

Die Behandlung der Multiplen Sklerose – der Stand heute

Einführung

Die Multiple Sklerose ist die häufigste neurologische Erkrankung, die bereits im jungen Erwachsenenalter zu ernster Behinderung führen kann. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung des Nervensystems, bei der es zeitlich und örtlich disseminiert zu entzündlichen Veränderungen kommt. Während man früher davon ausging, dass die Erkrankung eine weitestgehend auf die weiße Substanz des zentralen Nervensystems begrenzte Erkrankung sei, hat sich inzwischen herausgestellt, dass es auch eine neurodegenerative Komponente gibt, die sich an den Axonen abspielt und langfristig zu einer Hirnatrophie führen kann.

Während man in der Ära vor dem MRT die zeitliche und örtliche Dissemination nur im Verlauf anhand klinisch manifester Schübe diagnostizieren konnte, ist die Diagnostik der zeitlichen und örtlichen Dissemination durch die Kernspintomographie und durch neurophysiologische Verfahren (evozierte Potenziale) vereinfacht worden, so dass die definitive Diagnose einer Multiplen Sklerose bereits früher, manchmal schon nach dem ersten Schub gestellt werden kann.

Durch den seit einigen Jahren nachweisbaren Aquaporin-4-Antikörper ist es möglich geworden, die der Multiplen Sklerose verwandte, aber im Allgemeinen aggressiver verlaufende Neuromyelitis optica abzugrenzen, die auch eine andere schubprophylaktische Behandlung nach sich zieht.

Man kann folgende Stadien und Verläufe unterscheiden:

- das radiologisch isolierte Syndrom (RIS)
- das klinisch isolierte Syndrom (KIS)
- die schubförmige MS („relapsing-remitting“, RRMS)
- die sekundär progrediente MS (SPMS)
- die primär progrediente MS (PPMS).

Das RIS ist ein für die Multiple Sklerose typischer MRT-Befund, für den es aber keinerlei klinische Symptomatik gegeben hat. Dieses Syndrom bedarf der Beobachtung, aber noch keiner Therapie.

Das KIS kann bei paraklinischem Nachweis besonders hoher Krankheitsaktivität, d. h. beim Nachweis multipler z. T. auch anreichernder Herde im MRT des Hirns und Rückenmarks bereits die Indikation zur immunmodulierenden Therapie darstellen.

Der Begriff „Immunmodulation“ wird benutzt, da die Therapie z. B. mit Interferonen einen Einfluss auf das entzündliche Krankheitsgeschehen hat, aber nicht zur Immunsuppression im klassischen Sinne führt. Die Immunsuppression im engeren Sinne (z. B. durch Azathioprin) wird nachfolgend auch unter Immunmodulation subsumiert. Die Begriffe „phasenprophylaktische Therapie“, „schubreduzierende Therapie“ und „disease modifying therapy“ sind synonym.

Die RRMS ist das Stadium, in dem die immunmodulatorische Therapie die besten Erfolge zeigt.

Vogel, H.-P.

Je mehr eine progrediente, d. h. nicht mehr schubförmige Symptomatik im Vordergrund steht, desto geringer sind die therapeutischen Möglichkeiten einer Immunmodulation. Gerade für die PPMS ist leider keinerlei entsprechende Therapie verfügbar, was besonders bedauerlich ist, da diese Patientengruppe langfristig den ungünstigsten Verlauf hat. Es gibt nur Hinweise darauf, was prognostisch günstige Faktoren sind (monosymptomatischer Beginn, nur sensible Symptome, kurze Dauer der Schübe, gute Rückbildung der Schübe, erhaltene Gehfähigkeit, Erkrankungsbeginn vor dem 35. Lebensjahr). Im Einzelfall bleibt aber eine prognostische Unsicherheit und es nicht klar, welcher Patient auf welches Medikament besonders gut anspricht, so dass die Frage, wann und mit welchem Medikament die phasenprophylaktische Therapie begonnen werden soll, einer gewissen Unsicherheit unterliegt. Pathophysiologisch sinnvoll ist sicherlich der möglichst frühe Therapiebeginn, auch um die neurodegenerative Komponente zu bremsen. Man darf aber nicht aus den Augen verlieren, dass erhebliche Interessen der Pharmaindustrie an einer frühzeitigen, allgemeinen und möglichst langen Therapie bestehen. In gleicher Weise bestehen erhebliche Unsicherheiten, wann eine schubreduzierende Therapie eventuell wieder deeskaliert werden kann.

Nachfolgend sei die auf den entzündlichen Prozess gerichtete Therapie (Behandlung des entzündlichen Schubes, Schubprophylaxe durch Immunmodulation) dargelegt sowie die symptomatische Therapie der einzelnen besonders hindernden Symptome.

Therapie des Schubes

Die intravenöse Pulstherapie mit einem Glukokortikoid (im Allgemeinen mit Methylprednisolon) ist seit vielen Jahren der Standard der Schubbehandlung (im Allgemeinen werden 500–1000 mg pro Tag i.v. appliziert über drei bis fünf Tage. Ein orales Ausschleichen ist nicht zwingend, wird aber bei noch nicht guter Rückbildung des Schubes empfohlen).

Bei mangelnder Wirksamkeit kann die Schubtherapie eskaliert werden mit einer einfachen Wiederholung der ersten intravenösen Kortikoidgabe, aber auch eine Verdoppelung der Dosis (z. B. 5 x 2000 mg Methylprednisolon über fünf Tage) wird empfohlen.

Als weitere Eskalationstherapie des akuten Schubes kann bei hindernden Residuen eine Plasmapherese in spezialisierten MS-Zentren durchgeführt werden.

Immunmodulierende Therapie

Seit etwa 20 Jahren werden parenteral die **Interferon-beta-Präparate** (Betaferon[®], Rebif[®], Avonex[®]) eingesetzt. Ihre Wirksamkeit ist durch mehrere randomisierte kontrollierte Studien nachgewiesen. Es muss aber auch unter der Therapie mit klinisch stummen, kernspintomographisch nachweisbaren entzündlichen Veränderungen und mit neuen klinisch manifesten Schüben gerechnet werden.

Glatirameracetat (Copaxone[®]) ist ein synthetisches Aminosäure-Copolymer mit immunmodulierenden Eigenschaften, das täglich subkutan injiziert wird. Seine Wirkung ist der der Interferone ähnlich.

Die Injektionen der Interferone und des Glatirameracetats sind oft – besonders zu Beginn der Therapie – von grippeartigen Symptomen begleitet. Paracetamol ist hilfreich. Die

s.c.-Injektionen führen häufig zu lokalen, auch kosmetisch störenden Hautreaktionen.

Die intravenöse Gabe von **Gammaglobulinen** ist in ihrer Wirksamkeit trotz einer positiven Metaanalyse von vier kleineren placebokontrollierten Studien umstritten. Ihr Einsatz ist off-label und wird nur während Schwangerschaft und Stillzeit empfohlen, da alle anderen Medikamente in dieser Zeit als kontraindiziert gelten.

Azathioprin hat noch eine Zulassung, wenn eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder wenn unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Es war bis zur Einführung der Interferone das Standardmedikament zur Schubprophylaxe.

Zur Eskalation der Immunmodulation stehen als inzwischen etablierte Medikamente **Mitoxantron** (z. B. Ralenova®), **Natalizumab** (Tysabri®) und **Fingolimod** (Gilenya®) zur Verfügung.

Mitoxantron, ein immunsuppressives Anthracyclinpräparat, wird alle drei Monate i.v. appliziert. Wegen seiner kardiotoxischen Eigenschaften darf eine kumulative Obergrenze nicht überschritten werden. Regelmäßige echokardiographische Kontrollen sind neben Laborkontrollen obligat. In den letzten Jahren ist die Anwendung erheblich zurückgegangen.

Natalizumab ist ein Anti-Alpha-4-Integrin-Antikörper. Es wird alle vier Wochen i.v. appliziert. Beim Natalizumab besteht das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Dieses Krankheitsbild war bis zur Einführung dieser Substanz nur bei immungeschwächten Patienten (fortgeschrittene Malignome, AIDS) bekannt. Es wird durch den opportunistischen Erreger, das JC-Virus, ein Polyoma-Virus verursacht (Das JC steht für die Initialen des ersten Patienten, beim dem das Virus nachgewiesen wurde.). Eine gezielte wirksame Therapie dieser bei immungeschwächten Patienten im Allgemeinen zum Tode führenden Erkrankung existiert nicht. Da die Situation bei mit Natalizumab behandelten MS-Patienten anders ist – das Medikament kann abgesetzt werden und so kann es zu einer Immunrestitution kommen – ist die Prognose hier auch günstiger, insbesondere wenn die Diagnose der PML rechtzeitig gestellt wird. Im Rahmen der Therapie der PML (Absetzen des Medikaments, evtl. mit Plasmapherese) kann es zu einer lebensbedrohlichen Komplikation, dem inflammatorischen Immunrestitutionssyndrom (IRIS) kommen. Das Risiko einer PML steigt mit der Dauer der Therapie (> 2 Jahre) und bei Vorbehandlung mit immunsuppressiven Medikamenten.

Fingolimod (Gilenya®), ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator, oral appliziert, kann bei den ersten Einnahmen zu Bradykardien und bedrohlichen AV-Blockierungen führen, so dass die ersten Applikationen unter EKG-Kontrolle zu erfolgen haben. Leukopenien, Transaminasen-Erhöhungen und vermehrte Infekte sind häufig. Auch das Risiko des Makula-Ödems ist erhöht.

Im Rahmen von individuellen Heilversuchen – Off-Label-Use – gibt es positive Erfahrungen mit Cyclophosphamid (Endoxan®), Methotrexat (z. B. Lantarel®) und Rituximab (MabThera®). Es ist jedoch vorzuziehen, sich in diesen Fällen im Rahmen einer Studie an Neuentwicklungen zu beteiligen.

Erst in den letzten Monaten wurden in die Therapie der RRMS **Dimethylfumarat**, **Teriflunomid** und **Alemtuzumab** eingeführt, auch zur Primärtherapie.

Dimethylfumarat (Tecfidera®), oral appliziert, wird bereits in der Therapie der schweren Psoriasis eingesetzt. Hinzuweisen ist darauf, dass es bei mit Fumarsäure behandelten Psoriasispatienten auch Einzelfälle einer PML (progressiven multifokalen Leukenzephalopathie) gegeben hat. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat kürzlich über einen ersten, tödlich verlaufenden Fall einer PML nach Langzeitanwendung von Tecfidera® berichtet (siehe AkdÄ Drug Safety Mail 2014-28). Der PML vorausgegangen war eine lang bestehende schwere Lymphopenie. Aufgrund des Risikos einer opportunistischen Infektion bei Fortführung der Therapie trotz schwerer anhaltender Lymphopenie empfiehlt die AkdÄ daher auch bei Behandlung mit Tecfidera® Kontrollen des Blutbilds und ggf. Absetzen analog zu den Empfehlungen zu Fumaderm® (Biogen Idec GmbH: Fachinformation „Fumaderm® initial, Fumaderm®“. Stand: September 2013).

Teriflunomid (Aubagio®) oral appliziert, ist ein Blocker der De-Novo-Pyrimidinsynthese. Die Substanz ist dem Leflunomid (Arava®), einem in der Basistherapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzten Medikament, verwandt. Hinsichtlich der Wirksamkeit konnte keine signifikante Überlegenheit für Teriflunomid gezeigt werden. Unter dem Aspekt des Nutzens besteht kein Zusatznutzen gegenüber Interferon beta-1a. Trotz unterschiedlicher Art der unerwünschten Ereignisse ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse insgesamt oder der schwerwiegenden Ereignisse (siehe Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung von Teriflunomid (Aubagio®) vom 23.01.2014).

Alemtuzumab (Lemtrada®) wird an fünf aufeinander folgenden Tagen i.v. appliziert, dann noch einmal nach einem Jahr über drei Tage. Es ist ein monoklonaler Leukozyten-depletierender Anti-CD52-Antikörper, der seine Wirkung über zwei Jahre entfaltet. Intensives Monitoring ist notwendig. Antikörpervermittelte Autoimmunerkrankungen – insbesondere Thyreoiditis, Nephritis und Immunthrombozytopenie – sind gehäuft. Es war bisher zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie und des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassen. Die Herstellerfirma hat die Zulassung für diese Indikation zurückgegeben. Der Stellenwert der neu eingeführten Medikamente ist derzeit noch offen. Es ist damit zu rechnen, dass die Empfehlungen in den Leitlinien zu ihrem Einsatz in den nächsten Jahren noch präzisiert werden.

Da die langfristige parenterale Therapie belastend ist, wird seitens der Patienten sicher ein Druck aufgebaut werden, auf orale Medikamente zu wechseln. Dennoch sollte – zumindest bis auf weiteres – ein Patient, der auf die bisherige parenterale Immunmodulation gut eingestellt ist, nicht umgestellt werden. Langzeitbeobachtungen fehlen bei den gerade erst eingeführten Medikamenten, so dass seltene UAW noch nicht abschätzbar sind, insbesondere bei Patienten mit Komorbidität, die zusätzlich andere Medikamente einnehmen müssen.

Die Behandlung der MS sollte dem darauf spezialisierten Neurologen vorbehalten bleiben. Dennoch wird es häufiger vorkommen, dass mitbehandelnde Ärzte anderer Fachrichtungen mit Komplikationen der Therapie konfrontiert werden (Folgen der Immunsuppression, Herzrhythmusstörungen, Reduktion der kardialen Ejektionsfraktion, antikörpervermittelte Autoimmunerkrankungen, Hautreaktionen).

Sämtliche Medikamente sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei versehentlich

eingetretener Schwangerschaft sollte ein Spezialist hinzugezogen werden. Hilfreich zur Beurteilung des Ausmaßes möglicher Embryo- und Fetotoxizität ist die Webseite: www.embryotox.de.

Lebendimpfstoffe sollten bei MS gemieden werden, unter Immunsuppression sind sie kontraindiziert. Totimpfstoffe sind bei MS möglich und werden auch empfohlen, unter Immunsuppression ist eine Titerkontrolle zu empfehlen, da der Impferfolg reduziert sein kann.

Symptomatische Therapie

Als wesentliches Therapeutikum muss die **Krankengymnastik** angesehen werden, die einen positiven Effekt auf Paresen, Spastik und Ataxie hat.

Zur Behandlung der **Spastik** eignen sich bei der MS alle Medikamente, die auch sonst bei einer Spastik eingesetzt werden, insbesondere Baclofen und Tizanidin. Tetrahydrocannabinol hat kürzlich als oromukosales Spray (Sativex®) die Zulassung zur Behandlung der Spastik bei MS bekommen.

Die intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin A bei ausgeprägter fokaler Spastik sowie die intrathekale Baclofengabe bei schwerster Spastik komplett immobilisierter Patienten ist eine Therapieoption in entsprechenden speziellen Therapiezentren.

Die Behandlung der **Blasenstörung** erfolgt nach urodynamischer Diagnostik. Zur Behandlung der überaktiven Blase sind Antimuscarinica wie z. B. Oxybutynin (z. B. Dridase®) geeignet. Auf eine mögliche Zunahme des Restharns muss geachtet werden.

Das Ansäuern des Urins z. B. mit Methionin kann die Häufigkeit von Blaseninfekten reduzieren.

Die medikamentöse Therapie des Tremors – im Allgemeinen in Form eines schweren Intentionstremors – ist unbefriedigend. Verschiedenste Medikamente wurden mit geringem und oft nur vorübergehendem Effekt eingesetzt (INH, Baclofen, Carbamazepin, Ondansetron, Cannabinoide und Topiramate). Bei einem schwerst behindernden Tremor, der die Benutzung eines Armes unmöglich macht, kann eine tiefe Hirnstimulation erwogen werden.

Fazit

Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind Schubtherapie, immunmodulatorische Therapie und symptomatische Therapie zu unterscheiden. Auf allen drei Gebieten ist es zu Fortschritten gekommen. Der Einsatz ist inzwischen sehr differenziert durch in die immuno-

logischen Prozesse eingreifende Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Die Therapie kann zu Nebenwirkungen führen, die zu kennen auch für den Nicht-Neurologen wichtig ist.

Literatur

Literatur kann beim Autor angefordert werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Hans-Peter Vogel, Berlin-Buch
dr.vogel-berlin@t-online.de