

Multiple Sklerose

Was gibt es Neues?

Die Ätiologie der Multiplen Sklerose (MS) ist noch immer ungeklärt; sie ist aber mit grosser Sicherheit multifaktoriell. Neben genetischen Faktoren spielen offenbar Umweltfaktoren wie zum Beispiel Vitamin-D-Mangel oder auch das Rauchen eine wichtige Rolle. Im folgenden Beitrag sollen neue Erkenntnisse zur Entstehung der MS sowie zur Dauerbehandlung, zur Therapie von Schüben und zum Umgang mit Impfungen dargestellt werden.

ANGELA JOCHIM, BERNHARD HEMMER
UND ACHIM BERTHELE

In der überwiegenden Zahl der Fälle verläuft die MS zumindest zu Beginn in Schüben. Als Erstmanifestation ist mit bis zu 50 Prozent die (meist einseitige) Sehnerventzündung (syn. Optikusneuritis oder Neuritis nervi optici [NNO]) am häufigsten. Klinisch präsentiert sie sich durch eine Visusminderung, Farbentsättigung und einen Bulbusbewegungsschmerz. Es kann jedoch auch jedes andere neurologische System betroffen sein. Weitere typische Symptome einer beginnenden MS sind Doppelbilder, gürtelförmige oder umschriebene Sensibilitätsstörungen, Parästhesien bei Kopfbeugung (Lhermitte-Zeichen), schmerzlose Paresen mit gesteigerten Muskeleigenreflexen oder eine Blasenstörung. Insbesondere wenn sich junge Patienten mit diesen Beschwerden vorstellen, sollte zur weiteren Abklärung der Verdachtsdiagnose eine rasche Überweisung zum Neurologen erfolgen.

Die entscheidende diagnostische Massnahme ist die MRT des Gehirns und des Rückenmarks, in der MS-Läsionen typisch zur Darstellung kommen. Als weiterer Schritt ist immer eine Lumbalpunktion zu empfehlen, auch wenn diese für die eigentliche Diagnosestellung der MS immer mehr an Bedeutung verliert. Hier ist man dazu übergegangen, diese ganz überwiegend am klinischen und MRT-Befund und an deren

Verlauf festzumachen. Die Liquoruntersuchung ist jedoch zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung weiterhin von grossem Wert.

Prognose und verlaufsmodifizierende Therapie

Vor allem in der Behandlung der schubförmig-remittierenden Form der MS (RRMS) hat man in den letzten Jahren grosse Fortschritte gemacht. Auch wenn die zur Verfügung stehenden Medikamente die Erkrankung nicht heilen, ist bewiesen, dass diese Therapie die bleibende neurologische Behinderung im Verlauf der Erkrankung deutlich reduziert – und dies umso deutlicher, je früher mit der Behandlung begonnen wird.

Als immunmodulierende Basistherapeutika stehen bei der schubförmig-remittierenden MS die Beta-Interferone (Avonex®, Betaferon®, Rebif®) und das Glatirameracetat (Copaxone®) zur Verfügung. Das früher häufig verwendete Immunsuppressivum Azathioprin stellt nur noch ein Reservemedikament dar; auch die regelmässige Gabe von intravenösen Immunglobulinen ist nach neuesten Daten keine Alternative.

Die Beta-Interferone oder das Glatirameracetat führen zu einer Reduktion der Schubhäufigkeit um etwa 30 bis 50 Prozent. Sie müssen parenteral appliziert werden, wobei die Patienten die Injektionen in der Regel selbst durchführen. Ob eines der Basistherapeutika gegenüber den anderen eine signifikant bessere Wirksamkeit besitzt, ist bis heute nicht befriedigend zu beantworten. In der täglichen Praxis ist auch das Problem der Therapieadhärenz viel entscheidender. Dabei sind die Unterschiede in der Applikationsform, Anwendungsfrequenz und auch in den Nebenwirkungen dahingehend ins Kalkül zu ziehen, dass die Therapie für den einzelnen Patienten durchführbar ist und bleibt.

Häufigste Nebenwirkung der Interferone sind grippeähnliche Symptome, die in den ersten Stunden nach Injektion auftreten. Pragmatisch wird daher eine abendliche Injektion empfohlen. Die Ausprägung dieser Symptome ist interindividuell variabel, betrifft aber besonders zu Therapiebeginn einen Grossteil der Patienten und ist immer wieder Ursache eines vorzeitigen Therapieabbruches. Durch eine schrittweise Eindosierung des Interferons, die Verwendung von Injektionshilfen und die prophylaktische Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (z.B. 500 bis 1000 mg Paracetamol oder 400 mg Ibuprofen [retard] zur Injektion und 3 bis 6 Stunden danach) lässt sich das Auftreten dieser Nebenwirkungen reduzieren.

Im Gegensatz zu den Interferonen werden unter Glatirameracetat in der Regel keine grippalen Nebenwirkungen beobachtet. Allerdings muss dieses Präparat täglich subkutan gespritzt werden, und nicht selten werden Hautreaktionen im Sinne von Lipoatrophien, Erythemen, Schmerzen und Entzündungsreaktionen an den Injektionsstellen beobachtet. Hautreaktionen sind auch bei den subkutan injizierten Inter-

Merksätze

- ❖ Als Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose (MS) ist mit bis zu 50 Prozent die Optikusneuritis mit Visusminderung am häufigsten.
- ❖ Je früher eine immunmodulierende Therapie einsetzt, umso grösser ist die Chance auf einen günstigeren Verlauf der MS.
- ❖ Beta-Interferone oder Glatirameracetat sind Basistherapeutika mit einem guten Sicherheitsprofil auch bei langjähriger Anwendung.
- ❖ Bei einem sehr aggressiven MS-Verlauf kommen Natalizumab oder Fingolimod zum Einsatz.

Laborkontrollen unter Basistherapie mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat

- ❖ Kontrolle von (Diff.-)Blutbild und Leberwerten monatlich in den ersten 3 Monaten der Therapie, danach alle 3 Monate; jährliche Kontrolle des TSH.
- ❖ Auch unter Glatirameracetat sollten regelmässige Kontrollen dieser Laborwerte erfolgen.

feronen nicht selten; zusätzlich kommt es hier mitunter zu dauerhaften Verhärtungen im Gewebe.

Grosser Vorteil der Basistherapeutika ist ihr gutes Sicherheitsprofil auch bei langjähriger Anwendung. Unter regelmässigen Laborkontrollen (*Kasten*) sind keine relevanten Therapienebenwirkungen oder -komplikationen wie bei den Medikamenten der Eskalationstherapie zu erwarten.

Bei Patienten mit einem bereits zu Beginn sehr aggressiven Krankheitsverlauf beziehungsweise bei anhaltender Schubaktivität unter den Basistherapeutika steht als Eskalationstherapie Natalizumab (Tysabri®) zur Verfügung. Dieses Medikament wird alle 4 Wochen in spezialisierten Praxen oder Ambulanzen intravenös infundiert. Monatliche Leberwertkontrollen sowie engmaschige klinische und MRT-Verlaufskontrollen sind notwendig. Einerseits handelt es sich bei Natalizumab um das derzeit potenteste Therapeutikum bei der schubförmigen MS. Andererseits steigt in Abhängigkeit von Behandlungsdauer, Art der Vortherapie und Serostatus hinsichtlich Antikörpern gegen das sogenannte JC-Virus das Risiko, an einer PML (Progressive Multifokale Leukenzephalopathie) zu erkranken – einer Virusenzephalitis mit meist fatalem Ausgang. Bis heute ist weltweit bei 190 mit Natalizumab behandelten MS-Patienten diese Komplikation



SO MACHE ICH DAS

Dr. med. Christian Meyer, Baden

Umstellung auf orale Therapie in der Regel problemlos möglich

Viele MS-Patienten haben die Option einer oralen Therapie geradezu sehnsüchtig erwartet. In der Praxis verlangen viele Patienten nun nach Fingolimod, insbesondere diejenigen, die sich seit vielen Jahren schon Interferone spritzen. Abgesehen vom Vermeiden der Injektionen spielen auch die Hautreaktionen eine grosse Rolle. Hier beobachten wir immer wieder dauerhafte Verhärtungen bei den subkutanen Interferonen. Auch unter Glatirameracetat kommt es häufig zu Hautreaktionen, diese scheinen im Vergleich zwar etwas weniger gravierend zu sein, sind letztlich aber genauso störend. Zudem sind die häufigen Injektionen bei Glatirameracetat für viele Patienten ein Complianceproblem.

Nach meiner Erfahrung ist die Umstellung auf Fingolimod in der Regel problemlos möglich, und die Verträglichkeit ist gut. Anders als in der EU ist dieses Medikament in der Schweiz, analog den Interferonen, auch als First-line-Option zugelassen. ❖

aufgetreten; die Erkrankungsrate unter allen mit dieser Substanz behandelten MS-Patienten liegt in Abhängigkeit von den genannten Faktoren zwischen 1 und 8 Promille. Typische klinische Zeichen einer PML sind subakute neurologische Defizite, vor allem auch neuropsychologische Symptome wie zum Beispiel eine Wesensänderung oder Sprachstörung oder epileptische Anfälle.

Seit diesem Jahr steht für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität auch das Fingolimod (Gilenya®) zur Verfügung. Es ist das erste oral anzuwendende Medikament, dessen Wirksamkeit etwa zwischen den Basistherapeutika und Natalizumab einzuordnen ist. Eine Aussage über Langzeitnebenwirkungen kann derzeit noch nicht gemacht werden, so dass insbesondere angesichts sehr seltener, aber leider fatal verlaufender Komplikationen in den Zulassungsstudien (eine tödliche Herpesenzephalitis, eine tödliche generalisierte VZV-Infektion) engmaschige klinische und laborchemische Kontrollen vorgeschrieben und notwendig sind.

Muss jeder Schub behandelt werden?

Von einem Schubereignis spricht man, wenn eine subakut entwickelte neurologische Symptomatik länger als 24 Stunden anhält. Die Behandlung des Schubs besteht aus einer Hochdosissteroidtherapie mit 500 bis 1000 mg Methylprednisolon i.v. an 3 bis 5 Tagen und anschliessendem oralem Ausschleichen über 10 Tage. Die Entscheidung, zu behandeln, hängt (neben dem Patientenwunsch) von Ausprägung und Art der Symptome ab. Insbesondere bei funktionell relevanten Defiziten wie Sehstörungen, manifesten Paresen oder Blasen- beziehungsweise Mastdarmstörungen sollte die Therapie unbedingt erfolgen und möglichst bald initiiert werden. Je nach Symptomatik, Begleiterkrankungen und Verträglichkeit bei früheren Schubereignissen kann die Steroidtherapie auch ambulant, beispielsweise in der hausärztlichen Praxis, durchgeführt werden. In jedem Fall sind eine Begleitmedikation zum Magenschutz und eine Thromboseprophylaxe indiziert. Zudem sind regelmässige Elektrolyt- und Blutzuckerkontrollen notwendig.

Symptomatische Therapie

Es gibt einerseits Medikamente zur Linderung der Spastik und Gangstörungen. Zwei neue Medikamente sind zurzeit in Deutschland beziehungsweise der EU, aber noch nicht in der Schweiz zugelassen: der Cannabisspray Sativex® (Spastik) und das Fampridin (Fampyra®; Gangstörungen). Andererseits hat die nicht medikamentöse Therapie, insbesondere in Form von ambulanter Physio-, Ergo- und gegebenenfalls Logotherapie, einen sehr hohen Stellenwert, und häufig führen auch stationäre Rehabilitationsmassnahmen in spezialisierten Fachkliniken zu anhaltenden relevanten Verbesserungen.

Rauchen und MS

Anfang 2011 ist eine grosse Metaanalyse zum Thema Rauchen und MS erschienen. Die Analyse der verfügbaren Studien, die mehr als 3000 Patienten eingeschlossen hatten, ergab, dass Rauchen das Erkrankungsrisiko für MS erhöht und somit als Risikofaktor angesehen werden muss. Ein Teil der Studien zeigte sogar eine Abhängigkeit des MS-Risikos von der Menge konsumierter Zigaretten. Zudem ergaben

sich Hinweise auf eine Assoziation zwischen Rauchen, insbesondere in jungen Jahren, und einer progressiven schweren Verlaufsform der MS. Die Pathomechanismen, durch die Rauchen das MS-Risiko erhöht, sind allerdings bisher unklar.

Vitamin D

Als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung der MS wird in den letzten Jahren verstärkt eine mangelnde Exposition gegenüber Sonnenlicht und möglicherweise als direkte Folge ein Vitamin-D-Mangel diskutiert. Dies mag ein Grund für die zu beobachtende Häufung der MS in den sonnenlichtarmen nördlichen Breiten sein. Ob eine Vitamin-D-Substitution – prophylaktisch oder bei bereits Erkrankten – einen positiven Effekt hat, muss jedoch erst in entsprechenden Studien untersucht werden.

Impfen und MS

Prinzipiell gelten für MS-Patienten dieselben Impfempfehlungen wie für gleichaltrige Gesunde. Daher sind die konsequente Auffrischung der Diphtherie- und Tetanus-Impfungen sowie die Impfung gegen die saisonale Influenza zu empfehlen. Bei Patienten über 60 Jahre sollte eine Impfung gegen Pneumokokken durchgeführt werden; dies gilt auch für Patienten jeden Alters vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie. Der Nutzen dieser Impfungen überwiegt das Risiko etwaiger impfassoziierter Schübe.

Bei den Indikationsimpfungen ist individuell zu entscheiden. Grundsätzlich gilt dabei, dass Totimpfstoffe und Toxoide als vertretbar sicher gelten, Lebendimpfstoffe aber vermieden werden sollen und bei MS-Patienten unter immunsuppressiver Therapie (z.B. Natalizumab, Mitoxantron oder Cyclophosphamid) kontraindiziert sind. Dies gilt zum Beispiel für den Lebendimpfstoff gegen das Gelbfieber, der zu MS-Schü-

ben führen kann. Auch die Impfung gegen Varizellen (VZV) wird mit einem Lebendimpfstoff durchgeführt – diese ist allerdings im speziellen Fall einer Therapieumstellung auf Fingolimod (Gilenya®) bei seronegativen Patienten sogar vorab dringend zu empfehlen.

Auch manche Impfungen mit Totimpfstoffen werden immer wieder kontrovers diskutiert. Bezüglich der FSME-Impfung liegen nur kleine Studien an MS-Patienten vor, die keine erhöhte Aktivität der MS nach Impfung gezeigt haben. Bei Impfungen gegen Hepatitis A und B gelten keine Einschränkungen bei MS-Patienten.

Neben der Sicherheit ist jedoch auch die Effektivität einer Impfung zu betrachten, insbesondere bei MS-Patienten unter immunmodulatorischer Therapie. Unter Beta-Interferonen oder Glatirameracetat gibt es ausser für die Grippeimpfung, die auch unter Beta-Interferonen wirksam ist, keine ausreichenden Daten, sodass hier der erreichte Antikörper-Titer zur Überprüfung des Impferfolgs bestimmt werden sollte. Unter Steroiden ist die Impfung mit Totimpfstoffen zwar möglich, aber auch hier sollte der Impferfolg durch eine Antikörperbestimmung kontrolliert werden. ❖

Dr. med. Angela Jochim, Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer und PD Dr. Achim Berthele
 Neurologische Klinik und Poliklinik
 Klinikum rechts der Isar der TU München
 D- 81675 München

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur unter www.allgemeinarzt-online.de/downloads

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 18/2011. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren. Anpassungen bezüglich Medikamentenzulassungen in der Schweiz erfolgten durch die Redaktion ARS MEDICI.



KOMMENTAR

Prof. Dr. med. Ulrich Heining
 Mitglied der Eidgenössischen Kommission
 für Impffragen (EKIF)
 Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)

Impfen bei MS: Was noch zu beachten ist

Da das Impfen bei MS-Patienten in der Praxis immer wieder Fragen aufwirft, soll an dieser Stelle noch auf einige Punkte aufmerksam gemacht werden, die im vorliegenden Beitrag nicht oder möglicherweise missverständlich ausgeführt werden.

Neben der konsequenten Auffrischung der Diphtherie- und Tetanusimpfungen sowie der Impfung gegen die saisonale Influenza sollen alle Erwachsenen ab 2012 auch in der Schweiz (wie schon seit 2008 in Deutschland) einmal gegen Pertussis geimpft werden. Hierfür stehen geeignete Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfstoffe zur Verfügung (in der Schweiz Boostrix®).

Entgegen einer weit verbreiteten Ansicht müssen Lebendimpfstoffe bei MS-Patienten nicht generell vermieden werden. Vielmehr gilt auch für die Lebendimpfstoffe die in diesem Artikel zurecht gemachte Aussage, dass für MS-Patienten prinzipiell dieselben Impfempfehlungen wie für gleichaltrige Gesunde gelten. Das umfasst auch Lebendimpfstoffe, *solang die Patienten nicht immunsuppressiv behandelt werden*. Unter Immunsuppression sind Lebendimpfstoffe selbstverständlich kontraindiziert. Daher ist es wichtig, Immunitätslücken, wie zum Beispiel gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen, *vor Beginn* einer immunsuppressiven Therapie durch Impfung mit diesen Lebendimpfstoffen zu schliessen.

Den Impferfolg durch Antikörperbestimmung zu überprüfen, ist nur sinnvoll, wenn ein serologisches Korrelat für den Immunschutz bekannt ist. Dies ist lediglich bei der Hepatitis-B-, der Diphtherie- und der Tetanusimpfung zuverlässig der Fall. Weniger sicher ist dies für die FSME- und die Pneumokokkenimpfung und gar nicht für die Pertussisimpfung. Bezüglich Masern, Mumps, Röteln und Varizellen korrelieren zwei dokumentierte Impfdosen zuverlässiger mit Schutz vor Krankheit als jede Titerbestimmung, zumal die entsprechenden Labortests (spezifische IgG-Bestimmungen) nicht zum Nachweis von Impfschutz, sondern von Antikörpern als Reaktion auf Infektion durch die entsprechenden Wildtypviren entwickelt wurden. ❖