Neurologen, eine neuere DMT zu verschreiben.

#### **Betroffene berichten<sup>47</sup>**

Ich habe nur einen Termin jährlich, das kann doch nicht reichen. Ich wüsste gerne mehr über neueste Forschungsergebnisse und klinische Studien. Das interessiert mich sehr, aber ich muss mir alle Informationen selbst zusammensuchen.

## Empfehlungen

Eine frühe Intervention ist bei MS von größter Wichtigkeit. Dabei müssen Menschen mit MS proaktiv in die Entscheidungsfindung und die Bewältigung ihrer Erkrankung mit einbezogen werden.

- **Angleichung der Verschreibungsrichtlinien an die aktuellen Diagnosekriterien**, sodass Menschen mit MS umgehend nach der bestätigten Diagnose mit der Behandlung beginnen können.
- **Sicherstellung, dass MS-Fachkräfte genügend Zeit haben, um die Behandlung und den Umgang mit der Erkrankung mit den Betroffenen zu besprechen.** Fokus auf der Bedeutung des Lebensstils für die Gesundheit des Gehirns, den Vorteilen eines frühen Behandlungsbeginns für den weiteren Verlauf der Erkrankung, die möglichen Folgen einer unpassenden oder unzureichenden Behandlung und dem Ziel der Minimierung der Krankheitsaktivität bei gleichzeitiger Maximierung der Sicherheit.
- **Anwendung eines gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozesses** durch einen Dialog zwischen dem Menschen mit MS und der Gesundheitsfachkraft. Eine gut informierte, zukunftsorientierte Zusammenarbeit zwischen den Menschen mit MS und den behandelnden Gesundheitsfachkräften ist entscheidend für die erfolgreiche Bewältigung der Erkrankung.
- **Bereitstellung des gesamten Spektrums an verlaufsmodifizierenden Therapien**, um Menschen mit aktiver schubförmiger MS unabhängig von früheren Therapien schneller zu bestmöglich geeigneten Behandlungsstrategien zu verhelfen. Auf diese Weise können die Wirksamkeit und Sicherheit für jeden Menschen mit MS optimiert werden.
- **Einholung der für die Umsetzung der Empfehlungen benötigten Genehmigungen bei den Aufsichtsbehörden und den Institutionen zur Bewertung medizinischer Verfahren.**

## 4. Monitoring der Krankheitsaktivität und zielgerichtete Behandlung

### Kernpunkte

- Durch das routinemäßig in vielen klinischen Bereichen durchgeführte Monitoring kann sichergestellt werden, dass die Krankheitsaktivität unter einem Zielwert bleibt.
- Bei MS sollten sämtliche Parameter, die auf zukünftige Schübe und ein Fortschreiten der Behinderung hinweisen, als Krankheitsaktivität beobachtet werden. Diese Definition der Krankheitsaktivität ist stets an die neuesten Forschungsergebnisse anzupassen.
- Ein regelmäßiges klinisches und radiologisches Monitoring der Krankheitsaktivität und die formale Aufzeichnung der so gewonnenen Daten sollte Bestandteil jeder MS-Therapie sein. Nur so ist es möglich, eine mangelhafte Kontrolle der Erkrankung zu erkennen und informierte Therapieentscheidungen zu treffen.

### Monitoring der Krankheitsaktivität zur individualisierten Behandlung

Es gibt zwei Hauptgründe für das Monitoring: die **Bewertung der Wirksamkeit** einer Behandlung und die **Bewertung der Sicherheit**. Durch die Überwachung der Parameter der Krankheitsaktivität kann die Wirksamkeit einer verlaufsmodifizierenden Therapie beim individuellen MS-Patienten beurteilt werden. Sie dient außerdem als Grundlage für kurzfristige Maßnahmen, wie sie im Falle eines Therapieversagens notwendig sind (**Abbildung 11**)<sup>259</sup> – d. h. bei einem Nichtansprechen der Krankheitsaktivität auf die Medikation (**Abschnitt 5**). Der Monitoring-Prozess sollte auch Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter miteinschließen, die an die jeweilige DMT angepasst werden, damit Menschen mit MS durch die Medikation keinen unnötigen Risiken oder Nebenwirkungen ausgesetzt werden.<sup>112</sup>

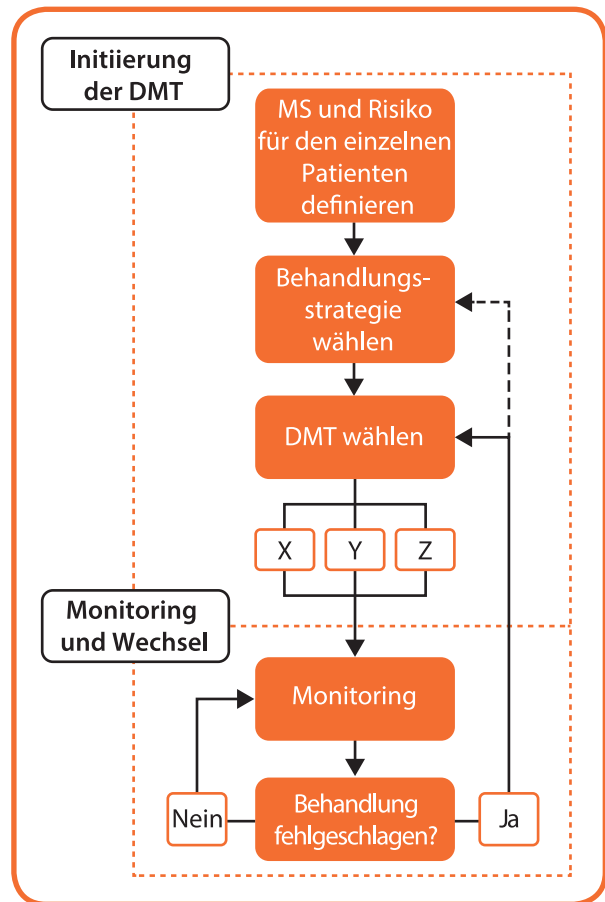
Das Monitoring kann routinemäßig oder aufgrund klinischer Ereignisse wie Schübe oder Nebenwirkungen der Medikation erfolgen. Die Parameter können klinisch (z. B. das Fortschreiten der Behinderung und Schübe), radiologisch (mittels MRT) oder in einem Labor (beispielsweise als Blutprobe) gemessen werden. Sie können auch durch Befragung des Erkrankten ermittelt werden (patientenbezogene Endpunkte; z. B. Einschränkungen bei Aktivitäten, kognitiver Status und Schweregrad der Fatigue). Parameter, die nicht durch klinische Untersuchungen messbar sind, werden als subklinische

Parameter bezeichnet. Das routinemäßig durchgeführte Monitoring soll sicherstellen, dass die Krankheitsaktivität unter einem Zielwert bleibt. Dies gilt für eine Reihe von Erkrankungen, die zu irreversiblen Schäden an wichtigen Organen führen können.

- Bei **Diabetikern** wird routinemäßig der Blutzuckerspiegel gemessen, um diesen innerhalb des Normbereichs zu halten. Andernfalls können langfristige Schäden an unterschiedlichen Organsystemen wie dem Herz, den Augen, den Nerven und den Nieren entstehen.<sup>260–262</sup>
- Bei Menschen mit **Herz-Kreislauf-Erkrankungen** werden Blutdruck und Cholesterin gemessen, um die individuelle Behandlung so ausrichten zu können, dass die Werte sich innerhalb des normalen Bereichs befinden. Ziel ist dabei, das Risiko für Herz-Kreislauf-Ereignisse zu senken, die Organe wie das Herz (beispielsweise durch einen Herzanfall) und das Gehirn (Schlaganfall) schädigen können.<sup>263</sup>
- Bei **Rheuma-Patienten** gibt es Belege, dass ein monatliches Monitoring anstelle der Routineversorgung (ein Termin beim Spezialisten pro Quartal ohne formale zusammenfassende Beurteilung der Krankheitsaktivität) als Therapiegrundlage die körperliche Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität verbessert. Auch entstehen dadurch keine

zusätzlichen Kosten. Die Aufzeichnung der Anzahl geschwollener Gelenke, der Gelenkschmerzen, Entzündungsmarker im Blut und patientenbezogener Kennzahlen der Krankheitsaktivität bildete eine Entscheidungsgrundlage, mithilfe derer die Gelenkschäden reduziert werden konnten.<sup>264</sup> Als Folge sprach eine internationale Projektgruppe die Empfehlung aus, eine zielgerichtete Behandlungsstrategie auf Grundlage der Krankheitsaktivität einzuführen, um die klinische Remission zu fördern – in diesem Fall die Abwesenheit einer signifikanten entzündlichen Krankheitsaktivität.<sup>265</sup>

Bei MS und rheumatoider Arthritis sind zwar verschiedene Körpersysteme von irreversiblen Schäden betroffen, sie haben jedoch auch Gemeinsamkeiten. Beides sind degenerative Erkrankungen und gleichzeitig Autoimmunerkrankungen mit entzündlichen Veränderungen. Beide Erkrankungen werden mit verlaufsmodifizierenden Therapien behandelt, welche die jeweiligen entzündlichen Prozesse angehen. Jedoch ist das Management der MS in einem entscheidenden Aspekt rückständig: Bei MS wird dieser zielgerichtete Ansatz noch nicht routinemäßig in der klinischen Praxis angewandt. Das **regelmäßige Monitoring der klinischen und subklinischen Krankheitsaktivität** muss ein zentraler Bestandteil der Dauerbehandlung der MS werden (**Abbildung 11**).<sup>259</sup>



**Abbildung 11.** Das Monitoring ist wichtig, um ein Therapieversagen zu erkennen und rechtzeitig auf eine andere verlaufsmodifizierende Therapie zu wechseln.<sup>259</sup> X, Y und Z stellen unterschiedliche DMT dar. DMT: verlaufsmodifizierende Therapie (engl. disease-modifying therapy). Reproduziert und adaptiert mit Erlaubnis von Gavin Giovannoni aus Personalizing treatment choice. Internationaler MS-Ärztgipfel, 22.–23. März 2014, Prag, Tschechische Republik.<sup>259</sup> © Gavin Giovannoni 2014.

## Betroffene berichten

Als 2005 bei mir Multiple Sklerose diagnostiziert wurde, begann ich mit einer verlaufsmodifizierenden Therapie. Im Laufe der nächsten 5 oder 6 Jahre probierte ich drei verschiedene Behandlungen aus, doch ich hatte weiter Schübe. Ich fragte also meinen Arzt nach einem neuen Medikament. Ich wollte meine MRT-Bilder sehen, um selbst nachzuverfolgen, was mit meinem Gehirn geschah, aber mein Neurologe wollte sie mir nur ungern zeigen.

Ich musste ihn lange bearbeiten, bis er sich überzeugen ließ. Schließlich erhielt ich eine neuere Therapie. Ich erkannte schnell, dass sie viel besser wirkte als die vorherigen. Ich hatte keine Schübe mehr, fühlte mich weniger müde und mein Gehirn funktionierte wieder besser. Dadurch habe ich wirklich viel Lebensqualität gewonnen. Ich gehe nun zu einer anderen MS-Neurologin, die bereit ist, mir meine MRT-Bilder zu zeigen und die Ergebnisse mit mir zu besprechen. So konnte ich mich selbst davon überzeugen, dass ich seit der neuen verlaufsmodifizierenden Therapie keine neuen Läsionen mehr in den MRT-Bildern hatte.

Ich konnte mich gegenüber meinen Neurologen durchsetzen, aber ich weiß, dass das nicht allen so leicht fällt. Ich rate jedoch jedem MS-Patienten, sich aktiv in Entscheidungen über die Behandlung mit einzubringen. Manche Neurologen sind hier konservativer als andere und scheuen sich vielleicht, neue Behandlungen auszuprobieren. Aber als Betroffene schätze ich es sehr, wenn ich angehört werde und mitentscheiden kann.



Es wurde auch festgestellt, dass das Monitoring die Therapietreue zur verschriebenen DMT verbessert, sodass es zu weniger gravierenden Schüben kommt und geringere medizinische Kosten verursacht werden als bei schlechterer Adhärenz. Die gesammelten Daten können verwendet werden, um den Dialog und die Zusammenarbeit zwischen den Menschen mit MS und den für sie zuständigen Gesundheitsfachkräften zu fördern.<sup>266</sup> Bei einem routinemäßigen Monitoring der Krankheitsaktivität und der Sicherheitsparameter würden sich Menschen mit MS sehr wahrscheinlich stärker in gemeinsame Therapieentscheidungen einbringen, so wie es auch der vorliegende Bericht empfiehlt.

Im weiteren Verlauf zeigen wir Belege, die dafür sprechen, weitere mögliche Parameter in die allgemeine Definition der Krankheitsaktivität einzuschließen.

### Monitoring klinischer und subklinischer Indikatoren für die Krankheitsaktivität

Ursprünglich war das Behandlungsziel bei MS die Verhinderung oder Verringerung der klinischen Krankheitsaktivität, d. h. der Schübe und insbesondere des Fortschreitens der Behinderung.<sup>267, 268</sup> Auch Belege aus dem klinischen Alltag, aufgezeichnet in einer großen internationalen Datenbank für MS-Patienten, zeigen die Notwendigkeit, das Fortschreiten der Behinderung einzudämmen: Der EDSS-Wert 5 Jahre nach Beginn der Erkrankung ist ein Indikator für das Fortschreiten der Behinderung. Ist die Behinderung bereits fortgeschritten, nimmt der EDSS-Wert ab 4,0 schneller zu als ab 2,0.<sup>269</sup>

Die neurologische Kompensationsreserve ist jedoch auch von Schäden am ZNS betroffen,

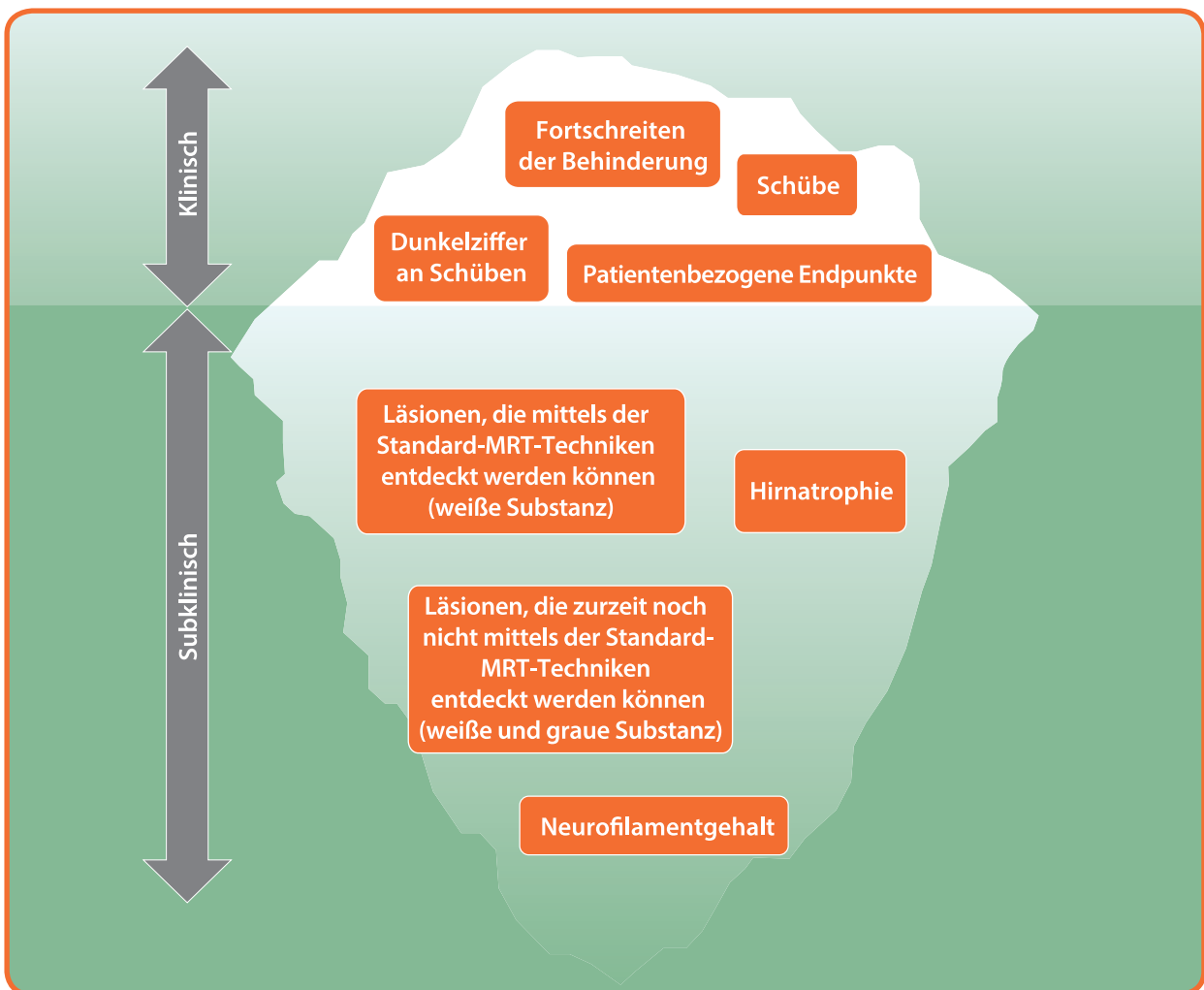


Abbildung 12. Das Monitoring des Fortschreitens der Behinderung und der Schübe kann durch weitere Messgrößen für die Krankheitsaktivität ergänzt werden.<sup>270</sup>

MRT: Magnetresonanztomographie.

Reproduktion und Adaptation mit Erlaubnis von Gavin Giovannoni aus MS. EFNS/ENS, Gemeinsamer Neurologiekongress, 31. Mai–3. Juni 2014, Istanbul, Türkei.<sup>270</sup>

wenn keine direkte Behinderung oder ein Schub eintritt (**Abschnitt 1**); es sollten also alle Indikatoren der Krankheitsaktivität beachtet werden, nicht nur die klinischen Symptome „an der Spitze des Eisbergs“. Im Folgenden erläutern wir die in **Abbildung 12**<sup>270</sup> verwendeten klinischen und subklinischen Parameter. Dabei legen wir den Fokus auf die subklinischen Parameter mit der größten Evidenzbasis (MRT-Läsionen und Hirnatrophie).

### Schübe als Indikator der Krankheitsaktivität und des Fortschreitens der Behinderung

Studien zeigen immer wieder eine Korrelation zwischen Schüben in den ersten Jahren der Erkrankung und dem späteren Behinderungsgrad.<sup>59, 267, 271, 272</sup> Ist die Zeitspanne zwischen dem ersten und zweiten Schub kurz, ist dies ein besonders deutlicher Indikator für das Fortschreiten der Behinderung.<sup>59, 271</sup> In Metaanalysen und Erkenntnissen aus dem Klinikalltag zeigt sich außerdem eine Korrelation zwischen der Wirksamkeit der verlaufsmodifizierenden Therapie hinsichtlich der Schübe und dem Fortschreiten der Behinderung. Auch hier bestätigt sich, dass Schübe als Indikator für das Fortschreiten der Behinderung dienen (**Anhang 2a**).<sup>161–163, 212, 273–280</sup> Es bestehen also gute Gründe für den Einschluss der Schübe in die Definition der Krankheitsaktivität.

Schübe sind jedoch nicht der einzige Faktor, der eine zukünftige Behinderungsprogression impliziert. Eine einfache Verwendung der aufgezeichneten Schubrate bringt weitere Probleme mit sich. Viele Schübe werden gar nicht gemeldet – knapp die Hälfte der Menschen mit MS gab in einer kürzlich erschienenen Umfrage in Großbritannien an, die für sie zuständige Gesundheitsfachkraft nicht über einen Schub informiert zu haben; über ein Viertel hatten ihren letzten Schub nicht gemeldet.<sup>281</sup> Ob ein Schub gemeldet wird oder nicht, hängt auch davon ab, wie häufig Menschen mit MS zum Neurologen gehen.<sup>232</sup>

### Läsionen im MRT als Indikator für die Krankheitsaktivität, Schübe und das Fortschreiten der Behinderung

Im MRT erkennbare Läsionen werden bereits zur Diagnosestellung und in klinischen Studien als Nachweis für eine Krankheitsaktivität verwendet (**Abschnitt 2**)<sup>149</sup> und sind in vielen Ländern Voraussetzung für die Inanspruchnahme einer verlaufsmodifizierenden Therapie.<sup>230</sup> Die EMA gab kürzlich bekannt, dass die Aktivität der MS auf Grundlage klinischer Belege bzw. Belege aus dem MRT zu bestimmen ist.<sup>119</sup> Daten aus klinischen Studien und dem Klinikalltag, die zehntausende Menschen mit MS umfassen, weisen stark darauf hin, dass Läsionen im MRT ein Indikator

Es besteht eine Korrelation zwischen der Wirksamkeit einer verlaufsmodifizierenden Therapie und:

- Schüben und dem Fortschreiten der Behinderung<sup>273, 276</sup>
- MRT-Läsionen und dem Fortschreiten der Behinderung<sup>273, 276</sup>
- MRT-Läsionen und Schüben<sup>274, 275</sup>

Die Anzahl neuer Läsionen ist bei Menschen mit CIS ein Indikator für das Risiko, einen zweiten Schub zu erleiden (also die Diagnosekriterien für RRMS zu erfüllen)<sup>162, 163</sup>

Das kurzfristige Behandlungsergebnis (6–9 Monate) hinsichtlich MRT-Läsionen ist ein Indikator für das mittelfristige Behandlungsergebnis (12–24 Monate) in Bezug auf Schübe<sup>275</sup>

Veränderungen in der Gesamtläsionslast (Gesamtläsionsvolumen im MRT) während der ersten 1–2 Behandlungsjahre sind ein Indikator für die langfristige Behinderungsprogression (10 Jahre)<sup>161</sup>

Das anfängliche Behandlungsergebnis hinsichtlich MRT-Läsionen ist ein Indikator für das langfristige Behandlungsergebnis (bis zu 16 Jahre) bezogen auf Schübe und das Fortschreiten der Behinderung<sup>278</sup>

**Tabelle 7.** MRT-Läsionen prognostizieren Schübe und das Fortschreiten der Behinderung.

CIS: klinisch isoliertes Syndrom; MRT: Magnetresonanztomographie; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose.

für Schübe und das Fortschreiten der Behinderung sind (**Tabelle 7**).<sup>161–163, 273–276, 278</sup> Weitere Informationen zu den einzelnen Studien finden Sie in **Anhang 2a**.

Dank der steigenden Verfügbarkeit von MRT-Geräten<sup>1</sup> stellen routinemäßige Untersuchungen auf Gehirnläsionen in vielen Ländern eine realistische Möglichkeit dar. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit, eine Krankheitsaktivität feststellen zu können, bevor irreversible Schäden am Hirngewebe und ein Verlust der neurologischen Reserve eingetreten sind. Durch MRT-Bilder zu einer subklinischen Krankheitsaktivität können Therapieentscheidungen schneller getroffen werden als anhand rein klinischer Belege zur Krankheitsaktivität (Schübe und Fortschreiten der Erkrankung). Trotz der wichtigen Rolle, die MRT-Bilder bei der Diagnosestellung und der Entscheidung zur Aufnahme einer verlaufsmodifizierenden Therapie spielen, wechseln viele Betroffene erst ihre DMT, wenn klinische Symptome vorhanden sind, und stützen sich nicht nur auf MRT-Bilder von neuen Läsionen (**Abschnitt 5**). MRT-Monitoring ist außerdem nicht überall Standard. Der ABN empfiehlt in den Richtlinien 2015, MRT-Untersuchungen als jährlichen Routineprozess auszuführen.<sup>112</sup> Eine 2014 in Großbritannien bei 108 Neurologen mit Spezialisierung auf MS durchgeführte Umfrage zeigt jedoch, dass zwar 59 % der Befragten MRT-Untersuchungen als Monitoring der Behandlungsansprache verwenden, jedoch nur 9 % diese als Routineuntersuchung verwendeten.<sup>282</sup>

#### Hirnatrophie als Indikator für die Krankheitsaktivität und das Fortschreiten der Behinderung

Das zentrale Anliegen des vorliegenden Berichts besteht darin, dass das Ziel der Behandlung von MS in der Erhaltung des Hirngewebes und somit der Gesunderhaltung des Gehirns (Brain Health) liegt. Der Verlust von Hirngewebe ist Folge der Schäden, die durch verschiedene Mechanismen entstehen. Es liegt nahe, dass daher neben der Anzahl der aktiven Läsionen und ihrer Gesamtzahl, die ja nur eine Art der Schäden darstellen, auch das Hirnvolumen überwacht werden sollte. Das Hirnvolumen ist zusätzlich ein messbarer Indikator für die Hirnreserve; eine höhere Hirnatrophie-Rate als die der Allgemeinbevölkerung impliziert eine Krankheitsaktivität bei MS. Studien zeigen, dass die Hirnatrophie sinnvollerweise in die Definition der Krankheitsaktivität mit aufgenommen werden sollte, da sie, wie unten zusam-

mengefasst, ein Indikator für klinische Symptome der MS ist. Weitere Informationen finden Sie in **Anhang 2b**.<sup>159–163</sup>

- In Metaanalysen der Daten aus klinischen Studien wurde eine Korrelation zwischen der Behandlungswirksamkeit hinsichtlich der Hirnatrophie und dem Fortschreiten der Behinderung nachgewiesen.<sup>159, 160</sup> Diese ist unabhängig von der Korrelation zwischen der Behandlungswirksamkeit hinsichtlich im MRT sichtbarer Läsionen und dem Fortschreiten der Behinderung,<sup>159</sup> da die Hirnatrophie aus unscharfen Schäden und schwer zu beobachtenden Läsionen sowie im MRT sichtbaren Läsionen resultiert.<sup>29</sup>
- Studien an Menschen mit CIS, die eine verlaufsmodifizierende Therapie verwenden, zeigen, dass höhere Hirnatrophie-Raten mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einer MS-Diagnose innerhalb von 2 Jahren führen<sup>163</sup> und eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen zweiten Schub innerhalb von 4 Jahren mit sich bringen,<sup>162</sup> verglichen mit CIS-Erkrankten mit niedrigeren Hirnatrophie-Raten.
- Das langfristige Fortschreiten der Behinderung (10 Jahre) lässt sich mittels der Hirnatrophie-Rate während der ersten 1–2 Jahre der Behandlungszeit vorhersagen.<sup>161</sup>

Die Wichtigkeit der Messung der Hirnatrophie ist hinreichend bekannt. In einer britischen Studie gaben über die Hälfte der 56 befragten Neurologen mit Spezialisierung auf MS an, dass sie die Messung der Hirnatrophie für wichtig hielten.<sup>282</sup> Die hierfür erforderliche MRT-Technologie ist in der Praxis jedoch noch nicht überall verfügbar.

#### Weitere Parameterkandidaten als Indikatoren für die Krankheitsaktivität noch nicht validiert

Die Evidenzbasis für weitere potenzielle Indikatoren für die Krankheitsaktivität, wie sie in **Abbildung 12** dargelegt wird (Läsionen in der grauen Substanz des Gehirns, Neurofilamentkonzentration in der Rückenmarksflüssigkeit und patientenbezogene Endpunkte), nimmt zu. Sie ist jedoch noch nicht stark genug, um in das routinemäßige klinische Monitoring der Krankheitsaktivität bei MS-Patienten aufgenommen zu werden. Allgemein empfehlen wir, die evidenzbasierten Behandlungsziele an die neuesten Forschungsergebnisse anzupassen.

Mit Hilfe der aktuell in der klinischen Praxis verwendeten MRT-Technik können zwar Läsionen in der weißen Substanz des Gehirns (bestehend hauptsächlich aus Nervenfasern, die Signale zwischen verschiedenen Teilen des Gehirns übertragen) entdeckt werden, MS betrifft jedoch auch die graue Substanz mit den Nervenzellkörpern (hauptsächlich verantwortlich für das Denken und die Verarbeitung von Informationen). Es wurden bereits neue MRT-Protokolle zur Entdeckung von Läsionen in der grauen Substanz entwickelt,<sup>283</sup> doch Technologie und Evidenzbasis reichen noch nicht aus, um Läsionen in der grauen Substanz zur aktuellen Definition der Krankheitsaktivität hinzuzufügen.

Neurofilamente sind wichtige Eiweißbausteine in den Nervenfasern und werden bei deren Schädigung freigesetzt. In einer kürzlich durchgeführten Studie erhielten Menschen mit RRMS ein Jahr lang eine der neueren verlaufsmodifizierenden Therapien. Hierbei konnte gezeigt werden, dass ein verringerter Gehalt an einem bestimmten Neurofilament im Liquor mit einer niedrigeren Zahl an Schüben sowie einer verringerten Anzahl an Läsionen im gleichen Zeitraum einherging.<sup>284</sup> Außerdem wurde in einer kürzlich erschienenen Studie zu CIS-Patienten gezeigt, dass der Gehalt an diesem Neurofilament im Blut im Vergleich zu gesunden Menschen erhöht ist und dass ein höherer Gehalt bei CIS-Erkrankten mit höheren Behinderungsgraden sowie einer höheren Zahl der Läsionen und aktiven Läsionen korrelierte.<sup>285</sup> Schließlich wurde gezeigt, dass bei Menschen mit MS ein höherer Gehalt eines anderen Neurofilaments im Blut gemeinsam mit einer höheren Anzahl an Läsionen und höheren Behinderungsgraden auftritt, als bei niedrigerem Gehalt.<sup>286</sup> Wenn es gelingt, diese Ergebnisse durch weitere Studien zu bestätigen, kann der Neurofilamentgehalt im Blut möglicherweise als weiterer Indikator für eine subklinische Krankheitsaktivität dienen, was besonders in Ländern hilfreich ist, in denen es nicht genügend MRT-Geräte gibt.

2015 schlug eine MS-Expertengruppe den Einschluss der Messung von Kognition, Fatigue und Depression in die Definition der Krankheitsaktivität vor, da diese patientenbezogenen Endpunkte einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen haben.<sup>267</sup>

## Regelmäßiges Monitoring als stabile Basis für Therapieentscheidungen

Ein vorausschauendes Monitoring mit einem eindeutigen Therapieziel sollte eines der Kernprinzipien der Dauerbehandlung der MS sein; Menschen mit MS sollten dazu ermutigt werden, dies von den betreuenden Ärzten einzufordern. Detaillierte klinische Richtlinien würden den Umfang des vorliegenden Berichts übersteigen. Wir empfehlen, die Behandlungsziele an der Evidenzbasis auszurichten und stets an die neuesten Forschungsergebnisse anzupassen.

Die in diesem Abschnitt präsentierte Evidenzbasis zeigt, dass MRT-Bilder der Krankheitsaktivität bzw. -inaktivität die klinischen Messgrößen der Krankheitsprogression ergänzen und so Therapieentscheidungen in kurzer Zeit ermöglichen. Aufgrund des engen Zusammenhangs zwischen entzündlichen Läsionen und darauffolgenden klinischen Schüben und Behinderungen sollte das Auftauchen neuer Läsionen präventiv und genauestens beobachtet werden, indem in festen Abständen MRT-Untersuchungen des Gehirns durchgeführt werden. So empfehlen auch kürzlich erschienene internationale<sup>57</sup> und kanadische<sup>287</sup> Konsenspapiere, dass die Krankheitsaktivität mindestens jährlich durch ein MRT beurteilt werden sollte.

Im Idealfall wird dabei auch das Hirnvolumen gemessen, da dies ein quantifizierbarer Indikator für die kompensatorische Gehirnreserve darstellt und hohe Hirnatrophie-Raten bei manchen Menschen mit MS zu schlechteren Behandlungsergebnissen führen. Uns ist bewusst, dass zur routinemäßigen Messung des Hirnvolumens geeignete Messtechniken in die radiologische Praxis mit aufgenommen werden müssen und dass die dafür benötigte Technologie noch nicht überall zur Verfügung steht. Jedoch ist es momentan bereits möglich, qualitativ hochwertige Messungen zur Entwicklung der Läsionen (Zahl neuer Läsionen) bei der MRT-Diagnostik des Gehirns vorzunehmen; diese sollten routinemäßig bei Menschen mit MS durchgeführt werden.

Die Aufnahme der Ergebnisse in Datenbanken oder klinische Register, auf die über die Klinikmanagementsoftware zugegriffen werden kann, ist bei Entscheidungen über die lebenslange Versorgung und Behandlung der einzelnen Patienten von Nutzen. So können die zuständi-

gen Gesundheitsfachkräfte die gesamte Krankengeschichte hinsichtlich Krankheitsaktivität und Behandlung auf einen Blick einsehen. Ein systematisches Monitoring der klinischen und subklinischen Indikatoren für die Krankheitsaktivität vereinfacht die Aufdeckung eines Therapieversagens (unzureichendes Ansprechen auf die aktuelle verlaufsmodifizierende Therapie). Somit kann schnell zu einer alternativen DMT gewechselt werden; die Evidenzbasis dafür, dass

die Behandlungsergebnisse durch einen solchen Wechsel verbessert werden können, wird in **Abschnitt 5** beschrieben. Die in den Registern gespeicherten Daten könnten auch zur Erstellung von Evidenzgrundlagen aus dem klinischen Alltag verwendet werden. Diese können wiederum zur Überarbeitung der Klinik- und Zulassungspraxis und zur Demonstration des Werts für die Kostenträger dienen;<sup>288, 289</sup> weitere Informationen hierzu in **Abschnitt 6**.

### Empfehlungen

Ein regelmäßiges klinisches und radiologisches Monitoring der Krankheitsaktivität und die formale Aufzeichnung der so gewonnenen Daten sind Eckpfeiler der im vorliegenden Bericht empfohlenen Behandlungsstrategie.

- **Regelmäßige klinische Auswertung der aus dem Monitoring gewonnenen Daten und regelmäßige/bedarfsgesteuerte MRT-Diagnostik des Gehirns zur Erkennung der Krankheitsaktivität und eines unzureichenden Ansprechens**, sodass ein Therapieversagen schnell erkannt und ein Therapiewechsel vorgenommen werden kann.
- Sicherstellung, dass MS-Fachkräfte genügend Zeit haben, um die Behandlung und den Umgang mit der Erkrankung mit den **MS-Patienten zu besprechen**.
- **Definition und Umsetzung eines standardisierten Umgangs mit klinischen Daten (Erhebung, Protokolle und Datensätze)** sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene, um klinische und subklinische Ereignisse routinemäßig aufzuzeichnen. **Implementierung in einem klinischen Managementsystem**, das sich je nach Bedarf individuell anpassen lässt.



## 5. Schnelle Reaktion auf eine nachgewiesene Krankheitsaktivität

### Kernpunkte

- Zeigt das Monitoring ein unzureichendes Behandlungsergebnis, muss schnell entschieden werden, ob ein Wechsel auf eine andere verlaufsmodifizierende Therapie sinnvoll ist.
- Der herkömmliche Ansatz bestand darin, bei einem unzureichenden Ergebnis die Dosis oder Injektionsfrequenz zu erhöhen oder zu einer anderen DMT mit dem gleichen Wirkmechanismus zu wechseln.
- Inzwischen sind verschiedene neuere DMT verfügbar, die unterschiedliche Wirkmechanismen nutzen; einige darunter weisen eine Evidenzbasis für eine höhere Wirksamkeit als die etablierter DMT auf.
- Viele Menschen mit MS würden laut einer wachsenden Evidenzbasis aus klinischen Studien und Belegen aus dem Klinikalltag von einem Wechsel zu einer der neueren DMT profitieren.

### Bedeutung der frühen Feststellung eines unzureichenden Therapieansprechens

MS ist eine Erkrankung mit tausend Gesichtern. Es gibt keine einzelne verlaufsmodifizierende Therapie, die bei allen Menschen mit MS wirkt. Genauso wenig lässt sich zur Zeit die Wahrscheinlichkeit bestimmen, mit der die Therapie bei einer bestimmten Person anschlagen wird oder nicht. Viele Patienten müssen daher verschiedene DMT ausprobieren, bis ein optimales Ergebnis erzielt werden kann. Studien zeigen, dass eine Krankheitsaktivität während der Behandlung mit einer DMT auf eine schlechte Prognose hinweist.<sup>290</sup> Aus diesem Grund ist es wichtig, eine erhöhte Krankheitsaktivität schnell zu erkennen, sodass ein Therapiewechsel in Betracht gezogen werden kann.

### Kein Konsens zur Definition eines „unzureichenden Ansprechens“

Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition zum unzureichenden Ansprechen auf eine verlaufsmodifizierende Therapie und auch keine einheitlich befolgte Richtlinie zur Behandlung von Menschen mit MS in einem solchen Fall. Es existieren zwar Richtlinien verschiedener Institutionen, doch es gibt keine komplette Übereinstimmung.<sup>210, 232, 267, 290–292</sup>

Bei anderen chronisch-progredienten Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis,<sup>265</sup> Spon-

dyloarthritis,<sup>293</sup> Lupus<sup>294</sup> und Krebs<sup>295, 296</sup> wird das Behandlungsziel als „keine feststellbare Erkrankungsaktivität“ (engl. no evidence of disease activity, NEDA) definiert. Von einer Expertengruppe wurde NEDA auch für MS als Therapieziel vorgeschlagen. Es ist definiert als Schubfreiheit, kein Fortschreiten der Behinderung und keine Aktivität im MRT (keine neuen oder neu vergrößerten Läsionen bzw. aktiven Läsionen).<sup>291, 297</sup> Die Experten raten, dann mit dem Patienten die Möglichkeit des Wechsels zu einer anderen DMT zu besprechen, wenn laut diesen Kriterien Krankheitsaktivität nachgewiesen wurde. Dass NEDA als Indikator geeignet ist, zeigt eine aktuelle Studie<sup>219</sup> an Menschen mit CIS bzw. RRMS. Hier wurde belegt, dass bei Erreichung von NEDA nach jahrelanger Behandlung mit einer DMT die Chance eines Nichtfortschreitens der Behinderung 7 Jahre später (um mehr als 0,5 EDSS-Punkte) bei knapp 80 % lag.<sup>298</sup>

NEDA kann jedoch nicht von allen Erkrankten erreicht und beibehalten werden. In derselben Studie wurde der NEDA-Status nach 2 Jahren bei 27,5 % der Teilnehmenden und nach 7 Jahren nur noch von 7,9 % der Teilnehmenden erreicht.<sup>298</sup> Die meisten Teilnehmer wandten jedoch etablierte DMT an, da die Einschreibung der Studie stattfand, bevor neuere DMT verfügbar waren. Darüber hinaus war die eingeschlossene Anzahl zu niedrig, um relative Vorteile eines Therapiewechsels zu beurteilen.



Ein ähnliches Problem wurde in einer Analyse zu vier klinischen Studien zu neueren DMT (mit einer Evidenzbasis für eine höhere Wirksamkeit als die etablierter DMT) gefunden. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass NEDA nach zwei Behandlungsjahren nur bei 32–39 % der Teilnehmer erreicht wurde.<sup>298</sup> Es gab keine Möglichkeit, weiter an den Studien teilzunehmen, wenn bei einem unzureichenden Ansprechen eine andere DMT gewählt wurde. Es gibt noch keine Evidenzbasis dafür, wie viele Menschen mit MS NEDA erreichen könnten, wenn ihnen alle DMT und der Einbezug routinemäßiger MRT-Indikatoren zur Messung der Krankheitsaktivität zur Verfügung stünden, sodass ein rechtzeitiger Therapiewechsel stattfinden könnte.

Vor kurzem kam der Vorschlag auf, die Hirnatrophie-Rate in die NEDA-Definition mit aufzunehmen;<sup>299</sup> dadurch läge der Fokus der MS-Behandlung auf der Prävention von Organschäden und der Gesunderhaltung des Gehirns (Brain Health). Zusätzlich schlug eine MS-Expertengruppe den Einschluss von Messgrößen für die kognitive Funktion vor, da das Denkvermögen, Fatigue und Depressionen einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Menschen mit MS haben.<sup>267</sup> Außerdem wurde belegt, dass eine Messgröße auf Grundlage der neuen MRT-Läsionen und Schübe im ersten Behandlungsjahr („modifizierter Rio-Wert“) als Indikator für ein schlechtes Ansprechen auf eine bestimmte Klasse etablierter DMT über 3<sup>300</sup> und 5 Jahre<sup>301</sup> verwendet werden kann.

### Einfluss messbarer Krankheitsaktivität auf die Behandlungsstrategie

Mit den aktuell verfügbaren verlaufsmodifizierenden Therapien lässt sich wahrscheinlich nicht für alle Menschen mit MS eine vollständige Freiheit von Krankheitsaktivität laut MRT erreichen; jedoch sollten Neurologen das Prinzip stets im Hinterkopf behalten und zumindest einen so niedrigen Level an subklinischer Krankheitsaktivität anstreben, dass keine weiteren unzureichenden Ergebnisse zu erwarten sind. Die kanadische MS-Arbeitsgruppe empfahl 2013 für die Dauertherapie von MS das Monitoring der drei Bereiche Schübe, Fortschreiten der Behinderung und MRT-Aktivität (neue Läsionen). Ein Wechsel der Therapie ist angebracht, wenn in einem, zwei oder drei Bereichen jeweils hohe, mittlere oder niedrige besorgniserregende Werte erreicht wer-

den.<sup>232</sup> Die Multiple-Sklerose-Koalition schlägt in einem 2014 erschienenen Konsenspapier vor, die DMT zu wechseln, wenn zusätzlich eine klinische oder im MRT sichtbare Krankheitsaktivität feststellbar ist; hiernach kann ein Therapiewechsel also rein aufgrund von MRT-Belegen entschieden werden. Im Konsenspapier wird außerdem geraten, ein unzureichendes Ansprechen „in gemeinsamer Absprache zwischen der betroffenen Person und der behandelnden Gesundheitsfachkraft zu beurteilen“.<sup>210</sup> Der ABN schreibt 2015 in seinen Richtlinien, neue MRT-Läsionen seien ein sensiblerer Index für die entzündliche Krankheitsaktivität als klinische Schübe.<sup>112</sup>

In der Praxis wird ein Therapiewechsel jedoch meist nur aufgrund von klinischen Parametern vorgenommen. Die Zulassungsbehörden legen die Umstände fest, unter denen die verlaufsmodifizierenden Therapien jeweils eingeleitet werden dürfen, doch sie definieren das unzureichende Ansprechen nicht und äußern sich auch nur selten konkret dazu, wann eine DMT durch eine andere ausgetauscht werden sollte. Aktuell sind manche Neurologen nicht bereit, den MS-Patienten auf eine andere DMT umzustellen, wenn keine klinischen Belege für die Krankheitsaktivität (Schübe oder Behinderungsprogression) vorliegen, selbst bei Vorhandensein eindeutiger MRT-Belege für die Krankheitsaktivität.<sup>244, 302</sup> In einer Umfrage unter MS-Pflegekräften in Großbritannien, die im Januar 2014 durchgeführt wurde, gaben 72 % der Befragten an, dass sie einen Wechsel der DMT erst in Betracht ziehen, wenn der Betroffene zwei oder mehr Schübe erlebt hat. Zusätzlich empfehlen die meisten Neurologen in den USA eine Mindestbehandlungsdauer von 6–12 Monaten vor einem Therapiewechsel wegen Nichtansprechens,<sup>244</sup> da die Behandlung bei manchen Patienten erst nach einiger Zeit anschlägt.

Die Entwicklung einer klinischen Leitlinie übersteigt den Umfang des vorliegenden Berichts. Wir empfehlen jedoch, die Behandlungsziele und Definitionen von Krankheitsaktivität und eines unzureichenden Ansprechens auf eine Evidenzbasis zu gründen, sie an die neuesten Forschungsergebnisse anzupassen und stets auf die lebenslange Gesunderhaltung des Gehirns auszurichten.

## Aktuelle klinische Praxis

### Häufige Wechsel zwischen etablierten verlaufsmodifizierenden Therapien

Die meisten Patienten mit schubförmiger MS werden zunächst mit einer etablierten DMT behandelt, die in den 1990ern zugelassen wurde (**Abschnitt 3**). Innerhalb der ersten zwei Therapiejahre fallen ein bis zwei Drittel der Menschen mit MS in die Definition der „Non-Responder“ ohne Ansprechen oder mit unzureichendem Ansprechen auf die Behandlung. Dies wird anhand verschiedener klinischer Messgrößen wie Schübe und Fortschreiten der Behinderung festgestellt.<sup>303, 304</sup> Nähme man noch MRT-Bilder zur Definition der Krankheitsaktivität hinzu, läge der Anteil wahrscheinlich noch höher.<sup>41</sup>

Die etablierten verlaufsmodifizierenden Therapien nutzen nur zwei Wirkmechanismen. Aufgrund der begrenzten zur Verfügung stehenden Möglichkeiten wurde die Behandlung üblicherweise dahingehend angepasst, dass die Dosis oder die Injektionshäufigkeit erhöht wurde. Alternativ kam eine andere DMT mit dem gleichen Wirkmechanismus zum Einsatz. Eine in den USA durchgeführte Studie schloss 6.181 Menschen mit MS ein, die 2007–2009 die Behandlung mit einer DMT begonnen hatten. Von denjenigen, welche die Behandlung wechselten, wählten 79 % eine andere etablierte DMT; die übrigen wählten eine neuere DMT. Diejenigen, die ein zweites Mal die Behandlung wechseln mussten, wählten zu zwei Dritteln wieder eine etablierte DMT.<sup>245</sup> Dieser Ansatz zeigt die Zurückhaltung beim Verschreiben erst kürzlich zugelassener DMT, die meist erst gewählt werden, wenn die etablierten DMT erschöpft sind. Da nun aber verschiedene neuere DMT mit einer Vielzahl an Wirkmechanismen verfügbar sind, empfiehlt ein Konsenspapier der Multiple-Sklerose-Koalition von 2014, bei Nichtansprechen ein anderes DMT-Behandlungsschema, beispielsweise einen anderen Wirkmechanismus, zu wählen.<sup>210</sup>

### Unterschiedliche Einstellungen zu neueren Therapien

Die Entscheidung zur Verschreibung einer neueren verlaufsmodifizierenden Therapie geschieht unter Berücksichtigung von örtlichen, regionalen oder nationalen Verschreibungsrichtlinien, Medikationserstattungsgrundsätzen und Regelungen der Versicherungen, der Einschätzung des Patienten und dessen Bedenken hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen (**Tabelle 4** in

**Abschnitt 3**). Manche Neurologen scheuen auch davor zurück, die klinische Routine zu ändern, um das für einige neuere DMT erforderliche Monitoring in die Praxis einführen zu können. Der Umgang mit den Nebenwirkungen der etablierten Therapien ist für Neurologen tägliche Praxis; die neueren DMT haben ein anderes Sicherheitsprofil und müssen teils aufwändiger überwacht werden.<sup>109, 305</sup> Menschen mit MS und die zuständigen Ärzte müssen daher ein gutes Maß zwischen der möglichen höheren Wirkung mancher neuerer DMT und den jeweiligen Risikoprofilen finden.<sup>109, 305</sup>

Die unterschiedlichen Einstellungen von Spezialisten gegenüber Innovationen sind nicht zu unterschätzen; sie sind häufig der Grund für regionale Unterschiede beim Umgang mit der Erkrankung oder der Begrüßung von bzw. Scheu vor neueren Behandlungsmöglichkeiten. Dieses soziologische Phänomen ist auch als Innovationsdiffusion<sup>306</sup> bekannt und sorgt neben Faktoren wie einem Mangel an aktuellen Daten für die Differenzen beim Verfahren in der allgemeinen Praxis.

Der Anteil der Menschen mit MS, die eine neuere verlaufsmodifizierende Therapie erhielten, schwankte 2013 stark zwischen den einzelnen Ländern (**Abbildung 13**)<sup>8, 231, 246, 307, 308</sup>, ja selbst innerhalb mancher Länder. Die australischen Daten zeigen beispielsweise, dass der Anteil neuerer DMT an allen verwendeten DMT von 8 % in 2011 auf 33 % in 2013 anstieg. Bricht man die Zahlen von 2013 auf die Staaten und Territorien herunter, erhält man eine Spanne von 17 % bis 40 %.<sup>246</sup>

Manche Krebsarten lassen sich erfolgreich durch eine so genannte Kombinationstherapie behandeln, d. h. durch den Einsatz von mehreren Medikamenten zur gleichen Zeit. Krebs<sup>309</sup> ist wie MS eine komplexe Erkrankung, bei der sich verschiedene Wirkmechanismen gegenseitig ergänzen können. Dieser Ansatz wird derzeit auch für MS untersucht, insbesondere für Patienten, deren Erkrankung nur unzureichend kontrolliert werden kann. Die klinische Erfahrung ist hier noch begrenzt.<sup>232</sup>

### Häufige Therapieabbrüche und -unterbrechungen

Therapieunterbrechungen gelten bei Menschen mit MS als gleichwertig oder schlimmer als Zeitspannen mit unregelmäßiger Einnahme, da sie sich negativ auf den Krankheitsverlauf aus-

wirken. Beim Wechsel zwischen Behandlungen unterbrechen 30 % der Erkrankten ihre Therapie um über 30 Tage; fast 20 % sogar um über 60 Tage.<sup>241</sup> Manche Zulassungsbehörden empfehlen eine Therapiepause, wenn zwischen bestimmten verlaufsmodifizierenden Therapien gewechselt wird, um unerwünschte Wirkungen auf das Immunsystem und somit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende Infektionen zu verhindern.<sup>122, 243</sup> Der klinische Alltag zeigt, dass solche Unterbrechungen das Risiko für einen Schub erhöhen. Diese Daten könnten als Grundlage für eine Überarbeitung der Empfehlungen dienen, die sich auf die Höchstdauer von Behandlungsunterbrechungen beziehen.<sup>310</sup>

**Die Wahl der Behandlung als evidenzbasierte Entscheidung**

Eine Verzögerung des Therapiewechsels oder das Ausklammern neuerer verlaufsmodifizie-

render Therapien kann eine verheerende Auswirkung auf die nötige rasche Eindämmung der Krankheitsaktivität haben, ohne die es zu weiteren Schüben oder einem Fortschreiten der Behinderung kommt. So empfiehlt eine Stellungnahme der AAN, dass Menschen mit MS sämtliche DMT zur Verfügung stehen sollten, wenn sie potenziell einen klinischen Nutzen mit sich bringen, und dass sich Behandlungsabfolgen, wie sie von Kostenträgern und Versicherungsunternehmen vorgeschrieben werden, auf die Evidenzbasis und nicht auf die Kosten für eine DMT stützen sollten.<sup>247</sup>

Es gibt immer mehr Belege dafür, dass Menschen mit MS, deren Erkrankung von einer etablierten verlaufsmodifizierenden Therapie nur unzureichend kontrolliert wird, von einem Wechsel auf eine passende neuere DMT profitieren können. Verschiedene Studien vergleichen MS-Patienten, die von einer etablierten auf eine neuere DMT

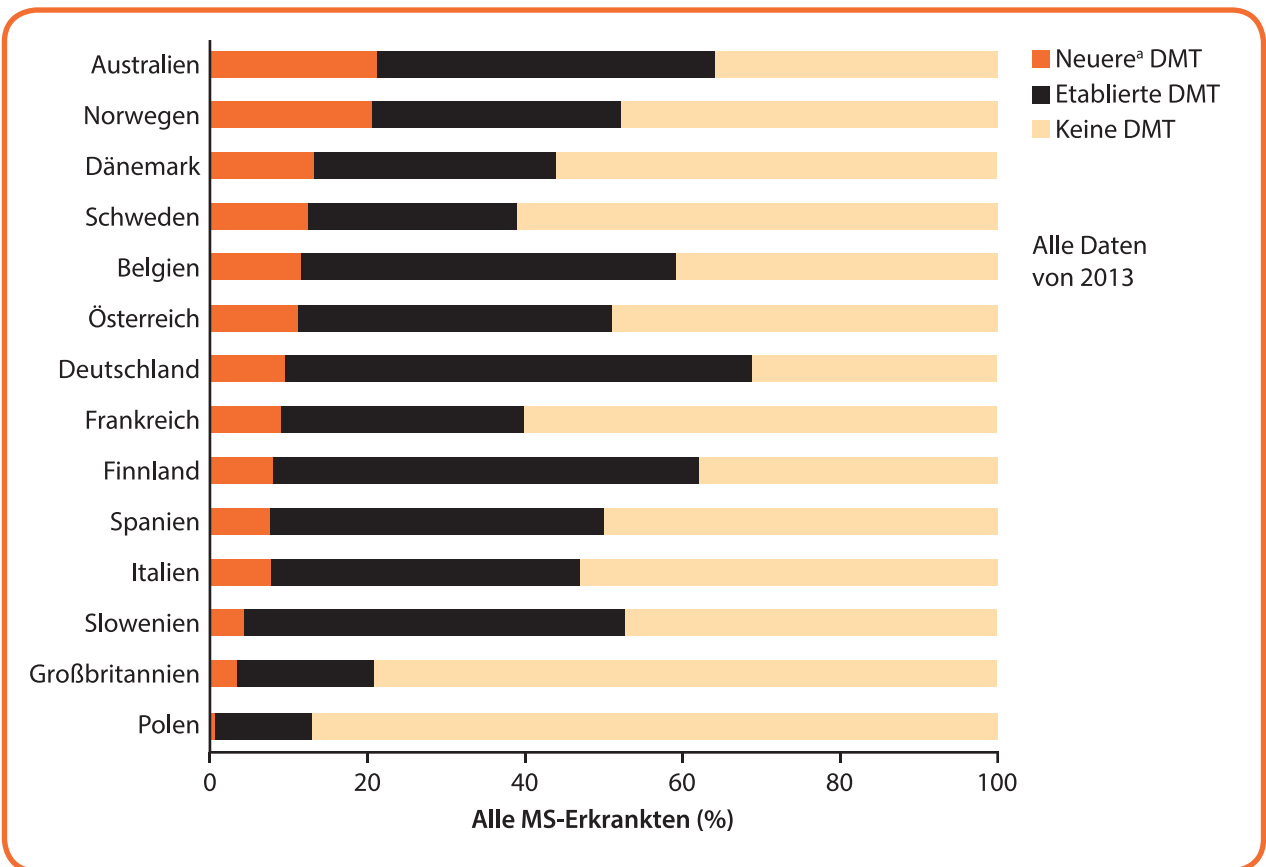


Abbildung 13. Der Anteil der Menschen mit MS aller Formen, die 2013 eine neuere verlaufsmodifizierende Therapie (DMT) anwendeten, schwankt beträchtlich im Vergleich der einzelnen Länder.

<sup>a</sup> Alle zum Durchführungszeitraum der Studien verfügbaren neueren DMT weisen eine Evidenzbasis für eine höhere Wirksamkeit als die etablierter DMT auf.

Die Daten wurden aus den Verkaufszahlen der DMT generiert, wie sie in den Originalquellen aufgeführt wurden,<sup>231, 246</sup> und schließen daher alle Formen der MS (schubförmig und progredient) sowie Erstbehandlungen ebenso wie Wechsel zur neuen Behandlung mit ein. Alle DMT für Australien: Berechnung auf Grundlage der Verkaufszahlen,<sup>246</sup> Population<sup>307</sup> und Anzahl der MS-Patienten<sup>308</sup>

(mit einer Evidenzbasis für eine höhere Wirksamkeit als die etablierter DMT) wechseln, mit Erkrankten, die nach dem Wechsel erneut eine etablierte DMT erhalten.

Die Studien belegen, dass Patienten, die eine neue DMT erhalten, mit größerer Wahrscheinlichkeit keine Schübe,<sup>311,314</sup> kein Fortschreiten der Behinderung<sup>311,313,314</sup> und keine neue Aktivität im MRT<sup>311</sup> mehr erleiden. Teilweise sind sogar Verbesserungen des Behinderungsgrads möglich.<sup>314</sup> Verschiedene Studien haben gezeigt, dass durch Anwendung einer neueren DMT (mit einer Evidenzbasis für eine höhere Wirksamkeit als die etablierter DMT; **Anhang 3**)<sup>311–322</sup> Verbesserungen des Behinderungsgrads,<sup>315–318</sup> der quantifizierbaren Lebensqualität,<sup>319</sup> der Fatigue<sup>316</sup> und Kognition<sup>316</sup> erreicht werden können.<sup>311–322</sup> Da

eine angemessene Kontrolle der Krankheitsaktivität nicht bei allen MS-Patienten durch eine bestimmte DMT erreicht werden kann, muss ein regelmäßiges Monitoring der Eckpfeiler jeder Therapiestrategie sein (**Abschnitt 4**).

Die positiven Ergebnisse, die beim Vergleich der Therapiewechsel erzielt wurden, deuten darauf hin, dass Neurologen bei der Verwendung neuerer verlaufsmodifizierender Therapien evidenzbasierte Ansätze zu Patienten mit schubförmiger MS und nicht ausreichend kontrollierter Krankheitsaktivität beachten sollten. Wie bei der Erstbehandlung (**Abschnitt 3**) sollte auch beim Wechsel das volle Angebot an DMT in Betracht gezogen werden, sodass die Erkrankten und die sie behandelnden Gesundheitsfachkräfte eine gut informierte gemeinsame Entscheidung treffen können.

## Empfehlungen

Ein schneller Wechsel auf eine andere verlaufsmodifizierende Therapie bei einem unzureichenden Ansprechen laut Monitoring erhöht die Chance, das bestmögliche Behandlungsergebnis für den MS-Patienten zu erreichen, da andernfalls das Risiko für eine entzündliche Krankheitsaktivität besteht.

- **Sicherstellung, dass MS-Fachkräfte genügend Zeit haben, um die Behandlung und den Umgang mit der Erkrankung mit den MS-Patienten zu besprechen.** Fokus auf der Bedeutung des Lebensstils für die Gesundheit des Gehirns, den Vorteilen eines frühen Behandlungsbeginns für den weiteren Verlauf der Erkrankung, die möglichen Folgen einer unpassenden oder unzureichenden Behandlung und dem Ziel der Minimierung der Krankheitsaktivität bei gleichzeitiger Maximierung der Sicherheit.
- **Anwendung eines gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozesses** durch einen Dialog zwischen dem Menschen mit MS und der Gesundheitsfachkraft. Eine gut informierte, zukunftsorientierte Zusammenarbeit zwischen Menschen mit MS und den behandelnden Gesundheitsfachkräften ist entscheidend für eine erfolgreiche Bewältigung der Erkrankung.
- **Bereitstellung des gesamten Spektrums an verlaufsmodifizierenden Therapien**, um Menschen mit aktiver schubförmiger MS unabhängig von früheren Therapien schneller zum Einsatz geeigneter Behandlungsstrategien zu verhelfen. Auf diese Weise können Wirksamkeit und Sicherheit für jeden Menschen mit MS optimiert werden.
- **Dauerbehandlung**, solange das Risiko einer entzündlichen Krankheitsaktivität besteht; im Falle von unzureichendem Ansprechen unverzügliche Entscheidung über einen möglichen Therapiewechsel.
- **Einholung der für die Umsetzung der Empfehlungen benötigten Genehmigungen bei den Aufsichtsbehörden und den Behörden zur Bewertung medizinischer Verfahren.**

## 6. Ein umfassender ökonomischer Ansatz zur Bewertung von der Effizienz der Behandlungskosten

### Kernpunkte

- Mit zunehmender Behinderung des Menschen mit MS steigen die nicht vom Gesundheitswesen getragenen Kosten deutlich an, bis sie zwei Drittel aller Kosten ausmachen.
- Mit Hilfe der im vorliegenden Bericht aufgezeigten Behandlungsstrategie, bestehend aus einer frühzeitigen Intervention, regelmäßigem Monitoring und einem rechtzeitigen Wechsel der Therapie zur möglichst langen Gesunderhaltung des Gehirns (Brain Health), kann das Fortschreiten der Behinderung eingedämmt und somit ein Teil der langfristigen Kosten vermieden werden.
- Die meisten Institutionen zur Bewertung medizinischer Verfahren (health technology assessment, HTA) und Erstattungsträger betrachten jedoch nur die vom Gesundheitswesen und den Sozialdiensten zu tragenden Kosten. Somit kommt es zu unzureichenden Entscheidungen, bei denen verlaufsmodifizierende Therapien, die der Gesellschaft als Ganzes einen ökonomischen Vorteil bringen könnten, aufgrund der direkt entstehenden Kosten nicht berücksichtigt werden.
- Die globalen Preise der DMT sind, wie bei anderen Arzneimitteln, meist an die vorherrschenden Bedingungen in Ländern mit hohem Einkommen geknüpft. Daher können Länder mit niedrigerem Einkommen Patienten nur schwer einen Zugang zu diesen Therapien gewähren.
- Die aktuell gültigen Finanzierungsmodelle legen den Schwerpunkt auf die Preise der einzelnen DMT; dies führt jedoch dazu, dass einzelne Medikamente rationiert werden, anstatt die optimale Therapie für den individuellen Betroffenen zu suchen. Wir raten daher dazu, alternative Finanzierungsmodelle ins Auge zu fassen.
- Ein besserer Zugang für Menschen mit MS in Ländern mit niedrigem Einkommen kann durch die Entwicklung finanzieller Subventionsprogramme und günstigerer DMT erzielt werden.
- Schließt man die durch das Monitoring gewonnenen Ergebnisse in Datenbanken oder klinische Register ein, lassen sich Belege aus dem klinischen Alltag für die Wirksamkeit und Sicherheit der einzelnen DMT und Therapiestrategien sammeln. Diese können dann die zukünftige klinische und zulassungstechnische Praxis leiten.

### Einschluss sämtlicher Kosten und Nutzen in die ökonomische Bewertung

#### Steigende Kosten außerhalb des Gesundheitssystems bei fortschreitender Behinderung

Bei zunehmender Behinderung des MS-Patienten steigen die nicht vom Gesundheitswesen getragenen Kosten, wie die Pflege durch Angehörige und Produktionsausfälle durch Arbeitsunfähigkeit, deutlich an, bis sie zwei Drittel aller Kosten ausmachen (**Abbildung 8 in Abschnitt 1**).<sup>71</sup> Die Diagnostik und Behandlung

der MS muss schon frühzeitig an eine Strategie gekoppelt werden, bei der das Monitoring im Vordergrund steht. Außerdem ist die Flexibilität der Kostenträger wichtig: Es muss möglich sein, bei den ersten Anzeichen von etwaiger Krankheitsaktivität aus sämtlichen verfügbaren verlaufsmodifizierenden Therapien wählen zu können. Nur so kann sichergestellt werden, dass Hirngewebe erhalten, die lebenslange Gesunderhaltung des Gehirns gefördert und die Wahrscheinlichkeit für Schübe und das Fortschreiten von Behinderung gesenkt wird (**Abschnitte 2–5**). Dadurch steigen zwar wahrscheinlich die



direkten Kosten für die DMT und die in Anspruch genommenen Ressourcen im Gesundheitswesen (wie MRTs),<sup>323</sup> jedoch können langfristig die in späteren Stadien der MS auftretenden hohen Kosten gesenkt werden, indem ein unnötiges Fortschreiten der Behinderung vermieden wird.

### Entscheidung über die aus dem öffentlichen Haushalt zu zahlenden Ausgaben durch die nationalen Behörden zur Bewertung medizinischer Verfahren

Wurde eine Behandlung durch die zuständige Zulassungsbehörde bewilligt, wird meist der Wert, also die gesundheitlichen Vorteile bezogen auf die Kosten, durch eine nationale Behörde zur Bewertung medizinischer Verfahren (BBMV) bestimmt, um über die Möglichkeit einer Finanzierung durch den Staatshaushalt zu entscheiden. In den meisten Ländern wird die Entscheidung anhand einer formellen **ökonomischen Bewertung des Behandlungsergebnisses** und der Kosten getroffen.<sup>324</sup>

Die Behandlungsergebnisse werden meist mittels der qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALYs) gemessen. Diese messen die Auswirkungen einer Behandlung auf die Länge und Qualität des Lebens, sodass Krankheiten miteinander verglichen werden können.<sup>325</sup> Eine Behandlung, die die Wahrscheinlichkeit für ein frühes Versterben senkt oder die Lebensqualität erhöht, beeinflusst die QALYs positiv. In manchen wirtschaftlichen Bewertungen wird auch berücksichtigt, wie sich die informelle Pflege, die durch Angehörige geleistet wird, auf deren Gesundheit auswirkt. Dies ist bestens auf MS übertragbar – so zeigt eine kürzlich erschienene Studie, dass die gesundheitliche Lebensqualität der Pflegenden bei zunehmender Behinderung des Erkrankten abnimmt.<sup>326</sup>

### Kosten für Pflege durch Angehörige und Arbeitsunfähigkeit nicht immer mit einbezogen

Dass bei der wirtschaftlichen Bewertung des gesundheitlichen Behandlungsergebnisses die potenziellen Vorteile für alle Beteiligten zu berücksichtigen sind, ist eine allgemein anerkannte Tatsache. Daher ist es nur logisch, dass bei der ökonomischen Bewertung auch sämtliche potenzielle Kosten aller Beteiligten mit einzuschließen sind;<sup>327</sup> mit anderen Worten, die **gesellschaftliche Perspektive**. Die meisten HTAs nehmen hier jedoch eine **Kostenträgerperspektive** ein und betrachten nur die durch

das Gesundheitswesen und die Sozialdienste zu tragenden Kosten. Die Kosten für die Gesamtgesellschaft, wie sie durch die Pflege durch Angehörige und Arbeitsunfähigkeit entstehen, werden häufig nur in einer sekundären Analyse oder gar nicht erörtert.

### Direkte Kosten und Vorteile meist in unterschiedlichen Teilen der Gesellschaft

Durch die Kostenträgerperspektive (eng gefasstes Kostenmodell) werden unzureichende Entscheidungen getroffen, sodass Behandlungen mit dem Potenzial wirtschaftlicher Vorteile für die Gesellschaft (nicht nur Einsparungen im Gesundheitswesen) nicht als kosteneffizient wahrgenommen werden.<sup>327</sup> Es ist nicht ungewöhnlich, dass die direkten Kosten und die Vorteile in unterschiedlichen Teilen der Gesellschaft entstehen. Da die gesundheitlichen Vorteile der Behandlung den Erkrankten und ihren Angehörigen zugutekommen, ist es nur gerecht, die Last der durch die Angehörigen erbrachten Pflegeleistungen und die indirekten Kosten, die größtenteils von den Betroffenen und ihren Familien getragen werden, mit einzubeziehen. Insbesondere bei MS, einer chronischen, fortschreitenden Erkrankung, die bereits im jungen Alter beginnt, ist es von größter Bedeutung, bei der Bewertung der langfristigen gesundheitlichen Vorteile einer frühen Behandlung mit einer DMT einen gesamtgesellschaftlichen Standpunkt einzunehmen, um die Kosten aufzuwiegen. Unsere Empfehlung ist, die wirtschaftlichen Bewertungen aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive der Gesamtkosten auszuführen; mit anderen Worten: Die gesundheitlichen Vorteile und Kosten aller Beteiligten sollen betrachtet werden.

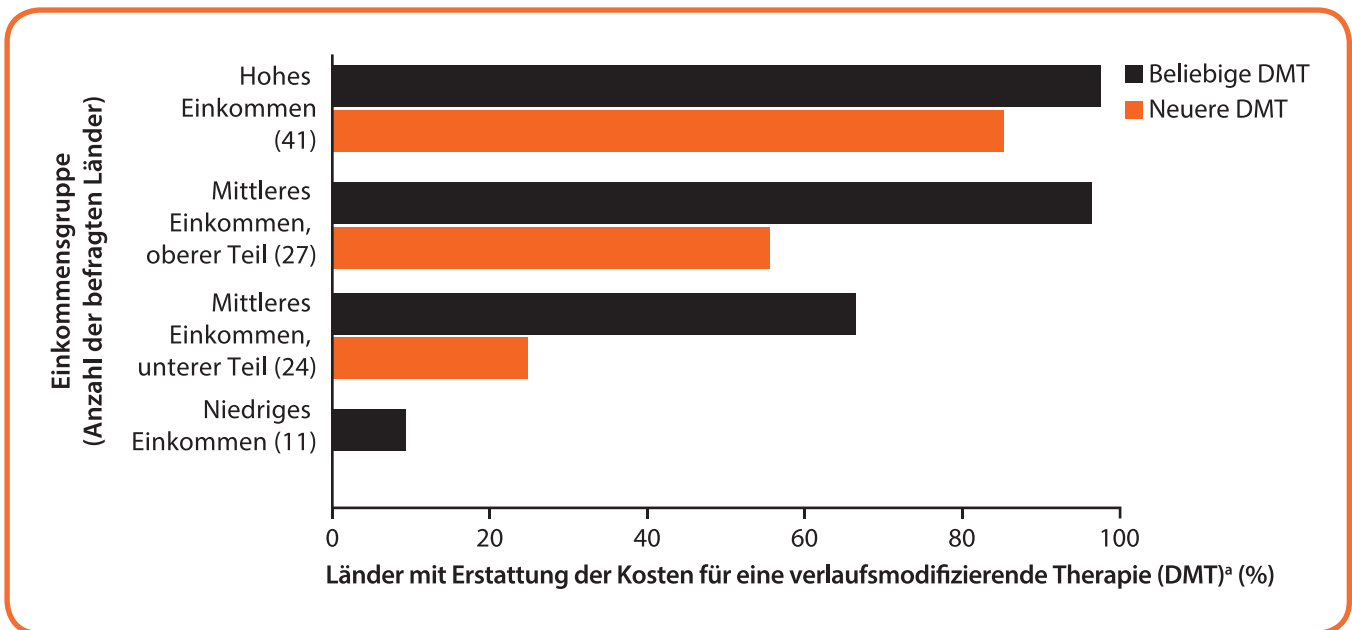
### Verbesserung des Zugangs zu verlaufsmodifizierenden Therapien

#### Große Unterschiede im Zugang zu DMT

Der Zugang zu verlaufsmodifizierenden Therapien hängt nicht nur von deren klinischer Wirksamkeit und der Zulassung durch die Behörden ab (**Abschnitt 3**), sondern auch von der Erschwinglichkeit. In den USA sind die Preise fünf bis sieben Mal schneller gestiegen als bei anderen rezeptpflichtigen Medikamenten. Momentan ist für Menschen mit MS keine DMT unter 50.000 US-Dollar (ca. 37.500 Euro<sup>a</sup>) jährlich auf dem Markt. Damit liegen die Kosten in den USA zwei bis drei Mal höher als in Australien, Kanada

<sup>a</sup> Zum Wechselkurs vom 16.05.2017 entsprechen 50.000 US-Dollar ca. 45.490 Euro.





**Abbildung 14.** Die Kosten für verlaufsmodifizierende Therapien (DMT), insbesondere neuere DMT, werden in Ländern mit hohem Einkommen häufiger erstattet als in Ländern mit niedrigerem Einkommen.<sup>235–238,329</sup>  
 a Durch die Regierung bzw. Krankenversicherung. Die Einkommensgruppen sind im Glossar definiert.  
 DMT: verlaufsmodifizierende Therapie.

oder Großbritannien.<sup>328</sup> Da die globalen Preise für verlaufsmodifizierende Therapien meist an die Situation in Ländern mit hohem Einkommen angepasst sind, bedeutet das für das Gesundheitswesen in anderen Ländern große Schwierigkeiten bei der Bereitstellung. Im Vergleich zu reicheren Ländern liegen die Ausgaben für das Gesundheitswesen in Ländern mit niedrigem Einkommen nicht nur absolut, sondern auch proportional zu den Gesamtausgaben niedriger, da das Gesundheitswesen mit anderen Grundbedürfnissen konkurrieren muss. Als Folge werden die Kosten für DMT in manchen Ländern gar nicht erstattet, insbesondere bei neueren DMT, während in anderen Ländern eine vollständige Erstattung erfolgt (**Abbildung 14**).<sup>235–238, 329</sup>

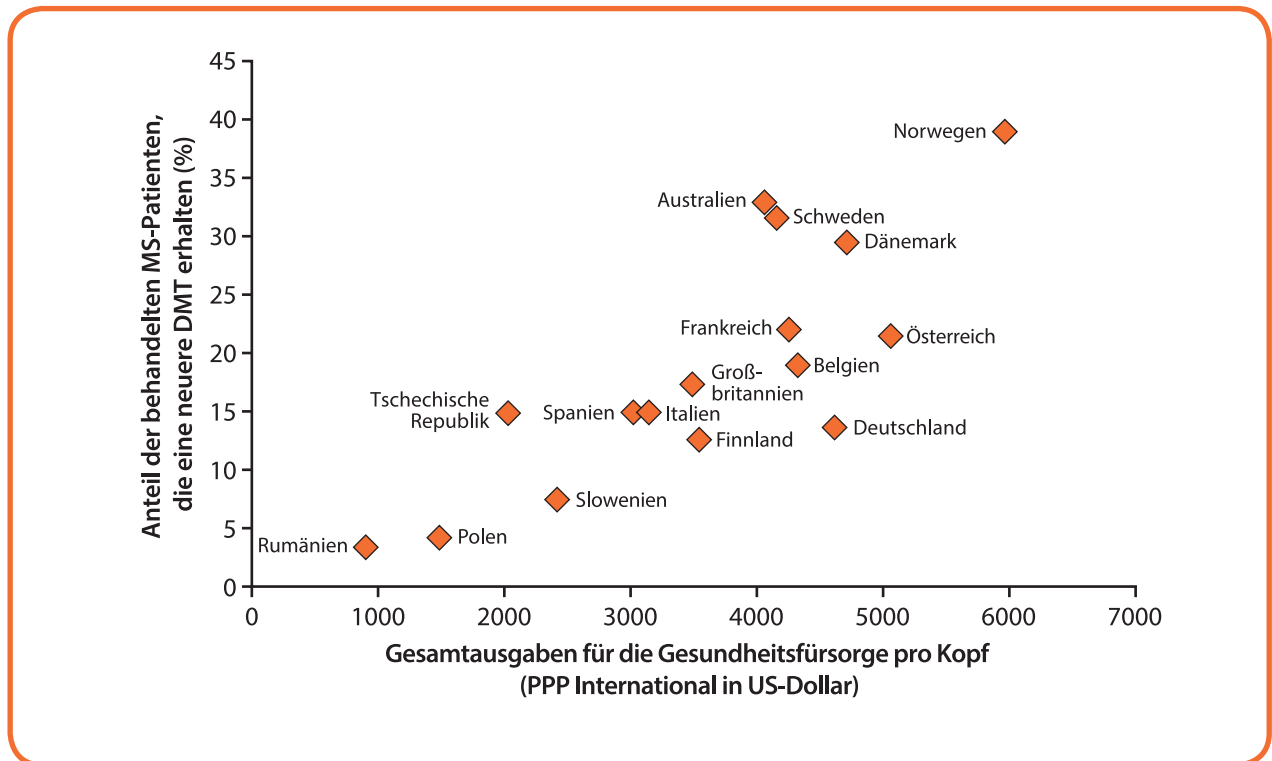
Die Entscheidungsträger sollten die Arzneimittelindustrie darin bestärken, den Umfang der bestehenden finanziellen Unterstützungsprogramme auszuweiten, sodass der Zugang auch in bisher schwierigen Bereichen verbessert werden kann. Durch Rabatte könnte es jedoch zu Problemen wie einem Parallelhandel kommen (Import von DMT, die in einem anderen Land kostengünstiger erworben wurden), die dann ihrerseits gelöst werden müssen. Dieses Thema übersteigt jedoch den Umfang dieses Berichts. Die Entwicklung und Verwendung günstigerer DMT (beispielsweise Generika) könnte in Ländern mit niedrigem Einkommen ebenfalls zu einem besseren Zugang zu diesen Therapien beitragen.

### Große Unterschiede im Zugang zu neueren verlaufsmodifizierenden Therapien

Selbst in Ländern mit hohem und mittlerem Einkommen (oberer Teil), in denen die Kosten für neuere DMT vollständig erstattet werden, gibt es große Unterschiede im Zugang zu diesen Therapien. Da die neueren DMT meist teurer sind als die etablierten,<sup>328</sup> scheint der Unterschied an die Erschwinglichkeit geknüpft zu sein. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Anteil der Menschen mit MS, die behandelt werden und eine neuere DMT erhalten, und den Pro-Kopf-Ausgaben für das Gesundheitswesen (**Abbildung 15**).<sup>231, 246, 329</sup>

In manchen Fällen wird die Anzahl der Menschen mit MS, die eine Therapie erhalten können, durch zusätzliche administrative Bestimmungen eingeschränkt, um das finanzielle Budget nicht zu sehr zu strapazieren. Manche osteuropäischen Länder haben aufgrund der Preise vor längerer Zeit Wartelisten eingeführt oder die Zeitspanne, in der Menschen mit MS eine verlaufsmodifizierende Therapie anwenden dürfen, beschränkt.<sup>231</sup>

Die HTAs mancher Länder mit hohem Einkommen haben für die Erstattung engere Grenzen zu den in Frage kommenden MS-Patienten als die EMA festgelegt. Beispielsweise legte die EMA fest, dass eine bestimmte neuere DMT in den folgenden Fällen zur Anwendung kommen kann:



**Abbildung 15.** Die Verschreibung neuerer verlaufsmodifizierender Therapien (als Anteil an allen verschriebenen DMT)<sup>231, 246</sup> ist in Ländern mit einer hohen Pro-Kopf-Ausgabe für Gesundheitsfürsorge am höchsten.<sup>329</sup> In allen dargestellten Ländern werden die Kosten für etablierte DMT und für mindestens eine neuere DMT gänzlich oder teilweise von der Regierung erstattet. PPP: Kaufkraftparität. DMT: verlaufsmodifizierende Therapie.

(a) bei RRMS-Erkrankten, deren Erkrankung durch eine mindestens einjährige Behandlung mit einer etablierten DMT nicht kontrolliert werden konnte, oder (b) RRMS-Erkrankte, bei denen die Erkrankung sehr rasch und schwer verläuft.<sup>243</sup> In den Niederlanden ist die Erstattung jedoch nur für Menschen der Gruppe (a) möglich; in England werden nur Fälle der Gruppe (b) erstattet. In Italien sind die Einschränkungen für Gruppe (a) hinsichtlich vor kurzem stattgefundenen Schübe enger gefasst als die Indikation der EMA, während in Belgien die Kosten für die DMT nur bei Erkrankten unter einem bestimmten EDSS-Behinderungsgrad übernommen werden.<sup>231</sup>

### Weitere Prüfung alternativer Finanzierungsmodelle

Wir empfehlen, Patienten mit aktiv schubförmiger MS das gesamte Spektrum an verlaufsmodifizierenden Therapien zur Verfügung zu stellen, ohne dass dabei Einschränkungen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs gemacht werden. So können die Erkrankten gemeinsam mit der für sie

zuständigen Gesundheitsfachkraft eine Entscheidung fällen, die auf umfassenden Informationen basiert. Etablierte DMT machen bereits einen großen Teil des Budgets für Spezialmedikamente aller Krankheitsbereiche aus.<sup>330</sup> Alternative Finanzierungsmodelle müssen weiter erforscht werden, um einen besseren Zugang zu neueren DMT gewährleisten zu können.

Aktuell liegt der Fokus bei den Zahlungssystemen meist auf den Kosten pro Packung/Flasche, was in den 1990ern durchaus berechtigt war, da es noch nicht so viele verlaufsmodifizierende Therapien gab. In diesem Kontext ist es wahrscheinlich, dass Biosimilar-Medikamente (Nachahmerpräparate biologischer Medikamente, die auf den Markt gebracht werden dürfen, sobald das ursprüngliche Patent abgelaufen ist) und die Zulassung weiterer neuerer DMT diesen Fokus noch weiter bestärken werden. Jedoch führt die Behandlung mit nur einer DMT nur selten zu einem verbesserten Behandlungsergebnis für Menschen mit MS. Ein gutes Therapieergebnis erfordert eine Behandlungsstrategie, bei der die am besten passende DMT für den Betroffenen durch Therapiewechsel bei nachgewiesener

Krankheitsaktivität ermittelt wird. Aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive ist es daher fatal, wenn der Fokus der Erstattung auf die Kosten der einzelnen DMT statt auf die optimale Behandlung des individuellen MS-Patienten gelegt wird.

Eine mögliche Lösung besteht in einem „Pro-Kopf-Schema“, also einer Zahlung pro Patient pro Monat, bei der ein fester Betrag für einen ausgehandelten Dienstleistungsumfang zur Verfügung steht.<sup>331</sup> Weitere Summen könnten freigegeben werden, wenn ausgewählte Standards in Bezug auf Qualitäts- oder Behandlungsergebnis erfüllt sind. So würde ein Anreiz geschaffen, dafür zu sorgen, dass die Menschen mit MS die individuell bestmögliche Behandlung erhalten und ein ganzheitlicher Versorgungsansatz gewählt wird, bei dem die Verfahren für Diagnosestellung, Monitoring und etwaige Therapiewechsel optimiert sind.

### Belege aus dem klinischen Alltag als Grundlage für Zulassungs- und Finanzierungsentscheidungen

Durch Anwendung der Behandlungsstrategie „frühzeitige Behandlung, Monitoring und Therapiewechsel unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden DMT“ können das wirtschaftliche Bild der MS verändert und die Langzeitkosten der Erkrankung deutlich gesenkt werden. Die Zulassungsbehörden und Kostenträger treffen die Entscheidungen über die DMT jedoch zunächst auf Grundlage der Wirksamkeit und Sicherheit in kurz angelegten klinischen Studien, in denen es nicht möglich ist, die DMT zu wechseln, wenn eine unzureichend kontrollierte Krankheitsaktivität festgestellt wird. Eine Betrachtung der Belege aus dem Klinikalltag, gewonnen aus Registern und klinischen Datenbanken, die die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der DMT und Behandlungsstrategien aufzeigen, könnte sicherstellen, dass die Zulassungsbehörden, BBMV und Kostenträger die Entscheidungen nicht zu strikt und nicht auf Basis veralteter Daten treffen und dass Menschen mit MS von der neuesten Forschung profitieren können.

Die momentan verfügbaren Register wurden jedoch ohne wechselseitige Absprache zur Erfüllung verschiedener Zwecke und unter Einschluss unterschiedlicher Patientengruppen geschaffen.

Dadurch mangelt es an einer Standardisierung der erhobenen Parameter, Datenerhebungstechniken und befolgten Protokolle.<sup>332</sup> In diesem Kontext sind zwei internationale Dateien als gute Beispiele hervorzuheben:

- MSBase, ein Online-Register, in das sich MS-Kliniken eintragen lassen können.<sup>288</sup> Im Juli 2015 enthielt es über 35.000 Einträge zu Patienten aus 199 Kliniken in 69 Ländern.<sup>333</sup> Es diente als Grundlage für zahlreiche Publikationen, darunter mehrere zu Belegen aus dem klinischen Alltag zur Wirksamkeit von verlaufsmodifizierenden Therapien (**Abschnitt 5**).<sup>310, 313, 314, 318, 334–336</sup>
- Das Europäische Register für Multiple Sklerose (EUREMS) hat sich zum Ziel gesetzt, die bestehenden MS-Register der einzelnen Länder mittels eines Kerndatensatzes zu vereinen.<sup>337</sup> Aktuell fließen darin Daten aus 13 Registern ein, jedoch enthalten nur drei der teilnehmenden nationalen Register die notwendigen Parameter für einen Einschluss in eine Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Zugänglichkeit von verlaufsmodifizierenden Therapien.<sup>338</sup>

Das routinemäßige Monitoring von Menschen mit MS mit einem vereinbarten Mindestdatensatz ist noch nicht weit verbreitet. Dies ist eine Tatsache, obwohl wir bereits eine Empfehlung zur Standardisierung und Aufzeichnung der Behandlungsergebnisse ausgesprochen haben. Genauso haben wir das routinemäßige Monitoring im Kontext eines klinischen Managementsystems befürwortet, um eine auf den Patienten abgestimmte Praxis zu vereinfachen (**Abschnitt 4**). Zusätzlich empfehlen wir den Einschluss der Ergebnisse in nationale und internationale MS-Register und Datenbanken, um Belege aus dem Klinikalltag für die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der einzelnen DMT zu generieren.

Damit wäre eine Bewertung der übergreifenden Behandlungsstrategien möglich, beispielsweise die Voraussagekraft von NEDA (in jedem Fall gestützt durch den Datenbestand) für das klinische Behandlungsergebnis oder die Auswirkungen von Praxismustern auf die Krankheitsaktivität und Prognose von Menschen mit MS. Zu diesem Zweck empfehlen wir außerdem den Verwalten von Datenbanken und Registern, die Daten den HTAs und wirtschaftlichen Bewertern zugänglich zu machen.

## Empfehlungen

Durch Anwendung der Behandlungsstrategie „frühzeitige Behandlung, Monitoring und Therapiewechsel unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden DMT“ kann das wirtschaftliche Bild der MS verändert und Langzeitkosten der Erkrankung können deutlich gesenkt werden.

- **Ökonomische Bewertung der Therapien und anderer medizinischer Interventionen aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive** unter Einbeziehung der Gesundheitsvorteile und Kosten aller Parteien, sodass die Kosteneffizienz möglichst genau berechnet werden kann.
- **Stetige Förderung der Erforschung, Entwicklung und Anwendung kosteneffizienter Behandlungsstrategien** sowie kostensenkender Ansätze zum Management der MS und alternativer Finanzierungsmodelle, um einen besseren Zugang zur Behandlung zu schaffen.
- **Definition und Umsetzung eines standardisierten Umgangs mit klinischen Daten (Erhebung, Protokolle und Datensätze)** sowohl auf nationaler als auch internationaler Ebene, um klinische und subklinische Ereignisse routinemäßig aufzuzeichnen.
- **Implementierung in den nationalen und internationalen MS-Registern und -Datenbanken**, um Praxisbelege für die Langzeitwirkung und Sicherheit der Behandlungsstrategien zu sammeln. Diese können dann durch Aufsichtsbehörden und Kostenträger verwendet werden und erlauben, Unterschiede in Behandlungsmustern zu beurteilen und gegebenenfalls zu beseitigen.
- **Sicherstellung**, dass Institutionen zur Bewertung medizinischer Verfahren und Stellen zur ökonomischen Berechnung **Zugang zu Multiple-Sklerose-Registern und -Datenbanken** haben.

# Anhang 1. Belege für den Nutzen einer frühzeitigen Behandlung

**Ergebnisse aus klinischen Studien und dem klinischen Alltag sprechen für eine frühe Intervention durch verlaufsmodifizierende Therapien bei CIS und RRMS.**

- a. Laut randomisierten kontrollierten Studien an Patienten mit der Diagnose CIS verlängert die Behandlung mit einer DMT die Zeitspanne bis zum zweiten Schub und verbessert die MRT-Ergebnisse.

Behandlungsdauer mit DMT oder Placebo <sup>a</sup>	Ergebnisse
3 Jahre	DMT vs. Placebo <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Verringeres Risiko für einen zweiten Schub<sup>b 187, 188</sup></li> <li>■ Weniger neue Läsionen<sup>187</sup></li> <li>■ Weniger aktive Läsionen nach 18 Monaten<sup>187</sup></li> <li>■ Niedrigeres Gesamtvolumen an Läsionen<sup>187</sup></li> </ul>
2 Jahre	DMT vs. Placebo <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Niedrigeres Risiko für einen zweiten Schub<sup>189</sup></li> <li>■ Längere Zeitspanne bis zum zweiten Schub<sup>189</sup></li> <li>■ Niedrigere Schubrate<sup>189</sup></li> <li>■ Weniger neue Läsionen<sup>189</sup></li> <li>■ Niedrigeres Gesamtvolumen an MRT-Läsionen<sup>189</sup></li> <li>■ Reduzierte Hirnatrophie-Rate<sup>190</sup></li> </ul>
2 Jahre	DMT vs. Placebo <sup>191</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Längere Zeitspanne bis zum zweiten Schub</li> </ul>
3 Jahre	DMT vs. Placebo <sup>192</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Verringeres Risiko für einen zweiten Schub</li> <li>■ Längere Zeitspanne bis zum zweiten Schub</li> </ul>
2 Jahre	DMT vs. Placebo <sup>191</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Verringeres Risiko für einen zweiten Schub</li> </ul>
2 Jahre	DMT vs. Placebo <sup>192</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Verringeres Risiko für einen zweiten Schub</li> <li>■ Verringeres Risiko für neue Läsionen</li> </ul>

Die Teilnehmer aller Studien hatten die Diagnose CIS und klinisch stumme MRT-Läsionen. Alle dargestellten positiven Behandlungsergebnisse waren statistisch signifikant.

<sup>a</sup> Oder bis zum zweiten Schub.

<sup>b</sup> Sowohl in der Hauptstudie als auch in einer Post-hoc-Analyse einer Untergruppe mit mindestens einer aktiven Läsion. CIS: klinisch isoliertes Syndrom; DMT: verlaufsmodifizierende Therapie; MRT: Magnetresonanztomographie.

**b.** In randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit anschließender Verlängerungsphase korreliert bei CIS-Diagnostizierten eine frühe Behandlung im Vergleich zu einer verzögerten Behandlung mit einer besseren Langzeitprognose.

Behandlungsdauer mit DMT oder Placebo <sup>a</sup>	Anschließende Dauer der DMT	Ergebnisse
3 Jahre	2 Jahre	Frühe DMT vs. späte DMT <sup>195</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Verringertes Risiko für einen zweiten Schub</li> <li>■ Längere Zeitspanne bis zum zweiten Schub</li> <li>■ Weniger Hirnatrophie</li> <li>■ Weniger neue MRT-Läsionen pro Jahr</li> <li>■ Niedrigeres Gesamtvolumen an Läsionen</li> </ul>
3 Jahre	10 Jahre	Frühe DMT vs. späte DMT <sup>196</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Verringertes Risiko für einen zweiten Schub</li> <li>■ Niedrigere Schubrate zwischen 5 und 10 Jahren in der Verlängerung</li> <li>■ Keine Auswirkungen auf den Fortschritt der Behinderung, neue MRT-Läsionen oder den Anteil der Personen, die eine progrediente MS entwickelte</li> </ul>
2 Jahre	11 Jahre	Frühe DMT vs. späte DMT <sup>195</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Längere Zeitspanne bis zum zweiten Schub</li> <li>■ Niedrigere Schubrate</li> <li>■ Keine Auswirkungen auf den Fortschritt der Behinderung</li> </ul>

Die Teilnehmer aller Studien hatten die Diagnose CIS und klinisch stumme MRT-Läsionen. Alle dargestellten positiven Behandlungsergebnisse waren statistisch signifikant.

<sup>a</sup>Oder bis zum zweiten Schub.

CIS: klinisch isoliertes Syndrom; DMT: verlaufsmoifizierende Therapie.



- c. Bei RRMS-Diagnostizierten korreliert eine frühe Behandlung im Vergleich zu einer verzögerten Behandlung mit einer besseren Langzeitprognose.

Studienart	Behandlungsdauer mit DMT oder Placebo	Anschlusszeit der Studie: Dauer und Therapie	Ergebnisse
RCT, anschließend Verlängerung als offene Studie	2 Jahre	2 Jahre, DMT	Frühe DMT vs. späte DMT <sup>198</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kürzere Zeitspanne bis zu einer nachhaltigen Behinderungsprogression</li> <li>■ Weniger neue MRT-Läsionen</li> <li>■ Niedrigeres Gesamtvolumen an Hirnläsionen</li> </ul>
RCT, anschließend Verlängerung als offene Studie	2 Jahre	4 Jahre, DMT	Frühe DMT vs. späte DMT <sup>199</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Niedrigere Behinderungsprogression</li> <li>■ Niedrigere Schubrate</li> <li>■ Weniger Hirnatrophie</li> </ul>
RCT, anschließend Verlängerung als offene Studie	2 Jahre	5–6 Jahre, DMT	Frühe DMT vs. späte DMT <sup>201</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Niedrigeres Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung</li> <li>■ Niedrigere Schubrate</li> <li>■ Niedrigeres Gesamtvolumen an MRT-Läsionen</li> <li>■ Keine Auswirkungen auf die Hirnatrophie</li> </ul>
RCT, anschließend Verlängerung als offene Studie	9 Monate	6–7 Jahre, DMT	Frühe DMT vs. späte DMT <sup>200</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Niedrigerer Anteil der Menschen, die auf Gehhilfe angewiesen sind</li> <li>■ Keine Auswirkungen auf das Gesamtläsionsvolumen im MRT, normalisiertes Gehirnvolumen oder Hirnatrophie-Rate</li> </ul>
RCT, anschließend Verlängerung als offene Studie	2,5 Jahre	8 Jahre, DMT	Frühe DMT vs. späte DMT <sup>202</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Höherer Anteil Patienten mit stabilen oder verbesserten EDSS-Werten (also einem niedrigeren Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung)</li> </ul>
RCT, anschließend Behandlung im Ermessen des Arztes	2,5 Jahre	15 Jahre, Behandlung im Ermessen des Arztes	Frühe DMT vs. späte DMT <sup>203</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf das Fortschreiten der Behinderung</li> </ul>

Studienart	Behandlungsdauer mit DMT oder Placebo	Anschlusszeit der Studie: Dauer und Therapie	Ergebnisse
RCT, anschließend Behandlung im Ermessen des Arztes	5 Jahre	16 Jahre, Behandlung im Ermessen des Arztes	<p>Frühe DMT vs. späte DMT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bessere Überlebensraten: Todesfallrisiko 47 % niedriger;<sup>204</sup> 78 % MS-bezogene Todesfälle in der Gruppe mit verzögerter DMT<sup>205</sup></li> <li>■ Keine Auswirkungen auf das Fortschreiten der Behinderung, die Schubrate oder MRT-Parameter<sup>206</sup></li> </ul>
Post-hoc-Analyse zweier RCT	1 Jahr/2 Jahre (je nach Studie)	–	<p>Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Behandlung: &lt; 3 Jahre vs. ≥ 3 Jahre<sup>207</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Stärkere Senkung der Schubrate vs. Placebo und vs. etablierte DMT</li> <li>■ Weniger neue/neu vergrößerte MRT-Läsionen/Jahr vs. Placebo und vs. etablierte DMT</li> <li>■ Weniger aktive MRT-Läsionen vs. Placebo</li> </ul>
Belege aus dem klinischen Alltag aus Register	Behandlungsbeginn innerhalb von 1–5 Jahren nach Beginn der MS	–	<p>Frühe Behandlung (innerhalb des ersten Jahres ab Symptombeginn) vs. späte Behandlung<sup>208</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Verringertes Risiko für ein Fortschreiten der Behinderung (Erhöhung des EDSS-Werts um 1 Punkt)</li> <li>■ Verringertes Risiko für einen EDSS-Wert ≥ 4,0</li> </ul>
Belege aus dem klinischen Alltag aus Register	7 Jahre (DMT bzw. keine DMT)	–	<p>DMT vs. keine DMT<sup>209</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Verringertes Risiko für SPMS</li> <li>■ Verringertes Risiko für einen EDSS-Wert ≥ 4,0</li> <li>■ Verlängerte Zeitspanne bis EDSS-Wert ≥ 4,0</li> <li>■ Verringertes Risiko für einen EDSS-Wert ≥ 6,0</li> <li>■ Verlängerte Zeitspanne bis EDSS-Wert ≥ 6,0</li> </ul>

Die Teilnehmer aller Studien hatten die Diagnose RRMS. Alle dargestellten positiven Behandlungsergebnisse waren statistisch signifikant.

DMT: verlaufsmodifizierende Therapie; EDSS: Expanded Disability Status Scale von John F. Kurtzke; MRT: Magnetresonanztomographie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose.

## Anhang 2. Schübe, Läsionen und Hirn- atrophie als Hinweis auf Krankheitsaktivität

- a. Schübe sind Indikatoren für ein Fortschreiten der Behinderung; Läsionen im MRT sind Indikatoren für Schübe und ein Fortschreiten der Behinderung.

Studienbeschreibung	Behandlungsergebnisse	Resultate
Systematischer Review und Analyse aller zu CIS, RRMS und SPMS erschienenen klinischen Studien mit Publikationsdatum zwischen 01. Januar 1993 und 03. Juni 2013 (18.809 Personen) <sup>273</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ Schubrate</li> <li>■ Neue MRT-Läsionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Korrelation zwischen den Auswirkungen der Behandlung auf Schübe und das Fortschreiten der Behinderung (<math>R^2 = 0,75</math>)</li> <li>■ Korrelation zwischen den Auswirkungen der Behandlung auf neue MRT-Läsionen und das Fortschreiten der Behinderung (<math>R^2 = 0,64</math>)</li> </ul>
Metaanalyse aller klinischen Studien zu RRMS mit Publikationsdatum vor 1. September 2008 (23 Studien, 6.591 Personen) <sup>274</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Schubrate</li> <li>■ Aktive MRT-Läsionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Korrelation zwischen den Auswirkungen der Behandlung auf aktive MRT-Läsionen und Schübe (<math>R^2 = 0,81</math>)</li> </ul>
Metaanalyse aller klinischen Studien zu RRMS mit Publikationsdatum zwischen 1. September 2008 und 31. Oktober 2012 (31 Studien, 18.901 Personen) <sup>275</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Schubrate</li> <li>■ Neue oder aktive Läsionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Der Behandlungseffekt auf MRT-Läsionen (6–9 Monate später) ist ein Indikator für den Behandlungseffekt auf Schübe (12–24 Monate später)</li> <li>■ Korrelation zwischen den Auswirkungen der gleichzeitigen Behandlung auf aktive MRT-Läsionen und Schübe (<math>R^2 = 0,71</math>)</li> </ul>
Metaanalyse aller publizierten klinischen Studien zu RRMS (19 Studien, 10.009 Personen) <sup>276</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ Schubrate</li> <li>■ MRT-Läsionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Korrelation zwischen den Auswirkungen der Behandlung auf Schübe und das Fortschreiten der Behinderung (<math>R^2 = 0,71</math>)</li> <li>■ Korrelation zwischen den Auswirkungen der Behandlung auf MRT-Läsionen und das Fortschreiten der Behinderung (<math>R^2 = 0,57</math>)</li> </ul>
Analyse der klinischen Studien zu neueren DMT (3 Studien, 3.890 Personen) <sup>277</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ Schubrate</li> <li>■ Aktive MRT-Läsionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Der Behandlungseffekt auf aktive Läsionen ist ein 92-prozentiger Indikator für den klinischen Behandlungseffekt (Behinderungs- und Schubrate)</li> </ul>

Studienbeschreibung	Behandlungsergebnisse	Resultate
Metaanalyse zu klinischen Studien zu einer bestimmten etablierten DMT bei CIS und RRMS mit Publikationsdatum zwischen 1. Januar 2000 und 21. Mai 2013 (11 Studien, 2.171 Personen) <sup>278</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ Schübe</li> <li>■ Aktive MRT-Läsionen</li> <li>■ Neue Läsionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ein ursprünglich schlechtes Ansprechen auf die DMT, gemessen durch aktive und neue MRT-Läsionen, ist ein Indikator für das klinische Behandlungsergebnis (Schübe und Fortschreiten der Behinderung) bis zu 16 Jahre nach Behandlungsbeginn</li> </ul>
Nachträgliche Analyse von MRT-Scans von MS-Erkrankten, für die Daten zur Behinderung innerhalb eines Folgezeitraums von 10 Jahren vorhanden waren (166 Personen) <sup>161</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung (10 Jahre später)</li> <li>■ Gesamtumfang der MRT-Läsionen (Veränderung innerhalb von 1–2 Jahren)</li> <li>■ Hirnatrophie (Veränderung innerhalb von 1–2 Jahren)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Veränderungen an Hirnatrophie und MRT-Läsionslast sind in einer Untergruppe mit CIS-, RRMS- und SPMS-Patienten mit einem Schub als Beginn der Erkrankung Indikatoren für eine EDSS-Behinderungsprogression 10 Jahre nach der ersten MRT Diagnostik</li> </ul>
RCT über 2 Jahre an RRMS-Erkrankten, die eine etablierte DMT erhielten, gefolgt von 15 Jahren Behandlung im Ermessen des Arztes (69 Personen) <sup>279</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ Schübe</li> <li>■ Aktive MRT-Läsionen</li> <li>■ Neue MRT-Läsionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Die Anzahl der Schübe, aktiven MRT-Läsionen und neuen MRT-Läsionen während der ersten 2 Jahre des Beobachtungszeitraums ist ein Indikator für den Fortschritt der Behinderung 15 Jahre später</li> </ul>
Studie zu Belegen aus dem klinischen Alltag mit CIS-Erkrankten, die 4 Jahre lang mit einer etablierten DMT behandelt wurden (210 Personen) <sup>162</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ Schübe</li> <li>■ Neue MRT-Läsionen</li> <li>■ Hirnatrophie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Die Anzahl neuer MRT-Läsionen und die Hirnatrophie sind Indikatoren für einen zweiten Schub (also Erfüllung der Diagnosekriterien für RRMS) innerhalb von 4 Jahren</li> </ul>
Studie zu Belegen aus dem klinischen Alltag mit CIS-Erkrankten, die 2 Jahre lang mit einer etablierten DMT behandelt wurden (220 Personen) <sup>163</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ Neue MRT-Läsionen</li> <li>■ Hirnatrophie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Die Anzahl der MRT-Läsionen zu Beginn der Beobachtung und die Hirnatrophie-Rate während der ersten 6 Monate des Beobachtungszeitraums sind Indikatoren für RRMS</li> </ul>
Studie zu Belegen aus dem klinischen Alltag mit CIS-Erkrankten (1.989 Personen) <sup>212</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ Schübe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Die Zeit bis zum Fortschreiten der Behinderung korreliert mit der Schubrate</li> </ul>

Studienbeschreibung	Behandlungsergebnisse	Resultate
Studie zu Belegen aus dem klinischen Alltag mit CIS-Erkrankten (107 Personen) <sup>280</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ MRT-Läsionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Das Gesamtvolumen der MRT-Läsionen und die Veränderungsrate des Läsionsvolumens (insbesondere während der ersten 5 Jahre) sind ein mäßiger Indikator für das Fortschreiten der Behinderung 20 Jahre später</li> </ul>

Alle dargestellten Ergebnisse waren statistisch signifikant.

$R^2$  misst, in welchem Umfang die Variabilität eines Objektes (z. B. Fortschreiten der Behinderung) mit einem anderen Objekt (z. B. neue Läsionen) übereinstimmt.  $R^2 = 0,64$  bedeutet beispielsweise, dass 64 % der Variation eines Objekts sich durch die Variation im anderen Objekt erklären lässt.

CIS: klinisch isoliertes Syndrom; DMT: verlaufsmodifizierende Therapie; EDSS: Expanded Disability Status Scale von John F. Kurtzke; MRT: Magnetresonanztomographie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose.

**b.** Die Hirnatrophie prognostiziert Schübe und das Fortschreiten der Behinderung.

Studienbeschreibung	Behandlungsergebnisse	Resultate
Metaanalyse aller publizierten klinischen Studien zu RRMS mit einer Dauer von mindestens 2 Jahren, die bis Dezember 2012 veröffentlicht wurden (13 Studien, > 13.500 Personen) <sup>159</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ Neue/vergrößerte MRT-Läsionen</li> <li>■ Hirnatrophie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Die Behandlungsergebnisse korrelieren hinsichtlich Hirnatrophie und Fortschreiten der Behinderung (<math>R^2 = 0,48</math>)</li> <li>■ Korrelation zwischen den Auswirkungen der Behandlung auf neue/vergrößerte MRT-Läsionen und das Fortschreiten der Behinderung (<math>R^2 = 0,61</math>)</li> <li>■ Die Korrelation mit dem Fortschreiten der Behinderung ist stärker, wenn beide MRT-Marker kombiniert werden (<math>R^2 = 0,75</math>)</li> </ul>
Post-hoc-Analyse dreier publizierter klinischer Studien zu einer neueren DMT, deren Evidenzbasis für RRMS eine höhere Wirksamkeit als die etablierter DMT aufweist (3.635 Personen) <sup>160</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ Hirnatrophie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Die Hirnatrophie-Rate hängt mit dem Fortschreiten der Behinderung zusammen</li> </ul>
Nachträgliche Analyse von MRT-Scans von MS-Erkrankten, für die Daten zur Behinderung innerhalb eines Folgezeitraums von 10 Jahren vorhanden waren (166 Personen) <sup>161</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung (10 Jahre später)</li> <li>■ Gesamtumfang der sichtbaren Läsionen im MRT (Veränderung innerhalb der ersten 1–2 Jahre)</li> <li>■ Hirnatrophie (Veränderung innerhalb der ersten 1–2 Jahre)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hirnatrophie- und Läsionsvolumen im MRT sind in einer Untergruppe mit CIS-, RRMS- und SPMS-Patienten mit einem Schub als Erkrankungsbeginn Indikatoren für eine EDSS-Behinderungsprogression 10 Jahre nach dem ersten MRT-Scan</li> </ul>



Studienbeschreibung	Behandlungsergebnisse	Resultate
Studie zu Belegen aus dem klinischen Alltag an CIS-Erkrankten, die 4 Jahre lang mit einer DMT behandelt wurden (210 Personen) <sup>162</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ Schübe</li> <li>■ Neue MRT-Läsionen</li> <li>■ Hirnatrophie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Die Anzahl der neuen MRT-Läsionen und die Hirnatrophie sind ein Indikator für einen zweiten Schub (also Erfüllung der Diagnosekriterien für RRMS) innerhalb von 4 Jahren</li> </ul>
Studie zu Belegen aus dem klinischen Alltag an CIS-Erkrankten, die 2 Jahre lang mit einer DMT behandelt wurden (220 Personen) <sup>163</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ Neue MRT-Läsionen</li> <li>■ Hirnatrophie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Das Läsionsvolumen zu Beginn der Beobachtung und die Rate der Hirnatrophie während der ersten 6 Monate des Beobachtungszeitraums sind ein Indikator für RRMS</li> </ul>

Alle dargestellten Ergebnisse waren statistisch signifikant.

R<sup>2</sup> misst, in welchem Umfang die Variabilität eines Objektes (z. B. Fortschreiten der Behinderung) mit einem anderen Objekt (z. B. neue Läsionen) übereinstimmt. R<sup>2</sup> = 0,61 bedeutet beispielsweise, dass 61 % der Variation eines Objekts sich durch die Variation im anderen Objekt erklären lässt.

CIS: klinisch isoliertes Syndrom; DMT: verlaufsmodifizierende Therapie; EDSS: Expanded Disability Status Scale von John F. Kurtzke; MRT: Magnetresonanztomographie; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose.

## Anhang 3. Zunehmende Belege für den Einsatz passender neuerer Behandlungsoptionen

Es gibt immer mehr Belege dafür, dass Menschen mit MS, deren Erkrankung von einer etablierten verlaufsmodifizierenden Therapie nur unzureichend kontrolliert wird, von einem Wechsel auf eine passende neuere DMT profitieren können.

Studienbeschreibung	Ergebnisse
<p>RCT: 1 Jahr Behandlungszeitraum mit einer neueren<sup>a</sup> oder etablierten DMT Verlängerung: 1 Jahr Behandlungszeitraum mit einer neueren<sup>a</sup> DMT (1.027 Personen)</p>	<p>Frühe neuere<sup>a</sup> DMT vs. späte neuere<sup>a</sup> DMT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Niedrigere Schubrate<sup>320</sup></li> <li>■ Längerer Zeitraum bis zum nächsten Schub<sup>b 321</sup></li> <li>■ Weniger neue MRT-Läsionen<sup>320</sup></li> <li>■ Weniger Erkrankte mit aktiven MRT-Läsionen<sup>320</sup></li> <li>■ Keine Auswirkungen auf das Fortschreiten der Behinderung<sup>320</sup></li> </ul>
<p>2 Jahre Behandlungszeitraum mit einer neueren<sup>a</sup> oder etablierten DMT nach Therapieversagen mit einer etablierten DMT (RWE, Matched Groups, 1.838 Personen)</p>	<p>Wechsel zu einer neueren<sup>a</sup> DMT vs. Wechsel zu einer etablierten DMT<sup>313</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Verlangsamtes Fortschreiten der Behinderung über 2 Jahre</li> <li>■ Niedrigere Schubrate in Jahr 1</li> <li>■ Verringeres Risiko für den ersten Schub während der Behandlungszeit im 1. Jahr</li> <li>■ Verringeres Risiko für ein Fortschreiten der Behinderung in den ersten 3 Monaten</li> </ul>
<p>2 Jahre Behandlungszeitraum mit einer neueren<sup>a</sup> oder etablierten DMT nach Therapieversagen<sup>c</sup> mit einer etablierten DMT (RWE, 285 Personen)</p>	<p>Wechsel zu einer neueren<sup>a</sup> DMT vs. Wechsel zu einer etablierten DMT<sup>313</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Größerer Anteil Patienten ohne Schübe, ohne Fortschreiten der Behinderung und ohne neue MRT-Läsionen nach 2 Jahren</li> <li>■ Keine signifikanten Unterschiede nach 1 Jahr</li> </ul>
<p>1 Jahr (durchschnittlich) Behandlungszeitraum mit einer von zwei neueren<sup>a</sup> DMT nach Therapieversagen mit einer etablierten DMT (RWE, Matched Groups, 578 Personen)</p>	<p>Beide neueren<sup>a</sup> DMT vs. Baseline (vor Beginn der Behandlung mit der neueren<sup>a</sup> DMT)<sup>318</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Niedrigere Schubrate</li> <li>■ Größere Verbesserung der Behinderung (also verbesserte Funktionsfähigkeit)</li> </ul>

Studienbeschreibung	Ergebnisse
(Mindestens) 3 Monate Behandlungszeitraum mit einer neueren <sup>a</sup> oder etablierten DMT nach bis zu 12 Monate zurückliegendem Therapieversagen mit einer etablierten DMT (RWE, Matched Groups, 527 Personen)	Wechsel zu einer neueren <sup>a</sup> DMT vs. Wechsel zu einer etablierten DMT <sup>314</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Niedrigere Schubrate</li> <li>■ Verringeres Risiko für einen weiteren Schub</li> <li>■ Verringeres Risiko für ein Fortschreiten der Behinderung</li> <li>■ Größere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Behinderung (also verbesserte Funktionsfähigkeit)</li> </ul>
Behandlung mit einer neueren <sup>a</sup> oder etablierten DMT nach Wechsel von einer etablierten DMT (RWE, Matched Groups, 264 Personen)	Wechsel zu einer neueren <sup>a</sup> DMT vs. Wechsel zu einer etablierten DMT <sup>312</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Niedrigere Schubrate</li> <li>■ Geringere Wahrscheinlichkeit für einen weiteren Schub</li> </ul>
5 Jahre Behandlungszeitraum mit einer neueren <sup>a</sup> DMT (klinische Studie, 4.821 Personen)	Neuere <sup>a</sup> DMT vs. Baseline (vor Beginn der Behandlung mit der neueren <sup>a</sup> DMT) <sup>315</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Keine Verschlechterung der Behinderung im Durchschnitt (unveränderte mittlere EDSS-Werte)</li> <li>■ Die jährliche Schubrate sank zwischen Baseline und Jahr 5</li> </ul>
3 Jahre Behandlungszeitraum mit einer neueren <sup>a</sup> DMT (RWE, 64 Personen)	Neuere <sup>a</sup> DMT vs. Baseline (vor Beginn der Behandlung mit der neueren <sup>a</sup> DMT) <sup>315</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Durchschnittlich Verbesserung der Behinderung (also verbesserte Funktionsfähigkeit) im ersten Behandlungsjahr</li> <li>■ Keine Verschlechterung der Behinderung zwischen Baseline und Jahr 3</li> <li>■ Die jährliche Schubrate sank zwischen Baseline und Jahr 3</li> </ul>
1 Jahr Behandlungszeitraum mit einer neueren <sup>a</sup> DMT (klinische Studie, 195 Personen)	Neuere <sup>a</sup> DMT vs. Baseline (vor Beginn der Behandlung mit der neueren <sup>a</sup> DMT) <sup>316</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Verbesserungen hinsichtlich Behinderung (also verbesserte Funktionalität), Gehgeschwindigkeit, Lebensqualität, Denkvermögen, Fatigue, Depressionen und Schläfrigkeit im Vergleich mit der Baseline</li> </ul>
6 Monate Behandlungszeitraum mit einer neueren <sup>a</sup> DMT an MS-Erkrankten mit behindernder Blasenfunktionsstörung (klinische Studie, 30 Personen)	Neuere <sup>a</sup> DMT vs. Baseline (vor Beginn der Behandlung mit der neueren <sup>a</sup> DMT) <sup>319</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Verbesserungen hinsichtlich inkontinenzbezogener Lebensqualität nach 6 Monaten im Vergleich mit der Baseline</li> </ul>

Alle dargestellten Ergebnisse waren statistisch signifikant.

<sup>a</sup> Neuere DMT mit einer Evidenzbasis, die eine höhere Wirksamkeit als die etablierter DMT aufweist. <sup>b</sup> Post-hoc-Analyse. <sup>c</sup> Definition eines Therapieversagens als Auftreten von  $\geq 2$  Schüben oder 1 Schub mit bleibender Behinderung.

DMT: verlaufsmodifizierende Therapie; EDSS: Expanded Disability Status Scale von John F. Kurtzke; MRT: Magnetresonanztomographie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RWE: Belege aus dem Klinikalltag.

## Quellenangabe

- Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. Multiple Sclerosis International Federation, 2013. Verfügbar unter: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (Zugriff am 19. Januar 2015).
- Kaye HS, Kang T, LaPlante MP. Mobility device use in the United States. National Institute on Disability and Rehabilitation Research, US Department of Education, 2000. Verfügbar unter: <http://www.disabled-world.com/pdf/mobility-report.pdf> (Zugriff am 3. Juli 2015).
- Cahill A, Fredine H, Zilberman L. Prevalence of paralysis including spinal cord injuries in the United States, 2008 Christopher and Dana Reeve Foundation Paralysis Resource Center (PRC); Division of Disability and Health Policy, Center for Development and Disability (CDD) of the University of New Mexico School of Medicine, 2009. Verfügbar unter: <http://cdd.unm.edu/%5C/dhpd/pdfs/InitialBriefing32609.pdf> (Zugriff am 21. Januar 2015).
- World Health Organization. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. World Health Organization, 2008. Verfügbar unter: [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/Atlas\\_MS\\_WEB.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf) (Zugriff am 19. Januar 2015).
- Marrie RA, Yu N, Blanchard J et al. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology* 2010;74:465–71.
- Hirst C, Ingram G, Pickersgill T et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:386–91.
- Simpson S, Jr., Blizzard L, Otahal P et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1132–41.
- Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: prevalence of MS, 2013. 2013. Verfügbar unter: <http://www.atlasofms.org> (Zugriff am 6. Februar 2015).
- Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review. *Eur Neurol* 2013;70:356–63.
- Robertson NP, Clayton D, Fraser M et al. Clinical concordance in sibling pairs with multiple sclerosis. *Neurology* 1996;47:347–52.
- Carton H, Vlietinck R, Debruyne J et al. Risks of multiple sclerosis in relatives of patients in Flanders, Belgium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62: 329–33.
- Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ et al. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12877–82.
- De Jager PL, Jia X, Wang J et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet* 2009;41:776–82.
- Martyn CN, Cruddas M, Compston DA. Symptomatic Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:167–8.
- Levin LI, Munger KL, Rubertone MV et al. Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005;293:2496–500.
- Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ et al. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67:824–30.
- Disanto G, Pakpoor J, Morahan JM et al. Epstein-Barr virus, latitude and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:362–5.
- Berg-Hansen P, Moen SM, Harbo HF et al. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler* 2014;20:1780–2.
- Handunnetthi L, Ramagopalan SV, Ebers GC. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1\*15. *Neurology* 2010;74:1905–10.
- Solomon AJ, Whitham RH. Multiple sclerosis and vitamin D: a review and recommendations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:389–96.
- Torkildsen O, Grytten N, Aarseth J et al. Month of birth as a risk factor for multiple sclerosis: an update. *Acta Neurol Scand Suppl* 2012;126 Suppl 195: 58–62.
- Fiddes B, Wason J, Sawcer S. Confounding in association studies: month of birth and multiple sclerosis. *J Neurol* 2014;261:1851–6.
- Torkildsen O, Aarseth J, Benjaminsen E et al. Month of birth and risk of multiple sclerosis: confounding and adjustments. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:141–4.

24. Breuer J, Schwab N, Schneider-Hohendorf T et al. Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol* 2014;75:739-58.
25. Marsh-Wakefield F, Byrne SN. Photoimmunology and multiple sclerosis. *Curr Top Behav Neurosci* 2015; doi:10.1007/7854\_2014\_359.
26. Spelman T, Gray O, Trojano M et al. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol* 2014;76:880-90.
27. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G et al. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e16149.
28. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359:1221-31.
29. Filippi M, Rocca MA. MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *J Neurol* 2005;252 Suppl 5:16-24.
30. Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 1999;12:295-302.
31. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* 2010;74: 1868-76.
32. Sbardella E, Tona F, Petsas N et al. DTI measurements in multiple sclerosis: evaluation of brain damage and clinical implications. *Mult Scler Int* 2013;2013:671730.
33. Schirmer L, Albert M, Buss A et al. Substantial early, but nonprogressive neuronal loss in multiple sclerosis (MS) spinal cord. *Ann Neurol* 2009;66: 698-704.
34. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001;58:65-70.
35. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A et al. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002;125:2202-12.
36. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; doi:10.1136/jnnp-2014-309903.
37. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2014;28:147-56.
38. Rocca MA, Mezzapesa DM, Falini A et al. Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003;18:847-55.
39. Rocca MA, Filippi M. Functional MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007;17 Suppl 1:s36-41.
40. Sinay V, Perez Akly M, Zanga G et al. School performance as a marker of cognitive decline prior to diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21:945-52.
41. Barkhof F, Scheltens P, Frequin ST et al. Relapsing-remitting multiple sclerosis: sequential enhanced MR imaging vs clinical findings in determining disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:1041-7.
42. Kappos L, Moeri D, Radue EW et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet* 1999;353:964-9.
43. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800-5.
44. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-17.
45. Giovannoni G, Foley J, Brandes D. Hidden disabilities in multiple sclerosis – the impact of multiple sclerosis on patients and their caregivers. *Euro Neuro Rev* 2012;7:2-9.
46. Mayo Clinic. Sharing Mayo Clinic. ESCP (Eddie's Spinal Cord Problem). Mayo Clinic, 2010. Verfügbar unter: <http://sharing.mayoclinic.org/discussion/escp-edies-spinal-cord-problem/> (Zugriff am 11. Februar 2015).
47. Borreani C, Bianchi E, Pietrolongo E et al. Unmet needs of people with severe multiple sclerosis and their carers: qualitative findings for a home-based intervention. *PLoS One* 2014;9:e109679.
48. Okuda DT, Siva A, Kantarci O et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One* 2014;9:e90509.
49. Miller D, Barkhof F, Montalban X et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4:281-8.



50. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P et al. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1039-43.
51. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J* 2005;81:302-8.
52. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013;10:97-105.
53. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528-32.
54. Cutter G, Chin P, Francis G et al. Relapse is associated with residual deficits in relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of FREEDOMS data (P07.118). *Neurology* 2013;80(Meeting Abstracts 1):P07.118.
55. Schwartz CE, Quaranto BR, Healy BC et al. Cognitive reserve and symptom experience in multiple sclerosis: a buffer to disability progression over time? *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1971-81.
56. Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol* 2009;65:239-48.
57. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-86.
58. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-8.
59. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:67-75.
60. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6:903-12.
61. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
62. Naci H, Fleurence R, Birt J et al. Economic burden of multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2010;28: 363-79.
63. Zwibel HL, Smrtka J. Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need. *Am J Manag Care* 2011;17 Suppl 5:s139-45.
64. Khan F, Amatya B, Galea M. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2014;5:177.
65. Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ et al. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2010;290:75-9.
66. Rao SM, Leo GJ, Ellington L et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41:692-6.
67. Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB et al. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2008;22:442-9.
68. Benedict RH, Wahlig E, Bakshi R et al. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci* 2005;231:29-34.
69. Lerdal A, Celius EG, Krupp L et al. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:1338-43.
70. Multiple Sclerosis Society UK. Every day is different. Multiple Sclerosis Society UK, 2015. Verfügbar unter: <http://www.mssociety.org.uk/ms-support/community-blog/2015/01/every-day-different> (Zugriff am 29. Januar 2015).
71. Kobelt G, Berg J, Lindgren P et al. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:918-26.
72. Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler* 2009;15:741-51.
73. Orme M, Kerrigan J, Tyas D et al. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health* 2007;10:54-60.
74. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. The European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) 2009. Verfügbar unter: <http://www.comparatorreports.se/Access%20to%20MS%20treatments%20-%20October%202009.pdf> (Zugriff am 20. Januar 2015).
75. Ploughman M, Austin MW, Murdoch M et al. The path to self-management: a qualitative study involving older people with multiple sclerosis. *Physiother Can* 2012;64:6-17.
76. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive



- mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand* 2004;110:6–13.
77. Kobelt G, Berg J, Atherly D et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology* 2006;66:1696–702.
  78. Kobelt G, Berg J, Lindgren P et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 2006;7 Suppl 2:S96–104.
  79. Miller A, Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: the impact of disability, gender and employment status. *Qual Life Res* 2006;15: 259–71.
  80. Parkin D, Jacoby A, McNamee P et al. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:144–9.
  81. Moore P, Hirst C, Harding KE et al. Multiple sclerosis relapses and depression. *J Psychosom Res* 2012;73:272–6.
  82. Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ et al. Burden of a multiple sclerosis relapse: the patient's perspective. *Patient* 2012;5:57–69.
  83. Eurostat. Employment (main characteristics and rates) – annual averages [lfsi\_emp\_a]. Employment rate (25 to 54 years) and employment rate (55 to 64 years) in 2005. Eurostat, 2015. Verfügbar unter: <http://tinyurl.com/Eurostat-employment-rate> (Zugriff am 17. Juni 2015).
  84. Julian LJ, Vella L, Vollmer T et al. Employment in multiple sclerosis. Exiting and re-entering the work force. *J Neurol* 2008;255:1354–60.
  85. Ruet A, Deloire M, Hamel D et al. Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J Neurol* 2013;260:776–84.
  86. Swiss Multiple Sclerosis Society. From disability to ability at work: successful case management approaches in multiple sclerosis. Swiss Multiple Sclerosis Society, 2011. Verfügbar unter: [https://www.multiplesklerose.ch/sites/default/files/shop/documents/casemanagement\\_en.pdf](https://www.multiplesklerose.ch/sites/default/files/shop/documents/casemanagement_en.pdf) (Zugriff am 24. April 2015).
  87. European Multiple Sclerosis Platform. European employment pact for people with multiple sclerosis. Brussels, Belgium: European Multiple Sclerosis Platform, 2015. Verfügbar unter: [http://www.emsp.org/attachments/article/299/EMSP\\_PACT.pdf](http://www.emsp.org/attachments/article/299/EMSP_PACT.pdf) (Accessed 24 April 2015).
  88. Bronnum-Hansen H, Stenager E, Hansen T et al. Survival and mortality rates among Danes with MS. *Int MS J* 2006;13:66–71.
  89. Grytten Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 2008;14:1191–8.
  90. Kaufman DW, Reshef S, Golub HL et al. Survival in commercially insured multiple sclerosis patients and comparator subjects in the U.S. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:364–71.
  91. Marrie RA, Elliott L, Marriott J et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology* 2015;85:240–7.
  92. Hillman L. Caregiving in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013;24:619–27.
  93. Palmer AJ, Colman S, O'Leary B et al. The economic impact of multiple sclerosis in Australia in 2010. *Mult Scler* 2013;19:1640–6.
  94. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130 (Suppl 1):s4–12.
  95. Miravitlles M, Sicras A, Crespo C et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in relation to compliance with guidelines: a study in the primary care setting. *Thorax* 2013;7:139–50.
  96. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188–207.
  97. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 2013;36:1033–46.
  98. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012;19:155–62.
  99. Walling AD, Dickson G. Guillain-Barre syndrome. *Am Fam Physician* 2013;87:191–7.
  100. Johansson E, Gustavsson A, Miltenburger C et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from France. *Mult Scler* 2012;18:17–22.
  101. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Germany. *Mult Scler* 2012;18:23–7.
  102. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Italy. *Mult Scler* 2012;18:29–34.
  103. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Spain. *Mult Scler* 2012;18:35–9.

104. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from the United Kingdom. *Mult Scler* 2012;18:41-5.
105. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C et al. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012;19:e11-25.
106. Karampampa K, Gustavsson A, van Munster ET et al. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis study: the costs and utilities of MS patients in The Netherlands. *J Med Econ* 2013;16:939-50.
107. Karabudak R, Karampampa K, Caliskan Z et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. *J Med Econ* 2015;18:69-75.
108. Zivadinov R, Yella V, Dwyer MG et al. Evidence for cortical atrophy in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2006;12 (Suppl 1): s1-228.
109. Damal K, Stoker E, Foley JF. Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. *Biologics* 2013;7:247-58.
110. Gold R, Wolinsky JS, Amato MP et al. Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:351-67.
111. Barts Health NHS Trust. Barts health – neurosciences for patients. 2015. Verfügbar unter: <http://www.bartshealth.nhs.uk/our-services/services-a-z/n/neurosciences-for-patients/> (Zugriff am 28. Januar 2015).
112. Scolding N, Barnes D, Cader S et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015;15:273-9
113. Biogen Idec Inc. Plegridy: prescribing information (Reference ID: 3608472). Cambridge, MA, USA: Biogen Idec Inc., 15 August 2014. Verfügbar unter: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/1254991bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/1254991bl.pdf) (Zugriff am Montag, 16. Februar 2015).
114. Genzyme Corporation. Aubagio: prescribing information (Reference ID: 3645193). Cambridge, MA, USA: Genzyme Corporation, 17. Oktober 2014. Verfügbar unter: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/202992s0011bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202992s0011bl.pdf) (Zugriff am 16. Februar 2015).
115. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Gilenya: prescribing information (Reference ID: 3494793). East Hanover, NJ, USA: Novartis Pharmaceuticals Corporation, Revised: 30 April 2014. Verfügbar unter: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022527s0091bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022527s0091bl.pdf) (Zugriff am Montag, 16. Februar 2015).
116. Biogen Idec Inc. Tecfidera: prescribing information (Reference ID: 3666921). Cambridge, MA, USA: Biogen Idec Inc., Revised: 3 December 2014. Verfügbar unter: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/204063s003s008s0101bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204063s003s008s0101bl.pdf) (Zugriff am 16. Februar 2015).
117. Genzyme Corporation. Lemtrada: prescribing information (Reference ID: 3658409). Cambridge, MA, USA: Genzyme Corporation, Revised: Freitag, 14. November 2014 Verfügbar unter: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/103948s51391bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103948s51391bl.pdf) (Zugriff am 16. Februar 2015).
118. Biogen Idec Ltd. Plegridy: EPAR – product information (EMA/H/C/002827 -N/0005). Maidenhead, UK: Biogen Idec Ltd., Revised: 18 December 2014. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002827/WC500170302.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf) (Zugriff am 16. Februar 2015).
119. Genzyme Therapeutics Ltd. Lemtrada: EPAR – product information (EMA/H/C/003718 -IB/06). Oxford, UK: Genzyme Therapeutics Ltd, Revised: Dienstag, 25. März 2014 Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003718/WC500150521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf) (Zugriff am 16. Februar 2015).
120. Sanofi-aventis Groupe. Aubagio: EPAR – product information (EMA/H/C/002514 -PSUV/0005). Paris, France: Sanofi-aventis Groupe, Revised: Freitag, 28. November 2014 Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002514/WC500148682.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf) (Zugriff am 16. Februar 2015).
121. Biogen Idec Ltd. Tecfidera: EPAR – product information (EMA/H/C/002601 -IB/0008). Maidenhead, UK: Biogen Idec Ltd., Revised:

- Dienstag, 23. Dezember 2014 Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002601/WC500162069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf) (Zugriff am 16. Februar 2015).
122. Novartis Pharma GmbH. Gilenya: EPAR – product information (EMA/H/C/002202-II-26-G). Nuremberg, Germany: Novartis Pharma GmbH, Revised: 24 July 2014. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf) (Zugriff am 16. Februar 2015).
  123. While A, Forbes A, Ullman R et al. The role of specialist and general nurses working with people with multiple sclerosis. *J Clin Nurs* 2009;18:2635–48.
  124. De Broe S, Christopher F, Waugh N. The role of specialist nurses in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001;5:1–47.
  125. Mynors G, Perman S, Morse M. Defining the value of MS specialist nurses. Multiple Sclerosis Trust, 2012. Verfügbar unter: <http://www.mstrust.org.uk/downloads/defining-the-value-of-ms-specialist-nurses-2012.pdf> (Zugriff am 12. März 2015).
  126. Adamec I, Barun B, Gabelic T et al. Delay in the diagnosis of multiple sclerosis in Croatia. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115 Suppl 1:S70–2.
  127. MS Society. A lottery of treatment and care – MS services across the UK. London, UK: MS Society, 2013. Verfügbar unter: <http://mslottery.mssociety.org.uk/wp-content/uploads/2013/04/UK-ms-lottery.pdf> (Zugriff am 20. April 2015).
  128. Colhoun S, Wilkinson C, Izat A et al. Multiple sclerosis and disease modifying therapies: results of two UK surveys on factors influencing choice. *British Journal of Neuroscience Nursing* 2015;11:7–13.
  129. Luccichenti G, Cademartiri F, Pichiecchio A et al. User interface of a teleradiology system for the MR assessment of multiple sclerosis. *J Digit Imaging* 2010;23:632–8.
  130. Kane RL, Bever CT, Ehrmantraut M et al. Tele-neurology in patients with multiple sclerosis: EDSS ratings derived remotely and from hands-on examination. *J Telemed Telecare* 2008;14:190–4.
  131. Wood J, Wallin M, Finkelstein J. Can a low-cost webcam be used for a remote neurological exam? *Stud Health Technol Inform* 2013;190:30–2.
  132. Finkelstein J, Lapshin O, Castro H et al. Home-based physical telerehabilitation in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Rehabil Res Dev* 2008;45:1361–73.
  133. Ortiz-Gutierrez R, Cano-de-la-Cuerda R, Galan-del-Rio F et al. A telerehabilitation program improves postural control in multiple sclerosis patients: a Spanish preliminary study. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:5697–710.
  134. Khan F, Amatya B, Kesselring J et al. Telerehabilitation for persons with multiple sclerosis. A Cochrane review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015;51:311–25.
  135. Turner AP, Sloan AP, Kivlahan DR et al. Telephone counseling and home telehealth monitoring to improve medication adherence: results of a pilot trial among individuals with multiple sclerosis. *Rehabil Psychol* 2014;59:136–46.
  136. Zissman K, Lejbkovicz I, Miller A. Telemedicine for multiple sclerosis patients: assessment using Health Value Compass. *Mult Scler* 2012;18:472–80.
  137. Winslow A. MS Nurse PROfessional. European Multiple Sclerosis Platform Conference, 15–16 May 2015 2015, Warsaw, Poland. Verfügbar unter: <http://www.emsp.org/attachments/article/304/MS%20Nurse%20PRO%20Summary,%20Anne%20Winslow.pdf> (Zugriff am 3. Juni 2015).
  138. European Multiple Sclerosis Platform. MS Nurse Professional. European Multiple Sclerosis Platform, 2015. Verfügbar unter: <http://www.msnursepro.org/> (Zugriff am 2. April 2015).
  139. Fernandez O, Fernandez V, Arbizu T et al. Characteristics of multiple sclerosis at onset and delay of diagnosis and treatment in Spain (the Novo Study). *J Neurol* 2010;257:1500–7.
  140. Kelly SB, Chaila E, Kinsella K et al. Multiple sclerosis, from referral to confirmed diagnosis: an audit of clinical practice. *Mult Scler* 2011;17:1017–21.
  141. Kingwell E, Leung AL, Roger E et al. Factors associated with delay to medical recognition in two Canadian multiple sclerosis cohorts. *J Neurol Sci* 2010;292:57–62.
  142. Jarvis N. The years of pain that lead to a diagnosis. Multiple Sclerosis Trust, 2012. Verfügbar unter: <http://www.mstrust.org.uk/mystory/nick-jarvis.jsp#nj> (Zugriff am 11. Februar 2015).

143. Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist* 2007;13:57–72.
144. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;122:552–68.
145. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227–31.
146. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7.
147. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005;58:840–6.
148. Swanton JK, Rovira A, Tintore M et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6: 677–86.
149. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69: 292–302.
150. Montalban X, Tintore M, Swanton J et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010;74:427–34.
151. Zipoli V, Portaccio E, Siracusa G et al. Interobserver agreement on Poser’s and the new McDonald’s diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:481–5.
152. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;52:47–53.
153. Tintore M, Rovira A, Rio J et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27–30.
154. Runia TF, Jafari N, Hintzen RQ. Application of the 2010 revised criteria for the diagnosis of multiple sclerosis to patients with clinically isolated syndromes. *Eur J Neurol* 2013;20:1510–16.
155. Hawkes CH, Giovannoni G. The McDonald criteria for multiple sclerosis: time for clarification. *Mult Scler* 2010;16:566–75.
156. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: diagnosis, 2013. 2013. Verfügbar unter: <http://www.atlasofms.org> (Zugriff am Dienstag, 27. Januar 2015).
157. Marrie RA, Cutter G, Tyry T et al. Changes in the ascertainment of multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1066–70.
158. World Federation of Neurology. World Brain Alliance. 2015. Verfügbar unter: <http://www.wfneurology.org/world-brain-alliance> (Zugriff am 3. Juni 2015).
159. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014;75:43–9.
160. Radue EW, Barkhof F, Kappos L et al. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology* 2015;84:784–93.
161. Popescu V, Agosta F, Hulst HE et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84: 1082–91.
162. Uher T, Horakova D, Bergsland N et al. MRI correlates of disability progression in patients with CIS over 48 months. *Neuroimage Clin* 2014;6:312–19.
163. Kalincik T, Vaneckova M, Tyblova M et al. Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PLoS One* 2012;7:e50101.
164. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you’ve got and how you use it. *Neurology* 2013;80:2186–93.
165. Tramo MJ, Loftus WC, Stukel TA et al. Brain size, head size, and intelligence quotient in monozygotic twins. *Neurology* 1998;50:1246–52.
166. Bartley AJ, Jones DW, Weinberger DR. Genetic variability of human brain size and cortical gyral patterns. *Brain* 1997;120(Pt 2):257–69.
167. Farias ST, Mungas D, Reed B et al. Maximal brain size remains an important predictor of cognition in old age, independent of current brain pathology. *Neurobiol Aging* 2012;33:1758–68.
168. Tisserand DJ, Bosma H, Van Boxtel MP et al. Head size and cognitive ability in nondemented older adults are related. *Neurology* 2001;56:969–71.



169. Reynolds MD, Johnston JM, Dodge HH et al. Small head size is related to low Mini-Mental State Examination scores in a community sample of nondemented older adults. *Neurology* 1999;53:228-9.
170. MacLulich AM, Ferguson KJ, Deary IJ et al. Intracranial capacity and brain volumes are associated with cognition in healthy elderly men. *Neurology* 2002;59:169-74.
171. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:448-60.
172. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology* 2014;82:1776-83.
173. Pinter D, Sumowski J, DeLuca J et al. Higher education moderates the effect of T2 lesion load and third ventricle width on cognition in multiple sclerosis. *PLoS One* 2014;9:e87567.
174. Modica CM, Bergsland N, Dwyer MG et al. Cognitive reserve moderates the impact of subcortical gray matter atrophy on neuropsychological status in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; doi:10.1177/1352458515579443.
175. Prakash RS, Snook EM, Motl RW et al. Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Res* 2010;1341:41-51.
176. Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; doi:10.1136/jnnp-2014-310051.
177. D'Hooghe M B, Nagels G, Bissay V et al. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:773-85.
178. Pittas F, Ponsonby AL, van der Mei IA et al. Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. *J Neurol* 2009;256:577-85.
179. Ozcan ME, Ince B, Bingol A et al. Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1715-19.
180. Jick SS, Li L, Falcone GJ et al. Epidemiology of multiple sclerosis: results from a large observational study in the UK. *J Neurol* 2015; doi:10.1007/s00415-015-7796-2.
181. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1026-30.
182. Sumowski JF, Wylie GR, Chiaravalloti N et al. Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1942-5.
183. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Wylie G et al. Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15:606-12.
184. Tettey P, Simpson S, Jr, Taylor BV et al. Vascular comorbidities in the onset and progression of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014;347:23-33.
185. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1041-7.
186. Miller JR. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2004;10(3 Suppl B):s4-11.
187. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
188. O'Connor P. The effects of intramuscular interferon beta-1a in patients at high risk for development of multiple sclerosis: a post hoc analysis of data from CHAMPS. *Clin Ther* 2003;25:2865-74.
189. Comi G, Filippi M, Barkhof F et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
190. Filippi M, Rovaris M, Inglese M et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1489-96.
191. Kappos L, Polman CH, Freedman MS et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-9.
192. 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;374:1503-11.
193. Comi G, De Stefano N, Freedman MS et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:33-41.
  194. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:977-86.
  195. Comi G, Martinelli V, Rodegher M et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2013;19: 1074-83.
  196. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol* 2012;69:183-90.
  197. 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). *Neurology* 2015;84 Suppl: P7.012.
  198. Prisms Study Group and University of British Columbia M.S.M.R.I. Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-36.
  199. Kappos L, O'Connor P, Radue EW et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015;84:1582-91.
  200. Rovaris M, Comi G, Rocca MA et al. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. *Mult Scler* 2007;13:502-8.
  201. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67:944-53.
  202. Johnson KP, Ford CC, Lisak RP et al. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand* 2005;111:42-7.
  203. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler* 2010;16:588-96.
  204. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b trial. *Neurology* 2012;78: 1315-22.
  205. Goodin DS, Ebers GC, Cutter G et al. Cause of death in MS: long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b study. *BMJ Open* 2012;2.
  206. Ebers GC, Traboulsee A, Li D et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:907-12.
  207. Agius M, Meng X, Chin P et al. Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom. *CNS Neurosci Ther* 2014;20:446-51.
  208. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D et al. Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2009;66:513-20.
  209. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61:300-6.
  210. Costello K, Halper J, Kalb R et al. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. Multiple Sclerosis Coalition, 2015. Verfügbar unter: [http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT\\_Consensus\\_MS\\_Coalition\\_color](http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT_Consensus_MS_Coalition_color) (Zugriff am 13. Mai 2015).
  211. Signori A, Schiavetti I, Gallo F et al. Subgroups of multiple sclerosis patients with larger treatment benefits: a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Neurol* 2015;22:960-6.
  212. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T et al. Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:479-91.



213. Kavaliunas A, Stawiarz L, Hedbom J et al. The influence of immunomodulatory treatment on the clinical course of multiple sclerosis. *Adv Exp Med Biol* 2015;822:19–24.
214. Secondary progressive efficacy clinical trial of recombinant interferon-beta-1a in MS study group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-504.
215. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002;59: 679-87.
216. Panitch H, Miller A, Paty D et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004;63:1788-95.
217. Li DK, Zhao GJ, Paty DW. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology* 2001;56:1505-13.
218. 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: 765-74.
219. Shirani A, Zhao Y, Karim ME et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012;308:247-56.
220. Zhang T, Shirani A, Zhao Y et al. Beta-interferon exposure and onset of secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015;22:990-1000.
221. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.
222. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359:1786-801.
223. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.
224. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819-28.
225. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829-39.
226. Coles AJ, Fox E, Vladic A et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012;78: 1069-78.
227. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
228. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293-303.
229. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97.
230. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: criteria for the prescription of disease modifying drugs in MS, 2013. 2013. Verfügbar unter: <http://www.atlasofms.org> (Zugriff am Dienstag, 3. Februar 2015).
231. Wilsdon T, Barron A, Mitchell-Heggs A et al. Access to medicines for multiple sclerosis: challenges and opportunities. Charles River Associates, 2013. Verfügbar unter: <http://crai.com/sites/default/files/publications/CRA-Biogen-Access-to-MS-Treatment-Final-Report.pdf> (Zugriff am 20. Januar 2015).
232. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL et al. Treatment Optimization in MS: Canadian MS Working Group Updated Recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013;40:307–23.
233. Edlin M, Sonnenreich P. Trends in managing multiple sclerosis. *P T* 2008;33:611–14.
234. Owens GM. Managed care aspects of managing multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2013;19(16 Suppl):s307–12.
235. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: all or part of the cost of disease modifying treatments for MS paid for by the government, 2013. 2013. Verfügbar unter: <http://www.atlasofms.org> (Zugriff am 30. Januar 2015).
236. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: all or part of the cost of disease modifying treatments for MS paid for by the government (natalizumab and fingolimod), 2013. 2013. Verfügbar unter: <http://www.atlasofms.org> (Zugriff am Dienstag, 3. Februar 2015).

237. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: all or part of the cost of disease modifying treatments for MS paid for by health insurance, 2013. 2013. Verfügbar unter: <http://www.atlasofms.org> (Zugriff am 3. Februar 2015).
238. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: all or part of the cost of disease modifying treatments for MS paid for by health insurance (natalizumab and fingolimod), 2013. 2013. Verfügbar unter: <http://www.atlasofms.org> (Zugriff am 3. Februar 2015).
239. Jokubaitis VG, Spelman T, Lechner-Scott J et al. The Australian Multiple Sclerosis (MS) immunotherapy study: a prospective, multicentre study of drug utilisation using the MSBase platform. *PLoS One* 2013;8:e59694.
240. Visser LH, van der Zande A. Reasons patients give to use or not to use immunomodulating agents for multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18:1343-9.
241. Margolis JM, Fowler R, Johnson BH et al. Disease-modifying drug initiation patterns in commercially insured multiple sclerosis patients: a retrospective cohort study. *BMC Neurol* 2011;11:122.
242. Phillips AL, Edwards NC, Sutherland S. A descriptive analysis of time to first treatment with disease-modifying drugs in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers, 2015, Indianapolis, IN, USA. Verfügbar unter: <https://cmscactrimms.confex.com/cmscactrimms/2015/webprogram/Paper3425.html> (Zugriff am 5. Juni 2015).
243. Biogen Idec Limited. Tysabri: EPAR – Product Information (EMA/H/C/000603 -N/0073). Maidenhead, UK: Biogen Idec Limited, Revised 22 December 2014. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf) (Zugriff am Mittwoch, 18. Februar 2015).
244. Tornatore C, Phillips JT, Khan O et al. Practice patterns of US neurologists in patients with CIS, RRMS, or RIS: a consensus study. *Neurol Clin Pract* 2012;2:48–57.
245. Bonafede MM, Johnson BH, Wenten M et al. Treatment patterns in disease-modifying therapy for patients with multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther* 2013;35:1501-12.
246. Hollingworth S, Walker K, Page A et al. Multiple sclerosis disease modifying medicine utilisation in Australia. *J Clin Neurosci* 2014;21:2083–7.
247. American Academy of Neurology. Availability of disease modifying therapies (DMT) for treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. 2015. Verfügbar unter: [https://www.aan.com/uploadedFiles/Website\\_Library\\_Assets/Documents/6.Public\\_Policy/1.Stay\\_Informed/2.Position\\_Statements/DiseaseModTheraMS\\_PosStatement.pdf](https://www.aan.com/uploadedFiles/Website_Library_Assets/Documents/6.Public_Policy/1.Stay_Informed/2.Position_Statements/DiseaseModTheraMS_PosStatement.pdf) (Zugriff am Donnerstag, 4. Juni 2015).
248. Cofield SS, Tyry T, Thomas N et al. Disease modifying therapy and the decision making process for MS patients in NARCOMS. Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers, 2015, Indianapolis, IN, USA. Verfügbar unter: <https://cmscactrimms.confex.com/cmscactrimms/2015/webprogram/Paper3794.html> (Zugriff am 5. Juni 2015).
249. Kopke S, Solari A, Khan F et al. Information provision for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD008757.
250. Bunz TJ, Xu C, Regine ML et al. Clinical and economic impact of five-year adherence to disease-modifying therapies in a commercially insured multiple sclerosis population. *Value Health* 2013;16:A109.
251. Menzin J, Caon C, Nichols C et al. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2013;19:S24–40.
252. de Seze J, Borgel F, Brudon F. Patient perceptions of multiple sclerosis and its treatment. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:263–73.
253. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med* 2008;10:225.
254. Remington G, Rodriguez Y, Logan D et al. Facilitating medication adherence in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2013;15:36–45.
255. Burke T, Dishon S, McEwan L et al. The evolving role of the multiple sclerosis nurse: an international perspective. *Int J MS Care* 2011;13:105–112.
256. Wilson L, Loucks A, Bui C et al. Patient centered decision making: use of conjoint

- analysis to determine risk-benefit trade-offs for preference sensitive treatment choices. *J Neurol Sci* 2014;344: 80-7.
257. Kremenchutzky M, Walt L. Perceptions of health status in multiple sclerosis patients and their doctors. *Can J Neurol Sci* 2013;40:210-18.
  258. Utz KS, Hoog J, Wentrup A et al. Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2014;7:263-75.
  259. Giovannoni G. Personalizing treatment choice. International MS Physician Summit, 22–23 March 2014, Prague, Czech Republic. Verfügbar unter: <http://www.slideshare.net/gavingiovannoni/personalizing-treatment-choice> (Zugriff am 29. Mai 2015).
  260. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocr Pract* 2015;21:1–87.
  261. International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. 2011. Verfügbar unter: <http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-in-Childhood-and-Adolescence-Guidelines.pdf> (Zugriff am 5. Juni 2015).
  262. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global guidance for type 2 diabetes. 2012. Verfügbar unter: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf> (Zugriff am 5. Juni 2015).
  263. Atar D, Birkeland KI, Uhlig T. 'Treat to target': moving targets from hypertension, hyperlipidaemia and diabetes to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:629–30.
  264. Grigor C, Capell H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263–9.
  265. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
  266. Willis H, Webster J, Larkin AM et al. An observational, retrospective, UK and Ireland audit of patient adherence to subcutaneous interferon beta-1a injections using the RebiSmart® injection device. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:843–51.
  267. 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.
  268. Fox EJ, Rhoades RW. New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2012;25 Suppl:s11–19.
  269. Hughes S, Spelman T, Trojano M et al. The Kurtzke EDSS rank stability increases 4 years after the onset of multiple sclerosis: results from the MSBase Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:305–10.
  270. Giovannoni G. Biomarkers in MS. EFNS/ENS Joint Congress of Neurology, 31 May–3 June 2014, Istanbul, Turkey. Verfügbar unter: <http://www.slideshare.net/gavingiovannoni/biomarkers-in-ms-efnsens-meeting-istanbul-2014> (Zugriff am 29. Mai 2015).
  271. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133:1914–29.
  272. Kieseier BC. The challenges of measuring disability accumulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: evidence from interferon beta treatments. *Expert Rev Neurother* 2014;14:105–20.
  273. Fahrbach K, Huelin R, Martin AL et al. Relating relapse and T2 lesion changes to disability progression in multiple sclerosis: a systematic literature review and regression analysis. *BMC Neurol* 2013;13:180.
  274. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L et al. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann Neurol* 2009;65:268–75.
  275. Sormani MP, Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 2013;12:669–76.
  276. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L et al. Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis. A meta-analytic approach. *Neurology* 2010;75:302–9.
  277. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L et al. Magnetic resonance imaging as surrogate for clinical endpoints in multiple sclerosis: data on novel oral drugs. *Mult Scler* 2011;17:630–3.

278. Dobson R, Rudick RA, Turner B et al. Assessing treatment response to interferon-beta: is there a role for MRI? *Neurology* 2014;82:248-54.
279. Bermel RA, You X, Foulds P et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Ann Neurol* 2013;73:95-103.
280. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:808-17.
281. Duddy M, Lee M, Pearson O et al. The UK patient experience of relapse in multiple sclerosis treated with first disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:450-56.
282. Schmierer K, Marta M, Turner BP et al. The use of magnetic resonance imaging (MRI) in the management of multiple sclerosis in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:e4.
283. Sethi V, Yousry TA, Muhlert N et al. Improved detection of cortical MS lesions with phase-sensitive inversion recovery MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:877-82.
284. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2015;84:1639-43.
285. Disanto G, Adiutori R, Dobson R et al. Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; doi:10.1136/jnnp-2014-309690.
286. Gresle MM, Liu Y, Dagle LF et al. Serum phosphorylated neurofilament-heavy chain levels in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1209-13.
287. Traboulsee A, Letourneau-Guillon L, Freedman MS et al. Canadian expert panel recommendations for MRI use in MS diagnosis and monitoring. *Can J Neurol Sci* 2015;42:159-67.
288. Butzkueven H, Chapman J, Cristiano E et al. MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:769-74.
289. Flachenecker P, Stuke K. National MS registries. *J Neurol* 2008;255 Suppl 6:102-8.
290. Rudick RA, Polman CH. Current approaches to the identification and management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009;8:545-59.
291. Havrdova E, Galetta S, Stefoski D et al. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74 Suppl 3:S3-7.
292. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: the Middle East North Africa Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (MENACTRIMS). *Curr Med Res Opin* 2015;31:1349-61.
293. Smolen JS, Braun J, Dougados M et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 6-16.
294. Doria A, Gatto M, Iaccarino L et al. Value and goals of treat-to-target in systemic lupus erythematosus: knowledge and foresight. *Lupus* 2015;24: 507-15.
295. Robinson AG, Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival as an end-point in solid tumours – perspectives from clinical trials and clinical practice. *Eur J Cancer* 2014;50:2303-8.
296. Robinson AG, Booth CM, Eisenhauer EA. Disease-free survival as an end-point in the treatment of solid tumours – perspectives from clinical trials and clinical practice. *Eur J Cancer* 2014;50:2298-302.
297. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8:254-60.
298. 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;72:152-58.
299. De Stefano N, Sprenger T, Freedman MS et al. Including threshold rates of brain volume loss in the definition of disease activity-free in multiple sclerosis using fingolimod phase 3 data. Joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, September 10-13 2014, Boston, MA, USA. Verfügbar unter: <http://www.abstracts-tosubmit.com/msboston2014/eposter/main.php?do=YToyOntzOjU6Im1vZHVsljtzOjY6ImRldGFpbCI7czo4OjIkb2N1bWVudCI7aTo3NzQ7fQ==&> (Zugriff am 23. Juni 2015).



300. Sormani MP, Rio J, Tintore M et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:605-12.
301. Romeo M, Martinelli V, Rodegher M et al. Validation of 1-year predictive score of long-term response to interferon-beta in everyday clinical practice multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2015;22:973-80.
302. Hanson KA, Agashivala N, Wyrwich KW et al. Treatment selection and experience in multiple sclerosis: survey of neurologists. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:415-22.
303. Romeo M, Martinelli-Boneschi F, Rodegher M et al. Clinical and MRI predictors of response to interferon- beta and glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2013;20: 1060-7.
304. Prosperini L, Capobianco M, Gianni C. Identifying responders and nonresponders to interferon therapy in multiple sclerosis. *Degener Neuro Neuromuscul Dis* 2014;4:75-84.
305. Rommer PS, Zettl UK, Kieseier B et al. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. *Clin Exp Immunol* 2014;175:397-407.
306. Rogers EM. Diffusion of innovation. New York, NY, USA: Simon and Schuster, 2003.
307. World Bank. Data: population, total. World Bank, 2015. Verfügbar unter: [http://data.worldbank.org/ indicator/SP.POP.TOTL](http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL) (Zugriff am 9. Februar 2015).
308. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: number of people with MS, 2013. 2013. Verfügbar unter: <http://www.atlasofms.org> (Zugriff am Dienstag, 3. Februar 2015).
309. Wu M, Sirota M, Butte AJ et al. Characteristics of drug combination therapy in oncology by analyzing clinical trial data on ClinicalTrials.gov. *Pac Symp Biocomput* 2015:68-79.
310. Jokubaitis VG, Li V, Kalincik T et al. Fingolimod after natalizumab and the risk of short-term relapse. *Neurology* 2014;82:1204-11.
311. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:64-71.
312. Bergvall N, Makin C, Lahoz R et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study. *PLoS One* 2014;9:e88472.
313. Spelman T, Kalincik T, Zhang A et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:373-87.
314. He A, Spelman T, Jokubaitis V et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015;72:405-13.
315. Kallweit U, Jelcic I, Braun N et al. Sustained efficacy of natalizumab in the treatment of relapsing- remitting multiple sclerosis independent of disease activity and disability at baseline: real-life data from a Swiss cohort. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:77-80.
316. Svenningsson A, Falk E, Celius EG et al. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One* 2013;8:e58643.
317. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1190-7.
318. Kalincik T, Horakova D, Spelman T et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing- remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2015;77: 425-35.
319. Khatri BO, Foley JF, Fink J et al. The TRUST (evaluation of bladder function in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab) observational study. *Int J MS Care* 2014;16:40-7.
320. Khatri B, Barkhof F, Comi G et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing- remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011;10:520-9.
321. Meng X, Chin PS, Hashmonay R et al. Effect of switching from intramuscular interferon beta-1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. *Contemp Clin Trials* 2014;41C:69-74.
322. Baldi E, Guareschi A, Vitetta F et al. Previous treatment influences fingolimod efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from an observational study. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1849-55.
323. Russo P, Capone A, Paolillo A et al. Cost-analysis of relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy after the introduction of new

- disease-modifying agents. *Clin Drug Investig* 2004;24:409–20.
324. International society for pharmacoecconomics and outcomes research (ISPOR). Pharmacoeconomic guidelines around the world. 2015. Verfügbar unter: <http://www.ispor.org/peguidelines/index.asp> (Zugriff am 9. Februar 2015).
325. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: the basics. *Value Health* 2009;12 Suppl 1:S5–9.
326. Acaster S, Perard R, Chauhan D et al. A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv Res* 2013;13:346.
327. Jonsson B. Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ* 2009;10:357–9.
328. Hartung DM, Bourdette DN, Ahmed SM et al. The cost of multiple sclerosis drugs in the US and the pharmaceutical industry: Too big to fail? *Neurology* 2015;84:2185–92.
329. World Health Organization. Health expenditure per capita, data by country. World Health Organization, 2015. Verfügbar unter: [http://apps.who.int/gho/athena/data/download.xsl?format=xml&target=GHO/WHS7\\_156,WHS7\\_105,WHS7\\_104,WHS7\\_108&profile=excel&filter=COUNTRY:\\*;REGION:\\*](http://apps.who.int/gho/athena/data/download.xsl?format=xml&target=GHO/WHS7_156,WHS7_105,WHS7_104,WHS7_108&profile=excel&filter=COUNTRY:*;REGION:*) (Zugriff am 23. Januar 2015).
330. Express Scripts. 2014 drug trend report. 2015. Verfügbar unter: <http://lab.express-scripts.com/drug-trend-report/> (Zugriff am 2. Juni 2015).
331. NHS England. Capitation: a potential new payment model to enable integrated care. NHS England, 2014. Verfügbar unter: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/381940/Local\\_payment\\_example\\_Capitation.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/381940/Local_payment_example_Capitation.pdf) (Zugriff am 1. Juni 2015).
332. Flachenecker P, Buckow K, Pugliatti M et al. Multiple sclerosis registries in Europe – results of a systematic survey. *Mult Scler* 2014;20:1523–32.
333. MSBase. Overview of MSBase registry. 2015. Verfügbar unter: <https://www.msbase.org/> (Zugriff am 3. Juni 2015).
334. Kalincik T, Jokubaitis V, Izquierdo G et al. Comparative effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta formulations in relapsing- remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;21:1159–71.
335. Butzkueven H, Spelman T, Kalincik T et al. Patients who switch to natalizumab have better outcomes than those who continue on the same platform therapy after a relapse. Joint Congress of European Neurology, 31 May–3 June 2014, Istanbul, Turkey. Verfügbar unter: [http://www.professionalabstracts.com/istanbul2014/planner/index.php?go=abstract&action=abstract\\_show&absno=1006&ISTANBUL2014=er-2227cou91clp2oo1b126ji0vs5egt8](http://www.professionalabstracts.com/istanbul2014/planner/index.php?go=abstract&action=abstract_show&absno=1006&ISTANBUL2014=er-2227cou91clp2oo1b126ji0vs5egt8) (Zugriff am 2. April 2015).
336. Spelman T, Bergvall N, Tomic D et al. Real-world comparative effectiveness of fingolimod and interferon/glatiramer therapies in a switch population using propensity-matched data from MSBase. ECTRIMS, 2013, Copenhagen, Denmark, 2–5 October 2013. Verfügbar unter: [http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT\\_ID=178930&XNSPRACHE\\_ID=2&XNKONGRESS\\_ID=195&XNMASKEN\\_ID=900](http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=178930&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=195&XNMASKEN_ID=900) (Zugriff am Dienstag, 17. Februar 2015).
337. Pugliatti M, Eskic D, Mikolcic T et al. Assess, compare and enhance the status of persons with multiple sclerosis (MS) in Europe: a European register for MS. *Acta Neurol Scand Suppl* 2012;S195:24–30.
338. European Multiple Sclerosis Platform. A collaborative initiative to improve MS research and policy across Europe: better outcomes with better data (EUReMS project report 2011–2014). Brussels, Belgium: European Multiple Sclerosis Platform, 2014. Verfügbar unter: [http://www.eurems.eu/attachments/article/107/140930\\_EUReMS\\_Report-spreads.pdf](http://www.eurems.eu/attachments/article/107/140930_EUReMS_Report-spreads.pdf) (Zugriff am 3. Juni 2015).
339. World Bank. Country and lending groups. World Bank, 2015. Verfügbar unter: <http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups> (Zugriff am 31. März 2015).



# Ressourcen

Wichtigste Diagnosekriterien für Multiple Sklerose

Diagnosekriterien	Jahr	Link
McDonald überarbeitet <sup>149</sup>	2010	<a href="http://doi.org/10.1002/ana.22366">http://doi.org/10.1002/ana.22366</a>
McDonald überarbeitet <sup>147</sup>	2005	<a href="http://doi.org/10.1002/ana.20703">http://doi.org/10.1002/ana.20703</a>
McDonald <sup>146</sup>	2001	<a href="http://doi.org/10.1002/ana.1032">http://doi.org/10.1002/ana.1032</a>
Poser <sup>145</sup>	1983	<a href="http://doi.org/10.1002/ana.410130302">http://doi.org/10.1002/ana.410130302</a>
Schumacher <sup>144</sup>	1965	<a href="http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x">http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x</a>



# Glossar

<b>Aktive MRT-Läsion</b>	Gehirn- oder Rückenmarksbereich, der im MRT Schäden aufgrund der Multiplen Sklerose aufweist und neu aufgetreten oder aktiv ist; dies zeigt sich durch eine Anreicherung (ein Sichtbarwerden) mit dem Kontrastmittel Gadolinium
<b>Alzheimer-Krankheit</b>	Häufigste Form der Demenz (eine Erkrankung, bei der die kognitive Leistungsfähigkeit eingeschränkt ist)
<b>Atrophie</b>	Volumenrückgang
<b>Autopsie</b>	Untersuchung einer Leiche zur Feststellung der Todesursache; auch bezeichnet als Obduktion
<b>Axon</b>	Nervenfaser, der Fortsatz der Nervenzelle, der Signale überträgt
<b>Belege aus dem Klinikalltag</b>	Belege, die nicht im Rahmen einer klinischen Studie erbracht wurden (sondern beispielsweise aus der Analyse der Daten in einem Patientenregister oder einer Patientendatenbank)
<b>Bewertung medizinischer Verfahren</b>	Auswertung einer Behandlung oder eines Produkts (gesundheitliche Vorteile bezogen auf die Kosten), häufig zur Entscheidung der Frage, ob die Behandlung oder das Produkt erstattungsfähig ist
<b>Biosimilar</b>	Nachahmerpräparat eines biologischen Medikaments, das verfügbar gemacht werden kann, sobald das Patent des Originalmedikaments ausläuft
<b>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</b>	Sammelbegriff für verschiedene chronische (anhaltende) Lungenprobleme (z. B. chronische Bronchitis), begleitet von Kurzatmigkeit, Husten und Atemwegsinfektionen
<b>Darreichungsform</b>	Kombination des Wirkstoffs mit weiteren Inhaltsstoffen zur Herstellung des endgültigen Medikaments
<b>Direkte medizinische Kosten</b>	Kosten, die direkt vom Leistungserbringer getragen werden (z. B. die Kosten für Medikamente, Arztbesuche, Tests, Kranke hausaufenthalte und häusliche Pflege durch eine Fachkraft)
<b>Direkte nicht-medizinische Kosten</b>	Kosten, die nicht vom Leistungserbringer getragen werden (z. B. Rollstühle, Umbauten und häusliche Pflege durch Angehörige)
<b>Effektivität</b>	Maß für die Wirksamkeit einer Intervention (z. B. eines Medikaments oder Medizingeräts) hinsichtlich des Behandlungsergebnisses in der Praxis; auch bezeichnet als Effectiveness
<b>Etablierte verlaufsmodifizierende Therapie</b>	In diesem Bericht bezieht sich dieser Begriff auf Therapieformen und deren alternative Darreichungsformen und Generika, die in den 1990ern zur Behandlung der MS mit schubförmigem Verlauf zugelassen worden sind
<b>Evozierte Potenziale</b>	Messung der Gehirnaktivität bei Stimulation bestimmter Sinnesnerven zur Feststellung von langsamer weitergeleiteten Signalen aufgrund von Schäden am ZNS

<b>Expanded Disability Status Scale von John F. Kurtzke</b>	Ein Maß für die körperliche Behinderung, das häufig bei MS-Erkrankten verwendet wird; die Skala reicht von 0,0 (keine Behinderung) bis 10,0 (Tod durch MS) und verläuft in Schritten von 0,5
<b>Fatigue</b>	Subjektiver Mangel an körperlicher oder geistiger Kraft, der dazu führt, dass die üblichen oder gewünschten Aktivitäten nicht mehr oder nur noch mit Mühe durchgeführt werden können
<b>Gesundheitliche Lebensqualität</b>	Beurteilung des Wohlbefindens unter Einschluss körperlicher, geistiger und sozialer Kennzahlen
<b>Graue Substanz</b>	Graues Gewebe im ZNS, das hauptsächlich für das Denken und das Verarbeiten von Informationen zuständig ist
<b>Indirekte Kosten</b>	Kosten, die nicht direkt von einer der Parteien getragen werden, aber dennoch quantifizierbar sind (beispielsweise Produktivitätsverluste aufgrund von Krankenstand, Erwerbslosigkeit oder Frühverrentung)
<b>Kardiovaskulär</b>	Bezieht sich auf das Herz und die Blutgefäße
<b>Kaufkraftparität</b>	Vergleich der Ausgaben in verschiedenen Ländern
<b>Klinisch isoliertes Syndrom</b>	Einzelne, erstmalig auftretende entzündliche Schädigung des ZNS
<b>Kognitive Beeinträchtigung</b>	Rückgang der geistigen Fähigkeiten oder Verarbeitung
<b>Kognitive Reserve</b>	Teil der neurologischen Reserve; die Fähigkeit des Gehirns, Aufgaben zu verarbeiten und physische Schäden aktiv auszugleichen (siehe Seite 36)
<b>Komorbiditäten</b>	Weitere Erkrankungen, die gleichzeitig mit der jeweiligen Erkrankung bestehen
<b>Land mit hohem Einkommen</b>	Bruttonationaleinkommen pro Einwohner $\geq$ 12.746 US-Dollar in 2013 (Definition der Weltbank) <sup>339</sup>
<b>Land mit mittlerem Einkommen, oberer Teil</b>	Bruttonationaleinkommen pro Einwohner $\geq$ 4.125 US-Dollar und $<$ 12.746 US-Dollar in 2013 (Definition der Weltbank) <sup>339</sup>
<b>Land mit mittlerem Einkommen, unterer Teil</b>	Bruttonationaleinkommen pro Einwohner $\geq$ 1.045 US-Dollar und $<$ 4.125 US-Dollar in 2013 (Definition der Weltbank) <sup>339</sup>
<b>Land mit niedrigem Einkommen</b>	Bruttonationaleinkommen pro Einwohner $\leq$ 1.045 US-Dollar in 2013 (Definition der Weltbank) <sup>339</sup>
<b>Langzeitvergleichsstudie</b>	Studie, bei der wiederholt und über einen langen Zeitraum hinweg eine Variable gemessen wird
<b>Läsion</b>	Akuter geschädigter Bereich im ZNS
<b>Liquor</b>	Flüssigkeit, die das Gehirn und das Rückenmark umgibt; auch bezeichnet als Zerebrospinal- oder Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit
<b>Lumbalpunktion</b>	Verfahren, bei dem bei Verdacht auf MS eine Liquorprobe gewonnen wird
<b>Magnetresonanztomographie</b>	Bildgebende Technik, bei der Weichgewebe anhand des unterschiedlichen Wassergehaltes unterschiedlicher Gewebearten dargestellt werden kann

<b>McDonald-Diagnosekriterien</b>	2001 eingeführte, 2005 und 2010 überarbeitete Diagnosekriterien für MS; in manchen Fällen lässt sich anhand dieser Diagnosekriterien eine MS anhand eines klinischen Schubs und MRT-Bildern diagnostizieren
<b>Metaanalyse</b>	Statistische Methoden zur Verknüpfung verschiedener Studien, um die Anzahl der betrachteten Datenpunkte zu erhöhen und die Gesamtentwicklung aufzudecken, die anhand einer kleineren Anzahl an Datenpunkten nicht statistisch signifikant gezeigt werden konnte
<b>MS-Neurologe</b>	Neurologe mit Spezialisierung und Erfahrung in der Diagnosestellung und Behandlung der MS. Meist behandelt ein MS-Neurologe mehr MS-Patienten als ein nicht auf MS spezialisierter
<b>Multiple Sklerose</b>	Fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die aufgrund von Schäden am ZNS zur körperlichen und geistigen Behinderung führt
<b>Neuere verlaufsmodifizierende Therapie (DMT)</b>	In diesem Bericht bezieht sich dieser Begriff auf Therapieformen, die nach den 1990ern zur Behandlung der MS mit schubförmigem Verlauf zugelassen worden sind und sich im Wirkmechanismus von den etablierten verlaufsmodifizierenden Therapien (DMT, engl. disease-modifying therapy) unterscheiden; das Wirkungsvermögen einiger neuerer DMT übersteigt laut Evidenzbasis (beispielsweise direkte Vergleichsstudien und Belege aus dem Klinikalltag) das der etablierten DMT
<b>Neurodegeneration</b>	Verfall der Strukturen bzw. Funktionsverlust der Nervenzellen
<b>Neurologe</b>	Arzt mit Spezialisierung auf die Diagnose, Behandlung und Dauerversorgung von Störungen des Nervensystems; ein MS-Neurologe besitzt eine Unterspezialisierung auf MS
<b>Neurologische Kompensationsreserve</b>	Fähigkeit des Gehirns, die Funktionalität durch innere Umstrukturierung zu erhalten und so den Verlust von Nervenzellen und -fasern und Hirnatrophie auszugleichen (siehe Seite 36)
<b>Nutzwert</b>	Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands als Wert zwischen 1 (vollständige Gesundheit) und 0 (Tod); meist im Rahmen einer Kosteneffizienzanalyse zur Entscheidung der Zuordnung von Gesundheitsressourcen verwendet
<b>Obduktion</b>	Untersuchung einer Leiche zur Feststellung der Todesursache; auch bezeichnet als Autopsie
<b>Offene Studie</b>	Klinische Studie, bei der sowohl Arzt als auch Studienteilnehmer wissen, welches Medikament zur Behandlung verwendet wird
<b>Ökonomische Bewertung</b>	Analyse des „Wertes“ einer Intervention (beispielsweise einer Therapie oder eines Geräts) auf Grundlage der „Kosten pro Behandlungsergebnis“ im Vergleich zu anderen möglichen Interventionen
<b>Placebo</b>	Pseudobehandlung ohne therapeutische Wirkung
<b>Poser-Diagnosekriterien</b>	1983 eingeführte Diagnosekriterien für MS; für eine klinisch gesicherte Diagnose sind mindestens zwei klinische Schübe notwendig

<b>Post hoc</b>	Datenanalyse nach erfolgter Generierung auf andere Weise als vor Beginn des Experiments oder der Studie beabsichtigt
<b>Primär progrediente MS</b>	Krankheitsverlauf ohne Schübe mit fortschreitendem Schweregrad der Behinderung bereits ab dem ersten Auftreten der Symptome
<b>Qualitätskorrigiertes Lebensjahr</b>	Maß für die Wirksamkeit einer Behandlung hinsichtlich Lebensdauer und Lebensqualität zum Vergleich verschiedener Erkrankungen
<b>R<sup>2</sup></b>	Messgröße für das Ausmaß der gemeinsamen Variabilität (Veränderlichkeit) zweier Objekte (z. B. Fortschritt der Behinderung und neue Läsionen); R <sup>2</sup> = 0,61 bedeutet beispielsweise, dass 61 % der Variation eines Objekts sich durch die Variation im anderen Objekt erklären lässt
<b>Radiologisch isoliertes Syndrom</b>	Schäden am ZNS ohne klinische Symptome; meist durch eine aus anderen Gründen (z. B. Kopfschmerzen) ausgeführte MRT-Diagnostik festgestellt
<b>Randomisierte kontrollierte klinische Studie</b>	Klinisches Studiendesign, bei dem die Teilnehmenden zufällig („randomisiert“) Behandlungsgruppen zugeordnet werden, in denen sie entweder das zu erforschende Medikament oder eine Kontrollsubstanz (Placebo oder anderes Medikament) erhalten
<b>Referenzarm</b>	Teilnehmergruppe einer klinischen Studie, die eine Vergleichsbehandlung erhalten (z. B. eine bereits etablierte Behandlung); meist im Zusammenhang mit Studien verwendet, bei denen kein statistisch signifikanter Vergleich zwischen dem neuen Medikament und der Vergleichsbehandlung erzielt werden soll, die also nicht als Vergleichsstudie aufgebaut wurden
<b>Remission</b>	Zeitraum zwischen Schüben im RRMS-Krankheitsverlauf
<b>Schub</b>	Akuter Symptomanfall im Rahmen der MS; meist entwickelt sich ein Schub über mehrere Tage, dann erfolgt eine Plateauphase und schließlich eine Remission (Abflauen) der Symptome
<b>Schubförmig remittierende MS</b>	Krankheitsverlauf mit akuten Schüben, gefolgt von Phasen der Rückbildung
<b>Sehnerv</b>	Nervenverbindung zwischen Auge und Gehirn; Teil des ZNS
<b>Sekundär progrediente MS</b>	Krankheitsverlauf mit fortschreitendem Schweregrad der Behinderung ohne Schübe, der sich an einen zunächst schubförmig remittierenden Krankheitsverlauf anschließt
<b>Sensorische Symptome der MS</b>	Beispielsweise Taubheit, Kribbeln, brennender Schmerz
<b>Statistisch signifikant</b>	Im vorliegenden Bericht verwenden wir „statistisch signifikant“ für eine Wahrscheinlichkeit unter 5 % für den Fall, dass ein Ergebnis auch durch Zufall hätte entstehen können
<b>Subklinische Parameter</b>	Ein Ereignis, das sich nicht durch eine klinische Untersuchung messen/beobachten lässt (beispielsweise MRT-Läsionen oder Hirnatrophie)
<b>Symptome des Bewegungsapparats bei MS</b>	Schwäche, Steifheit, Ungeschicklichkeit, Schwierigkeiten beim Gehen und weitere Symptome



<b>Telemedizin</b>	Ferndiagnosen und -behandlung sowie Dauerversorgung mittels Telekommunikationstechnik
<b>Tremor</b>	Unkontrollierbares Zittern von Körperteilen, beispielsweise der Hände
<b>Vergleichsstudie</b>	Klinische Studie zum direkten Vergleich von (mindestens) zwei unterschiedlichen Therapien
<b>Verlängerungsstudie</b>	Studie, die an eine andere Studie anschließt; dabei erhalten die Teilnehmenden die Möglichkeit, das untersuchte Medikament weiter einzunehmen/ab diesem Zeitpunkt einzunehmen, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit zu prüfen
<b>Verlaufsmodifizierende Therapie (DMT)</b>	Medikament, das den natürlichen Verlauf einer Erkrankung verändern kann; bei MS beispielsweise durch Verringerung der Schubrate, des Fortschreitens der Behinderung oder der Häufung der im MRT sichtbaren Veränderungen
<b>Vertigo</b>	Schwindel
<b>Visuelle Symptome der MS</b>	Beispielsweise Augenbewegungsschmerz, Verlust an Sehkraft, Veränderung der Farbwahrnehmung
<b>Weißer Substanz</b>	Weißes Gewebe im ZNS, das hauptsächlich Signale zwischen verschiedenen Teilen des Gehirns und dem Rückenmark überträgt
<b>Wirkmechanismus</b>	Biochemischer bzw. immunologischer Mechanismus, mittels derer ein Medikament seine Wirkung entfaltet
<b>Wirkungsvermögen</b>	Maß für die Wirksamkeit einer Intervention (z. B. eines Medikaments oder Medizingeräts) hinsichtlich des Behandlungsergebnisses in einer idealen Umgebung (klinische oder Laborstudie); auch bezeichnet als Efficacy
<b>Zentrales Nervensystem</b>	Gehirn, Rückenmark und Sehnerv



# Abkürzungen

<b>AAN</b>	American Academy of Neurology, US-Amerikanische Neurologie-Akademie
<b>ABN</b>	Association of British Neurologists, Verband der britischen Neurologen
<b>CIS</b>	klinisch isoliertes Syndrom, engl. clinically isolated syndrome,
<b>DMT</b>	verlaufsmodifizierende Therapie, engl. disease-modifying therapy
<b>EDSS</b>	Expanded Disability Status Scale von John F. Kurtzke
<b>EMA</b>	Europäische Arzneimittelagentur, europäische Zulassungsbehörde
<b>EUReMS</b>	Europäisches Register für Multiple Sklerose
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration, US-amerikanische Zulassungsbehörde
<b>GP</b>	Haus- oder Primärarzt, engl. general practitioner
<b>HTA</b>	Prozess zur Bewertung medizinischer Technologien, Verfahren und Organisationsstrukturen, engl. health technology assessment
<b>MoA</b>	Wirkmechanismus, engl. mode of action
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MS</b>	Multiple Sklerose
<b>NEDA</b>	Freiheit von messbarer Krankheitsaktivität, engl. no evidence of disease activity
<b>NRSPMS</b>	nicht schubförmige sekundär progrediente Multiple Sklerose, engl. non-relapsing secondary progressive multiple sclerosis
<b>PPMS</b>	primär progrediente multiple Sklerose
<b>QALY</b>	qualitätskorrigiertes Lebensjahr
<b>RCT</b>	randomisierte kontrollierte klinische Studie, engl. randomized controlled trial
<b>RIS</b>	radiologisch isoliertes Syndrom, engl. radiologically isolated syndrome
<b>RRMS</b>	schubförmig remittierende Multiple Sklerose, engl. relapsing-remitting multiple sclerosis
<b>RSPMS</b>	schubförmige sekundär progrediente Multiple Sklerose, engl. relapsing secondary progressive multiple sclerosis
<b>RWE</b>	Belege aus dem klinischen Alltag, engl. real-world evidence
<b>SPMS</b>	sekundär progrediente Multiple Sklerose, engl. secondary progressive multiple sclerosis
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

## Währungen

<b>AUD</b>	Australische Dollar
<b>€</b>	Euro
<b>US\$</b>	US-Dollar

# Danksagungen

Dieser Bericht und die darin enthaltenen Empfehlungen wurden durch Forschungsgelder der F. Hoffmann-La Roche finanziert. Das Unternehmen hat keinerlei Einfluss auf den Inhalt genommen.

Oxford PharmaGenesis Ltd, UK, unterstützte die unabhängige Erstellung und Herausgabe der Publikation und erhielt dafür Fördermittel der F. Hoffmann-La Roche. Diese hat jedoch keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

Die deutsche Übersetzung und die Vorbereitung dieser Publikation wurden durch die Roche Pharma AG finanziert.

Die Veröffentlichung des Berichts und der Empfehlungen wurde durch Gelder der AbbVie und Genzyme und Forschungsmittel der Biogen, F. Hoffmann-La Roche und Novartis finanziert. Diese Unternehmen haben jedoch keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

Diese Veröffentlichung ist online verfügbar unter [www.msbrainhealth.org](http://www.msbrainhealth.org)

ISBN 978-1-903539-13-2

© 2015 Oxford PharmaGenesis Ltd  
Deutsche Ausgabe 2018

Die in dieser Publikation enthaltenen Ansichten entsprechen nicht zwingend denen des Förderers oder Herausgebers.

Alle Rechte vorbehalten. Teile dieser Veröffentlichung dürfen nur reproduziert, in einem Datenabfragesystem gespeichert oder übertragen werden, sei es elektrisch, mechanisch, durch Fotokopie, Aufnahme oder auf andere Weise, wenn dies laut den geltenden Urheberrechtsgesetzen erlaubt ist oder eine vorherige schriftliche Genehmigung des Urheberrechtinhabers eingeholt wurde. Unberechtigte Handlungen in Bezug auf diese Publikation können zivil- oder strafrechtliche Folgen nach sich ziehen.



*„Der MS Trust ist hocherfreut über diesen wichtigen Bericht. Er kommt genau zur richtigen Zeit und ist gut durchdacht. Er erforscht umfassend die klinischen, institutionellen und strategischen Anliegen, die bei der Behandlung von Menschen entstehen, die unter schubförmiger Multipler Sklerose leiden. Er wendet sich an alle, die mit MS arbeiten und ihre Leistungen gerne verbessern möchten. Eine frühzeitige Behandlung, ein aktiver Umgang und eine gute Informationsbasis für die Erkrankten bei der Wahl der Behandlung – das ist der aktuelle Stand der heutigen MS-Therapie. Wir gratulieren den Autoren zu ihrem Werk und unterstützen mit Freude die Umsetzung der Ergebnisse, sowohl in Großbritannien als auch darüber hinaus.“*

Amy Bowen  
Multiple-Sklerose-Trust

*„Dieser Bericht ist gut lesbar, schön bebildert und auf dem neuesten Stand. Wir stehen hinter dem Inhalt.“*

Takahiko Saida, Gesamtpazifisches Komitee für die Behandlung und Erforschung der Multiplen Sklerose

*„Der Bericht stellt einen wahren Meilenstein zum klinischen Umgang mit MS dar und stützt sich auf die neuesten wissenschaftlichen Studien. BCTRIMS ist stolz, ein Teil der weltweiten wissenschaftlichen Gemeinschaft zur Unterstützung des Berichts zu sein.“*

Marco Aurélio Lana-Peixoto, Brasilianisches Komitee für die Behandlung und Erforschung der Multiplen Sklerose

*„Dieser Bericht kommt genau zur richtigen Zeit und spricht Probleme direkt an. Er enthält wichtige Empfehlungen für eine Strategie, die das Leben hunderttausender MS-Erkrankter weltweit positiv beeinflussen kann.“*

Maggie Alexander, Europäische Plattform für Multiple Sklerose

*„Ich bin von diesem Bericht begeistert und freue mich, dass das ECTRIMS ihn unterstützt.“*

Xavier Montalban, Europäisches Komitee für die Behandlung und Erforschung der Multiplen Sklerose



MS Brain Health  
Time Matters

ISBN 978-1-903539-13-2  
[www.msbrainhealth.org](http://www.msbrainhealth.org)