

Multiple Sklerose – wie sieht heute eine optimale Behandlung aus?

Verbesserte Therapiemöglichkeiten, anspruchsvollere Patientenbetreuung

Keine chronische neurologische Erkrankung hat in den letzten 15 Jahren eine derart grundlegende Veränderung in der Therapie und im Umgang mit den Betroffenen erfahren wie die Multiple Sklerose. Entscheidend dafür war die Markteinführung der Interferon-beta-Präparate im Jahr 1995, die zum ersten Mal versprachen, den natürlichen Verlauf dieser Krankheit positiv zu beeinflussen. Der Paradigmenwechsel lässt sich auf einen einfachen Nenner bringen: Arzt und Patient sind nicht mehr hilflose Zuschauer des Krankheitsprozesses, sondern können aktiv in den Verlauf eingreifen.

GUIDO SCHWEGLER

Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Ursache für eine vorzeitige Behinderung im frühen Erwachsenenalter. Die Prävalenz liegt bei zirka 100 bis 150 Patienten pro 100 000 Einwohner. In der Schweiz leben demgemäss zwischen 7000 und 10 000 Betroffene. Entsprechend gross sind die sozioökonomischen Konsequenzen.

Es können zwei Grundformen der MS unterschieden werden:

- die schubförmige (80–90%) und
- die primär chronisch progrediente (10–15%).

Nur Erstere ist heute einer wirksamen Behandlung zugänglich. Während die schubförmige MS vorwiegend jüngere Patienten und vermehrt Frauen betrifft, erkranken vorwiegend ältere, 40- bis 60-jährige Patienten an der primär chronisch progredienten MS, Männer und Frauen zu gleichen Teilen.

Man unterscheidet prinzipiell zwei Formen der MS-Therapie:

- Schubtherapie und
- immunmodulierende Therapie (disease-modifying drug therapy).

Hauptziel der Behandlung ist, eine zunehmende Behinderung zu vermeiden, respektive zu verlangsamen. Im Folgenden sollen einige Grundlagen erörtert werden, wie eine moderne MS-Therapie heute auszusehen hat und welche Konsequenzen sich daraus auf den Umgang mit den MS-Betroffenen ergeben.

Natürlicher Verlauf (natural history)

Aus der Ära vor den immunmodulierenden Medikamenten ergeben sich folgende mediane Krankheitsverläufe: Ein EDSS-Wert (expanded disability status score; s. auch *Tabelle 1*) von 3 (volle Gehfähigkeit, aber spürbare Behinderung) wird durchschnittlich acht Jahre nach dem ersten Schub, ein EDSS von 6 (mit Hilfe 100 m gehfähig) nach 15 Jahren erreicht. Chronisch progrediente Formen (primär oder sekundär) erreichen den EDSS-Wert von 6 bereits nach fünf Jahren.

Die Dynamik des Krankheitsprozesses ist aber interindividuell sehr unterschiedlich; entsprechend schwierig ist es für den Einzelnen, eine Voraussage zu treffen. Als «benigne MS» bezeichnet man Verläufe, bei denen die Patienten nach zehn

Merksätze

- Auch kleinere Behinderungen müssen unbedingt verhindert werden.
- Früh diagnostizieren heisst auch, früh mit der Behandlung beginnen zu können.
- MRI ist diagnostisch entscheidend.
- Patienten müssen über ihre Krankheit jederzeit vollständig aufgeklärt sein.
- Zusatzbetreuung des Patienten mit einer MS-Nurse ist sehr hilfreich.
- Ungenügende Therapieeffekte müssen (mittels klinischer Überwachung und MRI) schnell aufgedeckt werden.

Tabelle 1: Der EDSS (expanded disability status scale)

EDSS 0	keine Symptome, keine pathologischen Befunde im neurologischen Untersuchungsgang
EDSS 2	leichte Behinderung (z.B. leichte Koordinationsstörung). Patient ist in der Regel voll berufstätig
EDSS 3	mässige Behinderung; viele Patienten sind ganz oder teilweise berufstätig
EDSS 4	Gehstrecke ist eingeschränkt, beträgt aber mehr als 500 m ohne Hilfe und Rast
EDSS 6	Gehen nur mit Hilfsmitteln
EDSS 7	vorwiegend rollstuhlgebunden
EDSS 10	Tod durch MS

Jahren einen EDSS von ≤ 3 , je nach Definition auch ≤ 2 aufweisen. Rund 20 bis 30 Prozent der Patienten erfüllen diese Kriterien. Dies wird oft als Argument herangezogen, dass viele Patienten gar keine immunmodulierende Therapie brauchen. Aus mehreren Studien wissen wir aber heute, dass rund die Hälfte dieser Patienten nach weiteren zehn Jahren deutlich behindert ist, selbst wenn man die Grenze der benignen MS mit einem EDSS von ≤ 2 nach zehn Jahren definiert (1).

Schubtherapie

Die Schubtherapie mit hoch dosiertem Methylprednisolon hat keinen in Studien nachgewiesenen Effekt auf die Vollständigkeit der Rückbildung der Symptome und Befunde eines Schubes, verkürzt jedoch klar die Dauer der Rückbildung («Zeitraf-

ferereffekt»). Wir gehen in unserer MS-Sprechstunde trotzdem grosszügig mit dem Einsatz der hoch dosierten Steroidstoss-therapie um, weil

- die Nebenwirkungen gering sind (so habe ich noch nie eine Femurkopfnekrose durch eine Schubtherapie erlebt)
- schnellere Symptommfreiheit auch ein Stück mehr Lebensqualität bedeutet
- nicht sicher auszuschliessen ist, dass in Einzelfällen die Schubrückbildung unter Steroiden doch vollständiger ist.

Wenn man sich für eine Schubtherapie entscheidet, sollen mindestens 500 mg Methylprednisolon an fünf aufeinanderfolgenden oder 1000 mg an drei aufeinanderfolgenden Tagen appliziert werden. In aller Regel applizieren wir 5×1000 mg i.v. Bei milden Schüben kann auch an fünf Tagen 700 mg Methylprednisolon per os verabreicht werden. Deutlich niedrigere Dosen bringen nur Nebenwirkungen, aber keine Wirkung.

Immunmodulierende Therapie

Folgende grundsätzliche Probleme sind hier anzutreffen:

1. Unbehandelt geht die schubförmige MS nach 5 bis 25 Jahren grösstenteils in eine sekundäre chronische Progression über. Schübe werden selten, der neurologische Zustand verschlechtert sich schleichend. Die entzündliche Krankheit geht mehr und mehr in eine degenerative mit Axonuntergang und Hirnatrophie über. Ist einmal diese Phase erreicht, greifen die meisten immunmodulierenden Therapien (Tabelle 2) nicht mehr oder wirken unbefriedigend.
2. Die meisten Patienten erreichen diese Phase auch unter den Standardtherapeutika (Interferone/ Galatirameracetat), besonders wenn einmal ein gewisser Behinderungsgrad (EDSS 3.0–4.0) erreicht ist.
3. Interferone und Copaxone können also die Mehrzahl der Patienten nicht befriedigend stabilisieren. Ihr Wirkungsgrad

Tabelle 2: Zugelassene immunmodulierende Therapien der schubförmigen MS

Produkt	Verabreichungsart	Stellenwert	Nebenwirkungen
Avonex® (Interferon beta-1a)	1 x pro Woche i.m.	Basistherapie	grippeähnliche NW
Betaferon® (Interferon beta-1b)	jeden 2. Tag s.c	Basistherapie	grippeähnliche NW, Hautreaktionen
Copaxone® (Glatirameracetat)	1 x pro Tag s.c.	Basistherapie	Hautreaktionen
Rebif® (Interferon beta-1a)	3 x pro Woche s.c.	Basistherapie	grippeähnliche NW, Hautreaktionen
Tysabri® (Natalizumab)	alle 4 Wochen i.v.	Folgetherapie und für foudroyant verlaufende Formen («hot naivs»)	allergische NW (4%), progressive multifokale Leukenzephalopathie (sehr selten)
Novantron® (Mitoxantron)	verschiedene Verabreichungsschemata	Therapieeskalation	Nausea, Kardiomyopathie (dosisabhängig), Leukämie (ca. 0,2%)

Tabelle 3: Begriffserklärungen

Clinically Isolated Syndrome (CIS)

Subakut auftretende fokal neurologische Symptomatik, die suggestiv ist für einen ersten Schub (z.B. Optikusneuritis, Hirnstammausfälle, spinale Symptome); zusätzlich mindestens zwei Herde im MRI, die nicht topografisch mit Symptomen zusammenhängen.

McDonald-Kriterien

Neue Diagnosekriterien für schubförmige und primär chronisch progrediente MS. Zum Nachweis der räumlichen und zeitlichen Dissemination werden neben klinischen auch MRI-Kriterien (Barkhof-Kriterien) zugelassen.

Einteilung in: MS, MS possible und Not MS

liegt bei einer relativen Schubreduktion von 18 bis 34 Prozent.

4. Die grösste Wirkung entfalten die immunmodulierenden Agenzien ganz zu Beginn der Erkrankung.
5. Der Patient tut sich gerade in dieser frühen, weitgehend asymptomatischen Phase schwer, eine Therapie zu beginnen, die aufwändig ist (s.c.- oder i.m.-Applikation) und oft deutliche Nebenwirkungen zeigt.
6. Ist einmal eine gewisse Behinderung eingetreten, sind berufliche, partnerschaftliche, krankenversicherungstechnische und finanzielle Probleme vorprogrammiert.

Die MS-Sprechstunde

Oberster Grundsatz: Es gilt mit allen Mitteln zu verhindern, dass eine Behinderung eintritt. Mit Behinderung ist nicht primär der Verlust der Gehfähigkeit gemeint, sondern bereits kleinere Behinderungen, wie Visusverminderung, kognitive Leistungsschwäche, leichte Paresen, Koordinationsstörungen und so weiter dürfen nicht als gottgegeben hingenommen werden. Folgende Massnahmen dazu sind von Bedeutung:

1. Frühe Diagnosestellung und dadurch früher Behandlungsbeginn. In aller Regel beginnen wir nach dem ersten Schub, dem sogenannten Clinically Isolated Syndrome (CIS; vgl. *Tabelle 3*), mit einer immunmodulierenden Therapie. Das MRI ist diagnostisch heute entscheidend und hat wesentlich zur frühen und sicheren Diagnose beigetragen (Barkhof-Kriterien). Entsprechend wurden auch die Diagnosekriterien neu definiert (McDonald-Kriterien; vgl. *Tabelle 3*). Zur Diagnose wird kein zweiter Schub mehr benötigt, eine Progression im MRI (frühestens 1 Monat nach dem ersten Schub) reicht aus zur Diagnose einer gesicherten MS. Die evozierten Potenziale haben weitgehend (bis auf die visuell evozierten Potenziale = VEP) ihren Stellenwert in der Diagnostik verloren. In eindeutigen Fällen kann selbst auf eine Liquoruntersuchung verzichtet werden. Fehldiagnosen sind heute absolute Raritäten.
2. Jeder Patient soll früh und vollständig über die Diagnose (sei es auch «nur» die Verdachtsdiagnose) aufgeklärt wer-

den. Das erfordert klare Worte und gutes Fingerspitzengefühl. Die Diagnose soll nicht häppchenweise verabreicht werden, dies wirkt der Vertrauensbildung zwischen Therapeut und Patient entschieden entgegen. Nur gut und vollständig informierte Patienten werden eine frühe Therapie beginnen und auch durchziehen.

3. Es muss ein Betreuungsnetz um den Patienten aufgezogen werden. Idealerweise soll er zu Hause von einer spezialisierten MS-Nurse in der Handhabung der Interferone oder Galatirameracetat unterrichtet werden. Diese MS-Nurse steht ihm in vielen anderen Fragen (Krankenkasse, Arbeitsplatz, gesundheitliche Probleme, Motivationsprobleme) zur Seite und übt – wo nötig – eine Coaching-Funktion aus. Die MS-Nurse steht in engem Kontakt zum behandelnden Neurologen. Die Wichtigkeit dieser Zusatzbetreuung kann nicht genug betont werden. Ich könnte mir eine andere Betreuungsweise an unserem MS-Zentrum mit über 400 Patienten nicht mehr vorstellen.
4. Ungenügende Therapieeffekte sollen möglichst schnell entdeckt werden, weil heute mit Natalizumab als Folgetherapie und Mitoxantron als Therapieeskalation sehr wirksame Präparate bereitstehen. Ursachen für eine ungenügende therapeutische Antwort auf Interferone oder Galatirameracetat sind folgende:
 - neutralisierende Antikörper gegen Interferon beta (Häufigkeit je nach Produkt 2–25%)
 - mangelnde Compliance (selten)
 - grosse Dynamik des Krankheitsprozesses (d.h. die Wirksamkeit der Basistherapie ist zu gering, weil die Krankheit intrinsisch zu aggressiv verläuft).

Neben der klinischen Überwachung (Schübe? Veränderung des neurologischen Befundes?) ist hier auch das MRI von grossem Wert. In einer kürzlich veröffentlichten Studie (2) zeigte sich, dass ein aktives MRI in den ersten sechs Monaten unter Interferon beta zu 80 Prozent spezifisch ist für eine relevante Behinderungsprogression zwei Jahre nach Beginn der Therapie. Zum besseren Verständnis des Stellenwertes eines MRI muss man sich vor Augen führen, dass nur jeder zehnte neue MRI-Herd im Grosshirn vom Patienten als Schub bemerkt wird. Das MRI ist also deutlich sensitiver. Ein neuer Herd im MRI ist ein klares Zeichen für eine anhaltende Krankheitsaktivität. Neben Schädel-MRI ist ein spinales MRI oft sinnvoll, da eine erhebliche Läsionslast im Myelon mit einer schlechteren Prognose korreliert. Solche Patienten sollten möglicherweise schon von Beginn an mit Natalizumab oder Mitoxantron behandelt werden.

Nicht jeder Schub gibt Anlass zu einer Therapieumstellung. Wenn aber ein Schub schwer ist und wenn das MRI eine Zunahme der Läsionslast zeigt, soll auf jeden Fall eine Umstellung vorgeschlagen werden, heutzutage auf Natalizumab, in gewissen Fällen auch auf Mitoxantron. Normalerweise untersuchen wir die Patienten einmal pro Jahr, in komplizierteren Fällen auch zwei- bis dreimal pro Jahr. Dabei geht es nicht nur darum, den Therapieeffekt zu taxieren,

sondern auch, symptomatische Therapien einzuleiten oder zu verbessern (Antispastika, Antidepressiva, Medikamente gegen neurogene Blasen- und Mastdarmstörungen usw.).

Fazit

Mit steigenden medikamentösen Alternativen zu den Basistherapeutika steigen auch die Anforderungen an die Betreuung der Patienten. In den nächsten Jahren werden wirksame orale MS-Therapeutika auf den Markt kommen. Hochwirksame humanisierte Antikörper gegen Lymphozyten-Oberflächenproteine (Alemtuzumab, Daclizumab, Rituximab) werden möglicherweise die Therapieeffizienz nochmals erhöhen. Die Betreuung der MS-Patienten wird dadurch nochmals verbes-

sert, aber auch deutlich anspruchsvoller werden. Ohne gut organisierte MS-Sprechstunde wird der Neurologe Mühe haben, die Chancen wahrzunehmen, welche diese neuen Entwicklungen bereits gebracht haben und noch bringen werden. ■

*Dr. med. Guido Schwegler
Oberarzt Neurologie
Kantonsspital Aarau, 5000 Aarau*

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Sayao et al.: *Neurology* 2007; 68: 496-500.
2. Durelli et al.: *JNNP* 2008; 79: 646-651.