

65 Multiple Sklerose

Benjamin Knier, Bernhard Hemmer

65.1 Steckbrief

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und die häufigste nicht traumatische Ursache einer Behinderung im jungen Erwachsenenalter. Die Diagnosestellung erfolgt anhand von Anamnese, klinisch-neurologischer Untersuchung, MRT-Bildgebung und Liquorbefund. Die Akuttherapie des Krankheitsschubes erfolgt primär durch eine Kortikosteroidpulstherapie. Eine frühzeitig initiierte Immuntherapie reduziert die Schubrate und in vielen Fällen das Fortschreiten der Behinderung, symptomatische Therapieansätze dienen der Linderung Multiple-Sklerose-assoziiertes Symptome.

65.2 Aktuelles

- Nach Alemtuzumab, Teriflunomid und Dimethylfumarat (2013/2014) wurde 2017 der Wirkstoff Cladribin für die Behandlung der schubförmigen MS zugelassen. Der Wirkstoff Daclizumab, der 2016 eine Zulassung zur Behandlung der MS erhielt, wurde 2018 wegen schwerer Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen.
- Im Frühjahr 2018 erhielt der Wirkstoff Ocrelizumab die Zulassung zur Behandlung der aktiven schubförmig remittierenden MS sowie der frühen primär chronisch-progredienten MS (PPMS). Dadurch steht erstmals ein Wirkstoff zur pharmakologischen Therapie der PPMS zur Verfügung.
- Im Jahr 2017 wurden erneut die Kriterien zur Diagnosestellung der MS überarbeitet. In der Revision der McDonald-Kriterien 2017 wurde vor allem der Stellenwert der Liquordiagnostik gestärkt.

65.3 Synonyme

- Encephalomyelitis disseminata

65.4 Keywords

- Multiple Sklerose
- chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankung
- Demyelinisierung
- klinisch isoliertes Syndrom

65.5 Definition

- chronische immunvermittelte entzündliche Erkrankung mit Manifestation im Bereich des gesamten ZNS
- schubförmige und chronisch-progrediente Verlaufsformen
- autoimmunologische Entzündungsreaktion gegen Oligodendrozyten und Bestandteile der Myelinscheiden mit sekundärer axonaler Schädigung

65.6 Epidemiologie

65.6.1 Häufigkeit

- häufige, chronisch verlaufende neurologische Erkrankung im Erwachsenenalter, weltweit ca. 2,5 Mio. Erkrankte; Prävalenz (pro 100 000 Einwohner) weltweit insgesamt 30, in Nord- und Mitteleuropa 150–170, Südeuropa 50–90, Nordamerika 130, in Deutschland 250 (ca. 200 000 Erkrankte)
- regional unterschiedliche Prävalenz, Anstieg mit zunehmender Entfernung vom Äquator (Nord-Süd-Gefälle)
- weltweite Inzidenz (pro 100 000 Einwohner) 2,5, in Europa 3,8

65.6.2 Altersgipfel

- Haupterkrankungsalter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (weltweit mittleres Alter 29,2 Jahre)
- die Krankheit kann auch bei Kindern und Jugendlichen auftreten und sich selten im höheren Lebensalter manifestieren

65.6.3 Geschlechtsverteilung

- Gynäkotropie, es ist vermehrt des weibliche Geschlecht betroffen. Das Verhältnis der Erkrankten weiblichen zu männlichen Geschlechts beträgt 2–3:1

65.6.4 Prädisponierende Faktoren

- familiäre Belastung: Erkrankungsrisiko in der Allgemeinbevölkerung ca. 0,25%; Nachkommen eines MS-Elternteils 2%, Geschwister eines MS-Patienten 3,5%, Nachkomme zweier MS-Elternteile 12%
- Gene: Assoziation mit Veränderungen im Haupthistokompatibilitätskomplex (insbesondere HLA-DRB1*15 [Risikoerhöhung ca. 3-fach]) und vielen, meist immun-systemassoziierten Genpolymorphismen (u. a. IL 7 R, IL 2RA)
- ethnische Abstammung: niedrigere Prävalenz bei Afroamerikanern, Mexikanern, Chinesen

- Umweltfaktoren: abgelaufene EBV-Infektion (EBV: Epstein-Barr-Virus), Rauchen, Vitamin-D-Mangel und mangelnde Sonnenexposition mit erhöhtem Erkrankungsrisiko

65.7 Ätiologie und Pathogenese

- Ursache der Multiplen Sklerose unklar, sehr wahrscheinlich autoimmunologische Entzündungsreaktion gegen die Oligodendrozyten und Myelinschicht im ZNS
- histopathologisch multiple disseminierte Demyelinisierungsherde („Plaque“) im Bereich der Weißen und Grauen Substanz, häufig in perivenöser Lokalisation, innerhalb der Plaques Infiltrate aus T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen
- nach abgelaufener Entzündungsreaktion Nachweis einer Astrogliose, zudem häufig inkompletter Remyelinisierungsprozess, bereits im Frühstadium axonale Degeneration
- der Hypothese nach Aktivierung von autoreaktiven T- und B-Zellen außerhalb des ZNS in der Peripherie (infektgetriggert, Kreuzreaktion mit Autoantigenen), nach Migration in das ZNS (Venen, Plexus choroideus) durch diese Produktion proinflammatorischer Zytokine im perivaskulären Raum, dadurch Störung der Blut-Hirn-Schranke mit Infiltration weiterer Immunzellen, insbesondere Makrophagen

65.8 Klassifikation und Risikof stratifizierung

Es werden verschiedene Verlaufsformen unterschieden:

- **klinisch isoliertes Syndrom (KIS):** Erstmalige schubartige klinische Manifestation, oft klinisch oder paraklinisch Nachweis einer örtlichen Dissemination, jedoch fehlende zeitliche Dissemination
- **schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS):** Nachweis einer örtlichen und zeitlichen Dissemination, mindestens ein eindeutig abgrenzbarer Schub; bei Erkrankungsbeginn vorherrschende Verlaufsform (90 % aller Patienten)
- **sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose (SPMS):** progrediente Zunahme neurologischer Defizite unabhängig von Schubereignissen; Schübe weiterhin möglich, teils aber mit inkompletter Rückbildung („Residuen“); Übergang aus RRMS (50 % aller untherapierten RRMS-Patienten nach 15–20 Jahren Krankheitsdauer)
- **primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose (PPMS):** von Beginn an chronisch progrediente Krankheitssymptome ohne sicher abgrenzbare Schübe (10 % aller Patienten bei Krankheitsbeginn)

- **radiologisch isoliertes Syndrom (RIS):** inzidenteller Nachweis MS-typischer Läsionen in der MRT-Bildgebung mit räumlicher, teils auch zeitlicher Dissemination; in 34 % innerhalb von 5 Jahren Übergang in klinisch manifeste MS (90 % RRMS, 10 % PPMS)

65.9 Symptomatik

- Die MS kann alle Funktionssysteme des ZNS betreffen und bietet somit ein breites klinisches Bild („Chamäleon der Neurologie“)
- Sehstörungen: Visusminderung (Neuritis nervi optici), Doppelbilder (Okulomotorikstörung), selten Gesichtsfeldausfälle
- Sensibilitätsstörungen: Hyp-, Par-, Dysästhesien, Lhermitte-Phänomen, Pallhypästhesie
- motorische Störungen: spastische Mono-, Para, Hemiparese, Reflexsteigerung, Pyramidenbahnzeichen, Ausfall der Bauchhautreflexe
- zerebelläre Störungen: Ataxie, Dysmetrie, Intentionstremor, Rebound-Phänomen, Dysdiadochokinese, Dysarthrie
- Hirnstammsymptome: Trigeminalneuralgie, faciale Parese, faciale Myokymien
- Blasen-/Mastdarmstörungen: Inkontinenz, imperativer Harn- oder Stuhldrang, Harnretention
- Sexualfunktionsstörungen: erektile Dysfunktion, Libidoverlust
- kognitive Störungen: Konzentrationsdefizite, Merkfähigkeitsstörungen, Störungen der Aufmerksamkeit, Demenz
- affektive Störungen: Depression, Euphorie, bipolare Störung, Psychose
- Erschöpfungssyndrom („Fatigue“)
- nur selten: epileptische Anfälle, Aphasie, Hemianopsie, Kopfschmerzen, Vigilanzminderung

65.10 Diagnostik

65.10.1 Diagnostisches Vorgehen

- Diagnosestellung der Multiplen Sklerose anhand der McDonald-Kriterien in der revidierten Fassung von 2017
- Diagnostik anhand von Anamnese, klinischer Objektivierung der neurologischen Ausfallsymptomatik, klinischem und/oder paraklinischem Nachweis von zeitlich und örtlich disseminierten Entzündungsvorgängen im Bereich des ZNS (► Abb. 65.1)
- Diagnose **schubförmiger Verlaufsformen:**
 - **Schub:** neurologische Ausfallsymptomatik über mindestens 24 Stunden mit mindestens 30-tägigem Abstand zu einer vorausgegangenen Episode, nicht durch einen vorliegenden Infekt oder Änderung der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) erklärbar

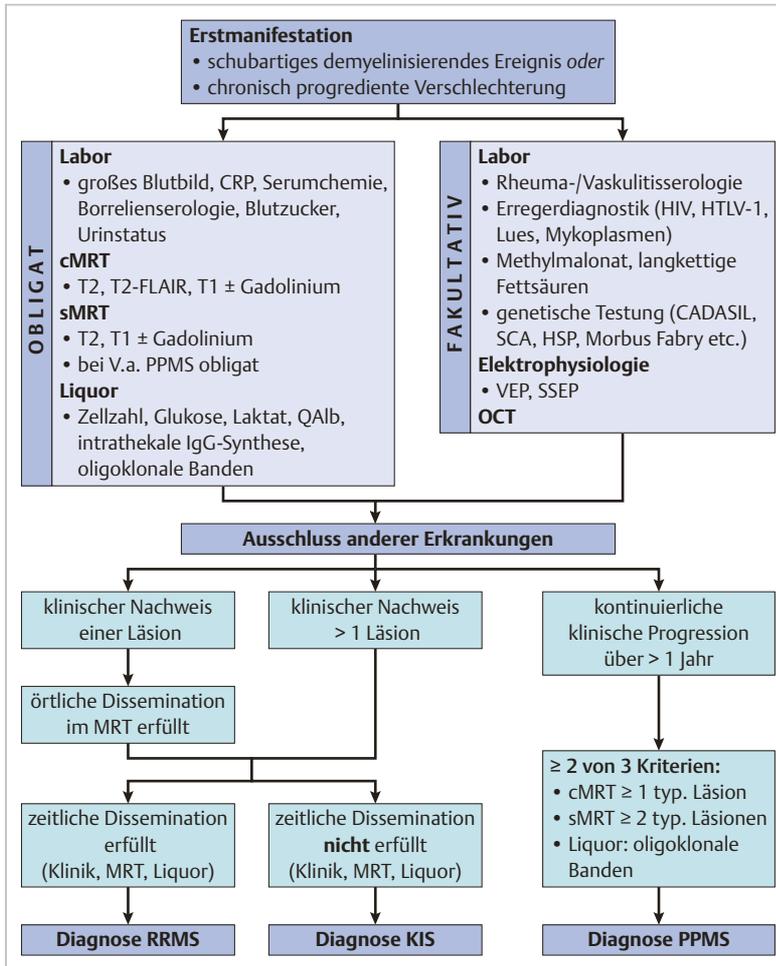


Abb. 65.1 Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Multiple Sklerose. Fakultative Untersuchungen in Abhängigkeit von klinischer Manifestation und möglichen Differenzialdiagnosen; CADASIL: „cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy“, cMRT: kraniale Magnetresonanztomografie, CRP: C-reaktives Protein, FLAIR: „fluid attenuated inversion recovery“, HIV: humanes Immundefizienzvirus, HTLV: humanes T-lymphotropes Virus, HSP: hereditäre spastische Spinalparalyse, KIS: klinisch isoliertes Syndrom, MRT: Magnetresonanztomografie, OCT: optische Kohärenztomografie, PPMS: primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose, Q_{Alb}: Albumin-Liquor-Serum-Konzentrationsquotient, RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, SCA: spinocerebelläre Ataxie, SEP: somatosensibel evozierte Potenziale, sMRT: spinale Magnetresonanztomografie, VEP: visuell evozierte Potenziale.

o **räumliche Dissemination:**

- klinisch: klinisch objektivierbare Evidenz von zwei oder mehr Läsionen im Bereich des ZNS, z. B. Affektion des N. opticus (einseitige Sehstörung) und des Myelons (Querschnittssymptomatik) *oder*
- klinisch unterstützt durch MRT: eine klinisch objektivierbare Läsion des ZNS und Nachweis von mindestens einer T2-hyperintensiven Läsion mittels MRT in mindestens 2 von 4 MS-typischen Regionen: periventrikulär, juxtakortikal/kortikal, infratentoriell, spinal (Läsion symptomatisch oder asymptomatisch)

o **zeitliche Dissemination:**

- zum Zeitpunkt des ersten Schubs: simultaner Nachweis mindestens einer Gadolinium-aufnehmenden Läsion und einer nicht Gadolinium-aufnehmenden Läsionen im MRT *oder*
- zum Zeitpunkt des ersten Schubs: Nachweis liquor-spezifischer oligoklonaler Banden *oder*

- im weiteren Krankheitsverlauf: klinischer Nachweis eines zweiten Schubes oder Nachweis einer neuen T2-hyperintensiven oder Gadolinium-aufnehmenden Läsion in einem Folge-MRT

- o Diagnose KIS: ein Schub bei dem nur das Kriterium der räumlichen Dissemination erfüllt ist
- o Diagnose RRMS: mindestens ein Schub und Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination
- **Diagnose progredienter Verlaufsformen:**
 - o Diagnose SPMS: Nachweis einer von Schüben unabhängigen Zunahme der Behinderung im Verlauf der Erkrankung
 - o Diagnose PPMS: kontinuierliche Verschlechterung mindestens eines klinisch objektivierbaren Defizits über mindestens 12 Monate und Nachweis von mindestens 2 der 3 Befunde: mindestens eine Läsion in einer MS-typischen Region im zerebralen MRT, Nachweis von mindestens 2 Läsionen in spinaler MRT, Nachweis liquorspezifischer oligoklonaler Banden

65.10.2 Anamnese

- Anamnese hinsichtlich Art, Dauer und Kinetik der Beschwerden inklusive Abfrage von Blasen-/Mastdarstörungen und Einschränkungen der Sexualfunktion
- Erfragen stattgehabter, MS-typischer Symptome in der Vergangenheit
- obligate Abfrage weniger offensichtlicher Symptome, wie Konzentrationsstörungen, verfrühte körperliche/geistige Erschöpfung (Fatigue), psychische Störungen, Schmerzen
- obligat Anamnese hinsichtlich Vorerkrankungen (weitere Autoimmunerkrankungen), Familienanamnese, Sozialanamnese

65.10.3 Körperliche Untersuchung

- obligat vollständige klinisch neurologische Untersuchung inklusive Erhebung des Visus
- Quantifizierung der Defizite mittels MS-spezifischer Tests (z. B. Expanded Disability Status Scale (EDSS)) (fakultativ)
- bei Einschränkung der Gehfähigkeit (< 1 km ohne Pause) Bestimmung der maximalen Gehstrecke (fakultativ)
- frühzeitig bei entsprechenden Beschwerden neuropsychologische Testung (fakultativ)

65.10.4 Labor

Serologie

Liquor

- Bedeutung im Rahmen der Initialdiagnostik zur Diagnosesicherung (zeitliche Dissemination, PPMS), differenzialdiagnostischen Abgrenzung und Prognoseabschätzung
- obligat Bestimmung von Zellzahl, Glukose, Laktat, Albumin-Liquor-Serum-Konzentrationsquotient (Q_{Alb}), Liquor-Serum-IgG-Index bzw. intrathekale IgG-Synthese (Reiber-Schema), oligoklonale Banden (► Abb. 65.1)
- fakultativ Bestimmung von intrathekaler IgA- und IgM-Synthese, Liquordurchflusszytometrie
- 30–60 % mit leichter Pleozytose (bis $50/\mu\text{l}$), Einzelfälle bis $100/\mu\text{l}$, > $100/\mu\text{l}$ untypisch; sehr häufig erhöhter B-Zell-Anteil (> 1,4 % aller CD45⁺-Zellen)
- liquorspezifische oligoklonale IgG-Banden bei 95 % aller MS-Patienten, jedoch nicht MS-spezifisch
- bei 70–80 % erhöhter Liquor-Serum-IgG-Index (> 0,7), 20–30 % mit intrathekaler IgM-Synthese; untypisch sind eine dominante intrathekale IgA- (> 25 %) oder eine Dreiklassensynthese, hier sind differenzialdiagnostische Überlegungen angezeigt
- Q_{Alb} in 70–80 % normwertig, leichte Schrankenstörung möglich ($Q_{Alb} 8-10 \times 10^{-3}$). Liquorlaktat bei MS normwertig
- bei Erstdiagnose obligate Bestimmung eines großen Blutbildes mit Serumchemie (Natrium, Kalium, Kreati-

nin, Harnstoff, GOT, GPT, γ -GT, CRP, BSG, Blutzucker und Urinstatus)

- bei anamnestischen Hinweisen für eine systemische Erkrankung oder Nachweis von Laborauffälligkeiten (insbesondere CRP- und BSG-Erhöpfung) weitere rheumatologische (z. B. ANA [antinukleäre Antikörper], ANCA [antineutrophile zytoplasmatische Antikörper]) und infektiologische Diagnostik (z. B. HIV) empfohlen
- weitere Laborkontrollen im Krankheitsverlauf abhängig von der jeweils geplanten Immuntherapie (► Tab. 65.3)

65.10.5 Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Gehirnbiopsie

- Diagnosestellung durch die dargestellten Diagnostika in der Regel ausreichend belastbar, Durchführung einer Gehirnbiopsie nur in absoluten Ausnahmefällen
- Indikation: differenzialdiagnostische Einordnung atypischer, meist tumefaktiver Gehirnläsionen (vor allem ZNS-Lymphom, Gliom, infektiöse Leukenzephalopathien, s. Kap. 65.11) oder atypischer Läsionen im Rahmen immunsuppressiver Behandlungen, wenn eine Diagnose mit anderen Methoden nicht etabliert werden kann

65.10.6 Bildgebende Diagnostik

MRT

Zerebrale MRT-Untersuchung

- Nachweis klinisch stummer zerebraler Demyelinisierungsherde, Bedeutung in der Differenzialdiagnostik
- Abhängig von Therapie und Klinik regelmäßige cMRT-Verlaufskontrollen zur Überwachung des Krankheitsverlaufs sinnvoll (6 Monate nach Erstdiagnose oder Therapiebeginn, dann alle 12 Monate). Dies setzt aber eine hohe Standardisierung der Bildgebung voraus.
- empfohlene Sequenzen: T1 axial (+/- Gadolinium), T2 axial (infratentorielle Läsionen), T2-FLAIR axial und sagittal (periventrikuläre und juxtakortikale Läsionen) (► Abb. 65.2), ggf. DIR (DIR: „double inversion recovery“, kortikale/juxtakortikale Läsionen)
- Aufgrund möglicher Gadolinium-Ablagerungen im Gehirngewebe strenge Indikationsstellung für Gadolinium-Gaben (z. B. Erstdiagnose, Auftreten ungewöhnlicher Läsionen, Therapiekomplicationen). Für Verlaufsuntersuchungen sind bei guter Standardisierung der Sequenzen T2- und T2-FLAIR-Sequenzen ausreichend
- Typische Läsionsorte: Corpus callosum (► Abb. 65.2), temporal, periventrikulär, infratentoriell, spinal. Läsionen meist ovalär konfiguriert und in perivenöser Lage. Mindestdurchmesser 3 mm. Gadolinium-Aufnahme der Läsionen zeigt Schrankenstörung und damit akute Entzündung an (► Abb. 65.2).

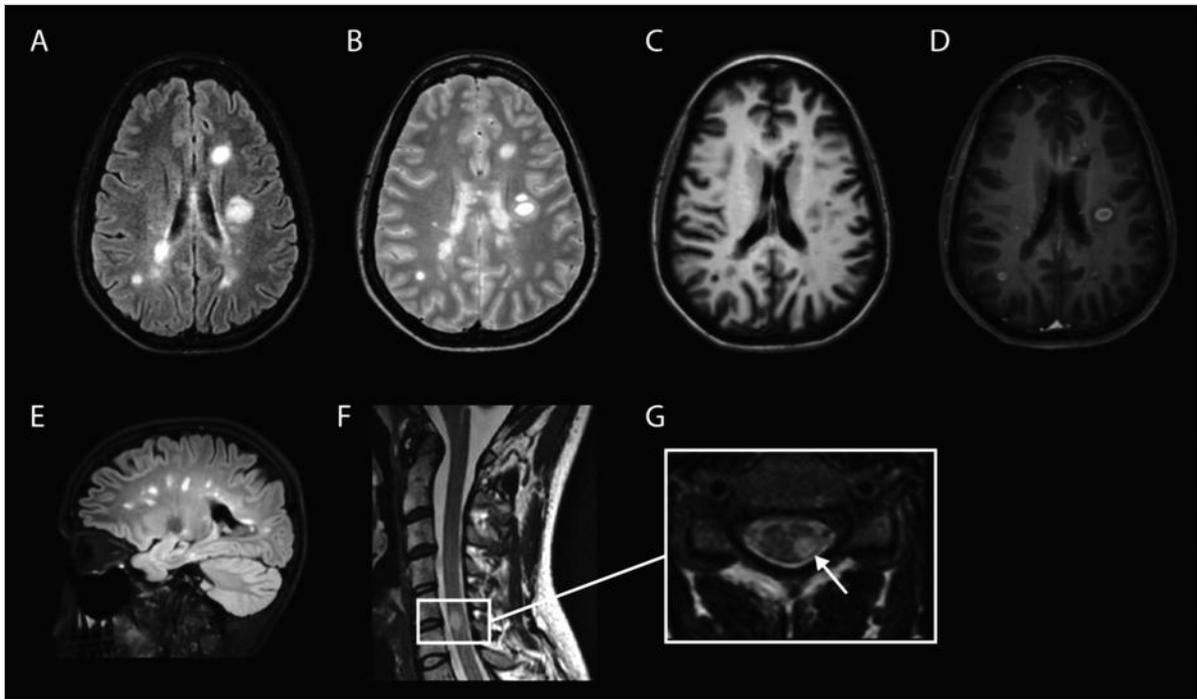


Abb. 65.2 Typische Befunde in der MRT-Bildgebung bei Patienten mit Multipler Sklerose. A–E Zerebral multiple, ovalär konfigurierte Läsionen in periventrikulärer und juxtakortikaler Lage. Läsionen erscheinen hyperintens in T2-FLAIR (A: axial, E: sagittal) und T2 (B: axial) und hypointens in nativer T1-Sequenz (C: axial). Aktive, schrankengestörte Läsionen stellen sich nach Gadolinium-Gabe hyperintens in T1 (D: axial) dar. F–G: Halswirbelsäulen-MRT, T2-Sequenz; meist kurzstreckige (F), T2-hyperintense Läsionen in lateraler Lage (G, axial, Pfeil). (Quelle: Prof. Dr. med. C. Zimmer, Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar der TU München)

Spinale MRT-Untersuchung

- MRT-Untersuchung des gesamten Myelons im Rahmen der Erstdiagnose empfohlen (Diagnosesicherung, Differenzialdiagnose [z. B. NMO], Prognose)
- spinale MRT-Verlaufskontrollen nach Klinik
- Nachweis spinaler Läsionen bei 74–85 % aller MS-Patienten
- empfohlene Sequenzen: T1 axial (+/- Gadolinium), T2 axial und sagittal
- typischerweise kurzstreckige (< 3 Wirbelkörper) T2-hyperintense Läsionen, meist lateral gelegen (► Abb. 65.2)

Retinale optische Kohärenztomografie (OCT)

- visuelle Darstellung verschiedener Retinaschichten mittels Breitbandlichtstrahl („spectral domain“)
- Nachweis abgelauener Optikusneuritiden sowie retrograder transaxonaler Atrophieprozesse im Bereich des ZNS

65.10.7 Instrumentelle Diagnostik

Evozierte Potenziale

- apparative Objektivierung von Läsionen im Bereich des ZNS, Nachweis einer subklinischen Krankheitsdissemination; rückläufiger Stellenwert in der Initialdiagnostik
- Ableitung visuell evozierter Potenziale (VEP), somatosensibel evozierter Potenziale (SEP – oft N. medianus, N. tibialis) und magnetisch evozierter Potenziale

65.11 Differenzialdiagnosen

Wichtige Differenzialdiagnosen der Multiplen Sklerose sind in ► Tab. 65.1 angegeben.

Tab. 65.1 Differenzialdiagnosen der Multiplen Sklerose.

Differenzialdiagnose	Bemerkungen
Neuromyelitis optica	langstreckige, median gelegene spinale Läsionen (>3 Wirbelkörperhöhen), oft beidseitige Neuritis nervi optici; Bestimmung von Aquaporin-4-Antikörper im Serum
Neuroborreliose	typischerweise radikuläre Symptomatik; Differenzierung mittels Serologie und Liquorbefund (spezifische intrathekale Antikörpersynthese)
Neurolues (S. 531)	dominante Hinterstrangsymptomatik (Tabes dorsalis), Differenzierung mittels Serologie und Liquorbefund
Neurosarkoidose (S. 484)	oft meningeale Affektion; falls systemisches Staging nicht wegweisend ggf. Hirnbiopsie
Neurolupus	oft organisches Psychosyndrom, epileptische Anfälle, eher flächige Leukenzephalopathie; Differenzierung mittels systemischem Staging und Rheumaserologie
Susac-Syndrom	im Verlauf retinale Vaskulopathie, Innenohrschwerhörigkeit, hauptsächlich zentrale Balkenläsionen („snowball lesions“); Differenzierung mittels Audiometrie, retinaler Fluoreszenzangiografie, optische Kohärenztomografie
zerebrale Vaskulitis (S. 371)	abhängig vom Vaskulitistyp Gefäßkalibersprünge, mehrzeitige disseminierte Infarkte, Mikroblutungen; digitale Subtraktionsangiografie, systemisches Staging; falls nicht wegweisend ggf. Hirnbiopsie
HIV-Enzephalopathie (S. 585)	kognitive Einschränkung, diffuse Leukenzephalopathie, Differenzierung mittels HIV-Serologie
ZNS-Lymphom (S. 965)	häufig multifokale, teils raumfordernde Läsionen mit Schrankenstörung; Liquordiagnostik mit Durchflusszytometrie, systemisches Staging; falls nicht wegweisend ggf. Hirnbiopsie
hereditäre Enzephalopathien	Differenzialdiagnose insbesondere bei PPMS. Familienanamnese (weitere Erkrankungsfälle, Konsanguinität), atypische klinische (z. B. zusätzlicher Befall des PNS) oder kernspintomografische Befunde; ggf. gezielte genetische Testung oder Exom-Sequenzierung
CADASIL	subkortikale Leukenzephalopathie mit mehrzeitigen Ischämien, oft frontotemporal; autosomal-dominante Genetik; oft anamnestisch Migräne; Diagnostik mittels Hautbiopsie (Notch-3-Ablagerung in der Gefäßmedia) oder genetischer Testung (Notch-3-Punktmutation)

CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, HIV: humanes Immundefizienzvirus, PPMS: primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose

65.12 Therapie

65.12.1 Therapeutisches Vorgehen

- In der Therapie der Multiplen Sklerosen werden die pharmakologische Schubtherapie, die krankheitsmodifizierende Verlaufstherapie sowie die symptomatische Therapie unterschieden.
- Während die pharmakologische Schubtherapie sowie die symptomatischen Therapieansätze bei allen MS-Verlaufsformen angewendet werden können, ergeben sich hinsichtlich der verlaufsmodifizierenden Immuntherapie Unterschiede zwischen den Unterformen (► Abb. 65.3).

65.12.2 Pharmakotherapie

Verlaufsmodifizierende Therapie der Multiplen Sklerose

- Die pharmakologische verlaufsmodifizierende Therapie dient der Reduktion der Schubaktivität und Abmilderung der Behinderungsprogression
- Das Therapieziel besteht in der bestmöglichen Reduktion der MS-Krankheitsaktivität. Im Idealfall soll unter Therapie keine messbare Krankheitsaktivität vorliegen

(keine Schübe, keine neuen Läsionen im MRT, keine EDSS-Progression; NEDA-Konzept: No Evidence of Disease Activity)

- Das Therapieansprechen auf eine verlaufsmodifizierende Therapie ist umso besser, je früher diese nach klinischer Erstmanifestation initiiert wird (► Abb. 65.4), weshalb ein frühzeitiger Therapiebeginn empfohlen wird. In progredienten Phase sind Immuntherapien nicht mehr oder nur noch marginal wirksam.

Therapie des klinisch isolierten Syndroms

- Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom und hohem Risiko für eine erneute Krankheitsaktivität sollen früh mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden.
- Zugelassen sind Interferon- β 1a/1b und Glatirameracetat. Die Wahl des passenden Wirkstoffs erfolgt anhand vorliegender Komorbiditäten und individueller Wünsche des Patienten (Injektionshäufigkeit) (► Tab. 65.2, ► Abb. 65.3).

	KIS	RRMS	SPMS	PPMS	
krankheitsmodifizierende Therapie	Glatirameracetat Interferon-β 1a i.m. Interferon-β 1a s.c. Interferon-β 1b s.c.	milder/moderater Verlauf 1. Wahl Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-β 1a i.m. Interferon-β 1a s.c. Interferon-β 1b s.c. peg.-Interferon-β 1a Teriflunomid	2. Wahl Azathioprin	Interferon-β 1a s.c.* Interferon-β 1b s.c.* Mitoxantron * bei aufgesetzten Schüben, EDSS 3-6	Ocrelizumab
		hochaktiver Verlauf 1. Wahl Alemtuzumab Cladribin Fingolimod Natalizumab Ocrelizumab	2. Wahl Mitoxantron		
Schubtherapie	1. Wahl	Steroidpulstherapie (bei unzureichendem Ansprechen ggf. erneuter eskalierter Steroidpuls mit erhöhter Dosis)			
	2. Wahl	Plasmaseparation			
symptomatische Therapie	Spastik	Physiotherapie, pharmakologische Therapie (Antispastika; Botulinumtoxin; Baclofen intrathekal)			
	Ataxie	Physio-/Ergotherapie, ggf. pharmakologische Therapie			
	Fatigue	Psychotherapie, ggf. pharmakologische Therapie			
	Blasenstörung	pharmakologische Therapie, invasive Therapieformen (intravesikales Botulinumtoxin, Neurostimulation)			

Abb. 65.3 Verschiede Therapieansätze bei klinisch isoliertem Syndrom (KIS), schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), sekundär chronisch-progredienter Multipler Sklerose (SPMS) und primär chronisch-progredienter Multipler Sklerose (PPMS). Die Reihenfolge der pharmakologischen Substanzen ist alphabetisch und spiegelt keine therapeutische Überlegenheit/Potenz wider.

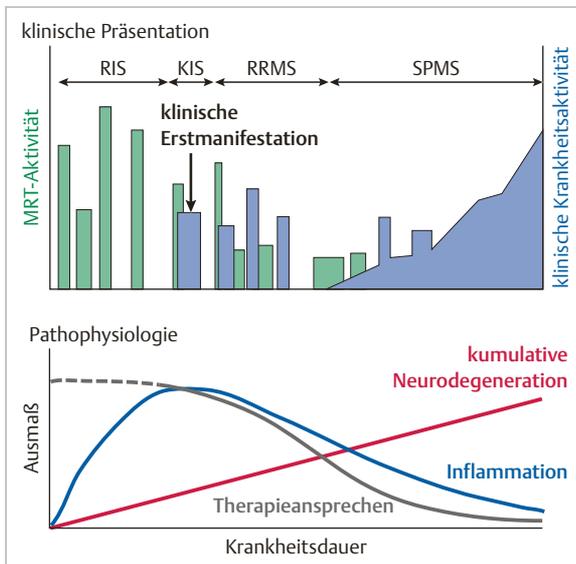


Abb. 65.4 Pathophysiologische Vorgänge im Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose. In der Frühphase der Erkrankung dominieren inflammatorische Vorgänge, die oftmals gut auf immunmodulatorische Therapieansätze ansprechen; in der Spätphase vor allem neurodegenerative Vorgänge, die nur unzureichend therapeutisch beeinflusst werden können; KIS: klinisch isoliertes Syndrom, RIS: radiologisch isoliertes Syndrom, RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, SPMS: sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose.

Therapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose

- Die Wahl des Wirkstoffs erfolgt primär anhand der Schwere des Krankheitsverlaufes.
- RRMS-Patienten mit **milder/moderater Krankheitsaktivität** können mit Interferon-β 1a/1b, pegyliertem Interferon-β 1a, Glatirameracetat, Dimethylfumarat und Teriflunomid jeweils als Monotherapie behandelt werden. Belastbare Daten zur Über-/Unterlegenheit einzelner Wirkstoffe liegen derzeit nicht vor. Die Entscheidung für einen Wirkstoff erfolgt nach Komorbiditäten sowie individuellen Faktoren des Patienten (Applikationsweise, Häufigkeit der Einnahme) (► Tab. 65.2, ► Abb. 65.3).
- Die MS-Therapeutika benötigen in der Regel 3–6 Monate, um eine vollständige Wirksamkeit zu entfalten. Somit kann eine Wirksamkeit erst nach frühestens 6 Monaten abgeschätzt werden. Zu diesem Zeitpunkt kann ein Ausgangs-MRT nach Einsetzen der vollen Wirksamkeit sinnvoll sein. Bei Auftreten erneuter Schübe unter Therapie sollte frühzeitig eine Verlaufs-cMRT-Untersuchung erfolgen, bei Schubfreiheit spätestens nach einem weiteren Jahr Therapiedauer. Falls sich unter Therapie weiterhin eine anhaltende Krankheitsaktivität zeigt, sollte frühzeitig ein Wechsel auf einen Wirkstoff mit höherer Wirksamkeit erwogen werden.

Tab. 65.2 Wirkstoffe in der Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose.

Wirkstoff	Dosierung	Bemerkungen/Nebenwirkungen
Dimethylfumarat	240 mg p. o. 2-mal/Tag (Aufdosierung bei Therapiebeginn!)	UAW: Flush, Diarrhö, Oberbauchschmerzen, Lymphopenie, PML (sehr selten) KI: Überempfindlichkeit, schwere Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, schwere Leber-/Nierenerkrankung, Schwangerschaft, Stillzeit
Glatirameracetat	20 mg s. c. täglich 40 mg s. c. 3-mal/Woche	UAW: lokale Reaktion, Postinjektionsreaktion (Flush), Lipodystrophie an den Injektionsstellen KI: Überempfindlichkeit, Schwangerschaft (relativ)
Interferon-β 1a	30 µg i. m. 1-mal/Woche 22 µg s. c. 3-mal/Woche 44 µg s. c. 3-mal/Woche	UAW: grippeartige Symptome, Transaminasenerhöhung, lokale Reaktion, Leukopenie, Depression (fraglich), neutralisierende Antikörper gegen Interferon-β KI: schwere Depression, Überempfindlichkeit, Schwangerschaft (relativ)
Interferon-β 1b	250 µg s. c. alle 2 Tage	siehe Interferon-β 1a
pegyliertes Interferon-β 1a	125 µg s. c. 2-mal/Monat	siehe Interferon-β 1a
Teriflunomid	14 mg p. o. 1-mal/Tag	UAW: Hepatotoxizität, Teratogenität, TEN, gastrointestinale Beschwerden KI: Leberfunktionsstörung, Schwangerschaft, Stillzeit, Nierenerkrankung, Immundefizienz, stattgehabte TEN
Alemtuzumab	1. Jahr: 12 mg i. v. 1-mal/Tag über 5 Tage 2. Jahr: 12 mg i. v. 1-mal/Tag über 3 Tage	UAW: sekundäre Autoimmunität (Schilddrüse, ITP, Glomerulonephritis, Good-Pasture-Syndrom), Herpesinfektion, opportunistische Infektionen (insb. Listerien-Meningoenzephalitis) KI: Überempfindlichkeit, HIV-Infektion, schwere Infektion, Schwangerschaft
Cladribin	1. Jahr: 1,75 mg/kg kumulativ über 2 Zyklen á 4–5 Tage (Monat 1, 2) 2. Jahr: 1,75 mg/kg kumulativ über 2 Zyklen á 4–5 Tage (Monat 13, 14 nach Therapiebeginn)	UAW: Infektionen (v. a. Herpes labialis, Herpes zoster), Alopezie, Lymphopenie, Malignom, PML (bisher nur bei der Therapie der Haarzelleukämie beobachtet) KI: Überempfindlichkeit, chronische Infektionen (HIV, Tuberkulose, Hepatitis), Niereninsuffizienz, Lebererkrankung, Malignom, Myelosuppression, Schwangerschaft, Stillzeit
Fingolimod	0,5 mg p. o. 1-mal/Tag (Erstapplikation unter kardiovaskulärem Monitoring)	UAW: Transaminasenerhöhung, Bradyarrhythmie, Makulaödem, PRES, PML (sehr selten), Kryptokokkenmeningitis (sehr selten) KI: Herzrhythmusstörungen (Sick-Sinus, AV-Block, QTc-Verlängerung), Leberinsuffizienz, Immundefizienz, chronische Infektionen, Malignom, Makulaödem, Schwangerschaft, Stillzeit
Natalizumab	300 mg i. v. 1-mal/4 Wochen	UAW: allergische Reaktion, PML (Risikostratifizierung anhand JCV-Serologie!) Hepatotoxizität, HSV-Enzephalitis KI: Überempfindlichkeit, chronische Infektion, Malignom, Z. n. Organtransplantation, Z. n. PML, Schwangerschaft
Ocrelizumab	Initialdosis: 2-mal 300 mg i. v. im Abstand von 2 Wochen Folgedosis: 600 mg i. v. alle 6 Monate	UAW: infusionsbedingte Reaktion, Infektionen (Atemwegsinfektion, Herpes), Immunglobulinmangel, Neutropenie, möglicherweise erhöhtes Malignomrisiko KI: Überempfindlichkeit, aktive Infektionen (v. a. Hepatitis), Immunsuppression, Malignom, PML, Schwangerschaft, Stillzeit
Mitoxantron	12 mg/m ² KOF i. v. alle 3 Monate (kumulative Höchst-dosis 100 mg/m ² in Ausnahmefällen bis 140 mg/m ² KOF)	UAW: Leukopenie, Infektneigung, Lymphom (akute myeloische Leukämie), Herzinsuffizienz KI: Überempfindlichkeit, Schwangerschaft, Stillzeit, Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion < 50 %), strukturelle Herzerkrankung, Leber-/Herzinsuffizienz, Leukopenie

HIV: humanes Immundefizienzvirus, HSV: Herpes-simplex-Virus, ITP: idiopathische thrombozytopenische Purpura, KI: Kontraindikationen, KOF: Körperoberfläche, PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie, PRES: posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, TEN: toxische epidermale Nekrolyse, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- RRMS-Patienten mit **hochaktiver Krankheitsaktivität** können mit Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab und Ocrelizumab behandelt werden (jeweils Monotherapie) (► Tab. 65.2, ► Abb. 65.3). Die Wahl des Wirkstoffs sollte nach gründlicher Abwägung hinsichtlich Steuerbarkeit, Komorbiditäten des Patienten und möglichen Therapiekomplikationen erfolgen. In Ausnahmefällen kann eine Therapie mit Mitoxantron erwogen werden (fehlendes Therapieansprechen, Kontraindikationen)
- Unter Therapie mit Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab und Ocrelizumab müssen engmaschige klinische, kernspintomografische und laborchemische Kontrollen erfolgen (► Tab. 65.3). Sollten unter diesen Therapien neue neurologische Symptome auftreten, muss diesen zeitnah und gründlich nachgegangen werden (► Tab. 65.2)!
- Unter Therapie mit Natalizumab, Fingolimod und Dimethylfumarat ist das Auftreten einer **progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)** möglich.
 - Mit Abstand am häufigsten tritt die PML unter Natalizumab-Therapie auf (Mittelwert 4,22/1000 Patienten). Hier erfolgt vor und unter Therapie eine PML-Risikostratifizierung anhand von JC-Virusserologie (JCV-Titer) und bisherigen immunsuppressiven Vortherapien. Weitaus seltener wird eine PML unter Fingolimod (ca. 0,06/1000 Patienten) und Dimethylfumarat (ca. 0,025/1000 Patienten) beobachtet, bei Dimethylfumarat scheint eine Lymphopenie (< 500/μl) als Risikofaktor eine Rolle zu spielen.
 - Sollten sich unter Therapie mit Natalizumab, Fingolimod und Dimethylfumarat Hinweise auf eine PML ergeben, muss diese sofort inklusive invasiver Diagnostik abgeklärt werden (LP, cMRT, ggf. Biopsie).

Tab. 65.3 Regelmäßige Kontrollen unter verschiedenen MS-Immuntherapien (nach Kompetenznetz Multiple Sklerose).

Wirkstoff	GOT, GPT, GGT	Bilirubin	C-reaktives Protein	Blutbild + Differenzialblutbild	Kreatinin, GFR	TSH	Urin-Stix	JC-Virus-Titer	klinische Untersuchung	cMRT
Dimethylfumarat	-	-	-	X ¹ (alle 6–8 W)	-	-	-	-	X (alle 3–6 M)	X (alle 12 M)
Glatirameracetat	-	-	-	-	-	-	-	-	X (alle 3–6 M)	X (alle 12 M)
Interferon-β 1a/b	X ² (alle 3 M)	-	-	X ² (alle 3 M)	-	-	-	-	X (alle 3–6 M)	X (alle 12 M)
pegyliertes Interferon-β 1a	X ² (alle 3 M)	-	-	X ² (alle 3 M)	-	-	-	-	X (alle 3–6 M)	X (alle 12 M)
Teriflunomid ¹⁸	X ³ (alle 2 W)	X ³ (alle 2 W)	-	X ⁴ (alle 2 M)	-	-	-	-	X (alle 3–6 M)	X (alle 12 M)
Alemtuzumab ^{5, 6}	-	-	X ⁷ (monatlich)	X ⁷ (monatlich)	X ⁷ (monatlich)	X ⁷ (alle 3 M)	X ⁷ (monatlich)	-	X ⁷ (alle 3–6 M)	X ⁷ (alle 12 M)
Cladribin ⁸	X ⁹ (alle 2–3 M)	-	X ⁹ (alle 2–3 M)	X ⁹ (alle 2–3 M)	X ⁹ (alle 2–3 M)	-	X ⁹ (alle 2–3 M)	-	X (alle 3–6 M)	X (alle 12 M)
Fingolimod	X ¹⁰ (alle 3–6 M)	-	-	X ¹⁰ (alle 3–6)	-	-	-	-	X (alle 3–6 M)	X (alle 12 M)
Natalizumab	X ¹¹	-	-	X alle 6 M	-	-	-	X ¹² (nach 2 J)	X (alle 3–6 M)	X ¹³ (alle 12 M)
Ocrelizumab ¹⁴	-	-	X (vor Infusion)	X (alle 3 M)	-	-	X ¹⁵ (vor Infusion)	-	X (alle 3–6 M)	X (alle 12 M)
Mitoxantron ¹⁶	X (vor Infusion)	X (vor Infusion)	X (vor Infusion)	X ¹⁷ (vor Infusion)	X (vor Infusion)	X (vor Infusion)	X (vor Infusion)	-	X (alle 3–6 M)	X (alle 12 M)

Im Falle von Normabweichungen engmaschigere Kontrollabstände; ¹ nach 1 Jahr alle 3–6 Monate; ² bei Therapiebeginn nach 1 Monat; ³ nach 6 Monaten alle 2 Monate; dann Bestimmung von GPT ausreichend; ⁴ nach 6 Monaten alle 3 Monate; ⁵ 2 Wochen vor bis 2–3 Monate nach Infusionszyklus Verzicht auf rohes Fleisch, rohen Fisch, unpasteurisierte Milchprodukte; ⁶ gynäkologische Vorstellung inkl. HPV-Screening alle 12 Monate; ⁷ Fortführung bis 48 Monate nach letztmaliger Infusion; ⁸ Krebsvorsorge nach Standardleitlinie sowie regelmäßige Blutbildkontrollen bis mindestens 5 Jahre nach Therapieende; ⁹ zusätzlich vor jedem Applikationszyklus; ¹⁰ in Monat 1 alle 2 Wochen; ¹¹ einmalige Bestimmung 3 Monate nach Therapiebeginn (obligat), danach fakultativ alle 6 Monate; ¹² erstmals nach 2 Jahren Therapie; falls negativ Bestimmung alle 6 Monate; ¹³ nach 2 Jahren Therapie abhängig vom PML-Risiko alle 6–12 Monate; ¹⁴ zusätzlich alle 6 Monate Gesamt-IgG im Serum und fakultativ Lymphozytensubpopulation (CD19⁺ B-Zellen) jährlich Hepatitis-B-/C-, HIV- und VZV-Serologie; ¹⁵ zusätzlich vor jeder Infusion Schwangerschaftstest; ¹⁶ zusätzlich Schwangerschaftstest, EKG und TTE vor jeder Infusion; ¹⁷ nach jeder Infusion wöchentlich über 4 Wochen; ¹⁸ alle 6 Monate Blutdruck-Kontrolle; GFR: glomeruläre Filtrationsrate, GGT: γ-Glutamyltransferase, GOT: Glutamat-Oxalazetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon, M: Monate, W: Wochen

- Bei geplantem Therapiewechsel von Natalizumab auf lang wirksame Medikamente (Cladribin, Ocrelizumab, Alemtuzumab) kann bei Patienten mit erhöhtem PML-Risiko vor Therapiestart mit Ocrelizumab ein PML-Ausschluss mittels cMRT, LP und JCV-PCR erwogen werden.

Therapie der sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose

- Nicht rollstuhlgebundene Patienten (EDSS 3–6) mit sekundär chronisch-progredienter MS können mit Interferon- β 1a/b (s.c.) behandelt werden. Die Wirksamkeit von Interferon- β ist allerdings sehr limitiert und nur beim Nachweis entzündliche Aktivität (Schubaktivität, MRT-Aktivität) gerechtfertigt
- Bei Patienten mit rascher Verschlechterung (≥ 1 EDSS-Punkt Verschlechterung pro Jahr) kann Mitoxantron eingesetzt werden, wenn dies nach dem Nebenwirkungsprofil möglich ist (► Tab. 65.2). Die erheblichen Nebenwirkungen und die limitierte Wirksamkeit von Mitoxantron sind gegeneinander abzuwägen

Therapie der primär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose

- Seit Januar 2018 existiert mit Ocrelizumab erstmals eine pharmakologische Therapiemöglichkeit bei Patienten mit PPMS. Die Dosierung und Applikation erfolgt analog zu Patienten mit RRMS (► Tab. 65.2, ► Abb. 65.3).
- Ausweislich der Zulassungsstudien profitieren vor allem junge PPMS-Patienten (≤ 45 Jahre) von einer Ocrelizumab-Therapie. Der Einsatz bei älteren Patienten (> 55 Jahre) sollte nur beim Nachweis entzündlicher Aktivität in der MRT unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und der möglichen Nebenwirkungen erwogen werden.

Schubtherapie

- Die medikamentöse Therapie eines Krankheitsschubes erfolgt primär durch eine Hochdosis-Kortikosteroidpuls-therapie. In der Regel werden 1000 mg Methylprednisolon i. v. täglich über 3–5 Tage unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe verabreicht. Anschließend kann eine orale Ausschleichphase (z. B. 100 mg Methylprednisolon, Reduktion über 10–14 Tage) erfolgen (v. a. bei nicht ausreichender Symptombesserung).
- Falls nach dem ersten Kortikosteroidpuls innerhalb von 2 Wochen keine relevante Symptombesserung eintritt, kann im Anschluss eine eskalierte Kortikosteroidpuls-therapie (2000 mg Methylprednisolon täglich über 5 Tage unter Magenschutz, Thromboseprophylaxe) erfolgen. Die Wirksamkeit eines zweiten Kortikosteroidpuls ist allerdings durch Studien nicht belegt.

- Im Falle einer ausbleibenden Besserung unter einfachem und eskaliertem Kortikosteroidpuls sollte eine Plasmaseparation oder Immunadsorption diskutiert werden (primär an MS-Zentren). Für diese Therapie liegt eine klare Evidenz beim schweren Schub vor. Plasmaseparation und Immunadsorption gelten als gleichwertig, standardmäßig erfolgen 5 Zyklen, bei protrahiertem klinischen Ansprechen maximal 7 Zyklen (1 Zyklus täglich oder alle 2 Tage).
- Das Zeitfenster für eine Schubtherapie liegt innerhalb der ersten 4–6 Wochen nach Symptombeginn. In Ausnahmefällen (starke Beeinträchtigung) kann eine Schubtherapie bis 12 Wochen nach Symptombeginn erwogen werden.
- Die Durchführung einer Schubtherapie hat keinen Einfluss auf den langfristigen Krankheitsverlauf und ersetzt nicht die medikamentöse krankheitsmodifizierende Therapie.

Symptomatische Therapie

- **Spastik:**
 - engmaschige und regelmäßige Physiotherapie als Basistherapie
 - unterstützend medikamentöse antispastische Therapie mittels Baclofen (Tagesdosis 30–75 mg in 3 Einzeldosen), Tizanidin (Tagesdosis 12–24 mg in 3–4 Einzeldosen) oder Gabapentin (Tagesdosis 1200–2700 mg in 3–4 Einzeldosen)
 - primär pharmakologische Monotherapie, im Verlauf auch Kombinationstherapie möglich; bei allen Wirkstoffen vorsichtige Eindosierung
 - Bei hochgradiger Spastik kann eine intrathekale Baclofen-Therapie (Baclofen-Pumpe) oder lokale Therapie mit Botulinumtoxin A erwogen werden.
- **Ataxie/Tremor:**
 - engmaschige Physio- und Ergotherapie als Basistherapie
 - unterstützend Therapieversuch bzgl. Tremor mit Topiramamat (Tagesdosis 50–100 mg in 2 Einzeldosen) möglich, Wirksamkeit jedoch nicht eindeutig belegt
 - bei schwerem Tremor kann in Einzelfällen eine Tiefe Hirnstimulation erwogen werden
- **Fatigue:**
 - primär nicht medikamentöse Therapie durch kognitive Verhaltenstherapie (Tagesstrukturierung), Gruppentherapie, psychologische Intervention
 - pharmakologischer Therapieversuch mit Amantadin (Tagesdosis 200–300 mg in 2 Einzeldosen) oder Modafinil (Tagesdosis 200–400 mg in 1–2 Einzeldosen) in Einzelfällen möglich, Wirksamkeit jedoch nicht belegt
- **kognitive Dysfunktion:**
 - primär Aufmerksamkeitstraining, Verhaltenstherapie und begleitende Psychotherapie