

Die Bedeutung von «NEDA-4» zur Erfassung der Krankheitsaktivität

# Hirnvolumenverlust als vierter Parameter bei Multipler Sklerose

Michael Linnebank<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich; <sup>b</sup> HELIOS Klinik Hagen-Ambrock, D-Hagen

Das Spektrum der bildgeberisch darstellbaren pathophysiologischen Veränderungen des zentralen Nervensystems bei Patienten mit Multipler Sklerose hat sich in den vergangenen Jahren deutlich erweitert. Dadurch wurde klar, dass neben den fokalen Läsionen der weissen Hirnsubstanz auch fokale Schäden in der grauen und diffuse Veränderungen in der normal erscheinenden weissen Substanz für das klinische Bild der Erkrankung verantwortlich sind. Zur ausgewogeneren Erfassung aller Schlüsselkomponenten der MS-Pathologie wurde daher das bisher drei Parameter umfassende Konzept DAF-3 (*disease-activity-free*) um den Parameter Hirnvolumenverlust erweitert und als NEDA-4 (*no evidence of disease activity*) bezeichnet.

## Einleitung

Das Spektrum der bildgeberisch darstellbaren pathophysiologischen Veränderungen des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) hat sich in den vergangenen Jahren deutlich erweitert. Fokale demyelinisierte Läsionen der weissen Hirnsubstanz galten und gelten auch weiterhin als ein klassisches Merkmal der MS [1–3]. Zusätzlich finden sich solche fokale Schäden aber auch in der grauen Substanz, und es treten diffuse Veränderungen in der normal erscheinenden weissen Substanz auf (*normal appearing white matter*, NAWM) [3–7]. Die Gesamtheit dieser Veränderungen ist schliesslich für den zunehmenden Verlust an kognitiven und (zusammen mit spinaler Pathologie) körperlichen Fähigkeiten verantwortlich, die mit einer MS einhergehen [8].

## Charakteristika der verschiedenen Hirn-Veränderungen

Das Ausmass der fokalen Läsionen, insbesondere in der weissen Substanz, lässt sich im MRI einerseits anhand der T2-Läsionen und der Gadolinium-(Gd-)aufnehmenden T1-Läsionen ermitteln. Weiterhin zeigen sogenannte T1-black holes im MRI irreversible, fokale Schädigungen an [9]. Sie kennzeichnen lokale Gewebezestörungen inklusive des Verlusts an Axonen [10]. Beim Auftreten von Schüben findet sich in der Regel in



der Bildgebung eine anatomisch dazu passende fokale Läsion. Jedoch führt umgekehrt nur ein kleiner Teil der im MRI darstellbaren Läsionen zu einem klinischen Schubereignis.

Fokale Läsionen in der grauen Substanz sind durch eine Demyelinisierung, eine Aktivierung von Mikroglia und häufig auch durch entzündliche Prozesse in



Michael Linnebank

den Meningen charakterisiert und mittels MRI nur zum Teil nachweisbar [11–14]. Den diffusen Veränderungen der NAWM dagegen liegen Entzündungsprozesse, eine Astrogliose, Aktivierung der Mikroglia und diffuse axonale Schäden zugrunde [4, 15]. Zusammen mit dem Gewebeschaden durch die fokalen Läsionen in der weissen und grauen Substanz führen die diffusen Veränderungen in der NAWM zu einer messbaren Abnahme des Hirnvolumens (BVL, *brain volume loss*). Ein Hirnvolumenverlust ist in allen Stadien der Erkrankung zu finden. Die jährliche Abnahme an Hirnvolumen liegt dabei bei MS-Patienten zwischen 0,5 und 1,35% (gesunde Kontrollen: 0,1 bis 0,3%) [16–20].

### Keine Evidenz für Krankheitsaktivität

Mit der Verfügbarkeit immer wirksamerer therapeutischer Optionen wird heutzutage eine Kombination aus klinischen Erhebungen und sensitiveren MRI-Befunden eingesetzt, um die Krankheitsaktivität und gegebenenfalls den therapeutischen Nutzen einer Therapie zu beurteilen. Das anhand dieser Parameter ermittelte Fehlen messbarer Krankheitsaktivität wurde anfänglich als «frei von Krankheitsaktivität» (*disease-activity-free*, DAF) bezeichnet [21]. Da aber eine gewisse Krankheitsaktivität trotz stetiger Verbesserung diagnostischer Verfahren in der Praxis nicht immer detektiert werden kann, hat sich mittlerweile der Terminus «keine Evidenz für Krankheitsaktivität» (*no evidence of disease activity*, NEDA) durchgesetzt.

DAF liegt vor, wenn drei Kriterien erfüllt sind (DAF-3) [21, 22]:

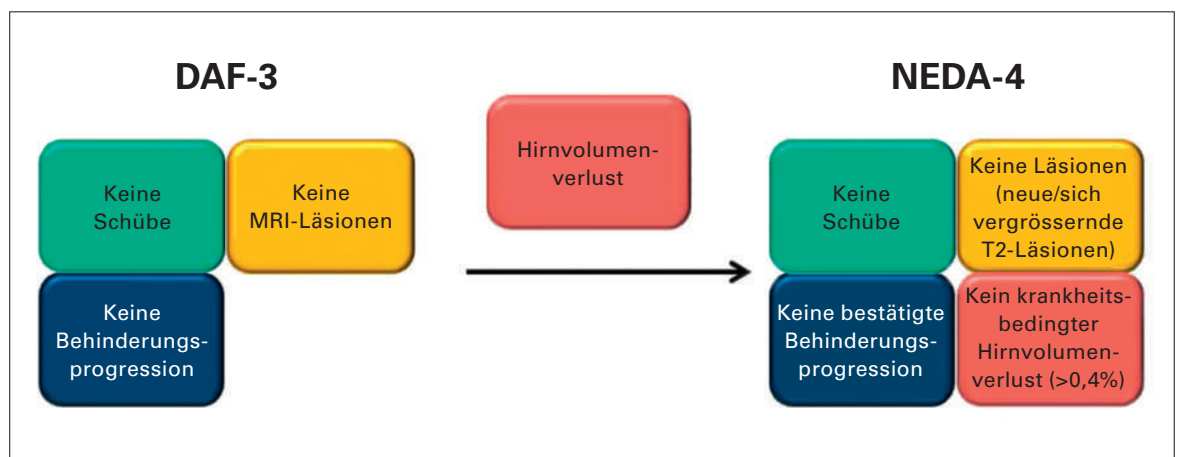
- Keine bestätigten Schübe;
- keine MRI-Aktivität (neue/sich vergrößernde T2-Läsionen, Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen);

- keine bestätigte Behinderungsprogression (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS).

Die Verwendung dieser drei Parameter ist sinnvoll, weil mittlerweile bekannt ist, dass die initiale Schubrate sowie die initiale MRI-Last eines Patienten mit der späteren Behinderung korrelieren [23, 24]. So sind häufigere Schübe innerhalb der ersten zwei Erkrankungsjahre sowie kürzere Intervalle zwischen den ersten beiden Schüben mit einer kürzeren Zeitdauer bis zum Erreichen harter Behinderungsendpunkte (EDSS 6, 8, 10) verbunden [23]. Tintoré et al. stellten ausserdem fest, dass MS-Patienten mit drei bis vier Barkhof-Kriterien im Ausgangs-MRI ein fast vierfach höheres Risiko aufwiesen, nach fünf Jahren einen EDSS von >3 aufzuweisen [24]. Leray et al. zeigten in historischen Populationen, dass der Verlauf der MS vor allem in der frühen Phase deutliche interindividuelle Unterschiede aufweist, ab einer gewissen Behinderung, etwa ab dem Auftreten von Mobilitätseinschränkungen, aber relativ gleich verläuft. Somit scheint die frühe Phase ein «*window of opportunity*» zur Behandlung zu sein. Inwiefern dies auch für heutige Populationen mit den aktuellen Therapiemöglichkeiten zutrifft, ist jedoch nicht klar [25].

### Verlust an Hirnvolumen als zusätzliches Kriterium

Aufgrund der neuen Erkenntnisse zur Rolle der diffusen ZNS-Schäden in der Pathophysiologie der MS stellte sich die Frage, ob der Hirnvolumenverlust als vierter Parameter ins DAF-Konzept aufgenommen werden sollte, um so auch diese Schlüsselkomponente der MS-Pathologie zu berücksichtigen und eine ausgewogenere Erfassung der fokalen und diffusen Verände-



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der beiden Konzepte DAF (*disease-activity-free*) und NEDA (*no evidence of disease activity*) und ihrer drei resp. vier Komponenten. Durch die Integration des Hirnvolumenverlusts wurde das bisher bestehende Konzept DAF-3 neu auf NEDA-4 erweitert.

Korrespondenz:  
 Prof. Dr. med.  
 Michael Linnebank  
 Leitender Arzt  
 Klinik für Neurologie  
 UniversitätsSpital Zürich  
 Frauenklinikstrasse 26  
 CH-8091 Zürich  
 michael.linnebank[at]usz.ch

und:  
 Prof. Dr. med.  
 Michael Linnebank  
 Chefarzt Neurologie  
 Ärztlicher Direktor  
 HELIOS Klinik  
 Hagen-Ambrock  
 DE-58091 Hagen  
 michael.linnebank[at]  
 helios-kliniken.de

rungen zu gewährleisten. Jeffery et al. konnten zudem vor kurzem die klinische Bedeutung des Hirnvolumenverlusts bestätigen [26]. Sie stellten fest, dass eine höhere Rate an Hirnvolumenverlust nach 24 Monaten mit einem höheren Risiko für eine Behinderungsprogression nach 24 und 48 Monaten einhergeht. Obwohl in der Vergangenheit bereits gezeigt wurde, dass eine höhere Schubrate, insbesondere zusammen mit einer hohen MRI-Aktivität, mit einem schlechteren Verlauf der Erkrankung verbunden ist, könnte in Zukunft dank der zusätzlichen Berücksichtigung des Parameters Hirnvolumenverlust eine noch umfassendere Abschätzung des Progressionsrisikos möglich werden [23, 24, 26]. Daneben wird ein Verlust an Hirnvolumen im Rahmen einer MS aber auch mit kognitiven Einschränkungen in Verbindung gebracht. So stellen Veränderungen in der grauen Substanz einen der zentralen Faktoren für die Langzeitakkumulation kognitiver Einschränkungen bei MS dar [27]. Christodoulou et al. stellten fest, dass ein zentraler (ventrikulärer) Verlust an Hirnvolumen mit globalen Kognitionsdefiziten assoziiert war [28]. Eine regionale Atrophie im Bereich des Thalamus konnte dagegen mit spezifischen kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht werden [29]. Dabei war die thalamische Atrophie bei Männern mit MS stärker ausgeprägt als bei weiblichen Patienten [30].

Aufgrund der Bedeutung des Verlusts an Hirnvolumen wurde nun ein neues Konzept erstellt, das neben den bisherigen drei DAF-Parametern auch den Hirnvolumenverlust in Abgrenzung zur Pseudoatrophie als raschen Medikamenten-Effekt beinhaltet, und das als

NEDA-4 bezeichnet wird (Abb. 1) [31]. Als Grenzwert für den Verlust an Hirnvolumen wurde dabei eine jährliche prozentuale Abnahme des Hirnvolumens um 0,4% oder mehr definiert, da dieser Wert im Bereich zwischen dem Hirnvolumenverlust gesunder Erwachsener und MS-Patienten liegt. Unter Verwendung der gepoolten Daten der beiden plazebokontrollierten Phase-III-Studien mit Fingolimod (FREEDOMS und FREEDOMS II) wurde das Konzept anschliessend dazu eingesetzt, den Effekt dieser Behandlungsoption zu analysieren [31]. Dabei fand sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit NEDA-4-Status in den Verum-Armen (OR 4,41;  $p > 0,0001$ ). Von Giovannoni et al. wurde das Konzept NEDA-4 im Rahmen eines statistischen Modells dazu eingesetzt, die Wirksamkeit oraler MS-Therapien (Fingolimod, Dimethylfumarat und Teriflunomid) miteinander zu vergleichen [32]. Dieser indirekte Vergleich lieferte Hinweise darauf, dass die Wahrscheinlichkeit, NEDA-4 zu erreichen, mit Fingolimod höher ist als mit Dimethylfumarat und Teriflunomid. Abschliessend erscheint eine Integration des Hirnvolumenverlusts in die Erfassung der Krankheitsaktivität jedoch nicht nur im Zusammenhang mit der Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung sinnvoll. Im Rahmen von klinischen Studien könnte dieser Parameter zukünftig zusätzliche, nützliche Informationen liefern.

#### Disclosure statement

ML erhielt Honorare oder Unterstützung für klinische oder wissenschaftliche Arbeit von Bayer, Biogen Idec, Desitin, Genzyme, Merck, Novartis und Teva.

#### Titelbild

© Kiosea39 | Dreamstime.com

#### Empfohlene Literatur

- Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4:343–66.
- Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006;5(2):158–70.
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefanoski D, Bates D, Polman CH, 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(3):254–60.
- Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):329–37.
- Kappos L, Radue EW, Freedman MS, Cree B, Sormani MP, Sfikas N, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of multiple sclerosis disease-activity freedom: the effect of fingolimod. *Mult Scler.* 2014;20(S1):40, Abstract FC1.5.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## Das Wichtigste für die Praxis

- In der Pathophysiologie der Multiplen Sklerose (MS) spielen nicht nur fokale Läsionen, sondern auch diffuse Veränderungen des zentralen Nervensystems eine Rolle.
- Insbesondere aufgrund der schwierigen Darstellbarkeit der diffusen Schädigungen lag der Fokus in der Vergangenheit fast ausschliesslich auf den fokalen Läsionen.
- Die Beurteilung der Wirksamkeit einer MS-Therapie – in Sinne einer Freiheit von Krankheitsaktivität (*disease-activity-free*, DAF) – beruhte bis vor kurzem auf den drei Parametern Schubrate, MRI-Läsionen und Behinderungsprogression (DAF-3).
- Durch die Integration der Hirnatrophie (*brain volume loss*, BVL) als viertem Parameter wird eine umfassendere Erfassung MS-bedingter Schäden des zentralen Nervensystems erreicht. Dies wird als fehlende Evidenz für eine Krankheitsaktivität (*no evidence of disease activity*, NEDA-4) bezeichnet.

## Literatur / Références

1. Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics* 2007;27(2):525-51.
2. Markovic-Plese S, McFarland HF. Immunopathogenesis of the multiple sclerosis lesion. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001;1(3):257-62.
3. Kutzelnigg A and Lassmann H. *Handbook Clin Neurol* 2014.
4. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128(Pt 11):2705-12.
5. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132(Pt 5):1175-89.
6. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010;33(2):91-101.
7. Lassmann H. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia* 2014;62(11):1816-30.
8. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:343-66.
9. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(1):1-8.
10. Brück W, Bitsch A, Kolenda H, Brück Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: Correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997;42(5):783-93.
11. Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001;50(3):389-400.
12. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2188-97
13. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol*;68(4):477-93
14. Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, DeLuca J, Geurts JJ, Rombouts SA et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(23):2121-8
15. Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Brück W, Chen JT, Comi G et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012;11(4):349-360.
16. Filippi M, Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(4):770-88.
17. Giorgio A1, Battaglini M, Smith SM, De Stefano N. Brain atrophy assessment in multiple sclerosis: importance and limitations. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18(4):675-86.
18. De Stefano N, Tomic D, Haering D, Dibernardo A, Francis G, Radue EW et al. Proportion Of Patients With Brain Volume Loss Comparable To Healthy Adults In Fingolimod Phase 3 Multiple Sclerosis Studies. Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2014, Abstract S13.006.
19. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol* 2009;5(5):256-66.
20. Bermel RA and Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006;5(2):158-170.
21. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH 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(3):254-60.
22. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011;10(4):329-37.
23. Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133(Pt 7):1914-29.
24. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67(6):968-72.
25. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133(Pt 7):1900-13.
26. Jeffery D, Verdun E, Piani Meier D, Ritter S, Chin P, Radue EW et al. Brain volume change by quartile and disability progression in multiple sclerosis: a 4-year analysis of the phase 3 FREEDOMS trial and its extension. *Mult Scler* 2014;20(S1):41, Abstract FC2.3.
27. Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, Horsfield MA, Martinelli V et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology.* 2013;81(20):1759-67
28. Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C et al. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003;60:1793-1798
29. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1213-1223
30. Schoonheim M, Popescu V, Rueda Lopes FC, Wiebenga OT, Vrenken H, Douw L et al. Subcortical atrophy and cognition: Sex effects in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:1754-1761
31. Kappos L, Radue EW, Freedman MS, Cree B, Sormani MP, Sfikas N et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of multiple sclerosis disease-activity freedom: the effect of fingolimod. *Mult Scler* 2014;20(S1):40, Abstract FC1.5.
32. Nixon R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, Giovannoni G. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Advances in Therapy* 2014; 31:1134-1154.