

Betreuung von MS-Patienten in der Coronapandemie: aktuelle Konzepte und Empfehlungen

Zu Beginn dieser Übersichtsarbeit möchten wir darauf hinweisen, dass die Pandemie nicht nur im Infektionsgeschehen dynamisch verläuft, sondern dass das auch auf das medizinische Wissen zutrifft. Daher dürfen diese Empfehlungen keinesfalls unkritisch betrachtet werden, sondern es wird den Lesern nahegelegt, sich immer mit den neuesten Empfehlungen der Schweizer MS-Gesellschaft und denjenigen der lokalen und nationalen Behörden vertraut zu machen und das tagesaktuell zu berücksichtigen (1, 2).

Foto: z/Vg



Lara Diem

Foto: z/Vg



Robert Hoepner

von Lara Diem¹ und Robert Hoepner²

Einleitung

Die Coronapandemie, verursacht durch das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ist eine Pandemie mit einer nicht zu unterschätzenden Morbidität und Mortalität (bis zum 2. Februar 2021 gab es über 526 728 Fälle und 8771 Todesfälle in der Schweiz seit Beginn der Pandemie) und ist mit beispiellosen Veränderungen des täglichen Lebens und der Gesundheitsversorgung verbunden (1).

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), die heutzutage suffizient mit einer krankheitsmodifizierenden Immuntherapie (disease modifying therapy, DMT) kontrolliert werden kann. Immuntherapien, die bei der Behandlung der MS eingesetzt werden, können zu qualitativen und quantitativen Veränderungen des Immunsystems führen und in diesem Rahmen auch mit einem höheren Infektionsrisiko verbunden sein (3). Daher haben Patienten, die bestimmte DMT einnehmen, möglicherweise ein höheres Risiko für virale und im Besonderen auch für respiratorische Infektionen. In diesem Artikel werden wir die aktuellen Empfehlungen bezüglich der Betreuung der MS-Patienten unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der schweizerischen, deutschen, französischen und italienischen MS-Gesellschaften zusammenfassen (2, 4–6).

Umgang mit Patienten mit MS ohne SARS-CoV-2-Infektion

Schubbehandlung

MS-Schübe werden häufig zeitlich kurz mit hoch dosiertem intravenösen Methylprednisolon – meist 1000 bis 2000 mg pro Gabe – über 3 konsekutive Tage behan-

delt. Eine Schubtherapie mit hoch dosiertem Kortison könnte das Risiko für einen schwereren Infektionsverlauf vorübergehend erhöhen. In einer italienischen Studie wurde das zuletzt nachgewiesen. Hierbei zeigte sich, dass die Anwendung von Methylprednisolon innerhalb von 1 Monat vor Auftreten von COVID-19 mit einem schwereren klinischen Verlauf verbunden war (7). Inwieweit die Schubtherapie notwendig ist, sollte deshalb gemäss den Empfehlungen der verschiedenen MS-Gesellschaften (schweizerische, deutsche, französische und italienische) im Einzelfall (Art, Dauer und Schwere der Symptome, Komorbiditäten usw.) entschieden werden. Hervorzuheben ist, dass die deutsche MS-Gesellschaft in der aktuellen Situation bei Schüben mit milden, nicht alltagsrelevanten Symptomen gegenüber einer Kortisontherapie eher zurückhaltend ist (5). Die Schweizer MS-Gesellschaft differenziert hier etwas mehr und empfiehlt die Beurteilung des individuellen Patienten durch den behandelnden Neurologen sowie bei Notwendigkeit, niederschwellig Rücksprache mit dem regionalen MS-Zentrum zu nehmen (2). Einheit besteht dahingehend über die MS-Gesellschaften hinaus, dass Patienten im Rahmen einer Schubtherapie angewiesen werden sollen, sich zwingend an die lokalen Regeln zur Vermeidung einer Ansteckung zu halten, und dass bei dem geringsten Verdacht auf eine infektassoziierte Verschlechterung als Differenzialdiagnose zu einem MS-Schub eine SARS-CoV-2-Infektion mittels PCR-Testung vor Aufnahme einer Steroidtherapie ausgeschlossen werden muss.

Immuntherapien

Die Immuntherapien der MS sollten generell fortgesetzt werden, um Schübe und eine Behinderungsprogression mit irreversiblen Folgen für die Betroffenen zu verhindern. Ein Absetzen/Umsetzen der Therapie muss immer unter dem Licht der jeweiligen Risikosituation des Patienten erfolgen und sorgfältig evaluiert werden. Derzeit liegen uns weiterhin leider nur limitierte Daten über die Risiken einer Immuntherapie in der Pandemiezeit vor. Trotzdem besteht ein internationaler Konsensus, dass

¹ Oberärztin Neurologie, Klinik für Neurologie, Inselspital Bern

² Oberarzt Neurologie, Leiter Neuroimmunologische Sprechstunde und Neuroimmunologische Studienambulanz, Klinik für Neurologie, Inselspital Bern

eine Fortsetzung der MS-Immuntherapie klar zu empfehlen ist, insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass weiterhin eine deutliche immuntherapieassoziierte Risikoerhöhung für die am häufigsten eingesetzten Substanzen nicht sicher gezeigt werden konnte (2, 4–6). Im Detail ist bei Patienten unter Therapie mit einem Interferon-beta-Präparat oder mit Glatirameracetat zurzeit weiterhin nicht von einem erhöhten Infektionsrisiko und/oder einem Risiko für einen schwereren Infektionsverlauf auszugehen. Gleiches gilt wahrscheinlich auch für Natalizumab, obwohl hier zukünftig sicherlich weiterhin darauf geachtet werden muss, ob der zuletzt aufgezeigte Neurotropismus des Erregers hier noch an Relevanz gewinnt und diese Einschätzung zukünftig adaptiert werden muss (8, 9). Bisherige, allerdings eingeschränkte Daten weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Dimethylfumarat, Teriflunomid und Fingolimod ebenfalls nicht mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf einhergeht, vorausgesetzt, die Lymphozyten-/Leukozytenzahlen sind unter regelmäßiger Kontrolle und liegen im therapeutischen zu tolerierenden Bereich. Letztere Empfehlung ist insbesondere auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass es zum Beispiel unter Dimethylfumarat, insbesondere bei Patienten mit deutlich reduzierter absoluter Lymphozytenzahl, zu Fällen einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) als opportunistische Infektion gekommen ist (10).

Schwieriger wird die Bewertung bei Substanzen, die zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Depletion unterschiedlicher Immunzellkompartimente führen, wie Ocrelizumab, Rituximab, Alemtuzumab und Cladribin. Hier zeichnet sich derzeit ein vermutlich erhöhtes Risiko für SARS-CoV-2-Infektionen und protrahierte Verläufe bei Patienten unter einer Anti-CD20-Therapie ab (7, 11, 12). Eine Differenzierung dieses Risikos zwischen den beiden Substanzen Rituximab und Ocrelizumab ist derzeit weiterhin nicht möglich. Im Detail zeigte eine aktuell publizierte italienische Kohortenstudie eine Erhöhung des Risikos für schwerwiegende COVID-19-Verläufe mit einer Odds Ratio von 3,91 (7). Eingehen möchten wir ebenfalls auf die Applikationsfrequenzen dieser Therapien, für die festgelegte Intervalle gelten, um die Effektivität und auch das Sicherheitsprofil der jeweiligen Substanzen, wie das in den Phase-III-Studien detailliert aufgezeigt worden ist, zu erreichen. Eine Veränderung des Therapieablaufs ist somit immer eine Einzelfallentscheidung (z. B. Verschiebung der Infusion) und sollte mit dem behandelnden Neurologen unter dem Aspekt der aktuellen Pandemiesituation sowie der patientenseitigen Faktoren der MS diskutiert werden.

Andere Risikofaktoren nicht vergessen

Weitere Risikofaktoren spielen eine wichtige Rolle in der Risikoeinschätzung für schwerwiegende COVID-19-Verläufe. Es ist deshalb wichtig, neben dem Alter (> 55 Jahre) auch auf Komorbiditäten zu achten, wie zum Beispiel arterielle Hypertonie, kardiale, pulmonale oder onkologische Erkrankungen, Niereninsuffizienz sowie Adipositas (Abbildung).

In einer retrospektiven Studie mit MS-Patienten mit vermuteter oder bestätigter COVID-19 wurden bestimmte Risikofaktoren in Bezug auf COVID-19 bei MS identifiziert. Alter, hoher EDSS-Score (EDSS: expanded disability

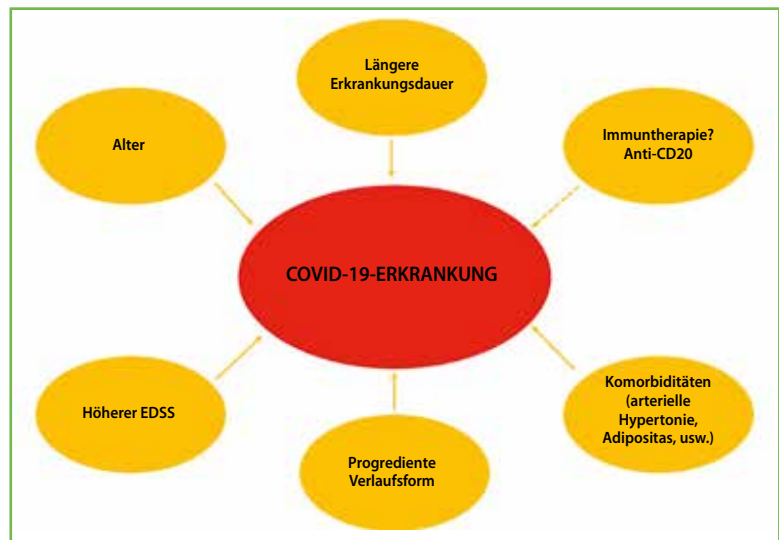


Abbildung: Risikofaktoren für schwerwiegende COVID-19-Verläufe.

status scale), längere Erkrankungsdauer, Adipositas Grad III (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$), Vorhandensein von Komorbiditäten (z. B. kardiale, pulmonale, nephrologische Erkrankungen) und ein progredienter MS-Verlauf waren Faktoren für einen schwerwiegenderen COVID-19-Verlauf (7, 12). Diese Faktoren bei den Visiten zu erfassen und sie in das Behandlungskonzept einfließen zu lassen, ist somit gerade in der aktuellen Pandemiesituation von grosser Bedeutung.

Ambulante Termine beim Neurologen

Gemäss den schweizerischen und deutschen MS-Gesellschaften sollten Arztbesuche unter strikter Einhaltung der Schutzmassnahmen nicht ausgesetzt werden. Das Hinausschieben der Termine ist unserer Auffassung nach nicht ratsam, kann bisweilen sogar nachteilig sein, da beispielsweise dadurch die Wirksamkeit und die Sicherheit der Therapien nicht beurteilt werden können oder eine spastikassozierte Verschlechterung eventuell nicht rechtzeitig symptomatisch behandelt werden kann. Ratsam ist jedoch, in Abhängigkeit vom lokalen Infektionsgeschehen, auf Möglichkeiten der «remote» Patientenkonsultation, wie zum Beispiel eine Videokonsultation, zurückzugreifen. Gemäss der Erfahrung der Autoren sind einige Untersuchungen neurologischer Funktionssysteme (z. B. Koordination, Motorik, Gangbild) durchaus mit etwas mehr Zeitaufwand gut und reproduzierbar überprüfbar. Diese ersetzen aber nicht den Goldstandard, das persönliche und direkte Arzt-Patienten-Gespräch. Ein Aspekt, der derzeit weiterhin nicht sicher gelöst scheint, ist der Datenschutz. Die zeitnahe Integration unterschiedlicher Videokonsultationsplattformen mit Serverstandorten, die sich eventuell ausserhalb des Schweizer Rechtsraums befinden, muss tatsächlich kritisch betrachtet werden. Das sollte mit den Patienten offen und direkt thematisiert werden, damit eine informierte Entscheidung möglich wird. Zukünftig wäre sicherlich ein Aufbau eines schweizweiten Telemedizinssystems sinnvoll. Die HIN-Secure-E-Mail-Adresse ist hier gewiss ein sehr positiv hervorzuhebendes Projekt, das unsere Arbeit bereits deutlich erleichtert (Health Info Net AG, Wallisellen).

Stationäre Rehabilitation, stationäre Aufnahme in Spitäler und ambulante Therapien

Besonders Rehabilitationskliniken und Physiotherapiezentren stehen derzeit vor grösseren Herausforderungen. Rehabilitative Therapien werden überwiegend in Gruppen und mit persönlichem, zum Teil auch mit engem Kontakt mit anderen Patienten und Therapeuten durchgeführt, was ein Ansteckungsrisiko darstellt. Das kann aber, nach Auffassung der Autoren, durch Sicherheitskonzepte minimiert werden, sodass eine Fortsetzung dieser Therapien zu empfehlen ist, um einer Dekonditionierung bei unseren vulnerablen Patienten entgegenzuwirken. Im Detail wurde in einer aktuellen Studie gezeigt, dass es bei 15,5 Prozent der Patienten zu einer Unterbrechung der rehabilitativen Therapie (Physiotherapie, Ergotherapie oder Botulinumtoxininjektionen) und zu einer Unterbrechung der häuslichen pflegerischen Dienstleistungen kam. Die betroffenen Patienten waren eher älter, hatten einen progredienten Verlauf der MS, benutzten eine Gehhilfe und hatten eine zusätzliche Komorbidität (13). Die negativen Folgen dieser Therapiepausen haben wir in der neuroimmunologischen Sprechstunde gegen Ende des Jahres 2020 leider häufig gesehen, vor allem bei Patienten mit bereits bestehender Geheinschränkung. Das sollte in Zukunft verhindert werden.

Umgang mit Patienten mit MS und SARS-CoV-2-Infektion

Akute Infektion

Bei Menschen mit MS, die eine Immuntherapie erhalten, wurde die Immuntherapie während einer milden viralen Infektion bislang fortgeführt. Bei schweren Verläufen muss es immer einen «shared consent» zwischen den behandelnden Neuroimmunologen, Infektiologen und Intensivmedizinerinnen geben, um dies im individuellen Fall abzuwägen und bestmöglich – trotz der weiterhin schlechten Datenlage – zu bewerten. Sollte es zu einem Therapieunterbruch kommen, muss insbesondere bei den «trafficking agents» (Fingolimod, Siponimod, Ozanimod, Natalizumab) an eine MS-Krankheitsaktivierung nach einigen Wochen der Therapiepause mit meist schweren klinischen Schüben gedacht werden (14).

Ein Dilemma besteht für die Therapie eines MS-Schubes kurz nach einer viralen SARS-CoV-2-Infektion. Denn neben dem negativen Effekt einer hoch dosierten Steroidtherapie auf die virale Erkrankung müssen auch Auswirkungen der Steroide zum Beispiel auf das Gerinnungssystem bedacht werden, die zusammen mit den SARS-CoV-2-bedingten Veränderungen zu einer Zunahme thromboembolischer Komplikationen führen könnten und somit das Risiko einer Steroidtherapie erhöhen.

Die symptomatische und antivirale Therapie der SARS-CoV-2-Infektion soll hier nicht weiter im Detail erörtert werden, sie richtet sich nach der aktuellen Datenlage zum Zeitpunkt der Infektion. Wir möchten jedoch darauf hinweisen, dass gerade die Pandemie uns erneut daran erinnert hat, dass Studien und Daten vorsichtig gelesen und bewertet werden müssen, damit sich eine solche Situation, wie sie bei der Hydrochloroquintherapieempfehlung im Rahmen der Pandemie aufgetreten ist, hoffentlich nicht wiederholt.

Long-COVID-19- oder Post-COVID-19-Syndrom

Immer mehr Patienten berichten über persistierende Symptome nach einer SARS-CoV-2-Infektion. Um das besser erkennen, differenzieren und behandeln zu können, hat das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Definitionen für die unterschiedlichen Stadien von COVID-19 festgelegt:

- a) akute SARS-CoV-2-Infektion: Anzeichen und Symptome einer SARS-CoV-2-Infektion bis zu 4 Wochen
- b) fortlaufende symptomatische SARS-CoV-2-Infektion: Anzeichen und Symptome einer SARS-CoV-2-Infektion zwischen 4 und 12 Wochen
- c) Post-COVID-19-Syndrom: Anzeichen und Symptome, die sich während oder nach einer mit SARS-CoV-2 konsistenten Infektion entwickeln, länger als 12 Wochen anhalten und nicht durch eine alternative Diagnose erklärt werden können (15).

Das Post-COVID-19-Syndrom kann zu multiplen Beschwerden führen, einige wollen wir hier auflisten: kardiale Symptome (Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen), Dysautonomie, Dyspnoe, Kraftminderung, Sensibilitätsstörungen, neurokognitive Störungen, Anaphylaxie und Dysphonie. Ausserdem kann es zum Mastzellaktivierungssyndrom, zu interstitieller Lungenerkrankung, thromboembolischer Erkrankung (z. B. Lungenembolie oder zerebrale Venenthrombose), Nierenfunktionsstörungen, neu auftretendem Diabetes, zu Thyreoiditis, Hepatitis und abnormen Leberenzymwerten kommen (15). Damit wird deutlich, dass dieses postinfektiöse Syndrom eine interdisziplinäre Herausforderung darstellt. Auf die postinfektiöse Fatigue möchten wir näher eingehen.

Fatigue ist bei Menschen mit MS generell eines der häufigsten Symptome mit einer relevanten Beeinträchtigung der Lebensqualität (16). Nach COVID-19 kann es, und zwar unabhängig von der initialen Beschwerdesymptomatik, zu einer länger anhaltenden, möglicherweise auch chronischen Fatigue mit einer Prävalenz von etwa 50 Prozent nach 10 Wochen kommen (17). Inwieweit das MS-Patienten vermehrt betreffen könnte, ist derzeit unklar und sollte weiter beobachtet werden.

Die neuropsychiatrischen Auswirkungen der viralen Pandemien auf die allgemeine Bevölkerung wurden bereits früher nachgewiesen. Während der COVID-19-Pandemie in China berichteten 53,8 Prozent der COVID-19-Patienten über mässige bis schwere psychologische Auswirkungen (18). Wie alle anderen Mitglieder der Gesellschaft sind auch MS-Patienten emotional und durch gesundheitliche Ängste, die durch den COVID-19-Ausbruch verursacht wurden, belastet. Der Einfluss des Lockdowns auf die seelische Gesundheit sollte zukünftig berücksichtigt werden, und es sollte Aufwand betrieben werden, um psychologische Auswirkungen zu minimieren.

COVID-19-Impfung bei MS-Patienten

Zur Eindämmung der Coronapandemie liegen grosse Erwartungen auf den kommenden Impfstoffen. Zum Zeitpunkt der Verfassung dieses Artikels sind 2 Impfstoffe (Comirnaty® [BNT162b2], COVID-19 Vaccine Moderna [mRNA-1273]) in der Schweiz von Swiss Medic zugelassen. Die Hochrisikogruppen werden derzeit bereits geimpft. Wir wollen deshalb – gerade auch wegen der im Fluss befindlichen Veränderungen der

Merkpunkte

- Die Immuntherapien sollen generell fortgesetzt werden, um Schübe und Behinderungsprogression mit irreversiblen Folgen für die Betroffenen zu verhindern. Ein Ab-/Umsetzen der Therapie muss immer unter Berücksichtigung der jeweiligen Risikosituation des Patienten erfolgen.
- Symptomatische Therapien (u. a. Physiotherapie) sollen in der Pandemie fortgesetzt werden.
- Bei persistierenden Symptomen (insbesondere Fatigue) nach abgeklungener akuter SARS-CoV-2-Infektion soll an ein Post-COVID-19-Syndrom gedacht werden.

Empfehlungen – in der aktuellen Situation ausschliesslich auf die relevanten Quellen der Fachgesellschaften und der Kantone hinweisen (2, 4–6, 19).

Korrespondenzadresse

Dr. med. Lara Diem

Oberärztin Neuroimmunologische Sprechstunde

Universitätsklinik für Neurologie

Inselspital

3010 Bern

E-Mail: larafrancesca.diem@insel.ch

Referenzen:

1. Bundesamt für Gesundheit, Coronavirus: Situation Schweiz; <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/situation-schweiz-und-international.html> Letzter Zugriff: 4.2.21.
2. COVID-19: Empfehlungen des Wissenschaftlichen Beirats der MS Gesellschaft; <https://www.multiplesklerose.ch/de/aktuelles/detail/covid-19-empfehlungen-des-wissenschaftlichen-beirats-der-ms-gesellschaft/> Letzter Zugriff: 4.2.21.
3. Moss BP et al.: Multiple sclerosis management during the COVID-19 pandemic. *Mult Scler.* 2020;26(10):1163-1171.
4. Aggiornate le raccomandazioni globali sul COVID-19 per le persone con sclerosi multipla. https://www.aism.it/fase_2_aggiornate_le_raccomandazioni_globali_sul_covid_19_le_persone_con_sclerosi_multipla. Letzter Zugriff: 4.2.21.
5. Corona Virus und Multiple Sklerose: Update der Empfehlungen https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/dmsg-aktuell/news-article/News/detail/corona-virus-und-multiple-sklerose-update-der-empfehlungen-dmsg-setzt-sich-fuer-vorrangigen-impfs/?no_cache=1&chash=1f45cc65c79272dae37d6e2827278143 Letzter Zugriff: 4.2.21.
6. Conseils à propos du COVID-19 pour les personnes atteintes de SEP, NMO et autres pathologies démyélinisantes. <https://sfsep.org/conseils-a-propos-du-covid-19-pour-les-personnes-atteintes-de-sep/> Letzter Zugriff: 4.2.21.
7. Sormani MP et al.: Disease modifying therapies and COVID-19 severity in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2021 Jan 21; doi: 10.1002/ana.26028.
8. Matschke J et al.: Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurology.* 2020;19(11):919-929.
9. Huang J et al.: Potential of SARS-CoV2 to Cause CNS Infection: Biologic Fundamental and Clinical Experience. *Front Neurol.* 2020;11:659.
10. EMA: Tecfidera Procedural steps taken and scientific information after the authorization. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after-tecfidera-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf Letzter Zugriff: 4.2.21.
11. Loonstra FC et al.: COVID-19 in multiple sclerosis: The Dutch experience. *Mult Scler.* 2020;26(10):1256-1260.
12. Louapre C et al.: Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1079-1088.
13. Moss BP et al.: Multiple sclerosis management during the COVID-19 pandemic. *Mult Scler.* 2020;26(10):1163-1171.
14. Evangelopoulos ME et al.: Frequency and clinical characteristics of Multiple Sclerosis rebounds after withdrawal of Fingolimod. *CNS Neurosci Ther.* 2018;24(10):984-986.
15. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline. Published date: 18 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> Letzter Zugriff: 4.2.21.
16. Krupp L: Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. *Mult Scler.* 2006;12:367-368.
17. Townsend L et al.: Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020;15(11):e0240784.
18. Wang C et al.: Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):1729.
19. Bundesamt für Gesundheit, Coronavirus. https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov.html?fbclid=IwAR07vCoPcZrZevBmgDuOikCPMaUmZ8Mr7FqW339L_9mKX_XBOo6aMyZ20wc Letzter Zugriff: 4.2.21.