

«Wir müssen den Übergang in die progressive Verlaufsform hinauszögern»

Ein Interview mit Michel Chofflon über Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Wie man sich die Pathogenese der Erkrankung vorstellt, wie man die Erkrankung erkennt und welche Behandlungsstrategien man verfolgt, darüber gibt Michel Chofflon in einem Interview Auskunft. Der MS-Experte ist Privatdozent an der Neurologischen Klinik im Universitätsspital Genf (HUG).

ARS MEDICI: Herr Dr. Chofflon, wie viele Menschen sind in der Schweiz von MS betroffen?

Chofflon: In der Schweiz gehen wir davon aus, dass 1 von 1000 Personen von Multipler Sklerose betroffen ist. Eine in Basel durchgeführte Studie besagt eine Prävalenz von 1,5 Betroffenen auf 1000 Einwohner. Diese Zahl ist sicherlich auch nicht übertrieben. Gesamtschweizerisch sprechen wir von etwa 10 000 Patientinnen und Patienten.

ARS MEDICI: Was wissen wir heute über die Pathophysiologie der Multiplen Sklerose?

Chofflon: Die langjährige Ansicht, wonach es sich bei der Multiplen Sklerose um eine entzündliche Autoimmunerkrankung handelt, scheint sich je länger je mehr zu bestätigen. Hier spielen Tierversuche eine wichtige Rolle. Sie sind für uns sehr hilfreich, um die Entstehung und den Verlauf der Krankheit besser verstehen zu können. Ein weiteres Argument für eine Autoimmunerkrankung sind die Medikamente, die eine therapeutische Wirkung zeigen konnten, wie die Interferone, die Copolymere, aber auch die Kortikosteroide. Diese Medikamente haben eine Wirkung im Bereich der Immunantwort und beeinflussen die Entzündung. Wir haben

unsere Ansicht über die Rolle der Entzündung ein wenig geändert: Lange hatten wir gedacht, dass die Entzündung für den Abbau verantwortlich sei. Aber im gleichen Prozess scheinen auch Mechanismen mitzuspielen, die dem durch die Inflammation entstehenden Schaden entgegenwirken. Das ist Teil eines neuen Konzepts. Multiple Sklerose als Entzündungskrankheit, als demyelinisierende Krankheit, ist bekannt. Neu ist jedoch, dass wir heute von einer Zerstörung der Nervenstrukturen, insbesondere der Axone, kombiniert mit einer Hirnatrophie ausgehen. Wichtig zu wissen ist, dass die Atrophie nicht etwa erst nach zehn Jahren auftritt, sondern bereits zu Beginn der Krankheit entsteht und im Folgenden sehr rasch fortschreitet.

ARS MEDICI: Welches sind die verschiedenen Formen der Multiplen Sklerose?

Chofflon: Klinisch gesehen beginnen 80 bis 90 Prozent der Patienten mit einer so genannten rezidivierend-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS). Diese zeichnet sich durch den Ausbruch von akuten neurologischen Symptomen aus, die länger als 24 Stunden andauern. Diese so genannten Schübe verschwinden innerhalb von Tagen bis Monaten in der Regel wieder vollständig.

«Wir gehen neuerdings davon aus, dass die Zerstörung der Nervenstrukturen mit einer Hirnatrophie kombiniert ist.»



PD Dr. Michel Chofflon

In einer zweiten Phase kommt es zur Weiterentwicklung der MS. Bei allen Patienten, deren Krankheit in Schüben begonnen hat, verändert sich das Krankheitsbild im Laufe der Jahre. Sie haben nicht mehr so viele Schübe, und die Krankheit nimmt einen progressiven Verlauf. Symptome, an denen diese Patienten leiden, verstärken sich innerhalb von wenigen Monaten. In der Praxis zeigt sich dies eindrücklich am folgenden Beispiel: Fragt man den Patienten, ob und seit wann er mit Gehen Schwierigkeiten habe, wird er bestätigen, dass er damit Probleme hat, kann aber nicht angeben, seit wann. Auf die Frage, ob diese Probleme bereits vor einem Jahr aufgetreten waren, wird er antworten, dass es ihm damals noch viel besser ging! Das ist Ausdruck der sekundär progressiv-progredienten Form.

10 Prozent der Patienten leiden an einer primär-progredienten Form. Diese

«Wir müssen den Übergang in die progressive Verlaufsform hinauszögern»

Patienten sind meist älter, zwischen 40 und 50 Jahre. Bei ihnen kann es mit Symptomen beginnen, die sie kaum bemerken und die sich im Verlauf der Zeit verstärken. Sie haben keine Schübe, die Krankheit schreitet langsam und progressiv fort. Das ist die so genannte primär chronische progressive Form, bei der es keine RRMS mit Schüben zuvor gegeben hat. Weiter gibt es verschiedene hoch akute Verlaufsformen, die jedoch nur knapp 1 Prozent aller Fälle ausmachen.

ARS MEDICI: Bei der Inzidenz der Multiplen Sklerose gibt es massive geschlechtsspezifische Unterschiede. Worauf sind diese zurückzuführen?

Chofflon: Wir wissen, dass zwei Drittel der Betroffenen weiblichen Geschlechts sind. Wir wissen jedoch nicht definitiv, worauf dies zurückzuführen ist. Ich denke, dass hormonelle Unterschiede eine Rolle spielen und dass dies tatsächlich eine mögliche Erklärung für die geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich Häufigkeit des Auftretens der Krankheit ist. Es gibt gewichtige Argumente, die dafür sprechen. So verringert sich bei der Frau beispielsweise die Inzidenz der Schübe während der letzten Schwangerschaftsphase, in der die Progesterone sehr erhöht sind. Unterschiedlich ist zudem der Schweregrad. Tritt die Krankheit bei einem Mann auf, erkrankt er in der Regel schwerer. Auch sind Krankheitsverlauf und Prognose weniger günstig als bei Frauen.

ARS MEDICI: Welches sind die ersten Zeichen, die darauf hindeuten könnten, dass ein Patient an Multipler Sklerose leidet?

Chofflon: Es gibt bestimmte Anzeichen, die sehr häufig sind. Dazu gehören die optische Neuritis, partielle Lähmungen aber auch ein Ameisengefühl in den Gliedmassen, Gefühllosigkeit in einem Arm oder Bein, Gleichgewichtsstörungen und die eingeschränkte Sphinkterkontrolle, um nur die häufigsten zu nennen.

Kurz gesagt: Alle neurologischen Symptome können Ausdruck einer Multiplen Sklerose sein.

ARS MEDICI: Was ist im Hirn eines Betroffenen bei Ausbruch der Krankheit bereits vorgegangen?

Chofflon: Bereits vor der klinischen Manifestation der Krankheit, das heisst lange vor den ersten Anzeichen von Multipler Sklerose, sind die krankhaften Prozesse im Gehirn bereits im Gang. Das heisst konkret: Wenn der Patient mit einem neurologischen Problem das erste Mal in die neurologische Praxis kommt und ein MRI gemacht wird, können im Schnitt bereits vier bis sechs Läsionen erkannt werden.

ARS MEDICI: Welche Therapiemöglichkeiten stehen uns heute zur Verfügung?

Chofflon: Zur Behandlung des akuten Schubes existiert ein Konsensus, von dem ich auch glaube, dass sich die Neurologen einig sind. In diesem Stadium sind hoch dosierte Kortikosteroide indiziert.

Im therapeutischen respektive präventiven Bereich verfolgen wir zwei Ziele. Erstens die Verringerung der Schubfrequenz. Dies deshalb, weil es eine Korrelation zwischen Schubfrequenz und Krankheitsverlauf gibt. Nachdem lange daran gezweifelt wurde, wird diese Korrelation heute allmählich akzeptiert. Das zweite Ziel besteht darin, einer Behinderung des Patienten vorzubeugen. Bei dieser präventiven Behandlung der Krankheit gehen die Meinungen teilweise auseinander. Aktuell stehen uns so genannte Disease modifying Drugs, die Interferone beta sowie das Copolymer zur Verfügung. Interferone setzen wir bereits seit über zehn Jahren ein. Die Studien belegen, dass alle heute eingesetzten Interferone und Copolymere eine Wirkung zeigen.

Die Frage stellt sich, welches das wirkungsvollste Interferon beta und Copolymer ist. Um diese Frage zu beantworten, müssen wir so genannte Klasse-A-Studien

«Wir müssen den Übergang in die progressive Verlaufsform hinauszögern»

auf Basis der Evidence based Medicine für die Beurteilung zugrunde legen. Es gibt in diesem Zusammenhang nur zwei Studien, die diese strengen Kriterien erfüllen: EVIDENCE und INCOMIN.

EVIDENCE wurde von der Herstellerfirma Serono durchgeführt. Die zweite Studie, INCOMIN, wurde in Italien durchgeführt, und die Studienleiter haben klar betont, dass sie von keiner Pharmafirma gesponsert wurden. Dabei handelt es sich in beiden Studien um Head-to-Head-Studien, in der verschiedene therapeutische Dosierungen von Interferon beta verglichen wurden. Beide Studien zeigten, dass eine hohe Dosierung und eine hohe Frequenz der Applikation die besseren Ergebnisse liefern. Konsequenterweise basiert die heute vorzuziehende Behandlung mit Interferon beta-1a auf einer hohen Dosierung und einer hohen Frequenz der Injektionen. Gegenteilige Evidenz konnte im direkten Vergleich bisher nicht erbracht werden.

ARS MEDICI: Gerade kürzlich hatten wir in der Schweiz einen Medikamentenrückzug aufgrund von Nebenwirkungen in der Langzeitanwendung. Wie ist die Datenlage bei diesen Therapeutika?

Chofflon: Die Lage bei den Interferonen beta ist fundamental verschieden. Beta-Interferon ist ein physiologisches Molekül und dadurch kein Medikament im klassischen Sinn. Es ist eine absolut natürliche körpereigene Substanz. Die Wahrscheinlichkeit eines Langzeitriskos ist demzufolge viel kleiner als mit einem Molekül wie Vioxx®. Zudem wird Interferon beta schon seit über zehn Jahren eingesetzt. Die erste Studie wurde 1993 veröffentlicht. In dieser Zeit gab es keine grösseren Probleme oder gefährliche Nebenwirkungen. Das einzige etwas ernstere Problem, das für alle Interferone gilt, ist die Hepatotoxizität. Sie tritt aber äus-

serst selten auf, ist bekannt und wird routinemässig überwacht. Aus diesem Grund glaube ich nicht, dass wir mit einem solchen Medikament Langzeitprobleme haben werden.

zeitwirkung wurde in der PRISMS-Studie sehr ausführlich untersucht. Die Studie begann 1994 und die Daten wurden bis 2002 erfasst. Wir wissen, dass 60 bis 80 Prozent aller Patienten, die schubweise

«Interferon beta-1a, dreimal wöchentlich in hoher Konzentration verabreicht, ist das einzige Molekül, das alle Tests erfolgreich bestanden hat.»

ARS MEDICI: Wie sieht es diesbezüglich mit dem Interferon beta-1b aus?

Chofflon: Interferon beta-1a ist mit dem physiologischen Molekül identisch. Interferon beta-1b gleicht diesem, ist aber nicht identisch. Es hat eine Aminosäure und ein Zuckermolekül weniger, eine anders platzierte Methylgruppe und weitere Unterschiede.

ARS MEDICI: Wie wirken sich diese Unterschiede zwischen Interferonen beta-1a und beta-1b bezüglich Nebenwirkungen aus?

Chofflon: Der einzige Unterschied besteht in der Frequenz des Auftretens und der Intensität dieser Nebenwirkungen. Sie sind beim Interferon beta-1a etwas weniger häufig und weniger stark. Ich persönlich glaube jedoch nicht, dass dies für die Behandlung ausschlaggebend ist. Für die Entscheidung, welche Therapie zu bevorzugen ist, sind Parameter wie Wirksamkeit bezüglich Reduktion der Schubhäufigkeit und -schwere, Verlangsamung der Progression der Behinderung, Reduktion der Anzahl Läsionen im MRI sowie der Langzeitwirksamkeit ausschlaggebend.

ARS MEDICI: Wie sieht es mit der Langzeitwirkung aus?

Chofflon: Die Frage nach der Lang-

zeitwirkung wurde in der PRISMS-Studie sehr ausführlich untersucht. Die Studie begann 1994 und die Daten wurden bis 2002 erfasst. Wir wissen, dass 60 bis 80 Prozent aller Patienten, die schubweise beginnen, in die sekundär progressive Form übergehen werden. In diesem Stadium ist die optimale Wirksamkeit dieser Medikamente nicht mehr gegeben. Aus diesem Grund haben wir ein Interesse daran, den Patienten so lange wie möglich im rezidivierend-remittierenden Stadium zu halten. Im Long Term Follow-up der PRISMS-Studie wurde festgestellt, dass dieser Übergang unter Behandlung mit Interferon beta-1a verzögert wird.

ARS MEDICI: Gibt es diesbezüglich Unterschiede zwischen Interferon beta-1a und Interferon beta-1b?

Chofflon: Diese Art Studie wurde mit Interferon beta-1b nicht durchgeführt, deshalb hat man diesbezüglich für diese Klasse auch keine Ergebnisse. Hier bleibt ein Fragezeichen.

ARS MEDICI: Was ist heute der Goldstandard der Behandlung?

Chofflon: Ausschlaggebend für eine Behandlung ist die Beurteilung der Resultate klinischer Studien auf der Basis der Evidence based Medicine. Die besten Beweise für die Wirksamkeit einer Behandlung liefern uns 1A-klassifizierte Studien. Interferon beta-1a, dreimal wöchentlich in hoher Konzentration verabreicht, ist das einzige Molekül, das alle Test erfolgreich bestanden hat und deshalb vor allen anderen kommen sollte.

«Wir müssen den Übergang in die progressive Verlaufsform hinauszögern»

ARS MEDICI: Wann muss mit der Behandlung begonnen werden?

Chofflon: Ziel der Behandlung ist der Schutz des Gehirns und des Zentralnervensystems vor Zerstörung. Selbst wenn beim Patient in der Praxis relativ früh MS diagnostiziert wird, hat er im Schnitt schon vier bis fünf nachweisbare Läsionen. Nach einer positiven Diagnose sollte also sofort mit einer Therapie begonnen werden. Es gibt keinen Grund, auf einen zweiten Schub zu warten. Das Vorgehen hat sich in den letzten fünf Jahren völlig geändert. Wir wissen heute, dass die Atrophie bei MS sehr schnell fortschreitet. Um den Patienten davor so gut wie möglich zu schützen, ist ein möglichst früher Therapiebeginn dringend angezeigt.

ARS MEDICI: Wie sollte ein Allgemeinpraktiker bei Verdacht auf MS vorgehen?

Chofflon: Bei ersten Anzeichen, das heißt beim ersten MS-Verdacht, sollte der Allgemeinpraktiker den Patienten zum Neurologen überweisen. Dieser wird die Diagnose mit geeigneten Untersuchungsmethoden wie MRI prüfen. Wich-

tig ist, dass eine mögliche MS-Erkrankung früh ins Auge gefasst wird und im Falle einer Bestätigung sofort geeignete therapeutische Schritte unternommen werden. Wenn wir keine Zeit verlieren, gelingt es uns, den Patienten in eine möglichst ideale Ausgangslage zu bringen. Dem spezialisierten Neurologen obliegt es denn auch, den Patienten optimal über

den. Er soll den Patienten unterstützen, ihm die Möglichkeit geben, Fragen zu stellen und ihn ermutigen, die Behandlung fortzusetzen. Die Compliance hängt sehr stark vom Arzt ab. Der Arzt muss dem Patienten zeigen, wo dieser steht und was er mit einer Therapie erreichen kann. Auf der anderen Seite muss es dem Neurologen möglich sein, den Patienten

» Der Allgemeinpraktiker muss in die Behandlung des Patienten integriert werden «

Ursachen, mögliche Therapien und Prognose aufzuklären. Gerade im Rahmen einer Langzeitbehandlung scheint mir dieser Punkt enorm wichtig.

ARS MEDICI: Was ist die Aufgabe des Allgemeinpraktikers, wenn der Patient schon therapiert wird?

Chofflon: Idealerweise gibt es eine intensive Zusammenarbeit zwischen dem Neurologen und dem Allgemeinpraktiker. Der Allgemeinpraktiker muss in die Behandlung des Patienten integriert wer-

weiterhin zu sehen. Bei mir ist das etwa zweimal jährlich. Dank dieser Zusammenarbeit bekommt der Patient die bestmögliche Behandlung.

ARS MEDICI: Dr. Chofflon, wir danken Ihnen für das Gespräch.

Interessenkonflikte: keine deklariert