

Therapie der Multiplen Sklerose: Eine Übersicht

Dieser kurze Übersichtsartikel soll einen Einblick in die medikamentöse Behandlung der Multiplen Sklerose geben und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Für detaillierte Informationen wird für medizinisches Fachpersonal auf die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften, z.B. DGN,ECTRIMS etc., verwiesen. Patient*innen können sich z.B. auf der Website der Österreichischen MS-Gesellschaft (www.oemsg.at) unter dem Reiter „Multiple Sklerose“ – „Therapieformen“ detailliert über die einzelnen Präparate informieren.

1. Therapie des akuten Schubes

Man unterscheidet bei der medikamentösen Behandlung der Multiplen Sklerose zunächst zwischen der Akuttherapie im Falle eines akuten Schubes und der sogenannten „Basistherapie“ oder „immunmodulatorischen Dauertherapie“, die das Auftreten weiterer Schübe und das Fortschreiten der Erkrankung verhindern soll.

Von einem Schub spricht man, wenn neue neurologische Symptome (z.B. Sehstörung, Doppelbilder, Schwindel, Gangunsicherheit, Taubheitsgefühle, Lähmungserscheinungen) auftreten oder sich vorbestehende neurologische Ausfälle akut verschlechtern. Diese Beschwerden bzw. diese Verschlechterung muss, je nach Definition, mindestens 24 bzw. 48 Stunden durchgehend anhalten, dann spricht man von einem „Schub“.

Ein solcher Schub sollte dazu führen, so schnell wie möglich Kontakt mit dem behandelnden Neurologen/der behandelnden Neurologin oder mit der Neurologie eines Krankenhauses aufzunehmen. Je schneller ein Schub behandelt wird, desto besser ist die Chance auf eine komplette Rückbildung der Symptome.

Stufe 1:

Die Standardbehandlung eines Schubes ist eine **hochdosierte Cortisontherapie**, üblicherweise mit Methylprednisolon intravenös (Präparate: Urbason®, Solu-Medrol®).

Laut Leitlinien wird eine Behandlung mit 1000 mg Methylprednisolon an 3 aufeinanderfolgenden Tagen empfohlen. In Einzelfällen, vor allem bei schweren oder schon länger bestehenden Schüben, kann die intravenöse Cortisonbehandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 5, vereinzelt sogar auf mehr Tage ausgedehnt werden.

Das Ausschleichen der Cortisonbehandlung in Tablettenform kann in Einzelfällen erwogen werden, generelle Empfehlung dafür gibt es aber nicht.

Vor Beginn einer Cortisontherapie muss ein bestehender Infekt ausgeschlossen werden (üblicherweise durch Abnahme von Blut und Harn). Eine Begleitmedikation mit einem Magenschutz für die Dauer der Cortisontherapie ist üblich und empfohlen, sonstige Begleitmedikamente, wie Thromboseprophylaxe, Schlafmedikation und andere, sind im Einzelfall in Erwägung zu ziehen.

Stufe 2:

Normalerweise bilden sich die Symptome eines Schubes innerhalb von rund 4 Wochen nach Cortisontherapie deutlich zurück. Ist dagegen nach einiger Zeit (meist 2-3 Wochen) kein Ansprechen festzustellen oder kommt es sogar zu einer Verschlechterung der Symptome, kann eine **erneute hochdosierte Cortisontherapie**, wie bei Stufe 1 beschrieben, in Erwägung gezogen werden. Die Dauer einer zweiten Cortisontherapie ist eine Einzelfallentscheidung (3 Tage, 5 Tage oder vereinzelt länger).

Stufe 3:

Sollte weiterhin kein Ansprechen auf die Cortisontherapie stattfinden oder sollte es sich von Beginn an um einen sehr schweren Schub handeln, kann als Eskalationsstufe eine **Plasmapherese** erfolgen, umgangssprachlich auch als „Blutwäsche“ bezeichnet.

Dafür ist in der Regel eine stationäre Aufnahme auf eine Überwachungsstation und die Anlage eines zentralvenösen Zuganges in Kurznarkose notwendig. Anschließend wird über ein Plasmapheresegerät

das Blutplasma inklusive „krankmachender“ Antigene, Antikörper und Immunkomplexe abgefiltert und durch eine Substitutionslösung ersetzt. Eine Plasmapherese erfolgt üblicherweise in täglichen Anwendungen über 4 bis 5 Tage.

Ein alternatives, sehr ähnliches Verfahren ist die **Immunadsorption**. Auch dabei wird das eigene Blut durch ein Gerät abfiltriert, allerdings wird das „gereinigte Plasma“ danach unmittelbar wieder in den Kreislauf zurückgeführt, ohne es zu ersetzen.

2. Immunmodulatorische Dauertherapie

A: Wann beginnt die Behandlung?

Wann man nach Diagnosestellung einer Multiplen Sklerose mit einer immunmodulatorischen Dauertherapie beginnt, ist häufig eine individuelle Entscheidung, bei der auch die Meinungen einzelner Expert*innen teilweise variieren. Sehr gut durch Studiendaten belegt ist aber, dass prinzipiell ein möglichst früher Beginn anzustreben ist, weil dadurch ein Fortschreiten der Erkrankung am effektivsten verhindert werden kann.

Allerdings brauchen rückblickend nicht 100% aller MS-Patient*innen zwingend eine solche Dauertherapie, weil es auch sehr „gutartige“ MS-Verläufe gibt. Diese sind insgesamt aber sicherlich in der Minderzahl (rund 10-20% der MS-Betroffenen), sodass meistens die Entscheidung für einen frühen Therapiebeginn die richtige ist.

Man hat versucht, Prognosefaktoren herauszuarbeiten, die eher für einen ungünstigen Verlauf sprechen und damit nicht nur einen sehr frühen Therapiebeginn, sondern auch einen frühen Einsatz hocheffektiver Medikamente (Präparate der Kategorie 2 oder 3) rechtfertigen.

Diese sind:

- schwerer Erstschub mit inkompletter Rückbildung der Schubsymptome
- zwei oder mehr Schübe innerhalb eines Jahres
- motorische Ausfälle (also Lähmungserscheinungen) als Symptome des ersten Schubes
- viele Läsionen im MRT, vor allem infratentorielle (Kleinhirn und Hirnstamm), sowie spinale (Rückenmark) Läsionen
- (höheres Alter bei Erstdiagnose)

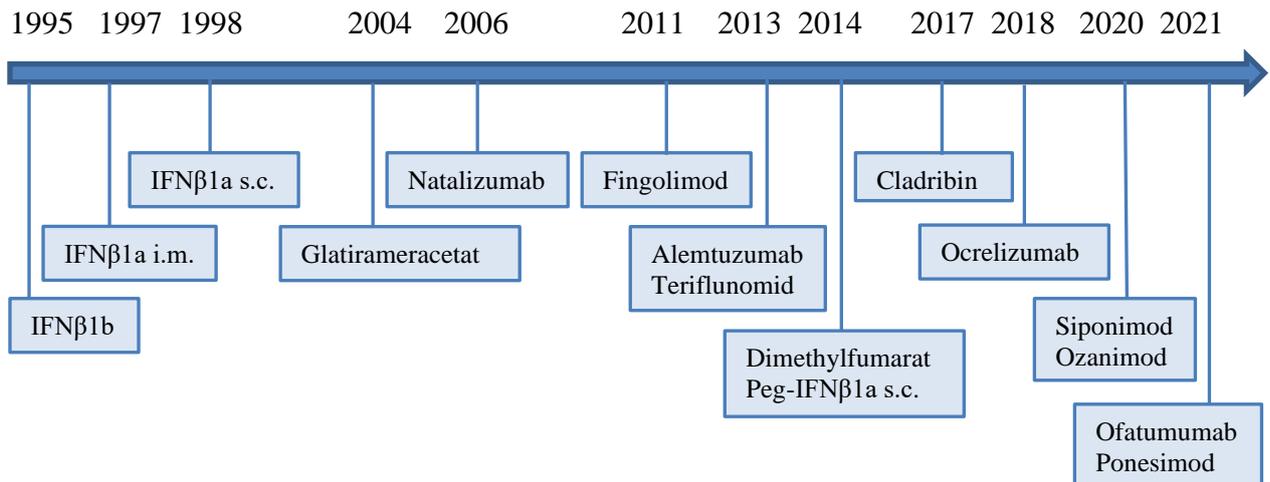
Günstigere Prognosefaktoren sind dagegen:

- milder Erstschub (vor allem Sensibilitätsstörungen) mit vollständiger Rückbildung der Symptome
- wenige MRT-Läsionen, vor allem nicht infratentorielle (Kleinhirn und Hirnstamm) oder spinale (Rückenmark) Läsionen
- langes Intervall zwischen erstem und zweitem Schub

B: MS-Therapie früher und heute

Bis in die 1990er-Jahre gab es keine spezifisch für die Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassenen Medikamente. Es kamen unspezifische, meist immunsuppressive Substanzen oder gar Chemotherapeutika zum Einsatz, wie Azathioprin, Mitoxantron, Mycophenolatmofetil, Cyclophosphamid und dergleichen, manchmal auch intravenöse Immunglobuline. Diese Substanzen sind inzwischen weitestgehend obsolet und kommen nicht mehr zum Einsatz.

Folgende Grafik gibt einen Überblick über die Markteinführung der bislang verfügbaren MS-spezifischen Immuntherapien:



Legende: IFN β =Interferon beta (IFN β 1b=Betaferon®, IFN β 1a i.m.=Avonex®, IFN β 1a s.c.=Rebif®, Peg-IFN β 1a s.c.=Plegridy®). Allgemein sind hier die Substanznamen, nicht Handelsnamen angeführt, letztere finden sich weiter unten bei der Beschreibung der einzelnen Medikamente.

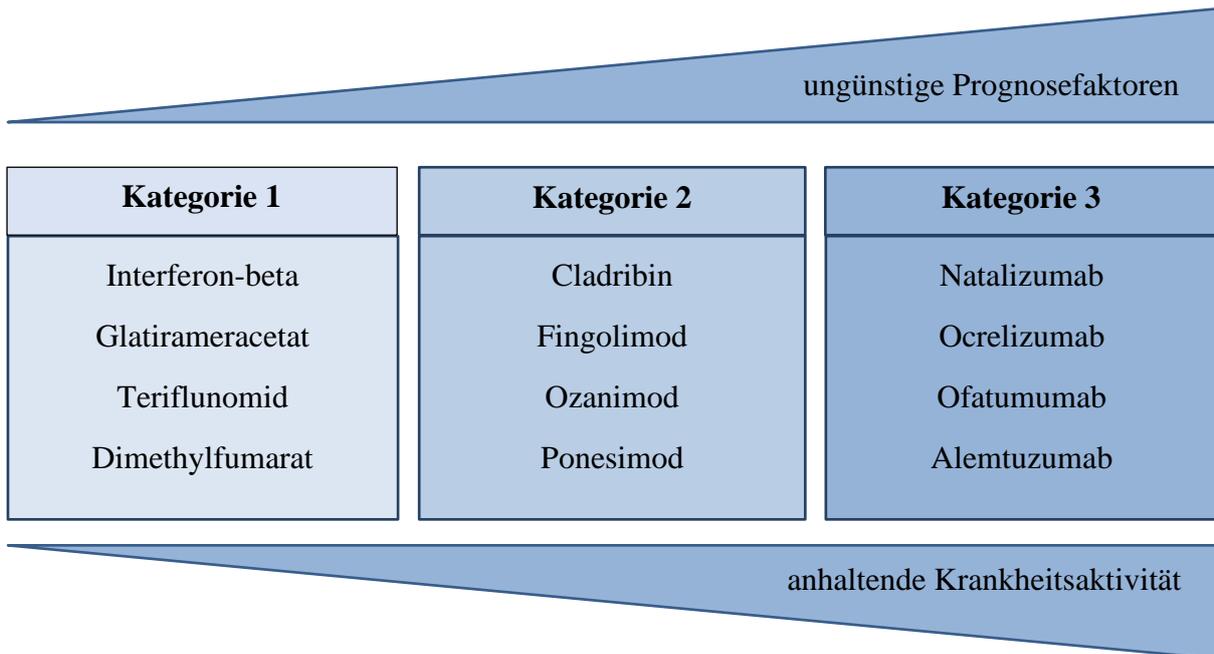
Die Abbildung zeigt die Zeitpunkte der Zulassung der einzelnen Medikamente durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA), die Erstattbarkeit durch die Krankenkassen in den einzelnen Ländern weicht teilweise etwas davon ab.

C: Immunmodulatorische Dauertherapie im Detail

Inzwischen gibt es eine breite Auswahl an immunmodulatorischen Substanzen zur Behandlung der Multiplen Sklerose, wobei fast alle dieser Substanzen nur für die Behandlung der SCHUBHAFTEN Multiplen Sklerose zugelassen sind, da nur dort eine Wirkung gezeigt werden konnte.

Allgemeine Therapieprinzipien:

Die verfügbaren Substanzen werden laut im deutschsprachigen Raum gängigen Leitlinien in 3 Wirkkategorien unterteilt, wie in der folgenden Grafik dargestellt:



Medikamente der Kategorie 1, früher oft als „Basistherapie“ bezeichnet, kommen meist als Erstlinientherapie bei milden bis moderaten MS-Verläufen zum Einsatz.

Medikamente der Kategorien 2 und 3, früher als „Eskalationstherapie“ bezeichnet, kommen entweder als Erstlinientherapie zum Einsatz, wenn ungünstige Prognosefaktoren, wie weiter oben genannt, einen hochaktiven Verlauf der Erkrankung vermuten lassen, oder wenn die Erkrankung unter einem Medikament der Kategorie 1 nicht stabil verläuft.

Die Einteilung der Medikamente nach Kategorien ist lediglich der Vorschlag eines Expert*innengremiums und ist mehr als fließender Übergang zu sehen, vor allem die Unterteilung der Kategorien 2 und 3 ist teils umstritten.

Allgemein kann gelten: Wechselt man die Medikation aufgrund von Unwirksamkeit, d.h. weitere Schübe trotz Medikamenteneinnahme, wechselt man häufig in eine höhere Kategorie. Stellt man die Medikation dagegen wegen Nebenwirkungen um, kann man innerhalb der jeweiligen Kategorie wechseln.

Die Multiple Sklerose ist eine Krankheit, die höchst individuell unterschiedlich verläuft und deshalb auch absolut individuell zu behandeln ist. Therapieleitlinien und Abbildungen wie die obigen sind nur eine grobe Hilfestellung der Fachgesellschaften. Es gibt viele Faktoren, die die Wahl des richtigen MS-Medikaments für die/den einzelne/n MS-Patient*in beeinflusst. Dazu zählt nicht nur die Krankheitsaktivität, sondern auch Patient*innenpräferenz, Nebenwirkungsprofil, Einnahmemodalität, eventuelle Begleiterkrankungen, Kinderwunsch und anderes mehr. Die individuelle Wahl des Medikaments muss daher eine Einzelfallentscheidung sein, die man als Patient*in zusammen mit dem Arzt/der Ärztin seines/ihres Vertrauens trifft.

Die immunmodulatorischen Medikamente im Detail:

An dieser Stelle sei nochmals darauf verwiesen, dass ausführliche Informationen über die einzelnen Medikamente an anderer Stelle, z.B. über die Seite der Österreichischen MS-Gesellschaft oder sonstige Informationsbroschüren und nicht zuletzt natürlich über die öffentlich zugänglichen Fachinformationen der einzelnen Präparate erhältlich sind.

Die folgende Tabelle soll nur einen sehr groben Überblick verschaffen:

<i>Präparat</i>	<i>Verabreichung</i>	<i>Wirksamkeit</i>	<i>Nebenwirkungen</i>	<i>Besonderheiten</i>
Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose				
Interferon-beta 1b (Betaferon®)	subkutan jeden 2. Tag	Schubratenreduktion 30% gegenüber Placebo	häufig: grippeähnliche Nebenwirkungen, Lokalreaktionen an der Einstichstelle selten: Leberwerterhöhung, Abfall der Lymphozyten	rund 30% neutralisierende Antikörper; Zulassung auch für aktive sekundär progrediente MS
Interferon-beta 1a (Rebif®)	subkutan 3x/Woche	Schubratenreduktion 30% gegenüber Placebo	häufig: grippeähnliche Nebenwirkungen, Lokalreaktionen an der Einstichstelle selten: Leberwerterhöhung, Abfall der Lymphozyten	rund 15% neutralisierende Antikörper
Interferon-beta 1a (Avonex®)	intramuskulär 1x/Woche	Schubratenreduktion 30% gegenüber Placebo	häufig: grippeähnliche Nebenwirkungen, Lokalreaktionen an der Einstichstelle selten: Leberwerterhöhung, Abfall der Lymphozyten	rund 5% neutralisierende Antikörper
Pegyliertes Interferon-beta 1a (Plegridy®)	subkutan 1x/2 Wochen	Schubratenreduktion 30% gegenüber Placebo	häufig: grippeähnliche Nebenwirkungen, Lokalreaktionen an der Einstichstelle selten: Leberwerterhöhung, Abfall der Lymphozyten	
Glatirameracetat (Copaxone®, Perscleran®)	subkutan 20 mg 1x täglich oder 40 mg 3x/Woche	Schubratenreduktion 30% gegenüber Placebo	häufig: Lokalreaktionen an der Einstichstelle selten: allergische Reaktionen	
Teriflunomid (Aubagio®)	Tablette 1x täglich	Schubratenreduktion 30% gegenüber Placebo	gelegentlich: zu Beginn Haarausdünnung,	Teratogen! Muss vor einer Schwangerschaft oder auch vor

			Magen-Darm-Beschwerden selten: Blutdruckerhöhung, Abfall von Leukozyten oder Thrombozyten	einem Therapiewechsel ausgewaschen werden durch 11 Tage Einnahme von Cholestyramin
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	2 Kapseln täglich	Schubratenreduktion 50% gegenüber Placebo	häufig: Flush, Magen-Darm- Beschwerden	
Fingolimod (Gilenya®)	1 Tablette täglich	Schubratenreduktion 50% gegenüber Placebo bzw. 40% gegenüber Interferon-beta	häufig: Abfall der Lymphozyten, Leberwert- erhöhungen selten: Makulaödem (1:250), Basaliome, Abfall der Herzfrequenz, Blutdruckerhöhung, Herpesinfektionen	6-stündiges EKG Monitoring bei Ersteinnahme, 2 Monate Pause vor Schwangerschaft
Ozanimod (Zeposia®)	1 Tablette täglich	Schubratenreduktion 40-50% gegenüber Interferon-beta	häufig: Abfall der Lymphozyten, Leberwert- erhöhungen selten: Makulaödem, Basaliome, Abfall der Herzfrequenz, Blutdruckerhöhung, Herpesinfektionen	wie Fingolimod, aber kein EKG- Monitoring bei normalem Ausgangs-EKG, 3 Monate Pause vor Schwangerschaft
Ponesimod (Ponvory®)	1 Tablette täglich	Schubratenreduktion 30% gegenüber Teriflunomid	häufig: Abfall der Lymphozyten, Leberwert- erhöhungen selten: Makulaödem, Basaliome, Abfall der Herzfrequenz, Blutdruckerhöhung, Herpesinfektionen	wie Ozanimod; kürzere Halbwertszeit (nur 7 Tage Pause vor Schwanger- schaft); Zulassung auch für aktive sekundär progrediente MS
Cladribin (Mavenclad®)	2 Zyklen im Abstand von 1 Jahr, jeweils 5 Tage in Monat 1 und 2 jeden Jahres. Dosis: 1-2 Tabletten pro Tag berechnet nach Körpergewicht	Schubratenreduktion 60% gegenüber Placebo	häufig: Abfall der Lymphozyten selten: Herpesinfektionen	weitere Therapiezyklen nur bei Krankheits- aktivität (Schübe, neue MRT-Läsionen); Verhütung für Frauen und Männer bis 6 Monate nach letzter Einnahme

Natalizumab (Tysabri®)	Infusion oder 2 Subkutaninjektionen 1x/Monat	Schubratenreduktion 70% gegenüber Placebo	gelegentlich: allergische Reaktionen bei 2., seltener bei 3. Infusion (durch Bildung neutralisierender Antikörper) sehr selten: PML (Virusinfektion des Gehirns durch JC-Virus)	Testung auf JC-Virus erforderlich, wird meist nur noch bei JC-Virus-negativen Patient*innen angewendet
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Infusion alle 6 Monate (1. Infusion in 2 Teilen mit 14 Tagen Abstand)	Schubratenreduktion 50% gegenüber Interferon-beta	häufig: vermindertes Impfansprechen selten: allergische Reaktionen, erhöhte Infektanfälligkeit	Zulassung auch für primär progrediente MS
Ofatumumab (Kesimpta®)	subkutan in Woche 0, 1, 2, dann 1x/Monat	Schubratenreduktion 50-60% gegenüber Teriflunomid	häufig: vermindertes Impfansprechen selten: allergische Reaktionen, Lokalreaktionen an Einstichstelle, erhöhte Infektanfälligkeit	Zulassung auch für aktive sekundär progrediente MS
Alemtuzumab (Lemtrada®)	2 Infusionszyklen: 1. Jahr 5 Tage in Folge, 2. Jahr 3 Tage in Folge, weitere Zyklen nur bei Krankheitsaktivität	Schubratenreduktion 55% gegenüber Interferon-beta	Häufig: Infusionsreaktionen (Hautausschlag, Fieber, allergische Reaktionen), autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, Abfall der Lymphozyten selten: autoimmune Gerinnungsstörung, autoimmune Nieren- und Leberentzündung, Hirnblutung, Schlaganfall, Herzinfarkt	Reserve-medikament bei sehr hochaktivem Verlauf; monatliche Laborkontrollen über Jahre notwendig

Therapie der aktiven (d.h. mit Schüben oder MRT-Aktivität) sekundär progredienten Multiplen Sklerose (neben Betaferon, Ponesimod und Ofatumumab)				
Siponimod (Mayzent®)	1 Tablette täglich	Verlangsamung der Behinderungsprogression um 25% gegenüber Placebo	häufig: Abfall der Lymphozyten, Leberwert-erhöhungen selten: Makulaödem, Basaliome, Abfall der Herzfrequenz, Blutdruckerhöhung, Herpesinfektionen	individuelle Dosis wird durch genetische Testung des abbauenden Enzyms festgelegt
Therapie der aktiven primär progredienten Multiplen Sklerose				
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Infusion alle 6 Monate (1. Infusion in 2 Teilen mit 14 Tagen Abstand)	Verlangsamung der Behinderungsprogression um 30% gegenüber Placebo	häufig: vermindertes Impfansprechen selten: allergische Reaktionen, erhöhte Infektanfälligkeit	

Auch in der Therapie der Multiplen Sklerose kommen nun allmählich Generika zum Einsatz, also zu den Originalpräparaten wirkstoffidentische und damit gleich wirksame, aber günstigere Medikamente. Derzeit sind neben Perscleran®, dem Generikum von Glatirameracetat, bereits Dimethylfumarat und Fingolimod generisch verfügbar.

D: MS-Therapie in der Zukunft

Die Forschung an neuen, möglicherweise noch besser wirksamen MS-Medikamenten läuft auf Hochtouren, sodass in den kommenden Jahren weitere Präparate zur Behandlung der MS auf den Markt kommen werden.

Bereits von der EMA zugelassen, aber in Österreich noch kaum im Einsatz (Stand 01/2023), weil noch in keiner Erstattungsbox, ist derzeit Diroximelfumarat (Vumerity®), eine gleichwertige Alternative zu Dimethylfumarat (Tecfidera®) mit etwas weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen.

Die derzeit vielversprechendste Substanzklasse, die zurzeit in mehreren internationalen klinischen Studien untersucht wird, sind die sogenannten Tyrosinkinasehemmer. Dabei handelt es sich um Medikamente in Tablettenform, die einen wichtigen Signalweg von Immunzellen hemmen. Diese Medikamente kommen ursprünglich aus der Krebsbehandlung (sogenannte „Tumorimmuntherapie“) und werden auch bei anderen Autoimmunerkrankungen, z.B. rheumatologischen Erkrankungen, eingesetzt. Die Einzelsubstanzen, die gerade bei der Multiplen Sklerose getestet werden, heißen Evobrutinib, Tolebrutinib, Fenebrutinib und Orelabrutinib. Diese Substanzen werden derzeit bei allen MS-Verlaufsformen (schubhaft-remittierend, sekundär progredient, primär progredient) untersucht.

Ein wichtiger Hinweis betrifft in diesem Zusammenhang den Zulassungsweg eines Medikaments. Wird ein neues vielversprechendes Medikament entdeckt, muss es mehrere Studienphasen durchlaufen, bis es tatsächlich für die Behandlung einer Erkrankung verfügbar wird. Zuerst wird es im Labor, häufig auch an Labortieren (Mäuse, Ratten) getestet. Erweist es sich dort als wirksam und sicher, muss es durch 3 Studienphasen am Menschen laufen:

Phase 1: Testung der Sicherheit an wenigen gesunden Probanden (in der Regel 10-100 Menschen)

Phase 2: Testung der Wirksamkeit und Sicherheit an Menschen mit der entsprechenden Krankheit (maximal um die 100-200 Patient*innen).

Phase 3: Testung der Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu einem anderen Medikament oder Placebo an einer größeren Gruppe von Patient*innen (meist mehrere hundert bis 1000 Patient*innen).

Nur wenn ein Medikament alle diese Studienphasen erfolgreich durchläuft, wird es schließlich für den Einsatz in der Medizin zugelassen. Dieser Prozess dauert ab Entdeckung des Medikaments in der Regel 8-12 Jahre!

Das heißt vor allem, dass man mit der Behandlung der Multiplen Sklerose nicht auf ein vielversprechendes neues Medikament warten soll, weil bis dahin, falls es überhaupt zur Zulassung kommt, noch sehr viel wertvolle Zeit vergehen kann.

E) Wann endet die Behandlung?

Diese Frage ist im Detail noch ungeklärt. Sicher ist, dass eine immunmodulatorische Dauertherapie wohl über viele Jahre oder auch Jahrzehnte zur Anwendung kommt, aber definitiv nicht bis ins sehr hohe Alter.

Der Grund dafür ist, dass nicht nur der Mensch selbst, sondern auch das Immunsystem altert, was dazu führt, dass akute autoimmun-entzündliche Aktivität und damit Schübe bei der MS in höherem Alter immer seltener werden, während die Gefahr von Nebenwirkungen durch eine endlos fortgeführte immunmodulatorische Dauertherapie zunimmt. Das bedeutet, dass für jede/n MS-Patient*in irgendwann der Zeitpunkt kommt, die Dauertherapie zu beenden. Dieser Zeitpunkt ist individuell aber höchst unterschiedlich und deshalb nur in sorgfältiger Abwägung gemeinsam mit dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin zu entscheiden.

Es gibt für Interferon-beta und Glatirameracetat zum Beispiel Daten einer österreichischen Studie, die zeigen, dass über 45jährige Patient*innen, die mindestens 4 Jahre lang unter Therapie keinen Schub und keine neuen Läsionen im MRT erlitten haben, relativ sicher ihre Therapie beenden können, das Risiko eines neuerlichen Schubes lag bei diesen Patient*innen deutlich unter 10%.

Ebenfalls eine österreichische Studie zeigte dagegen aber, dass eine hocheffektive Therapie wie Natalizumab nicht so einfach abzusetzen ist, weil da selbst bei über 60jährigen Patient*innen vereinzelt schwere Schübe nach Absetzen auftraten. Nur bei Patient*innen, die während der Behandlung in eine sekundär progrediente, also schleichende Verlaufsform der MS übergegangen sind, war ein Absetzen von Natalizumab relativ gefahrlos möglich.

Diese Daten sollen nur Beispiele sein, zeigen aber, dass der Zeitpunkt des Therapieendes sehr individuell ist und sowohl vom bisherigen Krankheitsverlauf, als auch vom zuletzt verwendeten Medikament abhängt. Für hocheffektive Therapien der Kategorie 2 und 3 wird manchmal das Prinzip der „Deeskalation“ angewendet, das heißt, dass man die Therapie nicht abrupt absetzt, sondern zuerst zu einem Medikament einer niedrigeren Kategorie wechselt und die Therapie erst später ganz beendet.