

Die Tücken einer MS-Erkrankung erkennen

Was bei der Betreuung von MS-Patienten wichtig ist

Betreuen Sie auch Patienten mit multipler Sklerose? Die Krankheit gibt ihren eigenen unberechenbaren Takt vor und generiert Probleme, die auch für den Hausarzt relevant sein können. Nicht alle neurologischen Verschlechterungen gehen auf das Konto eines Schubs. Dr. Serafin Beer, Klinik für Neurologie und Neurorehabilitation, Rehabilitationszentrum Valens, gab am SGAIM eine Übersicht.

Leider gibt es bis jetzt keinen diagnostischen Test, der für sich alleine eine multiple Sklerose (MS) beweist. Die Diagnose besteht aus einer Zusammenschau von Anamnese, klinischen Befunden und einem MRI. Nach einem ersten klinischen Schub lässt sich die Erkrankung mit MRI beweisen. Ohne Bildgebung braucht es für eine sichere Diagnose dagegen zeitlich versetzte Schübe in verschiedenen funktionellen Systemen des zentralen Nervensystems (1). Die meisten sichtbaren Läsionen treten ohne klinische Symptome (subklinisch) und in Schüben auf; diese subklinische Krankheitsaktivität kann mit MRI sichtbar gemacht werden. Für die Behinderungsprogression im Langzeitverlauf sind die klinische wie auch die Summe der subklinischen Läsionen entscheidend. Deshalb ist es wichtig, den Verlauf in gewissen Abständen auch mittels MRI zu dokumentieren. Heutzutage ist es möglich, die Krankheitsaktivität beziehungsweise die Entzündung schon in einem frühen Stadium zu bremsen, berichtet Beer. 15 Prozent der MS-Patienten haben jedoch einen primär progredienten Verlauf (PPMS) und damit keine Schübe zu Beginn. Bei ihnen wirken die klassischen krankheitsmodifizierenden Therapien daher in der Regel kaum. Das trifft auch für die zweite Erkrankungsphase bei primär schubförmiger MS, der sekundär progredienten MS, zu, die sich oft an den schubförmig remittierenden Verlauf anschliesst. Wann genau dieser Wechsel der Verlaufsform eintritt, lässt sich kaum vorhersagen und kann interindividuell sehr unterschiedlich sein.

Schub versus Uhthoff-Phänomen

Von einem MS-Schub zu unterscheiden ist bei MS-Patienten das Uhthoff-Phänomen (Tabelle 1), das bei körperli-

cher Anstrengung oder Temperaturanstieg, wie beispielsweise bei Fieber, heissen Bädern oder Sauna, auftreten kann. Es äussert sich in einer transienten neurologischen Verschlechterung der MS-Symptome, wie zum Beispiel in einem reversiblen Sehverlust bei einem MS-Patienten, der Sport treibt. «Nach einer Pause beziehungsweise Abkühlung lässt dieses Phänomen wieder nach, und der Patient kann mit dem Velo weiterfahren», illustriert Beer das Phänomen. Verantwortlich dafür ist ein temperaturabhängiger Leitungsblock der vorgeschädigten Nervenbahnen. Ein echter Schub dagegen bringt meist neue Symptome, dauert oft einige Wochen und klingt erst allmählich spontan oder nach Steroidbehandlung ab (2). Die Unterscheidung ist wichtig, da ansonsten unnötigerweise bei Uhthoff-Phänomenen Steroide verordnet werden, so Beer. «Dafür sollten Sie bei fieberhaften Infekten rasch ein Antipyretikum geben, um die Temperatur zu senken.»

Behandlung auf drei Ebenen

Die Schubbehandlung besteht aus Methylprednisolon 500 mg/Tag über 5 Tage oder 1000 mg/Tag i.v. per Kurzinfusion über 3 Tage. Das bewirkt eine Rückbildung des entzündlichen Ödems und normalisiert die gestörte Blut-Hirn-Schranke, das heisst, die Einwanderung der Entzündungszellen von der Peripherie ins zentrale Nervensystem wird damit unterbunden. Das führt zu einer Verringerung der Schubstärke und verkürzt die Schubdauer. Den Langzeitverlauf beeinflusst es aber nicht, deshalb bringt eine Dauertherapie mit Steroiden ausser Nebenwirkungen keinen Vorteil.

Um die Schubrate und die Progression zu reduzieren, erfolgt eine krankheitsmodifizierende Therapie (Tabelle 2). Mit Beta-Interferonen verzögert sich die Krankheitsprogression um etwa ein Jahr. Neuere Therapeutika haben oft einen stärkeren krankheitsmodifizierenden Effekt. Natalizumab beispielsweise reduziert nachhaltig das Progressionsrisiko und die Schubrate um fast 70 Prozent (3). Die Kehrseite dieser guten Wirkung sind die potenziellen Nebenwirkungen. Unter Natalizumab (selten unter Fingolimod und Glatirameracetat) kann es zu einer Aktivierung des ansonsten harmlosen JC-Virus kommen, was zur progressiven multifokalen Enzephalopathie (PML) führen kann, einer potenziell tödlich verlaufenden, medikamentös nicht behandelbaren Infektion. Ein sofortiges Ab-

Tabelle 1: MS-Schub versus Uhthoff-Phänomen

	Schub	Uhthoff-Phänomen
Mögliche Auslöser	Infekte, Stress	Infekte, körperliche Aktivitäten, erhöhte Aussentemperatur
Symptome	Neue Symptomatik	Verstärkung früherer oder bestehender Symptome
Dauer	Einige Wochen	Temporär (Stunden bis Tage)
Abklingen der Symptome	Spontan oder nach Steroidbehandlung	Nach Reduktion der Körpertemperatur

(mod. nach [2])

setzen und eine Plasmapherese können diesen Prozess stoppen, führen aber infolge Immunrekonstitution zu einer verstärkten Entzündungsaktivität mit teilweise sehr schweren Schüben. «Natalizumab ist ein gutes Medikament, wenn man es richtig stratifiziert», erklärt Beer. Bei Fingolimod ist es notwendig, die Erstgabe unter kontrollierten Bedingungen durchzuführen (6 Stunden EKG-Kontrolle), da es bei der ersten Einnahme zu Rhythmusstörungen (Bradykardie, vereinzelt AV-Block) kommen kann (4). «Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil oder bekannten Rhythmusstörungen sollten eher nicht auf Fingolimod eingestellt werden», so der Rat des MS-Experten.

Das zurzeit am stärksten wirksame Medikament bei der MS ist Alemtuzumab, das nur zweimalig in 5-beziehungsweise 3-tägigen Zyklen in einem Jahresabstand gespritzt wird. Kehrseite ist die mit 30 bis 40 Prozent hohe Rate an Autoimmunerkrankungen (5, 6) als Nebenwirkung, die auch noch nach drei Jahren auftreten können.

Symptome aktiv bekämpfen

Unter den symptomatischen Therapiemöglichkeiten ist Beer zufolge die Behandlung mit dem Kaliumkanalblocker 4-Aminopyridin einen Versuch wert. Durch die Einnahme des Kaliumkanalblockers kann eine Verlängerung des Aktionspotenzials erreicht werden, was bei chronisch-demyelinisierten Nervenfasern zu einer besseren Überleitung führt. Patienten, die darauf ansprechen, haben einen deutlichen Benefit (7), so Beer aus Erfahrung. 4-Aminopyridin ist bei Patienten mit MS zur Verbesserung der Gehfähigkeit in den USA und in der EU zugelassen, in der Schweiz noch nicht. «Wir lassen es in der Apotheke aus der Originalsubstanz herstellen.» Nebenwirkungen sind in der eingesetzten niedrigen Dosierung (10–30 mg/Tag) sehr selten.

Eine weitere Option ist die Therapie mit einem Cannabinoid bei MS-Patienten mit therapierefraktärer Spastik. Die Responderrate beträgt hier laut Studien 30 bis 40 Prozent. Die Auswahl der Patienten für eine Langzeitanwendung sollte mit einer gewissen Vorsicht erfolgen, da bei jüngeren Patienten Störungen der Gehirnentwicklung möglich sind, so der Rat des MS-Experten.

Patienten mit MS sollten grundsätzlich dazu ermuntert werden, sich körperlich zu betätigen. «Entgegen früheren Auffassungen wirkt sich körperliche Aktivität und ein angepasstes Training positiv aus», so Beer. Eine Steigerung der körperlichen Aktivität führt bei diesen Patienten zu signifikanten Verbesserungen der Behinderungen und der Lebensqualität, wie Untersuchungen zeigen (8, 9). Grund dafür ist eine Rekonditionierung sowie möglicherweise ein positiver Effekt auf Neuroplastizität, Entzündungsaktivität und kognitive Fähigkeit. Ein 12-wöchiges progressives Krafttraining verbesserte bei MS-Patienten die Muskelkraft sowie die funktionelle Kapazität und Gehfunktionen sogar noch 12 Wochen nach Trainingsende (10). MS-Patienten profitieren demnach von körperlicher Aktivität. Diese sollte deshalb bereits früh nach Diagnosestellung beginnen, denn es ist viel leichter, das zu trainieren, was noch vorhanden ist, als verlorene Fähigkeiten wiederherzustellen, so Beer abschliessend.

Valérie Herzog

Quelle: «Was der Hausarzt in der Betreuung von MS-Patienten wissen sollte». Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine und Innere Medizin (SGAIM), 3. bis 5. Mai 2017 in Lausanne.

Tabelle 2:
Krankheitsmodifizierende Therapie

Präparat	Dosierung	Nebenwirkungen
IFN Beta-1b (Betaferon®)	8 Mio U s.c. alle 2 Tage	Grippeähnliche Symptome, lokale Irritationen
IFN Beta-1a (Rebif®)	22/44 µg s.c. 3 ×/Woche	Grippeähnliche Symptome, lokale Irritationen
Peginterferon-1a (Plegridy®)	125 µg s.c. alle 2 Wochen	Grippeähnliche Symptome, lokale Irritationen
IFN Beta-1a (Avonex®)	6 Mio U i.m. 1 ×/Woche	Grippeähnliche Symptome
Glatirameracetat (Copaxone®)	20 mg s.c./Tag oder 40 mg s.c. 3 ×/Woche	Lokale Irritationen, Allergien
Teriflunomid (Aubagio®)	14 mg/Tag per os	Haarausfall, gastrointestinale Nebenwirkungen, Hepatotoxizität
Fingolimod (Gilenya®)	0,5 mg/Tag per os	Bradykardie bei Erstdosis, Risiko für progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	2 × 240 mg/Tag per os	Gastrointestinale Nebenwirkungen, Flush, Risiko für PML
Daclizumab (Zinbryta®)	150 mg s.c./Monat	Risiko für Leberschäden, Allergien
Natalizumab (Tysabri®)	300 mg i.v./Monat	Allergien, Risiko für PML
Alemtuzumab (Lemtrada®)	1. Zyklus: 12 mg/Tag i.v. an 5 Tagen (60 mg) 2. Zyklus nach 1 Jahr: 12 mg/Tag i.v. an 3 Tagen (36 mg)	Infusionsassoziierte Reaktionen, Autoimmunerkrankungen (Schilddrüse, Immuntrombozytopenie)

Referenzen:

- Polman CH et al.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
- Renowden S: Imaging in multiple sclerosis and related disorders. *Pract Neurol* 2014; 14: 231–241.
- Polman CH et al.: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
- Fachinformation Gilenya®. Arzneimittelkompendium der Schweiz. <https://compendium.ch/mpr/mnr/22119/html/de#7450>. Letzter Zugriff 1. Juni 2017.
- Tuohy O et al.: Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 208–215.
- Willis MD et al.: Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 525–534.
- Goodman AD et al.: Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 732–738.
- Bansi J et al.: Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Mult Scler* 2013; 19: 613–621.
- Marck CH et al.: Physical activity and associated levels of disability and quality of life in people with multiple sclerosis: a large international survey. *BMC* 2014.
- Dalgas U et al.: Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 1478–1484.



Take Home Messages

- Eine MS-Diagnose kann nur in Zusammenschau aus Anamnese, Klinik und MRI gestellt werden.
- Das Auftreten von Uhthoff-Phänomenen ist temperaturabhängig und reversibel und sollte von einem Schub abgegrenzt werden.
- Die Schubbehandlung mit Steroiden normalisiert die gestörte Blut-Hirn-Schranke und führt zu einer rascheren Erholung.
- Körperliche Aktivität kann die funktionelle Kapazität sowie die Lebensqualität von MS-Patienten verbessern.