

# Multiple Sklerose – therapeutische Aspekte in der Langzeitbetreuung



*OA Dr. Markus Mayr, Prim. Univ.-Doz. Dr. Klaus Berek*

Die Multiple Sklerose ist die häufigste chronische, neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter. In Österreich leben bei einer Prävalenz von 100 auf 100.000 Einwohner etwa 8.500 Patienten, Frauen erkranken dabei etwa doppelt so häufig wie Männer. Der Beginn der Erkrankung liegt bei etwa drei Viertel der Patientinnen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Ca. 85% aller Patienten leiden an der schubhaften Verlaufsform, auch relapsing remitting MS genannt, RRMS (Abbildung 1a). Dabei kommt es in unregelmäßigen Abständen, die bis zu einigen Jahren auseinander liegen können, zu über Tage andauernden neurologischen Störungen. Als Schub bezeichnet werden Störungen, die zumindest 24 Stunden dauern und mindestens 30 Tage nach einem vorherigen Ereignis auftreten. Nach Jahren ist bei mehr als zwei Drittel der Patienten ein Übergang in eine sekundär progrediente Verlaufsform anzunehmen, kurz SPMS (Abbildung 1b).

Demgegenüber findet sich bei etwa 15% ein von Anfang an langsam, primär progredienter Verlauf ohne Schübe, kurz PPMS (Abbildung 1c).

Diagnose- und Therapiemöglichkeiten haben sich in den letzten beiden Jahrzehnten deutlich zugunsten des Patienten gewandelt. Dadurch sind sowohl eine frühe Diagnosestellung als auch eine Frühtherapie bereits nach dem ersten Aufflammen der Erkrankung möglich. Bezüglich der sogenannten Intervall- oder Basistherapie, für die das obige Statement in erster Linie zutrifft, waren in den letzten Jahren zahlreiche Publika-

tionen zu lesen, die den positiven Nutzen neuer Therapeutika deutlich veranschaulichen. Weit weniger in der allgemeinen Diskussion kommen symptomatische Maßnahmen sowie Begleittherapien vor, denen das Hauptaugenmerk dieses Artikels gewidmet sein wird.

## Therapiemöglichkeiten

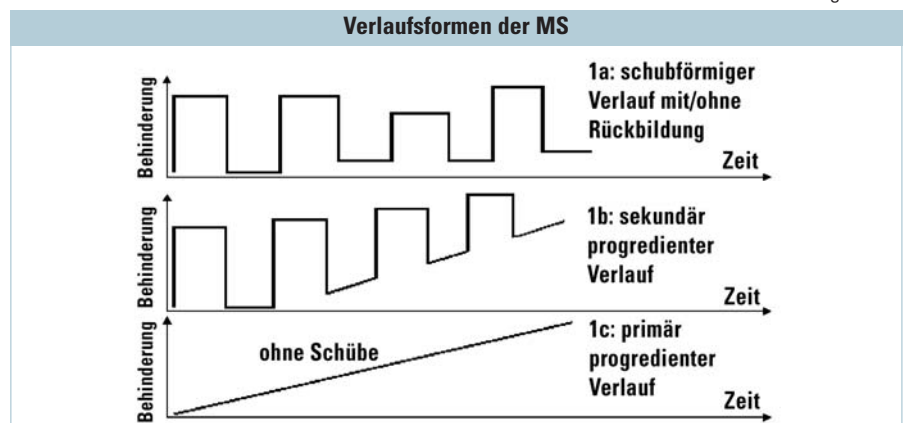
Therapiemöglichkeiten müssen in akute Schubtherapie, wobei hier in erster Linie hoch dosierte Steroide zum Einsatz kommen, Basis- oder Intervalltherapie und symptomatische Therapien unterschieden werden. In Abbildung 2 sind die beiden ersten Punkte im sogenannten Eskalationsschema zusammengefasst. Daneben sollte für jeden Patienten ein an seinen individuellen Bedarf angepasstes Therapiekonzept aus Physio- und Ergotherapie sowie gegebenenfalls auch Logopädie angestrebt werden. Oft wäre auch eine psychologische Betreuung erstrebenswert.

## Intervalltherapie

Ziel der Intervalltherapie ist die Beeinflussung des generellen Krankheitsverlaufes, insbesondere jedoch der Schubrate und der Krankheitsprogression. Bezugnehmend auf die aktuellen Empfehlungen der MS-Therapie-Konsensusgruppe, die zuletzt im Herbst 2006 veröffentlicht wurden, stehen nach erstmaliger Einführung vor mittlerweile mehr als 15 Jahren zur Basistherapie der schubförmigen MS drei verschiedene Betainterferon-Präparate zur Verfügung (Avonex®, Betaferon® und Rebif®), die entweder subkutan (Betaferon® und Rebif®) oder intramuskulär (Avonex®) zu verabreichen sind.

Von Seiten des Nebenwirkungsprofils weisen die Interferonpräparate in unterschiedlichem Ausmaß vor allem in der Anfangsphase grippeähnliche Beschwerden mit Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen und leicht erhöhten Kör-

Abbildung 1 a–c

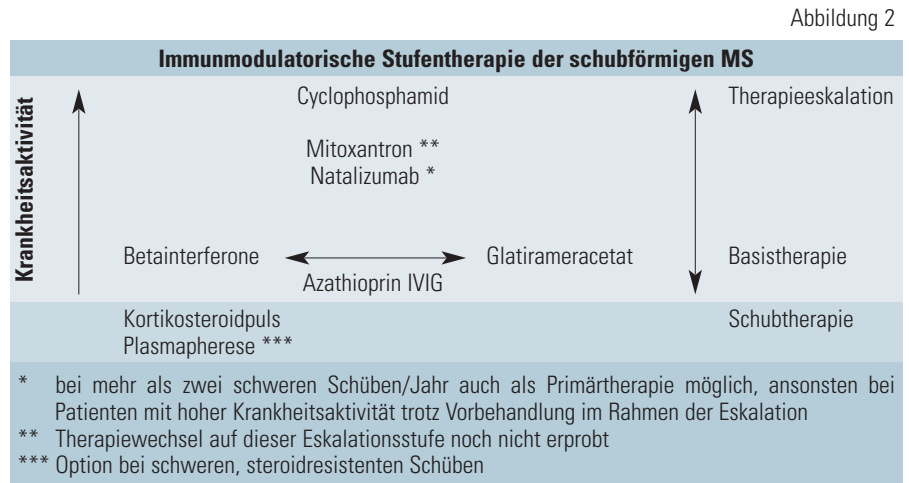


pertemperaturen auf, die jedoch meist mit NSAR gut zu kupieren sind. Daneben kann es zur Entwicklung von Leukopenien und erhöhten Leberfunktionsparametern kommen, weshalb regelmäßige Laborkontrollen indiziert sind. Auch zeigen sich bei den subkutan applizierten Präparaten Betaferon und Rebif häufiger Hautreaktionen.

Für Avonex und Betaferon liegen auch positive Daten in der Frühtherapie der MS bei Patienten mit hohem Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten MS nach dem ersten Schubereignis vor, was zur entsprechenden Zulassung auch in dieser Indikation führte.

Dies gilt mittlerweile auch für Glatirameracetat (Copaxone®), das vierte Präparat in dieser Gruppe der Basistherapeutika, ein synthetisches Polypeptid, welches einmal täglich subkutan verabreicht wird. Glatirameracetat weist zwar keine grippeähnlichen Nebenwirkungen wie die Interferone auf, zeigt jedoch ebenso Hautprobleme. Weiters findet sich eine selbstlimitierte systemische Reaktion mit Flash, thorakalem Engegefühl und Brustschmerz sowie Palpitationen und vermehrter Schweißsekretion.

2006 wurde als weiteres Präparat Tysabri® (Natalizumab) im hiesigen Markt eingeführt. Es handelt sich dabei um einen monoklonalen Antikörper gegen α4-Integrin, ein Oberflächenprotein zahlreicher Immunzellen. Dadurch wird die Auswanderung von Lymphozyten und Monozyten aus den Blutgefäßen ins Gehirn stark vermindert. Für dieses Präparat liegen sehr positive Daten sowohl für die Schubratenreduktion (68%-ige relative jährliche Schubratenreduktion) als auch die Progressionsverzögerung (relative Risikoreduktion von 42%) vor. Tysabri ist zur Behandlung für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität unter Therapie mit Interferonen oder Glatirameracetat sowie bei Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender MS mit mindestens zwei schweren Schüben pro Jahr zur Verfügung. Eine gravierende Nebenwirkung ist die progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML), die bei Patienten, die länger als zwei Jahre mit Tysabri behandelt wurden, auf 1:1.000 geschätzt wird. Bei der PML handelt es sich um eine oft tödlich verlaufende Infektion des ZNS mit dem Polyomavirus JC, wobei die Durchseuchung in der erwachsenen Bevölkerung mit 80% ange-



geben wird. Bekannt war diese Erkrankung überwiegend bei Patienten mit HIV-Infektion oder nach längerer Behandlung mit Immunsuppressiva.

Leider weisen diese Präparate lediglich auf den schubförmigen und nur in eingeschränktem Ausmaß auf den sekundär progredienten Verlauf einen positiven Einfluss aus.

Dasselbe Problem zeigt sich auch in der Behandlung der primär-progredienten MS, bei der bis dato keines dieser Präparate einen überzeugenden Effekt auf den Krankheitsverlauf erbringen konnte.

**Symptomatische Therapie**

Der symptomatischen Therapie kommt vor allem in den späteren Krankheitsphasen (siehe Abbildung 1/b und 1/c sowie Abbildung 3) eine besondere Bedeutung zu. Die häufigsten Symptome, die MS-Patienten subjektiv besonders beeinträchtigen, sind die Spastik, chronische Schmerzen, Bewegungsstörungen oder Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion (siehe auch Tabelle 1).

**Fatigue**

Daneben ist auch die chronische Fatiguesymptomatik anzuführen, die ebenso einen großen Einfluss auf die Lebensqualität hat und von etwa drei Vierteln aller Patienten im Erkrankungsverlauf beklagt wird. Besondere Bedeutung hat sie für Patienten, die ansonsten eine nur geringe körperliche Beeinträchtigung aufweisen und weiterhin berufstätig sind. Die Therapie der Müdigkeit und Energielosigkeit sollte stufenweise erfolgen und allgemeinmedizinischen Prinzipien

vor allem von differentialdiagnostischer Seite folgen. Es sollten eine Schilddrüsenunterfunktion, Anämie, Elektrolytstörungen, andere Stoffwechselerkrankungen oder depressive Störungen als mögliche Ursache der Fatiguesymptomatik abgeklärt werden.

An Therapeutika stehen in erster Linie Amantadin und Modafinil zur Verfügung. Amantadin ist die in dieser Indikation bis dato am besten untersuchte Substanz, die durch ihre NMDA-modulierende Wirkung die Aktivität der formatio reticularis erhöht und damit den Wachheitsgrad steigern kann. Es wird üblicherweise bei Tagesdosen von 200 mg gut vertragen, am öftesten muss mit Schlafstörungen, Unruhe oder Halluzinationen gerechnet werden. Modafinil, das in Österreich für die Behandlung der Narkolepsie zugelassen ist, weist ebenfalls günstige Daten auf, wobei bei Dosen von 200 mg/Tag eine gute Verträglichkeit und nur wenige Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Unruhe oder Schlafstörungen beschrieben werden.

Neben der medikamentösen Therapie stehen auch andere, nichtmedikamentöse Strategien zur Verfügung, wobei einer

Tabelle 1

**Häufige Symptomkomplexe im Verlauf der MS, die zu besonderer subjektiver und objektiver Beeinträchtigung der Patienten führen**

- Chronische Energielosigkeit und Müdigkeit im Sinne eines Fatiguesyndroms
- Spastik
- Schmerzen
- Depressionen
- Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen
- Störung der Sexualfunktion
- Tremor und andere Bewegungsstörungen

Tabelle 2

Therapiekonzepte in der Behandlung der MS mit einigen relevanten Zielen	
Schubtherapie	Rückbildung akuter Schubsymptome
Intervalltherapie	Verhinderung von Schüben und Progression sowie der Zunahme entzündlicher Plaques im MRT und Fortschreiten der axonalen Degeneration
Symptomatische Therapie	Behandlung einzelner Symptome, Verbesserung funktioneller Fähigkeiten, Verhinderung sekundärer Komplikationen
Rehabilitation	intensive Behandlung im multimodalen Setting, Verbesserung funktioneller Fähigkeiten, Verhinderung sekundärer Komplikationen
Sozialmedizinische Maßnahmen	finanzielle Absicherung, familiäre und berufliche Unterstützung, soziale Hilfestellungen, Wohnungsanpassungen, Selbsthilfegruppen

sportlichen Betätigung eine besondere Bedeutung zukommt. Hier bestehen jedoch mehrere Einschränkungen: Einerseits weisen viele Patienten eine entsprechende körperliche Behinderung auf, die sie an der Ausübung von Sport hindert, andererseits ist eine erhöhte Körpertemperatur im Rahmen der Sportausübung eher kontraproduktiv.

Als Alternative bieten sich Entspannungstechniken wie Yoga oder die Verwendung eines Hometrainers an. Daneben ist auf eine sinnvolle, gezielte Tagesplanung sowie auf einen regelmäßigen Schlaf zu achten. Zusätzlich stehen zunehmend kühlende, die Körpertemperatur senkende Maßnahmen im Zentrum entsprechender Forumsdiskussionen, wobei der Markt diesbezüglich groß, die Datenlage jedoch klein ist. Zum Einsatz kommen hier etwa Kühlwesten, die auch von einigen MS-Gesellschaften empfohlen werden.

### Spastik

Die Spastik ist ein im Krankheitsverlauf häufiges Symptom, das 60–70% der MS-Patienten betrifft. Die Erhöhung des Muskeltonus, die gesteigerten Reflexe oder Klonus werden dabei als Plusssymptome bezeichnet, Paresen, reduzierte körperliche Ausdauer oder verminderte Geschicklichkeit als Minussymptome. Die unteren Extremitäten sind weit häufiger betroffen als die obere. Die Folgen der Spastik reichen von der Einschränkung der Mobilität und Aktivitäten des täglichen Lebens bis zu schweren Komplikationen wie Kontrakturen und Dekubitalulzera. Auch ist von einem erhöhten Pflegeaufwand auszugehen. All dies veranschaulicht die Wichtigkeit einer suffizienten und rechtzeitigen Therapie. Mit

der Therapie sollte spätestens dann begonnen werden, wenn die Spastik die funktionellen Fähigkeiten des Patienten beeinträchtigt. Grundlage der Therapie ist die konsequente Ausschaltung spastischer fördernder Faktoren wie Harnwegsinfekte, Schmerzen, unbequeme Kleidung und vor allem Schuhe oder nicht adäquat angepasste Hilfsmittel. Zentraler Teil der antispastischen Therapie ist die Physiotherapie. Dabei ist auf eine regelmäßige und ausreichend intensive Anwendung zur Vermeidung von erneuten Verschlechterungen zu achten.

Von medikamentöser Seite ist an erster Stelle Baclofen (Lioresal®) zu nennen. Baclofen ist ein Gammaaminobuttersäurederivat. Die Aufdosierung sollte aufgrund der Nebenwirkungen langsam erfolgen, zum Beispiel mit 3 x 5 mg. Die tolerable Dosis ist ebenso variabel wie das Ansprechen. Die maximale Tagesdosis beträgt etwa 100 mg. Sollte damit keine suffiziente Verbesserung erzielt werden, steht grundsätzlich auch eine intrathekale Verabreichung über ein Pumpensystem zur Verfügung. An Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel, Doppelbilder oder Verwirrtheit anzuführen.

Als weitere Substanz steht Tizanidin (Sirdalud®), ein  $\alpha_2$ -Rezeptoragonist zur Verfügung. Die antispastische Wirkung ist vergleichbar, die Muskelkraft wird jedoch vergleichsweise geringer gesenkt. Eine Kombination mit anderen Antispastika wird zumeist gut vertragen. Die Therapie sollte ebenso langsam eingeschlichen werden, die maximale Tagesdosis liegt bei 36 mg.

Neben einigen anderen Substanzen sind vor allem Cannabinoide in den letzten Jahren ins Interesse gerückt. In einer

großen Studie konnte ein positiver Effekt auf die Verbesserung der Mobilität und die subjektive Einschätzung der Spastik und Schmerzen gezeigt werden, nicht jedoch ein objektiver Effekt auf die Spastik gemessen mittels Ashworth-Skala. In Zukunft dürfte möglicherweise auch neueren Antiepileptika eine größere Bedeutung in der Behandlung der Spastik zukommen.

### Schmerzen

Vor allem Gabapentin ist bereits fester Bestandteil in der Therapie MS-assoziiertes Schmerzen und schmerzhafter Missempfindungen. Es finden sich bei MS-Patienten jedoch nicht nur primäre, neuropathische Schmerzen wie Trigeminusneuralgien, Schmerzen im Rahmen der Opticusneuritis oder schmerzhafter Sensibilitätsstörungen sondern auch sekundäre, nozizeptive Schmerzmuster bedingt durch Veränderungen an Muskel, Band- und Gelenksstrukturen. Die Folgen chronischer Schmerzen sind vielgestaltig. Sie reichen von emotionaler Beeinträchtigung, Veränderungen im Verhalten, Schlaf, Mobilität bis zur allgemeinen, globalen Verschlechterung der Lebensqualität. Im Mittelpunkt der Therapie steht neben der Schmerzreduktion das Vermeiden der Chronifizierung der Schmerzen. Es geht dabei auch um den Erhalt der sozialen Aktivitäten und Strukturen des Patienten. Die Behandlungsmaßnahmen sind ebenso vielschichtig. Ähnlich der Therapie der Spastik ist meist ein multimodales Vorgehen angezeigt. An nichtmedikamentösen Maßnahmen stehen die physikalische Methoden, Physio- und Ergotherapie sowie Schmerzbewältigungsstrategien zur Auswahl. Von medikamentöser Seite stehen Amitriptylin (Saroten®), ein trizyklisches Antidepressivum, sowie neuere Antiepileptika an erster Stelle. Bezüglich zweiterem ist vor allem das eingangs erwähnte Gabapentin hervorzuheben, das ein hervorragendes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil aufweist. Alternativ steht Pregabalin zur Verfügung. Daneben finden natürlich auch klassische nichtsteroidale Antirheumatika vor allem in der kurzfristigen Behandlung nozizeptiver Schmerzen Einsatz. Ziel muss es jedoch sein, diese häufig spastikassoziierten Probleme zu vermeiden.

### Bewegungsstörungen

Hier sind vor allem ataktische Bewegungsstörungen und Tremor anzuführen. Am häufigsten findet man eine Rumpf-

und Extremitätenataxie, was zur Störung komplexer Funktionsabläufe wie Stand- und Gangataxie führt. Daneben sind am wesentlichsten der zerebelläre und posturale Tremor zu nennen. Ursächlich sind hierfür vor allem zerebelläre Störungen sowie Störungen überwiegend der Tiefensensibilität. Selten finden sich diese Symptome als Erstsymptom, im Erkrankungsverlauf sind davon aber etwa drei Viertel der Patienten betroffen. Diese Störungen führen zumeist trotz oft noch gut erhaltener Kraft zu deutlichen Behinderungen, die ihren Niederschlag auch in einer Verschlechterung des EDSS finden (Abbildung 3), der seit Langem zur Graduierung der Behinderung von MS-Patienten verwendet wird und in höheren Bereichen vor allem durch die Einschränkung der Mobilität beeinflusst wird. Viele Patienten sind durch die Ataxie zur Verwendung von Gehhilfen gezwungen. Darin besteht auch ein wesentlicher Teil der Therapie.

Basis der Behandlung stellen die Physio- und Ergotherapie dar, deren Ziel es ist, den Abbau der kompensatorischen muskulären Fixierungen sowie eine Ver-

besserung der Stütz- und Zielmototrik sowie der Tiefensensibilität zu erreichen. Dabei wird vor allem auf eine Tonusregulierung, Rumpfstabilisierung sowie Entspannungsverfahren geachtet.

Adjuvant dazu stehen einige medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung, die allenfalls zu einer Verbesserung des Tremors beitragen können. Zum Einsatz gelangen dabei Betablocker, Antikonvulsiva sowie Ondansetron. Propanolol (Inderal®) hat nachweislich in der Behandlung des essentiellen Tremors großen Nutzen, wirkt beim zerebellären Tremor jedoch nur in Einzelfällen. Von antikonvulsiver Seite finden Carbamazepin, Gabapentin oder auch Primidon Anwendung. Doch auch für diese Substanzen ist die Datenlage durchwachsen. Ondansetron (Zofran®), ein Tryptophan-Antagonist, zeigte positive Ergebnisse auch auf gewisse Ataxieformen, weshalb von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie auch der Einsatz empfohlen wird.

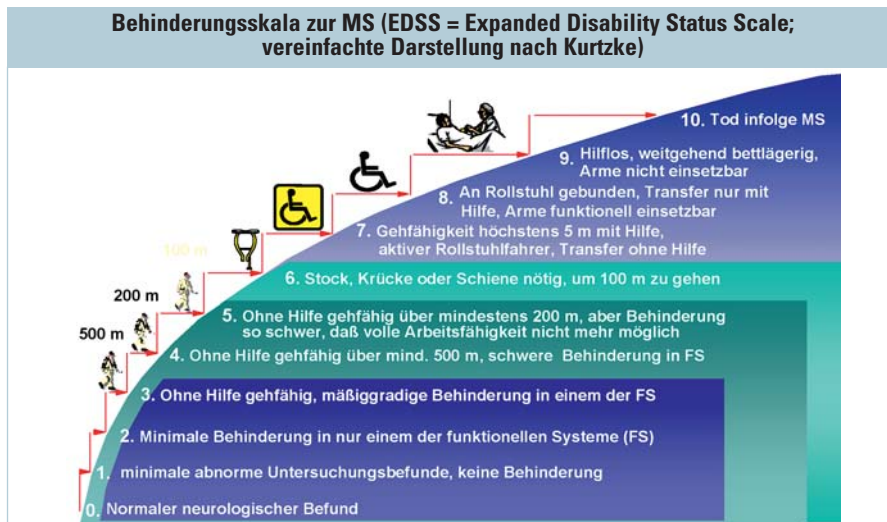
An invasiven Maßnahmen etablierte sich in den letzten Jahren zunehmend die Tiefenhirnstimulation im Bereich thala-

mischer Strukturen wie sie aus der Behandlung des Morbus Parkinson bekannt ist. Die Ergebnisse sind dabei jedoch nicht derart überzeugend, da bei MS-Patienten überwiegend Tremormischformen vorliegen.

**Schlussbemerkungen**

In den letzten beiden Jahrzehnten konnte die Medizin mit der Einführung der immunmodulatorischen Therapien eine deutliche Verbesserung vor allem in der Frühbehandlung von Patienten mit einer schubförmigen MS erzielen. Neben diesen neuen Medikamenten, die auf eine langfristige Beeinflussung der Erkrankung per se abzielen, darf jedoch auch medial auf die weniger im Licht der Öffentlichkeit stehenden Probleme der Patienten, auf die Symptome der Erkrankung und deren Behandlung nicht vergessen werden. Wichtig ist neben der individuellen Abstimmung der Konzepte ein multimodaler Zugang (siehe Tabelle 2) und eine Einbindung des Patienten in entsprechende Strukturen. Eine stärkere Vernetzung sozialer und sozialmedizinischer Strukturen im Umfeld des Patienten wäre eine wichtige Zielsetzung, zumal auch in diesem Bereich und nicht so sehr bei den Medikamenten ein Großteil der Kosten der Erkrankung liegt.

Abbildung 3



Literatur beim Verfasser

OA Dr. Markus Mayr,  
 Prim. Univ.-Doz. Dr. Klaus Berek  
 Aö. BKH Kufstein  
 Abteilung für Neurologie  
 Endach 27, A-6330 Kufstein  
 markus.mayr@bkh-kufstein.at