

# Update Multiple Sklerose

## «Time is brain»: Frühe Diagnose und frühe Therapie

Die Multiple Sklerose muss aus dem klinischen Bild und unter Ausschluss alternativer Diagnosen diagnostiziert werden, wobei MRI-Befund und -Verlauf hilfreich sind. Mit den heutigen Möglichkeiten der Pharmakotherapie sind wesentlich ambitioniertere Therapieziele und günstigere Verläufe realistisch. Med. pract. Stefanie Müller, Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen, gab einen Überblick zum aktuellen Stand.



Stefanie Müller (Foto: HB)

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter zu bleibender Behinderung führt. Meist tritt sie zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf, es gibt aber auch Fälle bei Kindern (< 1%) und Jugendlichen (3–5%) sowie bei über Fünfzigjährigen (bis 12%) und sehr selten nach dem 60. Lebensjahr.

### Multifaktorielle Genese

Auslöser sind zum einen genetische Faktoren. Dies spiegelt sich in einem erhöhten Risiko bei Erkrankung eines Elternteils oder Geschwisters (3–5% im Vergleich zu 0,2% in der Allgemeinbevölkerung) und einem Erkrankungsrisiko von 35 Prozent bei eineiigen Zwillingen. Auch Umweltfaktoren (Infektion mit Epstein-Barr-Virus, Vitamin-D-Status, Rauchen, Ernährung) werden diskutiert, ebenso wie immunologische Faktoren. Zur Immun-

parallel mit zunehmenden klinischen Schüben und Behinderungen sowie einer Abnahme des Hirnvolumens und einer Ausweitung der Hirnventrikel.

15 Prozent der MS-Erkrankungen verlaufen hingegen primär progredient (PPMS). Bei dieser Form liegt das Erkrankungsalter höher (um 40 Jahre), und Männer sind gleich häufig betroffen wie Frauen.

### Diagnostik

Die MS-Diagnose wird anhand klinischer und paraklinischer Befunde gestellt. «Es gibt keinen spezifischen Laborparameter, der eine MS beweist, ausser der Histologie», betonte Müller, «in jedem Fall muss man sich fragen, ob die Anamnese und die klinischen Befunde vereinbar sind und ob eine alternative Diagnose das Krankheitsbild erklären kann.» Im MRI gilt eine Reihe von Befunden als typisch. Dazu gehören:

- Nebeneinander von periventrikulären, callosalen, infratentoriellen und spinalen Läsionen
- radiäre, ovoide Konfiguration der Läsionen
- Grösse über 3 mm
- teilweise Kontrastmittelaufnahme.

Für die Diagnosestellung wichtig ist der Ausschluss von Erkrankungen, die eine MS imitieren können, wie Vaskulitiden, Kollagenosen, Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, Infektionen (Borrelien, Lues, HIV u.a.), Raumforderungen/Lymphome, vaskuläre ZNS-Erkrankungen sowie Leukodystrophien und Mitochondriopathien. Diese Differenzialdiagnosen können mittels Labor, Thoraxröntgen oder Liquoruntersuchung ausgeschlossen werden.

«Die MS ist keine MRI-Diagnose. Diese Bildgebung ist für die Diagnosestellung nicht zwingend. Sie dient aber dem Ausschluss anderer Erkrankungen, und der Verlauf im MRI zeigt die «wahre» Aktivität des Leidens», betonte Müller. Zu den Verlaufsbefunden gehören Kontrastmittelerhebe als Zeichen von (klinisch stummen) Schüben. Das Auftreten von neuen Herden als Beleg für das (stumme) Fortschreiten der Erkrankung sowie eine Atrophie als Zeichen für den Nervenzellverlust.

### Beschwerden und Befunde im Verlauf

Aus früheren Beobachtungen sind die hohen Behinderungsgrade bekannt, die im Verlauf einer MS auftreten. In Abhängigkeit vom Behinderungsgrad (gemessen mit der Expanded Disability Status Scale, EDSS) waren zum

«Die MS ist keine MRI-Diagnose. Das MRI dient aber dem Ausschluss anderer Erkrankungen, und der Verlauf im MRI zeigt die «wahre» Aktivität des Leidens.»

pathogenese gibt es sehr komplexe Vorstellungen. Zunächst erfolgt in peripheren lymphatischen Organen eine T-Zell-Aktivierung. Über den Blutweg gelangen diese Zellen ins zentrale Nervensystem, wo sie reaktiviert werden und Makrophagen rekrutieren, die ihrerseits die Myelinscheide von Nervenfasern angreifen.

Die Verletzungen von Myelinscheiden bewirken Regenerationsvorgänge, die eine im MRI sichtbare Narbe hinterlassen (weisse MS-Herde in T2/FLAIR). Wenn der Entzündungsvorgang so weit ging, dass nicht nur die Myelinscheide, sondern auch das Axon zerstört wurde, entstehen in T1-Bildern Defekte («black holes»). Diese korrelieren mit bleibenden neurologischen Ausfällen.

Mit 85 Prozent die häufigste Verlaufsform ist die rezidivierend-remittierende MS (RRMS), sie geht in rund der Hälfte der Fälle in die schleichende Form mit stetiger Zunahme der Symptome über. Halten sich zunächst Entzündungs- und Regenerationsvorgänge noch die Waage, gewinnen im Verlauf Degenerationsvorgänge die Oberhand,

### Symptome zu Beginn der Multiplen Sklerose häufig:

Gefühlsstörungen	41,3%
Sehstörungen	36,9%
Gangstörungen	31,8%
Lähmungen	23,4%
seltener:	
Schwindel	8,0%
Blasenstörungen	5,5%
Feinmotorikstörungen	3,9%
Müdigkeit	1,6%

Beispiel 33 bis 45 Prozent der MS-Patientinnen und -Patienten frühberentet. Folgen der Entzündungsvorgänge sind Degenerationen des Nervengewebes. So kommt es nach Optikusneuritis zu einem Nervenfaserverlust von 20 Prozent, in einer MS-Plaques sind 11 000 Axone geschädigt, und die jährliche Atrophierate beträgt 0,5 bis 1 Prozent (normal 0,1–0,4%).

Psychosozial sind die MS-Folgen gravierend. Die Scheidungsrate Betroffener ist um 40 Prozent erhöht, bei rund der Hälfte entwickelt sich im Verlauf eine Depression, und die Suizidrate ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung doppelt so hoch.

Zu den unsichtbaren MS-Symptomen gehört die Fatigue, von der 75 bis 90 Prozent betroffen sind und die für viele Betroffene das schlimmste MS-Symptom ist. Bei 40 bis 60 Prozent lassen sich zudem im Verlauf schon früh kognitive Defizite nachweisen. Betroffen sind Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und exekutive Funktionen, beispielsweise der Redefluss.

### Therapie bei akutem Schub auch oral möglich

In der MS-Behandlung ist zu unterscheiden zwischen der Therapie des akuten Schubes, der Langzeittherapie und symptomatischen Therapien, zum Beispiel gegen Spastizität. Ein akuter Schub ist definiert als eine berichtete oder klinisch objektivierte Symptomatik, die zu einem demyelinisierenden Ereignis passt, mindestens 24 Stunden anhält und nicht durch eine Änderung der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen einer Infektion erklärbar ist. Die Behandlung des akuten Schubes erfolgt mit hoch dosierten Steroiden (Methylprednisolon 500–1000 mg i.v. für 3–5 Tage). Wie eine neue doppelblinde Studie gezeigt hat, ist die hoch dosierte Steroidtherapie auch oral vergleichbar wirksam (1). Die Nebenwirkungen waren ebenfalls vergleichbar, einzig Schlafstörungen waren unter oralem Methylprednisolon häufiger (77% vs. 64%). «Die orale Therapie mit 1 g Methylprednisolon ist daher eine Alternative zur intravenösen Verabreichung – allerdings gibt es einen kleinen Nachteil, da die Medrol®-Tabletten nur 100 mg enthalten und daher gleich zehn aufs Mal geschluckt werden müssen», kommentierte Müller. Eine frühe Therapie mit Steroiden bei klinisch relevantem Schub ist sinnvoll. Ein Schub ist immer Zeichen einer Krankheitsaktivität und sollte deshalb eine neurologische Evaluation auslösen.

### Neues Konzept für die Langzeittherapie

Die Basistherapie bei MS hat in den letzten beiden Jahrzehnten einen deutlichen Ausbau erfahren und umfasst in der Schweiz für die RRMS mittlerweile elf zugelassene Substanzen. Diese zeichnen sich durch unterschiedliche Wirkmechanismen, Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofile aus. Die meisten sind T-Zell-vermittelt. Heute steckt sich die MS-Behandlung hohe Ziele:

- keine neuen Schübe
- kein Fortschreiten der Behinderung
- keine Krankheitsaktivität im MRI, also
- keine neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen
- keine Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen.

«Jeder Schub birgt die Gefahr von bleibenden Defiziten, eine Schubratenreduktion ist daher dringend», erläuterte die Neurologin das Behandlungskonzept, «zudem kann mit einer Langzeittherapie die Hirnatrophierate auf das normale Niveau vermindert werden.» Eine frühe Diagnose ermöglicht eine frühe Therapie: «time is brain» – das gilt auch bei MS. Damit lässt sich das in frühen Sta-

dien bestehende «window of opportunity» ausnützen, und es resultiert eine bessere Langzeitprognose.

### Orale Wirkstoffe

Eine Erweiterung der therapeutischen Palette haben oral verabreichbare Wirkstoffe gebracht:

Fingolimod (Gylenya®), ein Sphingosinrezeptoragonist, hindert die Lymphozyten daran, den Lymphknoten zu verlassen und in den Blutkreislauf zu gelangen. Dieser Vorgang ist reversibel. Diese gewollte Lymphopenie entsteht relativ schnell und pendelt sich bei einer Reduktion der Lymphozyten um 70 Prozent ein, die im Verlauf stabil bleibt. Die Lymphopenie wird gut vertragen, allenfalls können Atemwegsinfektionen etwas häufiger sein. Da die Reduktion der Lymphozyten individuell unterschiedlich ist, sollen im ersten Behandlungsjahr Differenzialblutbildkontrollen alle drei Monate erfolgen, danach halbjährlich. Bei überschüssiger Reaktion ( $Ly < 0,1 \times 10^9$ ) muss die Therapie gestoppt werden. Hinsichtlich Medikamenteninteraktionen sind die CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Azol-Mykotika, Clarithromycin) von Bedeutung.

Dimethylfumarat (BG-12, Tecfidera®) hat einen komplexen Wirkmechanismus und reduziert, meist innert eines Behandlungsjahrs, die Lymphozytenzahl um etwa 30 Prozent, danach bleiben die Werte stabil. Dafür verantwortlich sind Apoptosevorgänge. Tritt eine Lymphopenie ein, dauert es daher deutlich länger bis zur Erholung der Werte. Daher müssen die Differenzialblutbildkontrollen in den ersten anderthalb Behandlungsjahren

«Die orale Therapie mit 1 g Methylprednisolon ist daher eine Alternative zur intravenösen Verabreichung.»

alle drei Monate, später mindestens alle sechs Monate erfolgen. Eine Therapiepause ist notwendig bei Lymphopenie ( $Ly < 0,5 \times 10^9$ ), ausserdem müssen Leber- und Nierenfunktion kontrolliert werden.

Teriflunomid (Aubagio®), ein aktiver Metabolit des in der Rheumatologie eingesetzten Leflunomid (Arava®), unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf und besitzt eine lange Halbwertszeit. Für dieses Präparat hob Müller in der Praxis wichtige Interaktionen hervor. Induktoren von CYP450 führen zu geringeren Wirkstoffspiegeln des MS-Medikaments. Dies betrifft Johanniskrautpräparate, die, von den MS-Patienten gewünscht, bei Depressionen oft eingesetzt werden. Als OAT3-Inhibitor verstärkt Teriflu-



### Take Home Messages

- Die MS-Diagnose wird anhand klinischer und paraklinischer Befunde gestellt.
- In der Magnetresonanztomographie (MRI) gilt eine Reihe von Befunden als typisch – MS ist jedoch keine MRI-Diagnose.
- Die Behandlung des akuten Schubes erfolgt mit hoch dosierten Steroiden, entweder intravenös oder oral.
- Heutige Ziele der MS-Langzeitbehandlung sind:
  - keine neuen Schübe
  - kein Fortschreiten der Behinderung
  - keine Krankheitsaktivität im MRI.
- Eine frühe Diagnose ermöglicht eine frühe Therapie: «time is brain» – das gilt auch bei MS.

nomid die Wirkung von bei Harnwegsinfekten eingesetzten Antibiotika (Cefaclor [Ceclor®], Ciprofloxacin [Ciproxin® oder Generika] sowie von Furosemid [Lasix® oder Generika]). Ferner ist Teriflunomid ein HMG-Co-Reduktase-Inhibitor und erhöht die Statinspiegel. Eine CYP2C8-Hemmung erhöht die Wirkung von oralen Antidiabetika wie Repaglinid (NovoNorm® oder Generika) und Pioglitazon (Actos® oder Generika). Als CYP1A2-Inhibitor vermindert das MS-Medikament unter anderem die Wirkung des Antidepressivums Duloxetine (Cymbalta® oder Generika) und des bei MS-bedingten Muskelspasmen häufig eingesetzten Tizanidin (Sirdalud®).

### Welche Impfungen sind zu meiden, welche sind möglich?

Infektionen selber, zum Beispiel eine Grippe, können MS-Schübe auslösen. Immunologische MS-Therapien können Infekte begünstigen. Nicht geimpft werden soll im akuten MS-Schub und frühestens zwei bis vier Wochen nach der letzten Steroiddosis. Die Datenlage hinsichtlich des Impferfolgs ist bei MS-Patienten spärlich. Im Zweifelsfall sollte daher nach einer Impfung eine Titerkontrolle erfolgen. Problematisch sind Lebendimpfstoffe. Für die Gelbfieberimpfung ist bekannt, dass sie mit einer Krankheitsaktivitätszunahme im MRI assoziiert ist. Auch der einzige in der Schweiz zugelassene Typhusimpfstoff (Vivotif®) ist ein Lebendimpfstoff. Hier sind in der Schweiz nicht registrierte, parenteral applizierbare Virusantigenimpfstoffe (z.B. Typherix®) vorzuziehen.

Unproblematisch sind hingegen Impfstoffe gegen Grippe, Pneumokokken, Tetanus, Diphtherie, Hepatitis A und B, Pertussis und Frühsommermeningoenzephalitis (FSME). Die Varzellenvirusimpfung (Zostavax®) ist zwar ein Lebendimpfstoff, sollte aber bei fehlender Immunität vor Beginn einer Therapie mit Fingolimod durchgeführt werden. Appliziert werden zwei Dosen im Abstand von zwei bis vier Wochen. Die Fingolimod-Behandlung kann vier Wochen nach der letzten Dosis begonnen werden.

### Wie wichtig ist Vitamin D?

Verschiedene Beobachtungen stützen eine wichtige Rolle von Vitamin D bei Entstehung und Verlauf der MS. So ist das Erkrankungsrisiko kleiner für Menschen, die als Jugendliche viel Zeit im Freien verbracht haben, und generell für Populationen, die näher am Äquator leben (zwischen 40. nördlichem und südlichem Breitengrad). Auch soll die Einnahme von Vitamin D über die Nahrung oder eine Supplementation das MS-Erkrankungsrisiko senken. Eine Geburt im Herbst bedeutet ein geringeres MS-Risiko als eine Geburt im Frühling, was mit dem Vitamin-D-Status der Mutter in Verbindung gebracht wird.

Auch eine Korrelation der Schubrate mit dem Vitamin-D-Spiegel im Blut stützt die Vitamin-D-Hypothese, ebenso der häufigere Nachweis von aktiven Läsionen im MRI im Frühling. Sehr unterschiedlich sind jedoch die Empfehlungen zur Vitamin-D-Versorgung. «Am Kantonsspital St. Gallen setzen wir einen Cut-off-Wert von > 75 nmol/l und sehen in der Regel eine Supplementation mit 1000 IE pro Tag vor», sagte Müller.

### Was kann ich selbst tun?

Patienten, die fragen, wie sie selbst etwas gegen ihre MS unternehmen können, kann man mit folgenden Beobachtungen bekannt machen:

- Salzkonsum erhöht die Krankheitsaktivität (2).
- Ein höherer Body-Mass-Index erhöht das Risiko, an MS zu erkranken, und korreliert mit einem schlechteren Verlauf sowie einer höheren Krankheitsaktivität (3).
- Rauchen erhöht das Risiko, an MS zu erkranken (4).
- Raucher konvertieren schneller vom klinisch isolierten Syndrom (clinically isolated syndrome, CIS) zur definitiven MS (5).
- Rauchen beschleunigt den Übergang von der rezidivierend-remittierenden MS zur sekundär progredienten MS, und nach Rauchverzicht ist der Verlauf günstiger (6).

*Halid Bas*

### Referenzen:

1. Le Page E et al.: Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 974–981.
2. Farez MF et al.: Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86 (1): 26–31.
3. Ben-Zacharia A: The relationship between body mass index (BMI) and multiple sclerosis progression (P2.212). *Neurology* 2015; 84 (14): Supplement P2.212.
4. Handel AE et al.: Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2011 Jan 13; 6 (1): e16149.
5. Di Pauli F et al.: Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14 (8): 1026–1030.
6. Ramanujam R et al.: Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol*. 2015; 72 (10): 1117–1123.

Quelle: Hauptreferat 1: «Update MS – Diagnostik und Therapie» anlässlich der 18. Fortbildungstagung des Kollegiums für Hausarztmedizin (KHM), am 23. Juni 2016 in Luzern.