Thieme

Multiple Sklerose 2019 – - Update zu Diagnostik und Therapie

Peter Flachenecker

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), deren Pathogenese in einer fehlgeleiteten Immunreaktion autoreaktiver Zellen gegenüber Myelin und Axonen gesehen wird. Nach dem derzeitigen Wissensstand wird diese autoimmune Reaktion sowohl durch genetische als auch durch Umweltfaktoren modifiziert, was schließlich zur Markscheidenschädigung (Demyelinisierung) und axonalen Degeneration führt. Zwar sind die zugrunde liegenden Ursachen weiterhin unbekannt. Die umfangreichen Forschungsbemühungen der letzten Jahre haben aber zu wichtigen Erkenntnissen im Hinblick auf Epidemiologie und Diagnostik geführt und neue (immunologische) Therapieansätze ergeben.

Zur Behandlung der Multiplen Sklerose wurden in den letzten Jahren neue immunologische Therapieansätze entwickelt. (Quelle: James Thew/stock.adobe.com; Symbolbild)

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Häufigkeit der MS in Deutschland

Lange Zeit ging man davon aus, dass in Deutschland etwa 120 000–140 000 Menschen von einer MS betroffen sind, das entspricht einer Prävalenz von 0,15 % (oder 150 pro 100 000) [10]. Diese Häufigkeit wurde erstmals 2014 infrage gestellt, als Petersen et al. auf der Grundlage von Daten des Bundesversicherungsamtes eine Zahl von 199 505 allein für den GKV-Bereich ermittelten. Unter Berücksichtigung der Gesamtpopulation errechnen sich damit 237 800 MS-Betroffene in Deutschland (0,29 %) [22]. Nachfolgende Auswertungen kommen sogar zu noch höheren Fallzahlen: So lassen GKV-Abrechnungsdaten eine Prävalenz von 0,30–0,31 % vermuten, sodass wahrscheinlich mehr als 250 000 Menschen in Deutschland an einer MS leiden dürften [17]. Die Gründe für diesen rasanten Anstieg sind nicht klar, hier spielen wohl mehrere Faktoren eine Rolle. Neben einer tatsächlichen Erhöhung der Prävalenz scheinen auch die im zeitlichen Verlauf gestiegene Lebenserwartung und vor allem die frühzeitigere Diagnosestellung (siehe unten) verantwortlich zu sein [4].

Diagnose der MS

Das Grundprinzip der Diagnose „MS“ beruht auf der Dissemination in Ort und Zeit, das heißt, es muss nachgewiesen werden, dass neurologische Symptome und Befunde zu unterschiedlichen Zeitpunkten und an verschiedenen Stellen des ZNS aufgetreten sind [3].

Poser-Kriterien Demzufolge forderten die lange Zeit gebräuchlichen „Poser-Kriterien“ für eine „klinisch sichere MS“ zwei Schübe mit Symptomen, die sich zwei unterschiedlichen Orten des ZNS zuordnen lassen. Die Ergebnisse der Zusatzuntersuchungen konnten zwar als sog. „paraklinische“ Befunde hinzugezogen werden, die Rolle der MRT war jedoch nicht klar definiert.

McDonald-Kriterien Mit steigender Erkenntnis über den prädiktiven Wert der MRT wurden 2001 neue Kriterien erstellt, die der MRT (zu Recht) stärkere Bedeutung zumaßen [20]. Diese „McDonald“-Kriterien hielten rasch Einzug in den klinischen Alltag und erlaubten eine wesentlich frühere Diagnosestellung als die bisherigen Kriterien. Basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen wurden die Kriterien mittlerweile zweimal revidiert, zuletzt 2017 [24]. Insbesondere die letzte Revision hat die Diagnosestellung vereinfacht, da die Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Läsionen entfallen ist. Zudem können nun auch kortikale Herde für das Kriterium der räumlichen Dissemination gewertet werden, und der Liquorbefund hat mit dem Nachweis oligoklonaler Banden wieder an Bedeutung gewonnen, auch für die Diagnose der schubförmigen MS (▶ **Tab. 1**). Nach wie vor gültig bleibt aber der Hinweis (der oftmals übersehen wird), dass „keine andere, bessere Diagnose als MS“ bestehen sollte, die MS also eine Ausschlussdiagnose darstellt.

Neben der Möglichkeit einer raschen und verlässlichen Diagnosestellung mithilfe der neuen Diagnosekriterien (und damit der Möglichkeit eines frühen Therapiebeginns) soll ein weiterer Aspekt bei deren Entwicklung nicht unerwähnt bleiben: Während in den 18 Jahren von 1983–2001 die Poser-Kriterien unverändert in Gebrauch waren, sind die McDonald-Kriterien seit 2001 in dem nachfolgenden, gleichen Zeitraum bereits dreimal revidiert worden. Da die Revisionen auf neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhten, unterstreicht dies eindrucksvoll den Zuwachs unseres Wissens über die MS in den letzten Jahren.

▶ **Tab. 1** Aktuelle Diagnosekriterien der schubförmigen MS [24]. Die Änderungen zu den Kriterien von 2010 sind rot markiert. MRT: Magnetresonanztomografie, KM: Kontrastmittel

Klinische Präsentation (Schübe)	Objektivierbare klinische Läsion	Weitere erforderliche Kriterien
≥ 2	≥ 2	keine
≥ 2	1	räumliche Dissemination in der MRT, • definiert als ≥ 1 T2-Läsion in mindestens 2 von 4 typischen Regionen (periventrikulär, juxtakortikal + **kortikal**, intratentoriell, spinal)
1	≥ 2	zeitliche Dissemination in der MRT, definiert als • gleichzeitiges Vorkommen von ~~asymptomatischen~~ KM-aufnehmenden und -nichtaufnehmenden Läsionen oder • mindestens eine neue T2- und/oder KM-aufnehmende Läsion bei einer Verlaufsuntersuchung oder: oligoklonale Banden im Liquor
1	1	räumliche Dissemination in der MRT und zeitliche Dissemination in der MRT

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Phänotypisierung der MS

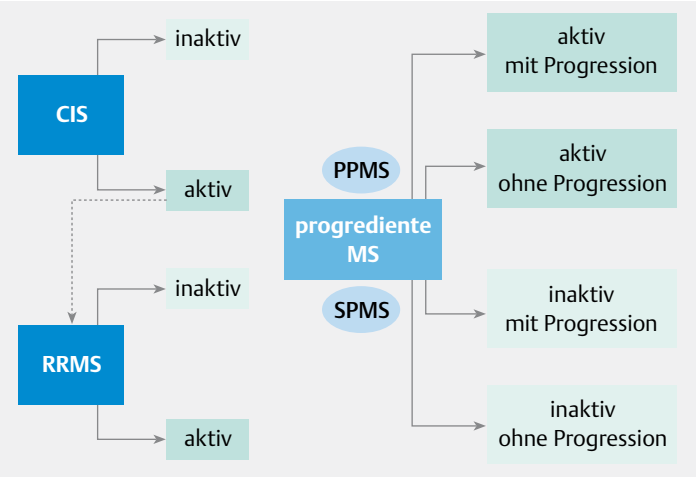
Die noch aus dem Jahr 1996 [18] stammende Einteilung in einen schubförmigen, primär chronisch-progredienten, sekundär chronisch-progredienten und schubförmig-progredienten Verlauf wurde 2014 aktualisiert [19]. Neben einer präziseren Definition liegt der wesentliche Fortschritt der neuen Phänotypisierung nun darin, dass jede der Verlaufsformen um das Kriterium der Krankheitsaktivität (innerhalb eines definierten Zeitraums, üblicherweise ein Jahr) ergänzt wird, entweder als klinische Aktivität (d. h. Schub) und/oder als MRT-Aktivität (d. h. kontrastmittelanreichernde bzw. neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen).

Die Krankheitsprogression wird nach den revidierten Empfehlungen durch die jährliche klinische Evaluation anhand der EDSS definiert und gilt als bestätigt, wenn es über einen bestimmten Zeitraum, z. B. drei oder sechs Monate, zu einer Verschlechterung kommt. Damit wird die Einteilung der MS in eine schubförmige und progrediente Verlaufsform zwar weiterhin beibehalten, durch die Kriterien „Aktivität" und „Progression" aber näher beschrieben und subtypisiert (▶ **Abb. 1**). Zusätzlich wird das klinisch isolierte Syndrom (CIS) aufgenommen und in „aktiv" und „nicht aktiv" unterteilt, wobei ein aktives CIS die Diagnose der schubförmigen MS erlaubt (▶ **Abb. 1**). Die progrediente MS wird in eine primär und sekundär progrediente Verlaufsform unterteilt. Jede dieser beiden Verlaufsformen wird weiter in vier verschiedene Subtypen differenziert (aktiv mit und ohne Progression sowie nicht aktiv mit und ohne Progression). Die vormalige „schubförmig progrediente" Verlaufsform ist entfallen.

Mit dieser Phänotypisierung lässt sich nun der Verlauf der MS wesentlich klarer beschreiben, wodurch nicht zuletzt die Kommunikation mit den MS-Betroffenen erleichtert wird. Viele Patienten haben bei langjähriger Schubfreiheit Zweifel, ob noch ein schubförmiger Verlauf vorliegt. In diesem Fall lässt sich nun anhand der neuen Phänotypen ein „schubförmiger Verlauf, derzeit nicht aktiv" klassifizieren. Gleichermaßen gilt dies auch für einen stabilen, progredienten Verlauf, der aktuell „ohne Progression" sein kann.

Immuntherapie der MS

In den vergangenen fünf Jahren ist eine Reihe weiterer Substanzen zur immunprophylaktischen (antientzündlichen) Therapie, vor allem der schubförmigen MS, zugelassen worden – Dimethylfumarat (Tecfidera®), Cladribin (Mavenclad®) und Ocrelizumab (Ocrevus®); mit Ocrelizumab erstmals auch ein Medikament zur Behandlung der primär progredienten MS. Damit steht nun ein umfangreiches therapeutisches Arsenal zur Verfügung, das eine individuelle Therapiestrategie erlaubt.



▶ **Abb. 1** Phänotypisierung der MS. (Quelle: P. Flachenecker; Umsetzung: Thieme Gruppe)
*Aktivität bestimmt anhand klinischer Schübe und/oder MRT-Aktivität (kontrastmittelaufnehmende Läsionen; neue oder eindeutig vergrößerte T2-Läsionen bei mindestens jährlicher Untersuchung).
CIS = klinisch isoliertes Syndrom (geht in schubförmig remittierende MS (RRMS) über, sobald anhand weiterer Krankheitsaktivität die aktuellen Diagnosekriterien der MS erfüllt sind); PPMS = primär progrediente MS; SPMS = sekundär progrediente MS.

Neue Immuntherapien

Dimethylfumarat Die Wirksamkeit von Dimethylfumarat (Tecfidera®) ist in zwei großen, randomisierten, placebokontrollierten und doppeltblinden Studien (DEFINE und CONFIRM) nachgewiesen [6, 8]. Dabei war die Schubrate im Vergleich zu Placebo um etwa die Hälfte verringert, und auch im Vergleich zu Glatiramerazetat ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tecfidera®. Das Nebenwirkungsprofil erscheint akzeptabel und besteht im Wesentlichen aus einem Flush (der mit Acetylsalicylsäure gut kupiert werden kann) und gastrointestinalen Beschwerden. Das Medikament wird als Kapsel zu je 240 mg zweimal täglich eingenommen, zur Verminderung der Nebenwirkungen erfolgt eine einschleichende Dosierung mit langsamer Steigerung. Seit der Zulassung im Februar 2014 für jedwede Form der schubförmigen MS wurde über sechs Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) berichtet, einer schweren Virusentzündung des Gehirns, die als Komplikation bei Natalizumab (Tysabri®) seit Langem bekannt ist. Da diese schwere Nebenwirkung mit einer langanhaltenden Lymphopenie assoziiert ist, ist die regelmäßige Kontrolle der Lymphozytenzahlen alle sechs bis acht Wochen zumindest im ersten Behandlungsjahr notwendig.

Cladribin Cladribin (Mavenclad®) ist ein sogenanntes Nukleosidanalogon, das als Chemotherapeutikum bevorzugt in die DNA (Desoxynukleinsäure) von Lymphozyten eingebaut wird, somit deren Reparaturmechanismen stört und zu einer Lymphopenie führt. In der zulassungsrelevanten CLARITY-Studie mit 1326 MS-Patienten war die Schubrate um 58 % gegenüber Placebo reduziert. Über die Studien-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

dauer von zwei Jahren waren 80 % der Patienten schubfrei (gegenüber 61 % in der Placebogruppe) [7]. Cladribin wird in Tabletten in einer Dosierung von 3,5 mg pro kg Körpergewicht eingenommen, aufgeteilt in vier Behandlungszyklen zu je fünf Tagen über zwei Jahre (Monat 1, Monat 2, Monat 13 und Monat 14). Über die zwei Jahre hinaus waren bei den Patienten, die an der Verlängerungsstudie teilnahmen, 75 % schubfrei, auch ohne dass sie weiterbehandelt wurden. Diese zeitlich begrenzten Behandlungszyklen scheinen also eine langanhaltende Wirksamkeit zu haben. Damit verbunden ist ein neuartiges Therapieprinzip, nämlich das der „Immunrekonstitutionstherapie" (oder auch Impulstherapie), im Gegensatz zu den klassischen Verfahren der (regelmäßig zu applizierenden) Erhaltungstherapien.

Mavenclad® wurde im August 2017 für die „hochaktive" MS mit Schüben (schubförmige und sekundär progrediente MS mit Schüben) zugelassen, das heißt in der Regel für die Patienten, die unter einer anderen Immuntherapie noch Krankheitsaktivität in Form von Schüben oder MRT-Aktivität aufweisen. Im Allgemeinen ist Cladribin gut verträglich, die wesentlichen Nebenwirkungen bestehen in einer (vorübergehenden) Lymphopenie, einem Herpes Zoster der Haut und einer etwas erhöhten Infektneigung. Aus der Zulassungsstudie ergaben sich Hinweise auf eine erhöhte Krebsrate; diese dürfte aber durch die unerwartet niedrige Rate von Krebserkrankungen in der Placebogruppe nur vorgetäuscht gewesen sein.

Ocrelizumab Die zuletzt zugelassene Immuntherapie ist Ocrelizumab (Ocrevus®), ein monoklonaler Antikörper, der gegen das CD20-Oberflächenmolekül auf B-Lymphozyten in bestimmten Entwicklungsstadien gerichtet ist und zu einer langanhaltenden B-Zell-Depletion führt. In zwei großen Studien (OPERA I und II) mit jeweils mehr als 800 MS-Patienten war die Schubrate im Vergleich zu Interferon-beta 1a (Rebif®) halbiert [9]. Nahezu gleichzeitig konnte in der ORATORIO-Studie erstmals in der Geschichte der MS-Therapien der primäre Studienendpunkt auch bei Patienten mit primär progredienter MS erreicht werden: Hier war die Behinderungsprogression statistisch signifikant um 24 % gegenüber Placebo verzögert [21]. Demzufolge wurde Ocrelizumab Mitte Januar 2018 für die schubförmige MS (die in diesem Fall auch die sekundär progrediente MS mit Schüben einschließt) und für die (frühe) primär progrediente MS (PPMS) zugelassen. Dabei ist der Begriff der „frühen" PPMS unscharf definiert. Im Zulassungstext wird auf die ORATORIO-Studie verwiesen, in der die Patienten nicht länger als 10 bzw. 15 Jahre (je nach Behinderungsgrad) erkrankt waren.

Die Anwendung erfolgt als eine Infusion zu 600 mg in halbjährlichen Abständen. Der erste Infusionszyklus wird in zwei Teilen zu je 300 mg innerhalb von zwei Wochen gegeben. Die Verträglichkeit ist gut. Die wesentlichen Nebenwirkungen bestehen in infusionsassoziierten Reaktionen und einer Verringerung der Serum-Immunglobuline (insbesondere IgM). In der ORATORIO-Studie war ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs im Vergleich zur Placebogruppe auffällig. Dies dürfte aber wie bei Cladribin durch die niedrige Rate von Krebserkrankungen in der Placebogruppe erklärbar sein: Das Krebsrisiko unter Ocrelizumab scheint nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Leitlinien und Therapiestrategien

Seit der Zulassung des ersten Medikaments im Jahr 1995 stehen mit den jüngsten Entwicklungen nun 12 Wirkstoffe und 16 Präparate zur verlaufsmodifizierenden Behandlung der MS zur Verfügung. Diese Vielzahl macht eine Einteilung der Substanzen erforderlich. Mit den derzeit gültigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Diagnose und Therapie der MS wurde die klassische Unterscheidung der Immuntherapien in Basis- und Eskalationstherapie verlassen. Stattdessen werden die Präparate in Abhängigkeit von deren Wirkstärke nun in solche für die „milde bis moderate MS" und solche für die „aktive bis hochaktive MS" eingeteilt. Interferone, Glatiramerazetat, Teriflunomid und Dimethylfumarat gehören zu den Medikamenten für die milde bis moderate Verlaufsform, während Fingolimod, Cladribin und die monoklonalen Antikörper Natalizumab, Alemtuzumab und Ocrelizumab bei der aktiven bis hochaktiven MS angewandt werden [1]. Derzeit werden die Leitlinien überarbeitet, die aktualisierten Empfehlungen werden Ende des Jahres 2019 erwartet. Voraussichtlich wird darin eine weitere Differenzierung der Wirkstoffe vorgenommen werden, insbesondere für die mit höherer Wirksamkeit.

Auswahl des Medikaments Da es nach wie vor keinen Biomarker gibt, der das Ansprechen auf eine Therapie vorhersagen kann, richtet sich die Auswahl des Medikaments nach der Krankheitsaktivität, aber auch nach den Begleiterkrankungen und den Patientenpräferenzen. Nach wie vor findet das klassische Konzept der „Basis-/Eskalationstherapie" Anwendung, das heißt, man beginnt mit einem Präparat für die milde bis moderate Verlaufsform und stellt bei weiterhin vorhandener Krankheitsaktivität (Schübe und/oder MRT-Aktivität) ggf. auf ein höher wirksames Medikament um. Der Vorteil dieses Vorgehens liegt in der (auch langfristig) besseren Verträglichkeit dieser Substanzen. Eine andere Strategie besteht im frühzeitigen Einsatz höher wirksamer Therapeutika, z. B. bei hoher Läsionslast in der MRT (mehr als 10 Herde) und/oder rasch aufeinanderfolgenden Schüben („hit hard and early"). Die verschiedenen verfügbaren Optionen müssen im ausführlichen Beratungsgespräch mit dem Patienten besprochen werden.

MS-Register Die jüngste Auswertung des deutschen MS-Registers [5] erlaubt eine Aussage darüber, wie häufig welche Therapien angewandt werden, sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene, wie z. B. Methotrexat oder intravenöse Immunglobuline. Im Vergleich mit der früheren Auswertung von 2005/2006 lässt sich daraus ableiten, dass die neuen therapeutischen Möglichkeiten rasch Einzug in

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 2** Versorgung mit Immuntherapien in Deutschland
*zur Behandlung der MS zugelassen

Klassifikation	Substanz	2005/2006	2014–2018
milder/moderater Verlauf	Dimethylfumarat*	---	14,2 %
	Glatiramerazetat*	12,5 %	14,4 %
	IFN-β-Präparate*	53,0 %	27,1 %
	Teriflunomid*	---	8,3 %
aktiver/hochaktiver Verlauf	Alemtuzumab*	---	2,3 %
	Fingolimod*	---	15,4 %
	Natalizumab*	0,4 %	11,3 %
	Ocrelizumab*	---	0,3 %
Mittel der 2. Wahl	Azathioprin*	7,0 %	0,9 %
	Cyclophosphamid	1,4 %	0,1 %
	IVIg	3,7 %	0,3 %
	Mitoxantron*	14,7 %	1,4 %
Sonstige	Methotrexat	0,7 %	0,1 %
	Steroide (i. v. Puls)	12,0 %	1,2 %

Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die aktuell die angeführten Immuntherapien erhalten haben, jeweils bezogen auf die Zahl der behandelten Patienten, in der ersten Erhebung 2005/2006 [2] und in der aktuellen Erhebung 2014–2018 [5].
Die Reihung innerhalb der verschiedenen Substanzklassen erfolgt alphabetisch, die IFN-β-Präparate beinhalten Interferon-β-1a und Interferon-β-1b. Cladribin wurde bis zum Stichtag 28.2.2018 nur bei einem Patienten angewandt.
IVIg: intravenöse Immunglobuline, Steroide (i. v. Puls): regelmäßige intravenöse Steroid-Puls-Therapien.

die klinische Versorgung gefunden und zu einer Veränderung und Ausweitung des Behandlungsspektrums geführt haben (▶ **Tab. 2**).

Symptomatische Therapie

Die symptomorientierte, medikamentöse wie nichtmedikamentöse Therapie ist ein wichtiges Element im umfassenden Therapiekonzept der Multiplen Sklerose. Gangstörungen und eingeschränkte Mobilität, Spastik, Fatigue, Blasen- und Darmfunktionsstörungen, Depressionen und kognitive Einschränkungen haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und bedürfen einer gezielten Behandlung. Trotz der hohen Bedeutung der symptombezogenen Verfahren ist aus methodischen Gründen die Qualität der verfügbaren Studien oftmals geringer als bei den oben erwähnten Immuntherapien. Dennoch existiert für viele der MS-Symptome eine umfangreiche wissenschaftliche Datenbasis, die in einer Reihe von Übersichtsartikeln der Jahre 2017/2018 zusammengefasst ist und in die DGN-Leitlinien zur MS eingehen wird [11, 12, 13, 14, 15, 16]. Daneben wurde kürzlich eine Leitlinie im Auftrag der DGNR (Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation) veröffentlicht, in der detaillierte, evidenzbasierte Empfehlungen zur nichtmedikamentösen Therapie von Mobilitätseinschränkungen gegeben werden [23]. Weitere derartige Leitlinien werden derzeit auch für andere Symptome wie z. B. die Fatigue erarbeitet.

KERNAUSSAGEN

- Die MS kommt doppelt so häufig vor wie bisher angenommen.
- Die Diagnosekriterien nach McDonald wurden mittlerweile dreimal revidiert und erlauben eine frühzeitige Diagnosestellung.
- Die Möglichkeiten der Immuntherapie wie auch der symptomatischen Therapie haben sich deutlich verbessert.

Autorinnen/Autoren

Prof. Dr. med. Peter Flachenecker
Chefarzt des Neurologischen Rehabilitationszentrums Quellenhof in Bad Wildbad, ein von der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) „Anerkanntes MS Zentrum“, sowie Professor für Neurologie mit Lehrtätigkeit an der Universität Würzburg.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Peter Flachenecker

Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof
Kuranlagenallee 2
75323 Bad Wildbad
E-Mail: peter.flachenecker@sana.de

Literatur

[1] DGN/KKNMS. DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Im Internet: https://www.dgn.org/leitlinien/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose%202012; Stand: 03.10.2019

[2] Flachenecker P, Stuke K, Elias W et al. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland. Ausweitung des Projektes 2005/2006. Dt Ärztebl 2008; 105: 113–119

[3] Flachenecker P. MS aktuell. Klinik und Diagnostik (Band 1). Schopfheim: ComMed; 2010

[4] Flachenecker P, Zettl UK. Epidemiologie. In: Schmidt RM, Hoffmann FA, Faiss JH, Köhler W, Zettl UK, Hrsg. Multiple Sklerose. München: Elsevier; 2018: 11–17

[5] Flachenecker P, Eichstädt K, Berger K et al. Multiple Sklerose in Deutschland – aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018. Fortschritte Neurologie Psychiatrie 2019 [in press]

[6] 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: 1087–1097

[7] Giovannoni G, Comi G, Cook S et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362: 416–426

[8] Gold R, Kappos L, Arnold DL et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2012; 367: 1098–1107

[9] Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2017; 376: 221–234

[10] Hein T, Hopfenmüller W. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. Nervenarzt 2000; 71: 288–294

[11] Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 1 – Einleitung und methodisches Vorgehen, Ataxie und Tremor. Nervenarzt 2017; 88: 1421–1427

[12] Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 – Gangstörung und Spastik. Nervenarzt 2017; 88: 1428–1434

[13] Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 3 – Blasenfunktionsstörungen. Nervenarzt 2018; 89: 184–192

[14] Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 4 – Störungen der Sexualfunktion und der Augenbewegungen. Nervenarzt 2018; 89: 193–197

[15] Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 5 – Fatigue. Nervenarzt 2018; 89: 446–452

[16] Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – kognitive Störungen und Rehabilitation. Nervenarzt 2018; 89: 453–459

[17] Holstiege J, Steffen A, Boffrier G, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose: Eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) 2017; Versorgungsatlas-Bericht 17/09. Im Internet: https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=86; Stand: 03.10.2019

[18] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology 1996; 46: 907–911

[19] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology 2014; 83: 278–286

[20] 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: 121–127

[21] Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med 2017; 376: 209–220

[22] Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göpffarth D. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. Nervenarzt 2014; 85: 990–998

[23] Tholen R, Dettmers C, Henze T et al. Bewegungstherapie zur Verbesserung der Mobilität von Patienten mit Multipler Sklerose. Konsensusfassung für die S2e-Leitlinie der DGNR in Zusammenarbeit mit Physio Deutschland – Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V. Neurol Rehabil 2019; 25: 3–40

[24] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17: 162–173

Bibliografie

DOI https://doi.org/10.1055/a-1022-4917
neuroreha 2019; 11: 149–154
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 1611-6496

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.