



Trierer Aktionsgruppe Multiple Sklerose

www.tag-trier.de

DMSG-Kontaktgruppe Main-Spessart

9. April 2016, Marktheidenfeld

**Warum hat mir das denn keiner
vorher gesagt?**

**Wissenswertes über Diagnose und
Prognose bei MS**

Dr. med. Jutta Scheiderbauer

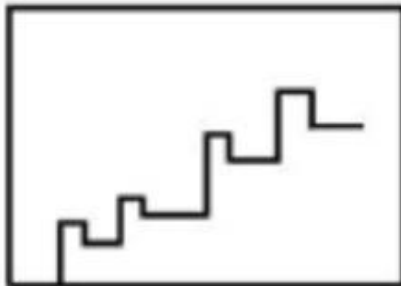
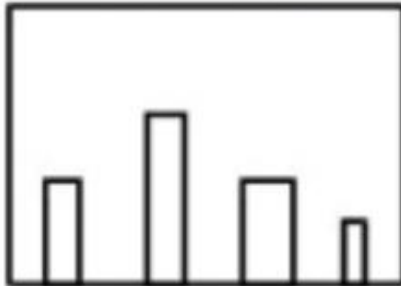
Inhalt

1. Spontanverlauf der MS
2. Register von MS-Betroffenen und was sich daraus schließen lässt
3. Prognosefaktoren
4. CIS, schubförmige und progrediente Verläufe
5. Besteht ein Zusammenhang zwischen früher Schubrate und Schweregrad der Behinderung?

Die hochgestellten Zahlen ^(1, 2,3) im Text sind Quellenangaben, eine Übersicht der Quellen findet sich am Ende der Präsentation.

Spontanverläufe der MS

**Schubförmig-
remittierend
(RR-MS)**



**Primär-
chron.-progredient
(PP-MS)**



**Sekundär-
chron.-progredient
(SP-MS)**



Wie wahrscheinlich ist welcher Verlauf für mich ?

Woher stammt das Wissen zum MS-Spontanverlauf ?

Bekannte MS-Register mit unbehandelten Patienten:

- London/Ontario: 1099 Betroffene, mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 24 Jahren, Datenerhebung 1972-2000
- British Columbia: 2837 Betroffene, durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 20 Jahren, Datenerhebung seit 1980
- Lyon: 1844 Betroffene, Datenerhebung 1957-1997, durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 11 Jahren
- Göteborg: 308 Betroffene, Datenerhebung 1950-1989

Aber: methodische Einschränkung des Nutzens von Patienten-Registern

Register weisen nur Korrelationen nach, keine Kausalität

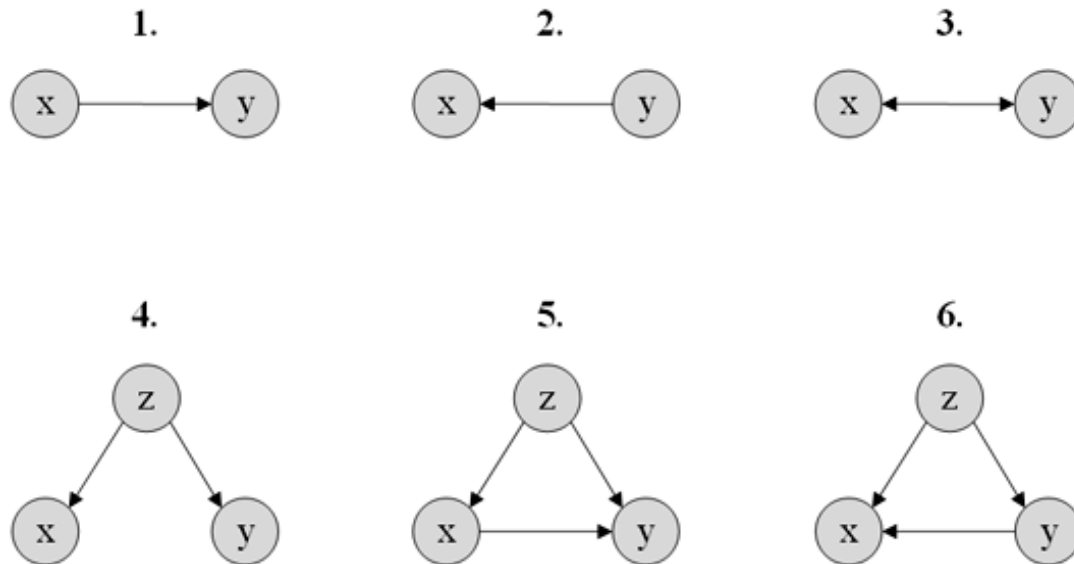
Beispiel: eine höhere Schubrate in den ersten beiden Erkrankungsjahren korreliert mit höherem späteren Behinderungsgrad⁽²⁾



Kein Beweis, dass die höhere Schubrate zu Beginn die Ursache für die spätere Behinderung ist, und erst recht kein Beweis, dass die Frühtherapie langfristig den späteren Behinderungsgrad verbessert.

Exkurs: Unterschied zwischen Korrelation und Kausalität

Eine hohe Korrelation zwischen zwei Variablen bedeutet nicht, dass die beiden Variablen kausal miteinander zusammenhängen. Stattdessen liefern Korrelationen lediglich einen ersten Hinweis, dass dies der Fall sein könnte.⁽³⁾ Mögliche Varianten:



Eingeschränkter Nutzen der MS-Register

Früher (vor 1995):

- Patienten wurden unter anderen Bedingungen diagnostiziert
- Erstdiagnose meist erst, wenn sie klinisch sicher war, dann waren oft schon stärkere Behinderungen vorhanden
- Kein Einschluss leichter Fälle

Heute:

- Diagnose nach „McDonald-Kriterien“, erleichtert durch MRT
- Damit Diagnosezeitpunkt um 6-7 Jahre vorverlegt: 1980 7,2 J. nach Erstsymptomatik, 2004, 0,63 J. ⁽¹⁾
- Mit Einschluss leichter Fälle Diagnosezahlen verdoppelt


Was Neurologen aus den Register-Daten ziehen

Thema Patientenversorgung vor Immuntherapie:

- Patienten-Arzt-Kontakt nur bei akuten Beschwerden
- Stationäre Aufnahme nur bei schwerer Symptomatik

Resultat in der Wahrnehmung der Neurologen:

Die meisten meiner Patienten haben unbehandelt einen schweren MS-Verlauf.

 Die Registerdaten zeigen, dass das schon früher nicht gestimmt hat.

Was Neurologen aus den Register-Daten ziehen

Thema Patientenversorgung heute

- Häufige Arzt-Patientenkontakte ohne akute Symptomatik
- Schwer betroffene Patienten sind in der Minderheit

Resultat in der Wahrnehmung der Neurologen:

Die meisten meiner Patienten haben nur durch Immuntherapie einen guten Verlauf.



Aber die Daten zeigen, dass stabile Krankheitsphasen, gutartige Verläufe und Verbesserungen nicht selten auch unbehandelt vorkommen.

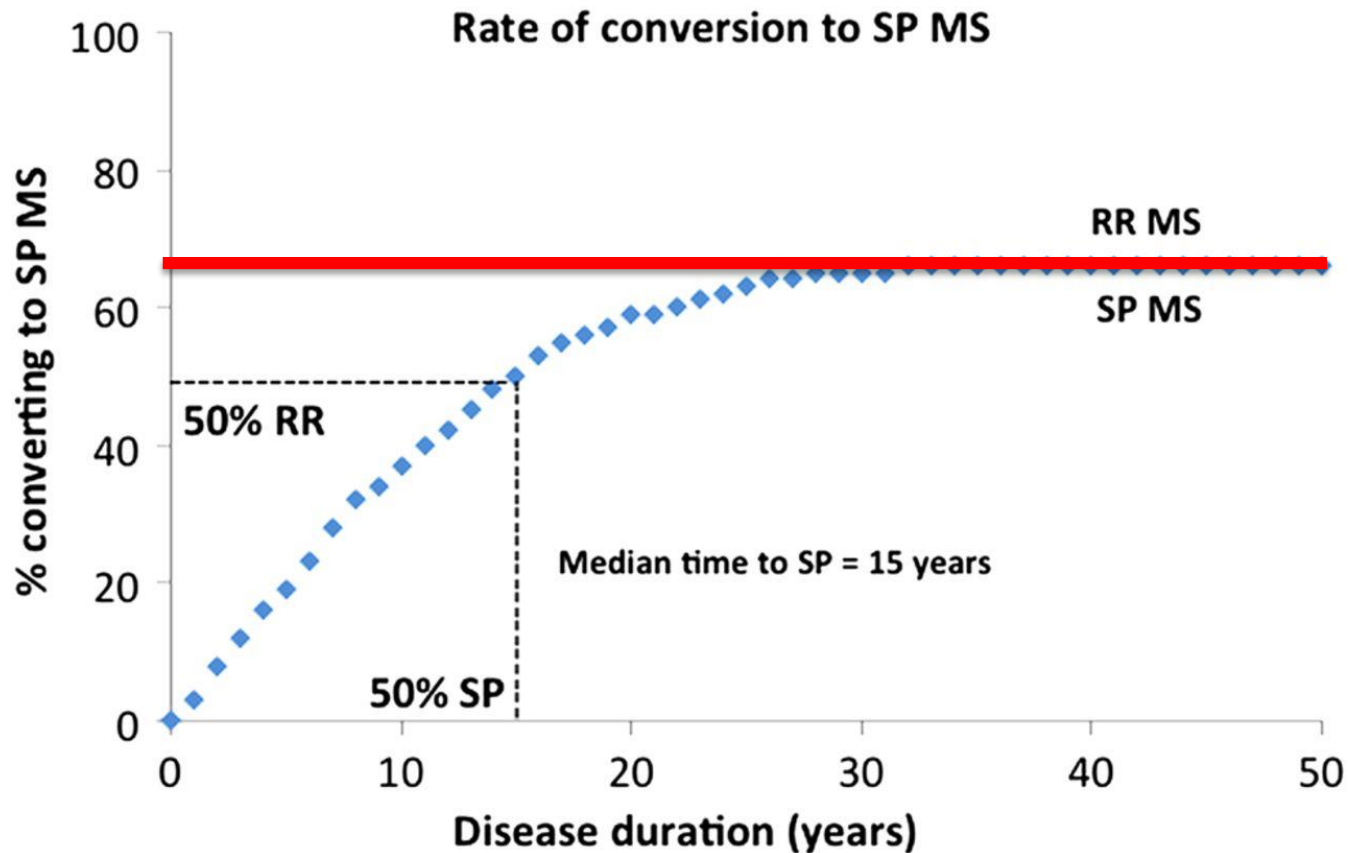
Welche Faktoren spielen prognostisch die größte Rolle?

- Rückbildung der Schubsymptome
- Entwicklung einer chronischen Verlaufsform
- Zeit bis zum Beginn der chronisch progredienten Phase

... und welche weniger?

- Gesamtzahl der Schübe
- Anzahl „stummer“ MRT-Herde

Wie hoch ist das Risiko, von schubförmig in SPMS über zu gehen⁽⁴⁾

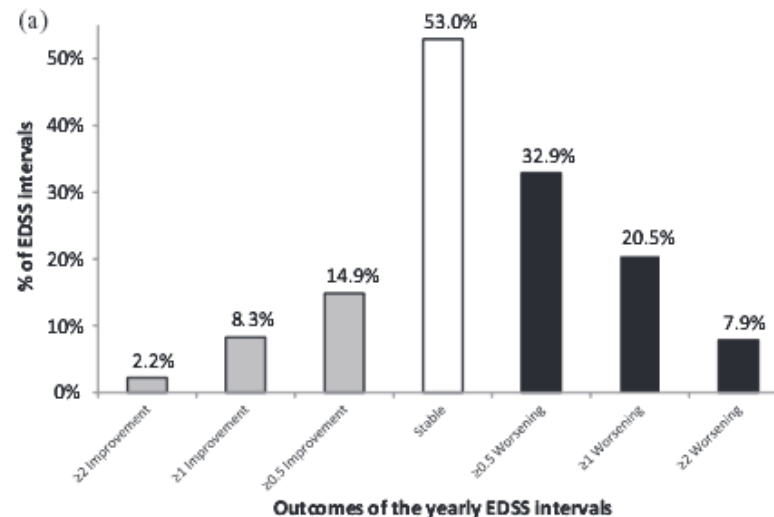


Je länger man im schubförmigen Verlauf geblieben ist, umso geringer wird die Wahrscheinlichkeit für SPMS

Zeit ab Diagnose im schubförmigen Verlauf	Wahrscheinlichkeit für SPMS
Diagnosezeitpunkt	Ca. 67%
Nach 5 Jahren	Ca. 60%
Nach 10 Jahren	Ca. 50%
Nach 15 Jahren	Ca. 33%
Nach 20 Jahren	Ca. 25%
Nach 25 Jahren	Ca. 13%
Nach 30 Jahren	Ca. 3%

Wie oft kommen spontane Verbesserungen im MS-Verlauf vor?⁽⁵⁾

2961 Patienten, 7653 Untersuchungen in jährlichen Intervallen.
Erkrankungsdauer vorher durchschnittlich 10 Jahre



Number of EDSS intervals included for each outcome (depicted as a bar):

Outcomes of the yearly EDSS intervals →	≥2 point improvement	≥1 point improvement	≥0.5 point improvement	Stable (no change)	≥0.5 point worsening	≥1 point worsening	≥2 point worsening
Numerator	138	603	1083	4054	2516	1560	570
Denominator (number of)	6141 (EDSS 2–9.5)	7275 (EDSS 1–9.5)	7275 (EDSS 1–9.5)	7653 (EDSS 0–9.5)	7643 (EDSS 0–9.5)	7597 (EDSS 0–8.5)	7257 (EDSS 0–7.5)

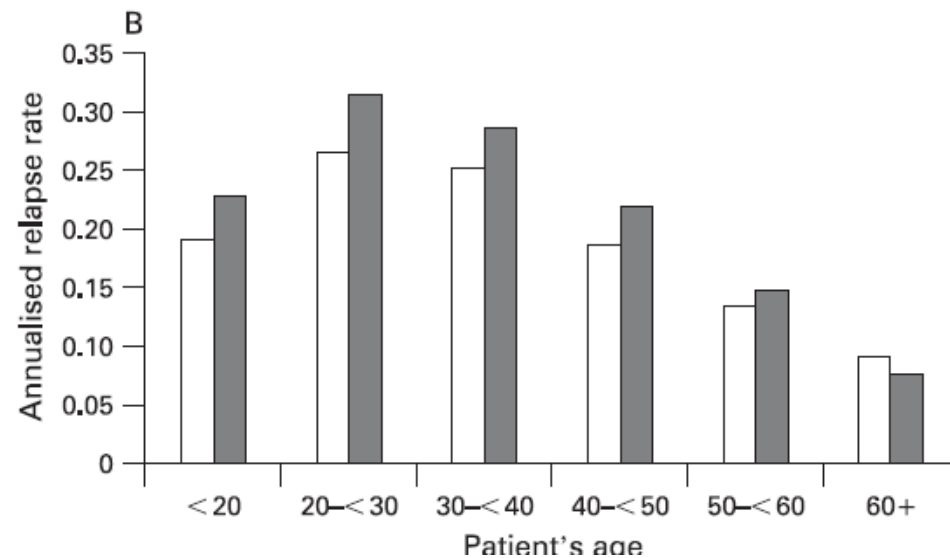
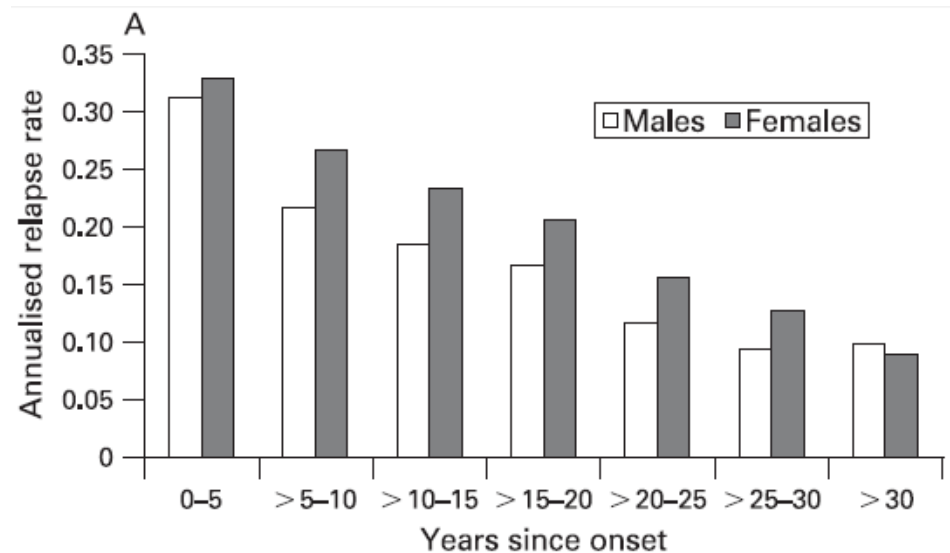
Schubrate und stabile Phasen im MS-Verlauf?⁽⁶⁾

2477 Patienten

A: Schubrate in Abhängigkeit von den Erkrankungsjahren

B: Schubrate in Abhängigkeit vom Patientenalter

1692 Patienten erlebten mindestens ein schubfreies Intervall von über 5 Jahren Dauer



Wie hoch ist denn die Schubrate bei „aktiver MS“ normalerweise ?

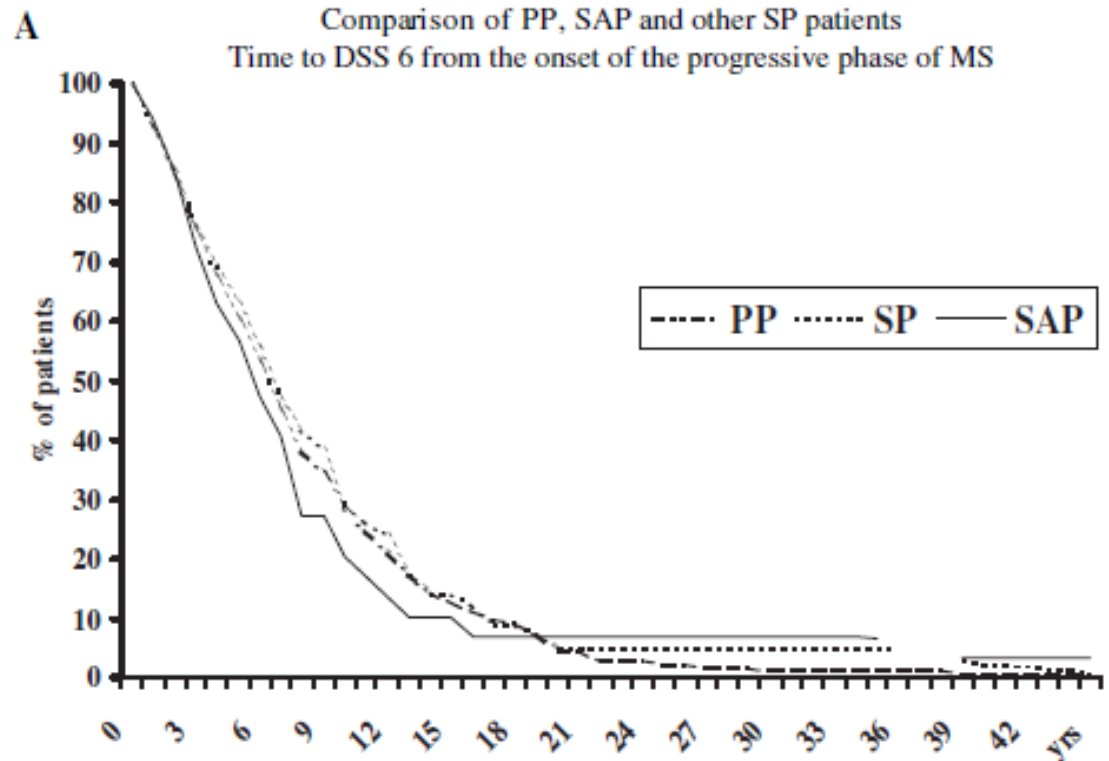
Daten aus den Studien-Kontrollgruppen

Studie	Schubrate	Studiendauer
Betaferon 1993	1.27	2 Jahre
Avonex 1996	0.9	2 Jahre
Rebif 1998	1.28	2 Jahre
Copaxone 2001	0.76	9 Monate
Tysabri 2006	0.81	1 Jahr
Gilenya 2010	0.4	2 Jahre
Laquinimod 2012	0.39	2 Jahre
Fumarsäure 2012	0.4 / 0.36	2 Jahre

Verläuft jede chronisch progrediente MS gleich schwer?(7)

Vergleich sekundär und primär progrediente MS - Zeit bis Erreichen von EDSS 6 - ab Beginn der progredienten Phase

Es gibt auch hier eine große Variationsbreite in der Geschwindigkeit der Behinderungsentwicklung



Was wird aus einem Klinisch isolierten Syndrom (CIS)?⁽⁸⁾

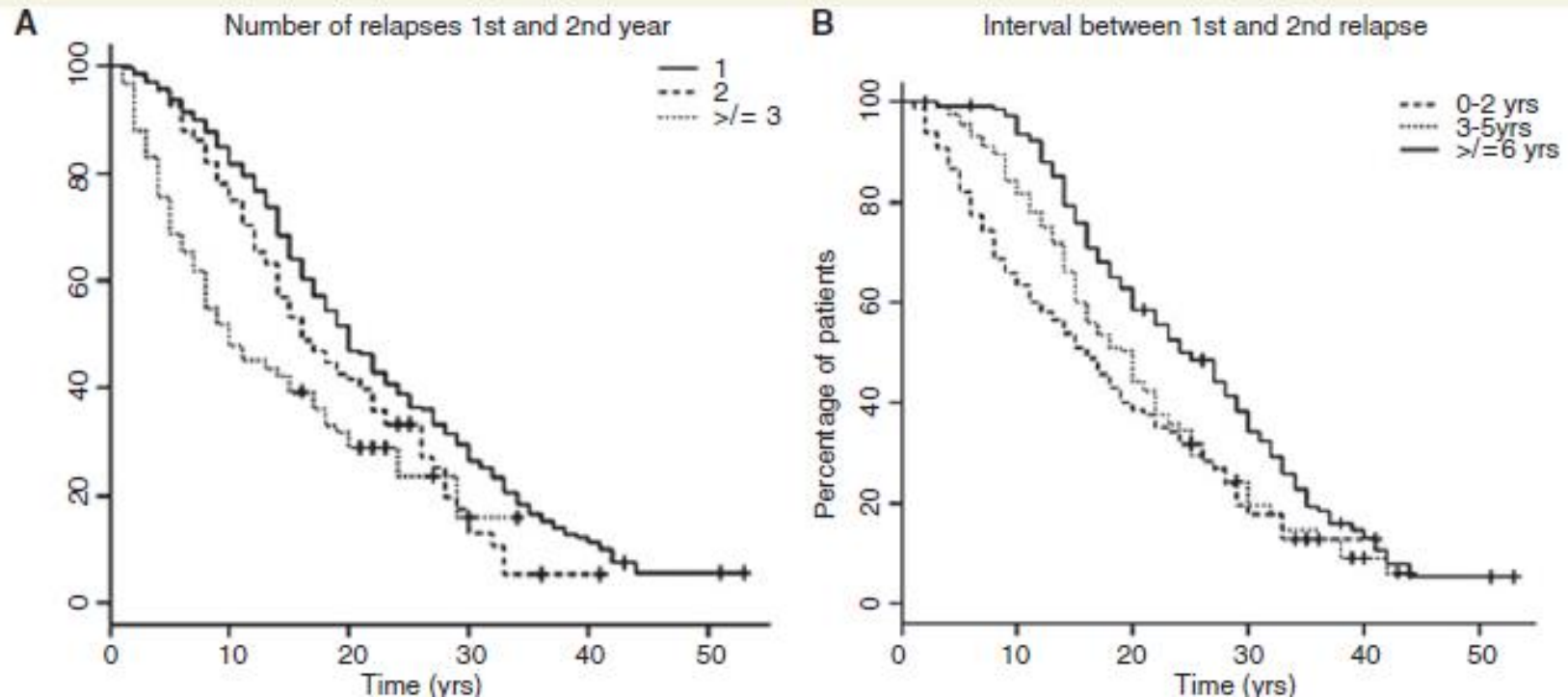
Lebenslange Nachbeobachtung des schwedischen MS-Registers von 236 CIS-Patienten:

- CIS in den Jahren zwischen 1950 und 1964
- 17,8 % der Betroffenen dieser Kohorte blieben CIS lebenslang
- Die Patienten, die als CIS Sensibilitätsstörungen oder Sehnerventzündung hatten, hatten eine Wahrscheinlichkeit von 28,2%, CIS zu bleiben
- Achtung: Darunter waren vermutlich Patienten, die nach „McDonald-Kriterien“ eine MS hätten, heutige CIS-Patienten hätten vermutlich eine bessere Prognose.

Besteht ein Zusammenhang zwischen früher Schubrate und Schweregrad der Behinderung?⁽²⁾

Mäßige Korrelation, aber keine Kausalität:

Aus frühen Schüben folgt nicht immer mehr Behinderung



Besteht ein Zusammenhang zwischen Schubrate und Schweregrad der Behinderung?⁽²⁾

- Höhere Schubrate korrelierte im MS-Register nur in den ersten beiden Erkrankungsjahren mit späterem höheren Behinderungsgrad
- Ab dem dritten Erkrankungsjahr korrelierte eine höhere Schubrate eher mit einem besseren Verlauf
- Nimmt man die Gesamtzahl der Schübe, denn korrelierte sie nicht mit der Behinderung

Besteht ein Zusammenhang zwischen MRT-Herden und Schweregrad der Behinderung?

- MRT als wesentlicher Teil der Diagnosekriterien etabliert
- Klinik/MRT-Paradoxon: Keine gute Korrelation zwischen Ausdehnung des MRT-Befundes und Ausprägung der Behinderung
- MRT zum Therapiemonitoring eingesetzt, aber prognostische Aussagekraft nicht gut genug belegt
- Gegenstand hoher Forschungsaktivität und andauernder technische Weiterentwicklung

Warum man trotzdem Vermeidung von Schüben und MRT-Herden als Therapieziel anstrebt

- In den Zulassungsstudien wurde die Wirkung der Therapie primär an einer reduzierten Schubrate und zusätzlich auch an MRT-Aktivität festgemacht
- Schübe sind belastend und bilden sich manchmal sehr schlecht zurück
- Mittels MRT kann man ein Therapieansprechen erkennen
- Man hat keine andere Entscheidungsgrundlage, die sich standardisiert einsetzen lässt

Schlussfolgerungen

- Auch ohne Immuntherapie sind Verläufe mit wenigen Schüben, geringen Beeinträchtigungen und spontanen Verbesserungen nicht selten
- Durch empfindlichere Diagnosekriterien hat sich der Diagnosezeitpunkt nach vorne und das Krankheitsspektrum hin zu leichteren Verläufen verschoben
- Immuntherapien könnten langfristig nur die schwereren Verläufe verbessern
- MS-Diagnose und -Therapienotwendigkeit sind nicht in jedem Fall identisch
- Patientenwohl-orientierte, nicht-kommerzielle klinische Forschung zur Definition von Risikogruppen, Therapiezielen und Therapieauswahl ist überfällig

Quellenangaben:

1. Marrie RA, Cutter G, Tyry T et al. Changes in the ascertainment of multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1066–70.
2. Scalfari et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133; 1914–1929
3. http://www.methoden-psychologie.de/korrelation_kausalitaet.html_eingesehen03.04.2016
4. Scalfari et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:67–75
5. Tremlett et al. Natural, innate improvements in multiple sclerosis disability. *Multiple Sclerosis Journal*18(10) 1412–1421
6. Tremlett et al. Relapses in multiple sclerosis are age- and time dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1368–1375
7. Kremenutzky et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain* (2006), 129, 584–594
8. Novakova L, Skoog B, Runmarker B, Ekholm S, Winblad S, Lisovskaja V and O Andersen O. Clinically isolated syndromes with no further disease activity suggestive of multiple sclerosis at the age of population life expectancy. *Mult Scler* April 2014 vol. 20 no. 4 496-500

Danke für Ihre Aufmerksamkeit