

Multiple Sklerose und neuroimmunologische Erkrankungen



Neurologie für Allgemeinmediziner
28.01.2017

Matthias Bußmeyer
Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie
Klinikum Vest
Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen
Paracelsus Klinik Marl

Gemeinsame hausärztlich-neurologische Schnittstellen

- **Diagnosesicherung**
- Schubtherapie mit Kortison i.v.
- Therapiesteuerung bei hochaktiven oder komplexen Verlaufsformen
- Laborkontrollen bei krankheitsmodifizierender Therapie
- Rückfragen bei Impfungen
- Schwangerschaft / Familienplanung und MS
- Weitere Unterstützung nach Bedarf, z.B. Klärung von Komedikation

Neuroimmunologische Erkrankungen der zentralen Nervensystems

- Multiple Sklerose
- Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)
- Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

Differentialdiagnosen:

- Infektiöse Ursachen (Lues, Borreliose, HIV...)
- ZNS-Beteiligung bei systemischen Autoimmunkrankheiten (Sarkoidose, Vaskulitiden, Kollagenosen, Antiphospholipid-Ak-Syndrom...)
- Genetische Erkrankungen (Adrenoleukodystrophien, Mitochondriopathien...)
- Metabolische Störungen (Vitamin B12-Mangel...)
- Neoplasien (primäres ZNS-Lymphom, Metastasen, Paraneoplasien...)

Definition der Multiplen Sklerose

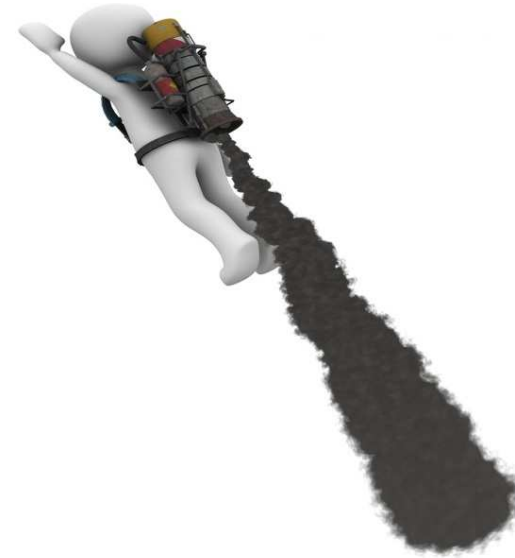
Autoimmune, chronisch entzündliche
Erkrankung des zentralen
Nervensystems

- variable klinische
Präsentation
- unterschiedliche
Verlaufsformen

Was ist ein Krankheitsschub?

Ein neues neurologisches Symptom,

- das zu MS passt
- mindestens 24 Stunden an
- Das nicht durch Temperaturänderung / Infektion („Uhthoff-Phänomen“) hervorgerufen wird



Wie diagnostiziert man Multiple Sklerose?

Auftreten eines fokalen neurologischen Symptoms

Entscheidend sind

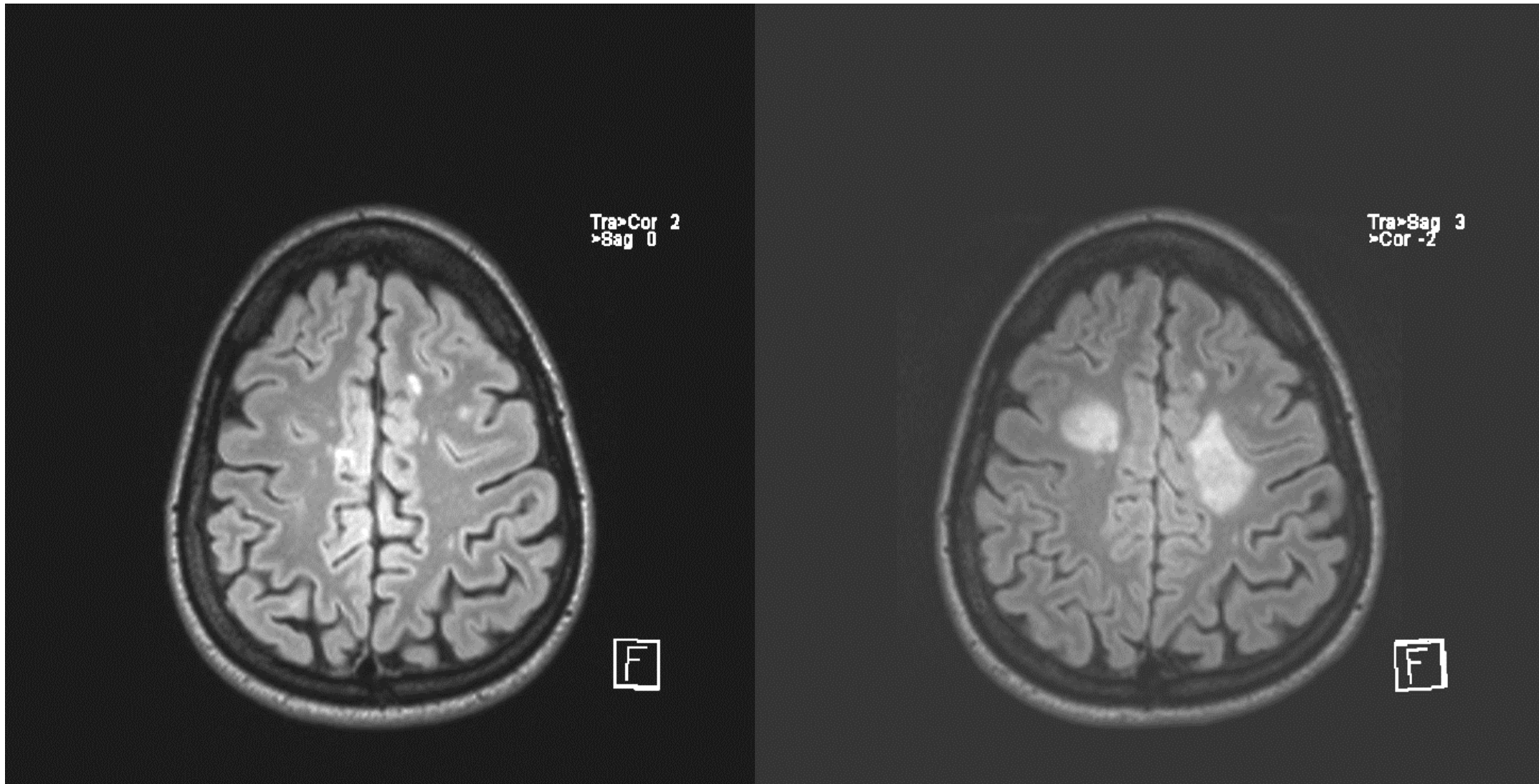
- 1) der Nachweis **zeitlicher** Krankheitsdissemination und **örtlicher** Krankheitsdissemination
- 2) der **Ausschluss** anderer Erkrankungen, die die Beschwerden besser erklären



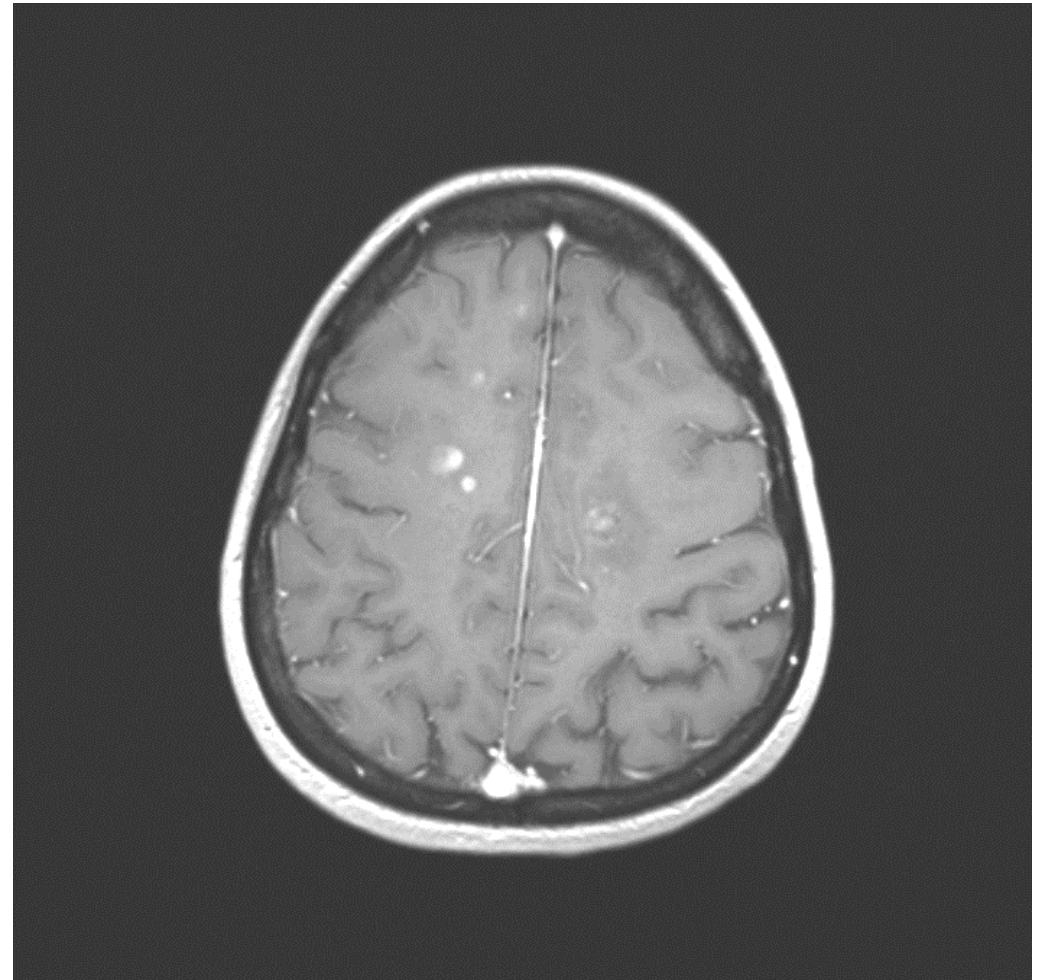
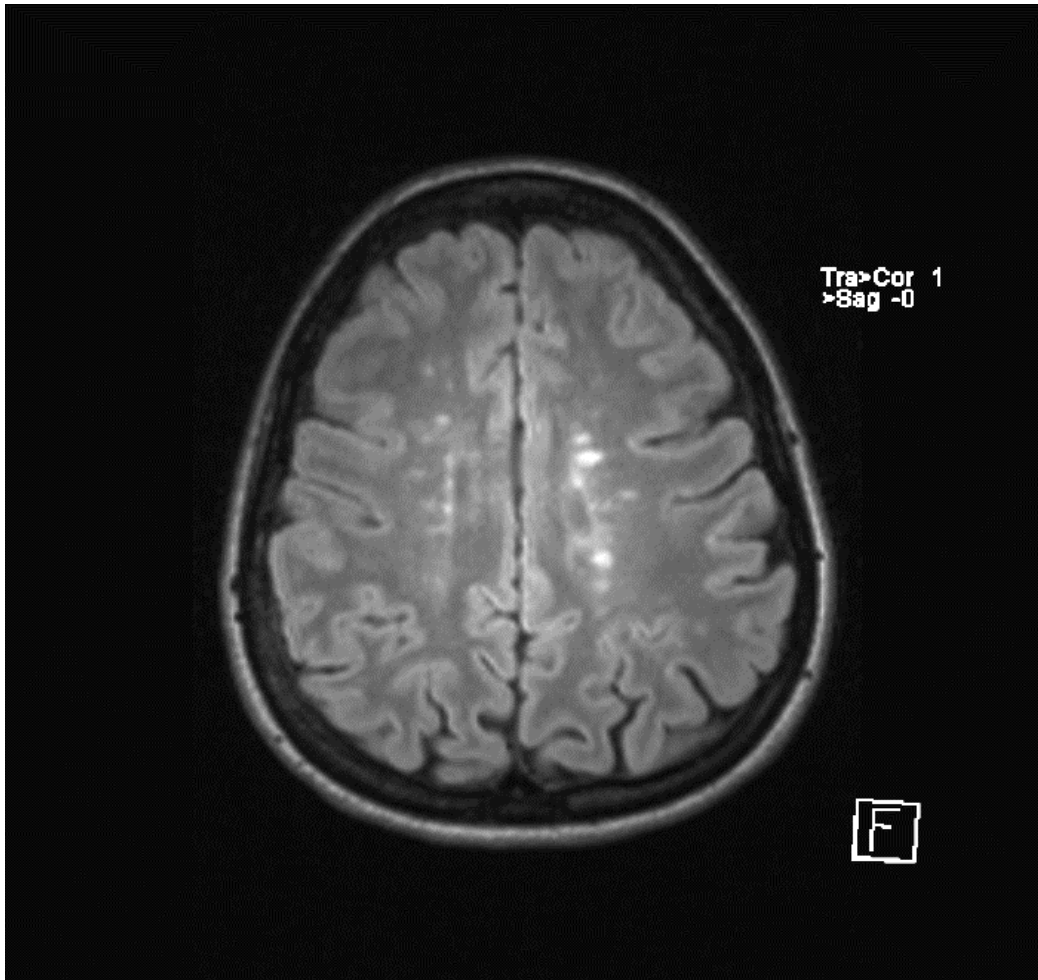
Wie diagnostiziert man Multiple Sklerose?

Mc Donald Kriterien 2010

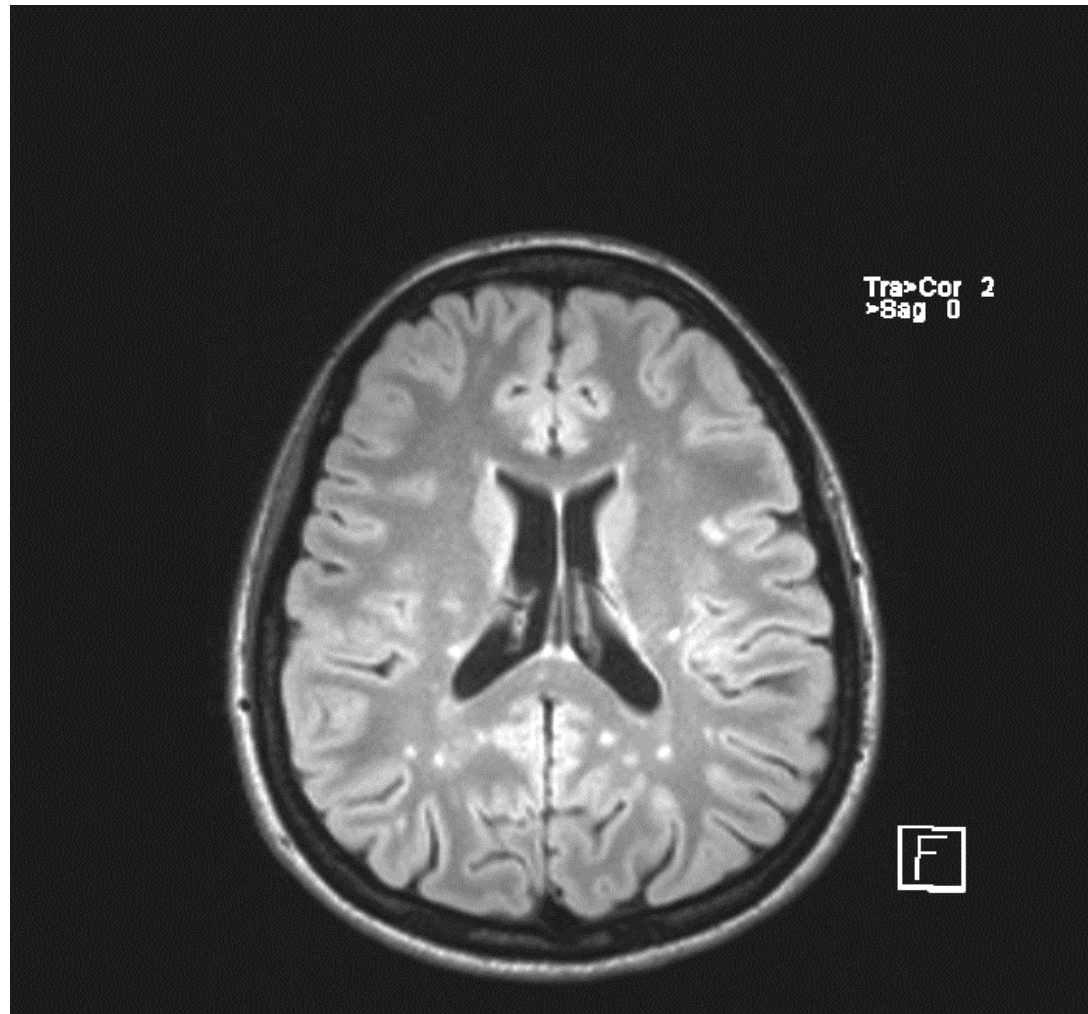
Zeitliche Dissemination im MRT



Zeitliche Dissemination im MRT



Örtliche Dissemination im MRT



Gemeinsame hausärztlich-neurologische Schnittstellen

- Diagnosesicherung
- **Schubtherapie mit Kortison i.v.**
- Therapiesteuerung bei hochaktiven oder komplexen Verlaufsformen
- Laborkontrollen bei krankheitsmodifizierender Therapie
- Rückfragen bei Impfungen
- Schwangerschaft / Familienplanung und MS
- Weitere Unterstützung nach Bedarf, z.B. Klärung von Komedikation

Therapie des Krankheitsschubs

1g Prednisolon i.v./d über 3 – 5 Tage

UAW: Unruhe, Schlafstörung, Psychose, Blutzuckerentgleisung, Hüftkopfnekrose, Magenulkus, Thrombose, Elektrolytentgleisung



Falls unwirksam nach 2 Wochen:

2g Prednisolon i.v./d über 5 Tage



Falls unwirksam:

ggf. Plasmapherese: 5 Zyklen, innerhalb 4-6 Wochen nach Symptombeginn

Dazu: Magenschutz +14 Tage (PPI), Thromboseprophylaxe (z.B. LMWH)
BZ-Kontrolle, RR-Kontrolle, Elektrolytkontrolle

Gemeinsame hausärztlich-neurologische Schnittstellen

- Diagnosesicherung
- Schubtherapie mit Kortison i.v.
- **Therapiesteuerung bei hochaktiven oder komplexen Verlaufsformen**
- Laborkontrollen bei krankheitsmodifizierender Therapie
- Rückfragen bei Impfungen
- Schwangerschaft / Familienplanung und MS
- Weitere Unterstützung nach Bedarf, z.B. Klärung von Komedikation

Krankheitsmodifizierende Therapie

| Indikation | CIS ¹ | RRMS ¹ | | | SPMS ¹ | | |
|---------------------------------|---|--|---|--|--|--|--|
| Verlaufsmodifizierende Therapie | (Hoch-) aktive Verlaufsform | | 1. Wahl - <u>Alemtuzumab</u> - <u>Fingolimod</u> - <u>Natalizumab</u> | 2. Wahl - <u>Mitoxantron</u> (- <u>Cyclophosphamid</u>) ² | 3. Wahl - Experimentelle Verfahren | <i>mit aufgesetzten Schüben</i> | <i>ohne aufgesetzte Schübe</i> |
| | Milde/moderate Verlaufsform | - <u>Glatirameracetat</u> - <u>Interferon-β 1a im</u> - <u>Interferon-β 1a sc</u> - <u>Interferon-β 1b sc</u> | - <u>Dimethylfumarat</u> - <u>Glatirameracetat</u> - <u>Interferon-β 1a im</u> - <u>Interferon-β 1a sc</u> - <u>Interferon-β 1b sc</u> - <u>PEG- IFN-β 1a sc</u> - <u>Teriflunomid</u> (- <u>Azathioprin</u>) ² (- <u>IVIg</u>) ² | | | - <u>Interferon-β 1a sc</u> - <u>Interferon-β 1b sc</u> - <u>Mitoxantron</u> (- <u>Cyclophosphamid</u>) ² | - <u>Mitoxantron</u> (- <u>Cyclophosphamid</u>) ² |
| Schub-therapie | 2. Wahl - <u>Plasmaseparation</u> | | | | | | |
| | 1. Wahl - <u>Methylprednisolonpuls</u> | | | | | | |

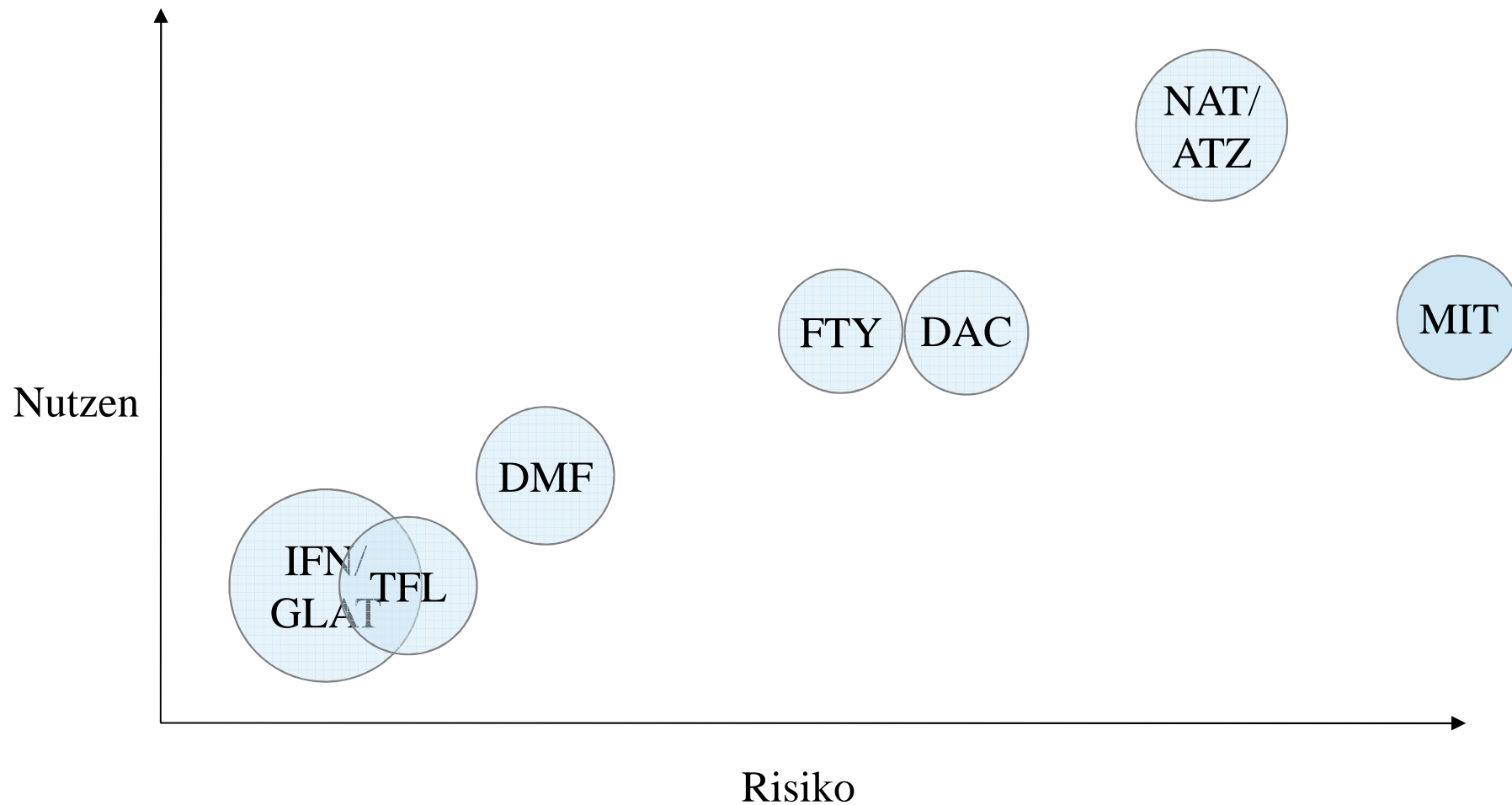
Daclizumab seit 08/2016: alle 4 Wochen s.c., 1. Wahl bei hochaktiver RRMS

Aus Leitlinien der DGN, Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose:

http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-0501_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf

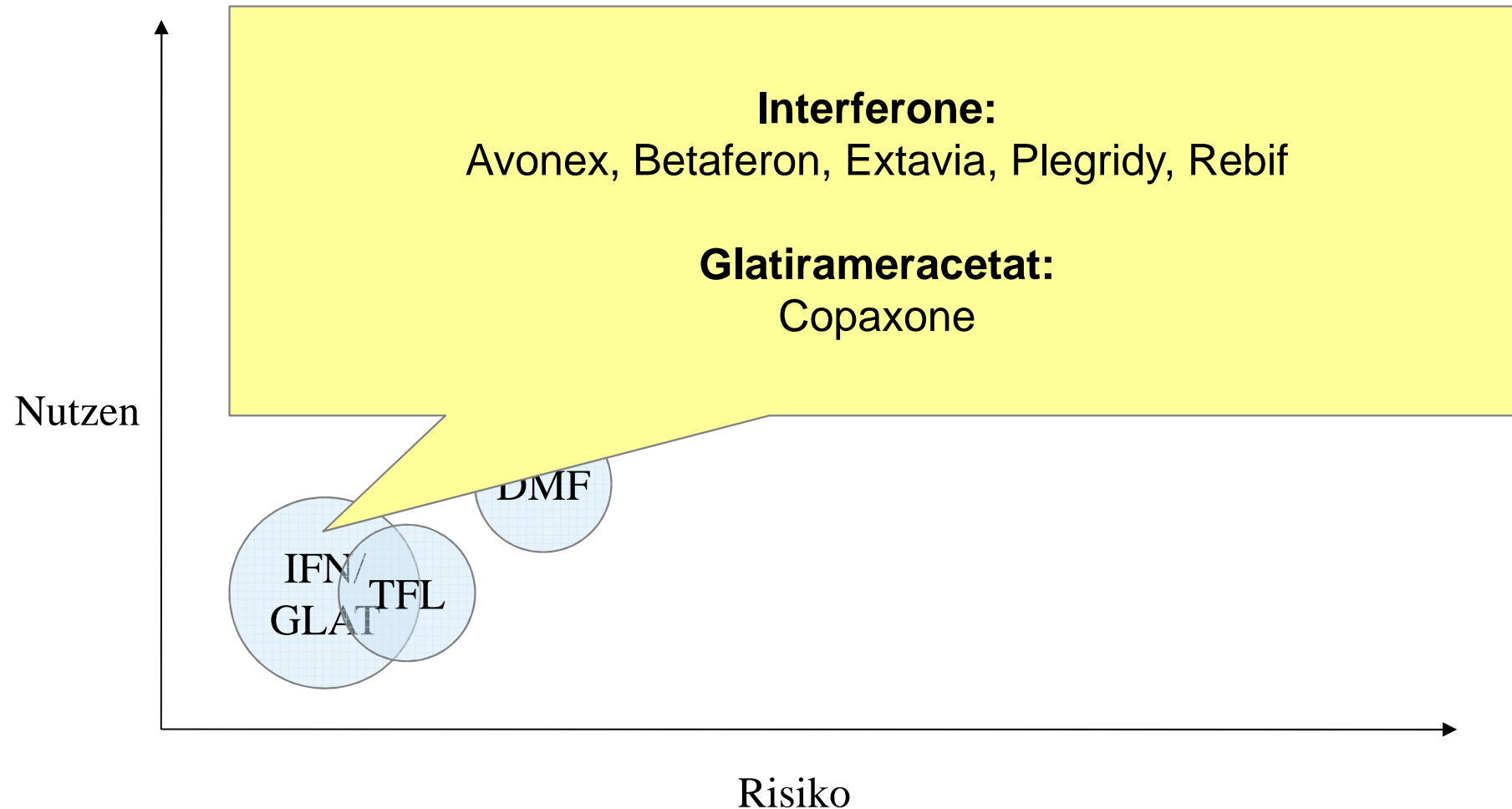
Krankheitsmodifizierende MS-Medikamente

Schubförmige Multiple Sklerose



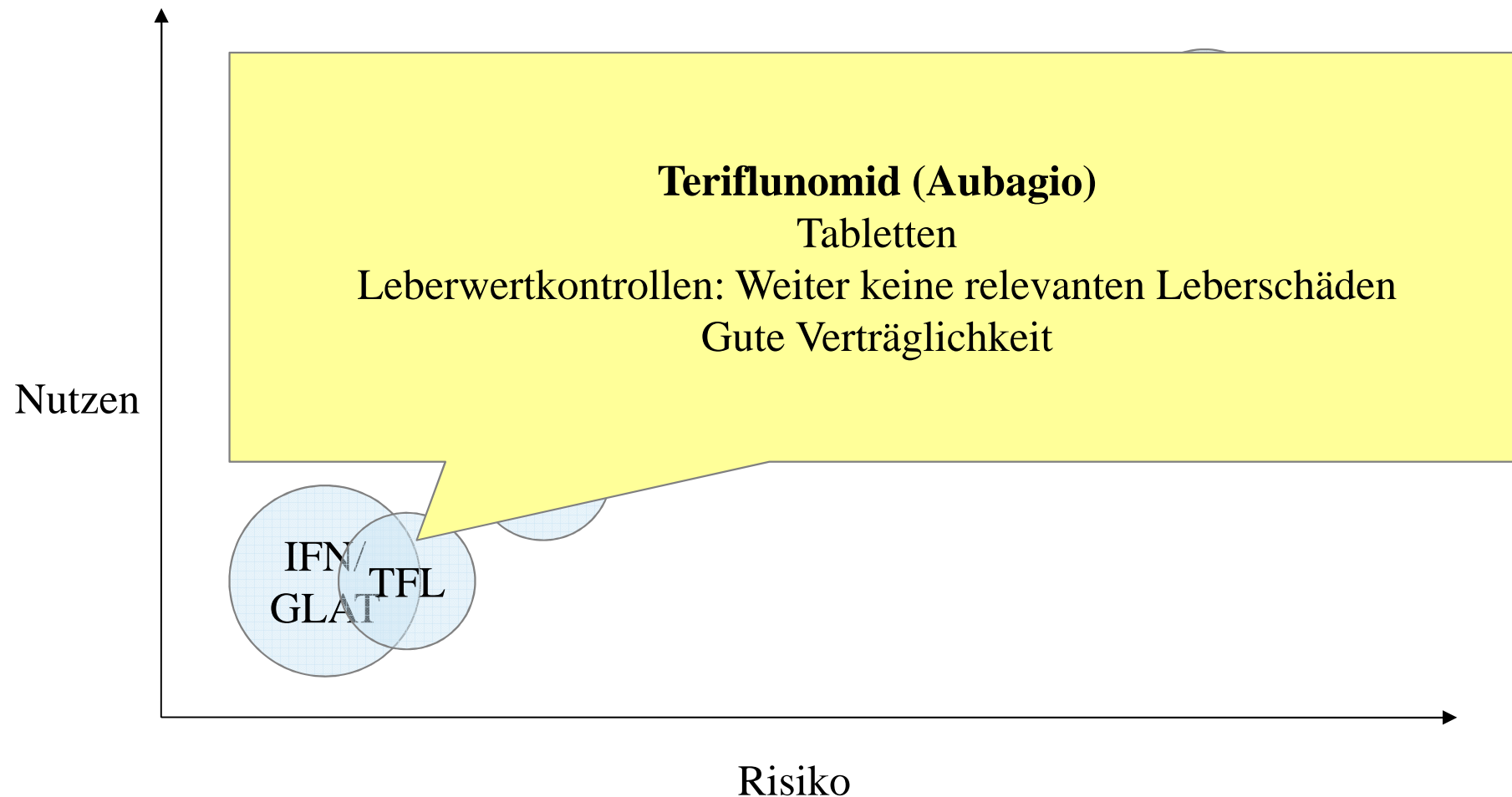
Krankheitsmodifizierende MS-Medikamente

Schubförmige Multiple Sklerose



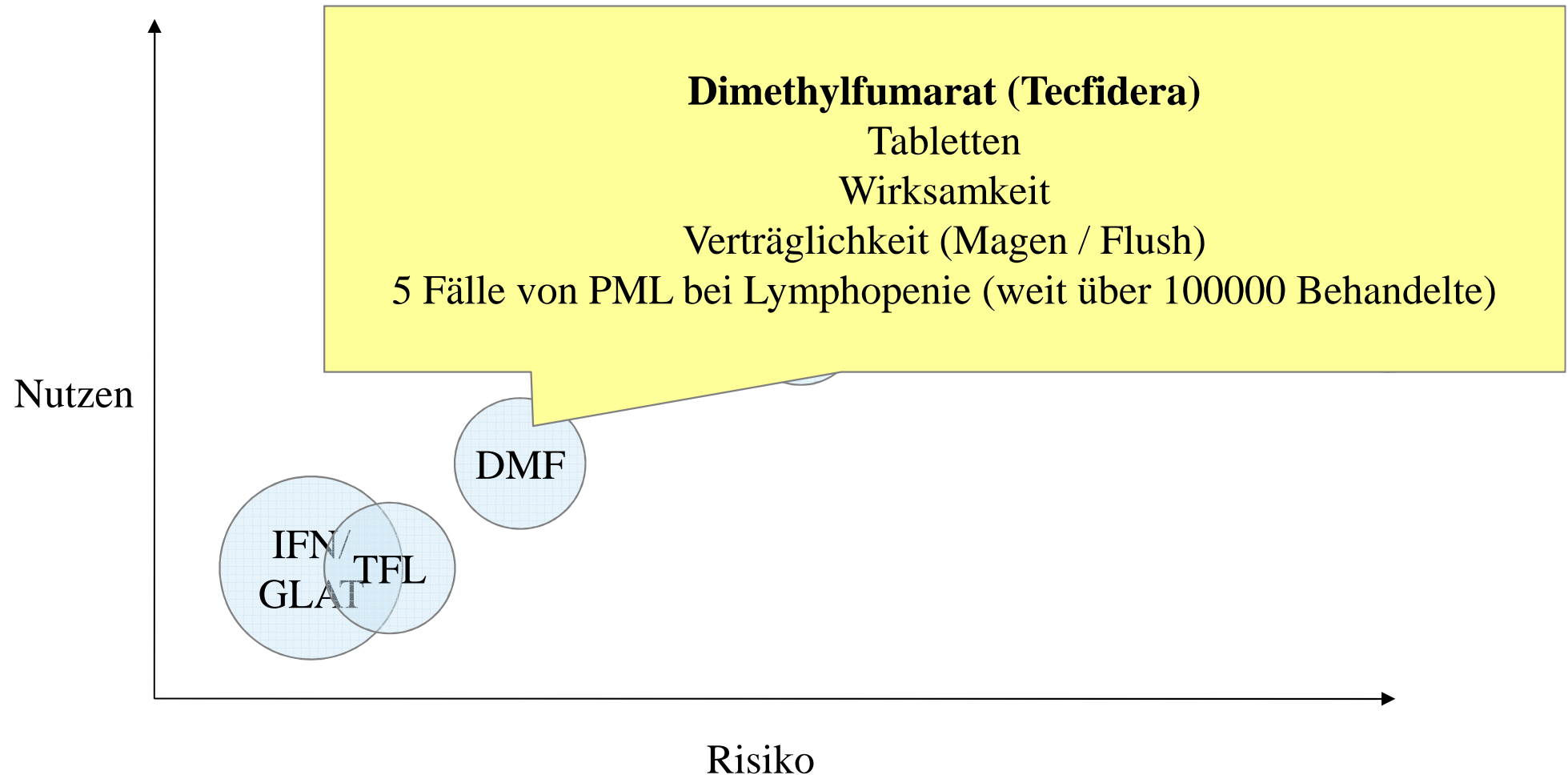
Krankheitsmodifizierende MS-Medikamente

Schubförmige Multiple Sklerose

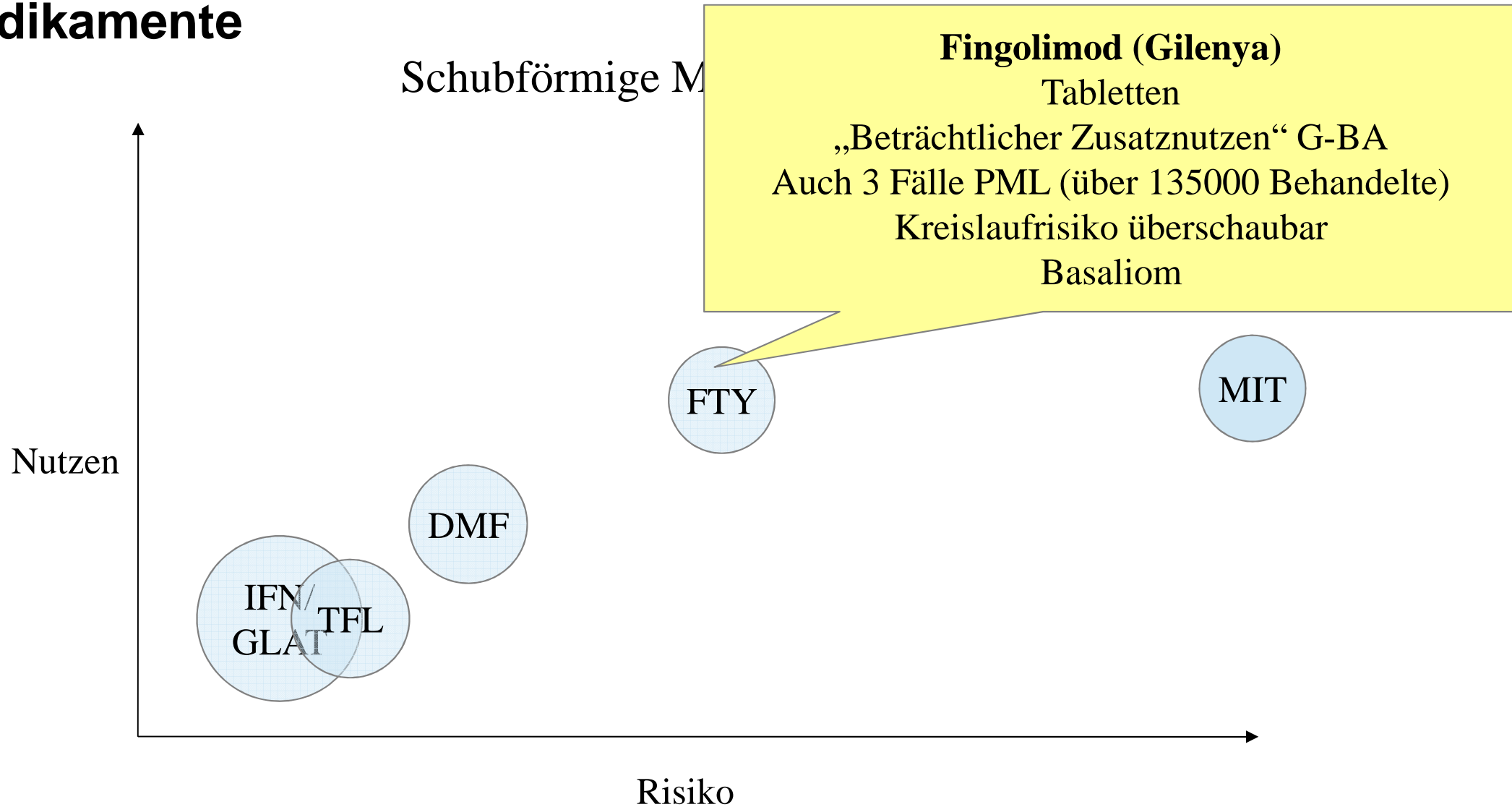


Krankheitsmodifizierende MS-Medikamente

Schubförmige Multiple Sklerose

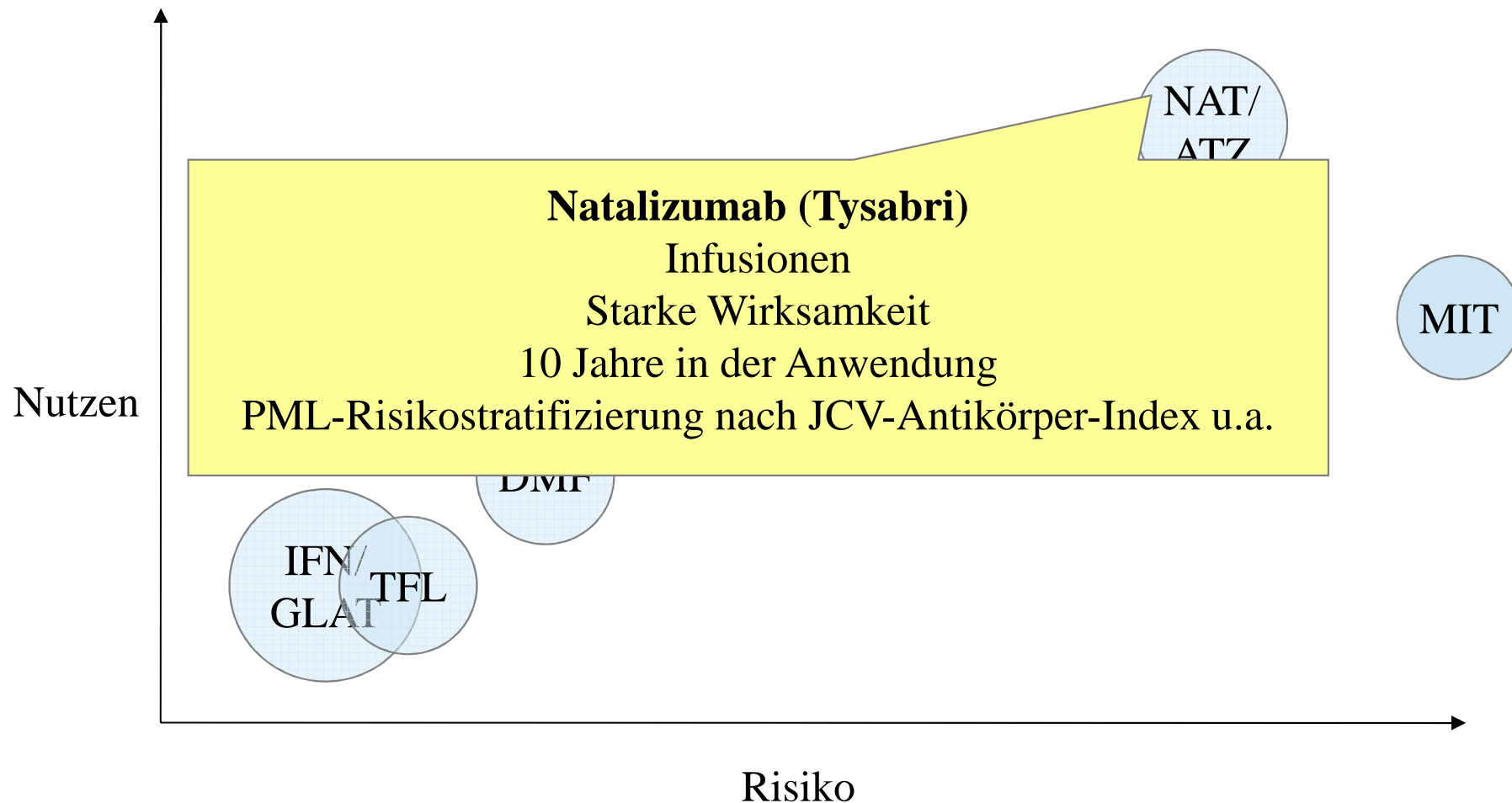


Krankheitsmodifizierende MS-Medikamente



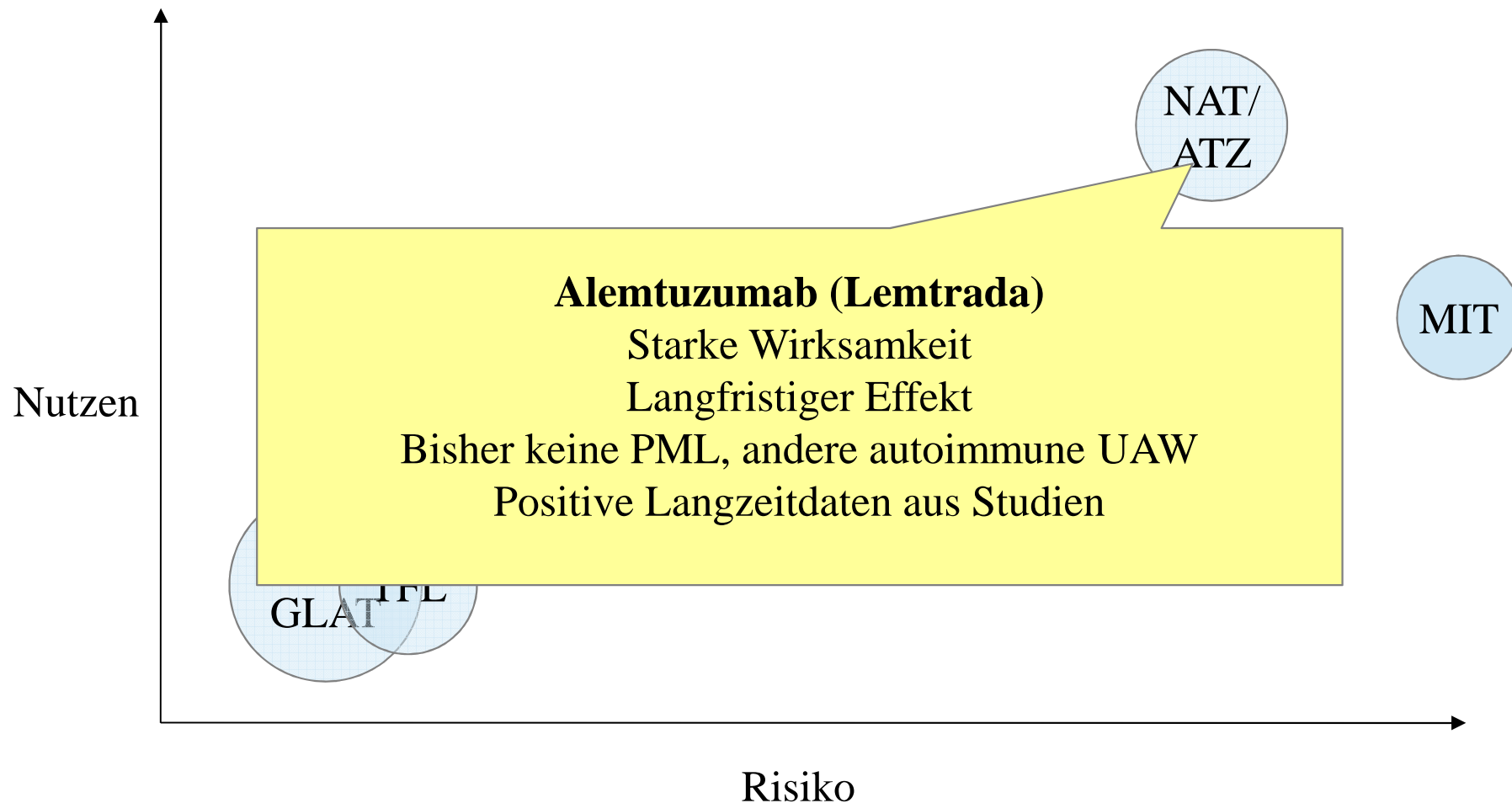
Krankheitsmodifizierende MS-Medikamente

Schubförmige Multiple Sklerose



Krankheitsmodifizierende MS-Medikamente

Schubförmige Multiple Sklerose



Krankheitsmodifizierende MS-Medikamente

Ocrelizumab

Daclizumab

Daclizumab HYP:

Antikörper gegen CD25
Injektion alle 4 Wochen s.c.

Aktuelle Studie über ca. 110 Wochen:

45% weniger Schübe
54% weniger Zunahme der MRT-Herde
Nicht signifikant weniger Behinderungsverschlechterung

Im Vergleich zur Standard-Interferontherapie

UAW: Mehr Infekte, mehr Hautveränderungen, mehr Leberwerterhöhungen, weniger grippale Nebenwirkungen

Krankheitsmodifizierende MS-Medikamente

Ocrelizumab

Daclizumab

Ocrelizumab:

Antikörper gegen CD20
Infusion alle 6 Monate

Aktuelle Studien über 96 Wochen:

46% weniger Schübe
40% weniger Behinderungsverschlechterung
80% weniger neue MRT-Herde, im Verlauf bis 98%
Anteil der NEDA-Patienten von 30% auf 48% erhöht

Im Vergleich zur Standard-Interferontherapie

UAW: Mehr Infusionsreaktionen, mehr obere Atemwegsinfekte, weniger grippale Nebenwirkungen

Bösartige Tumore? : 2 vs. 4

Gemeinsame hausärztlich-neurologische Schnittstellen

- Diagnosesicherung
- Schubtherapie mit Kortison i.v.
- Therapiesteuerung bei hochaktiven oder komplexen Verlaufsformen
- **Laborkontrollen bei krankheitsmodifizierender Therapie**
- Rückfragen bei Impfungen
- Schwangerschaft / Familienplanung und MS
- Weitere Unterstützung nach Bedarf, z.B. Klärung von Komedikation

Laborkontrollen bei krankheitsmodifizierender Therapie

| Medikamente | Vor Therapiebeginn | Kontrollen (Intervall) |
|---|---|--|
| Interferone (<i>Avonex, Betaferon, Extavia, Plegridy, Rebif</i>) | Blut-/Differentialblutbild, GOT, GPT, yGT, Kreatinin, Bilirubin, TSH, Immunglobuline i.S., β -HCG bei Frauen (1xSerum, 1xEDTA) | Blut-/Differentialblutbild, GPT, yGT, Kreatinin, TSH (nach 1, 3, 6 Monaten, dann alle 6 Monate) (1xSerum, 1xEDTA) |
| Glatirameracetat (<i>Copaxone</i>) | Blut-/Differentialblutbild, GOT, GPT, yGT, Kreatinin, Bilirubin, β -HCG bei Frauen Urinstatus (1xSerum, 1xEDTA, 1xUrin) | Blut-/Differentialblutbild, GPT, yGT, Kreatinin (im ersten Therapiejahr alle 3 Monate, dann alle 6 Monate) (1xSerum, 1xEDTA) |
| Teriflunomid (<i>Aubagio</i>) | Blut-/Differentialblutbild, GOT, GPT, yGT, Kreatinin, Bilirubin, Lipase, Eiweiß, Hepatitis B- und C-Serologie*, HIV*, CRP, β -HCG bei Frauen (1xSerum, 1xEDTA) | GPT, yGT (alle 2 Wochen für 6 Monate) (1xSerum) Blut-/Differentialblutbild, Kreatinin (alle 8 Wochen für 6 Monate) (1xSerum, 1xEDTA) <u>Ab 7. Therapiemonat:</u> Blut-/Differentialblutbild, GPT, yGT, Kreatinin, (alle 2 Monate) (1xSerum, 1xEDTA) |
| Dimethylfumarat (<i>Tecfidera</i>) | Blut-/Differentialblutbild, GOT, GPT, yGT, Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium, Hepatitis B- und C-Serologie*, HIV*, CRP, β -HCG bei Frauen, Urinstatus (1xSerum, 1xEDTA, 1xUrin) | Blut-/Differentialblutbild, GPT, yGT, Kreatinin (alle 6-8 Wochen im ersten Behandlungsjahr) (nach erstem Behandlungsjahr: alle 3 Monate) (1xSerum, 1xEDTA) |



Laborkontrollen bei krankheitsmodifizierender Therapie

| | | |
|-----------------------------------|---|---|
| Fingolimod (<i>Gilenya</i>) | Blut-/Differentialblutbild, GOT, GPT, yGT, Kreatinin, CRP, BSG, Hepatitis B- und C-Serologie*, HIV*, VZV-Serologie, β -HCG bei Frauen (2xSerum, 1xEDTA, 1x BSG) | Blut-/Differentialblutbild, GPT, yGT, Kreatinin (nach 2 Wochen, 4 Wochen, 12 Wochen, dann alle 3 Monate) (1xSerum, 1xEDTA) |
| Natalizumab (<i>Tysabri</i>) | Blut-/Differentialblutbild, GOT, GPT, yGT, Kreatinin, CRP, BSG, Hepatitis B- und C-Serologie*, HIV*, VZV-Serologie, β -HCG bei Frauen, JCV-Serologie* [Stratify Kopenhagen] (2xSerum, 1xEDTA, 1xStratify) | Blutbild, GPT, yGT, Kreatinin (alle 3 Monate) (1xSerum, 1xEDTA) JCV-Serologie [Stratify Kopenhagen] (Therapiejahr 1+2: alle 12 Monate) (nach 2 Jahren Therapie: alle 6 Monate) (1xStratify) |
| Daclizumab (<i>Zinbryta</i>) | Blut-/Differentialblutbild, GOT, GPT, yGT, Kreatinin, BSG, Bilirubin, Lipase, Eiwei β , Hepatitis B- und C-Serologie*, HIV*, CRP, β -HCG bei Frauen (1xSerum, 1xEDTA, 1xBSG) | GPT, GOT, yGT (monatlich) (1xSerum) Blut-/Differentialblutbild, Bilirubin, Kreatinin (nach 1 und 3 Monaten, dann alle 3 Monate) (1xSerum, 1xEDTA) (Kontrollen bis 4 Monate nach Therapieende) |



Gemeinsame hausärztlich-neurologische Schnittstellen

- Diagnosesicherung
- Schubtherapie mit Kortison i.v.
- Therapiesteuerung bei hochaktiven oder komplexen Verlaufsformen
- Laborkontrollen bei krankheitsmodifizierender Therapie
- **Rückfragen bei Impfungen**
- Schwangerschaft / Familienplanung und MS
- Weitere Unterstützung nach Bedarf, z.B. Klärung von Komedikation

Impfungen

- Gelbfieberimpfung schwierig:
schubauslösender Effekt
- Sonst kein Hinweis auf besondere Impfproblematik bei untherapierter MS



Timing: keine Impfung innerhalb von 4-6 Wochen nach Schub

Daumenregel unter Therapie:

- Lebendimpfungen unter immunmodulatorischer Therapie in der Regel kontraindiziert
- Totimpfungen in der Regel möglich, aber evtl. verminderte Serokonversion → falls von Bedeutung, Titerkontrolle, Umgebungsprophylaxe
- Grippeimpfung in der Regel problemlos, sogar empfohlen

Gemeinsame hausärztlich-neurologische Schnittstellen

- Diagnosesicherung
- Schubtherapie mit Kortison i.v.
- Therapiesteuerung bei hochaktiven oder komplexen Verlaufsformen
- Laborkontrollen bei krankheitsmodifizierender Therapie
- Rückfragen bei Impfungen
- **Schwangerschaft / Familienplanung und MS**
- Weitere Unterstützung nach Bedarf, z.B. Klärung von Komedikation

Schwangerschaft / Familienplanung

Grundsätzlich:

Bei Multipler Sklerose grundsätzlich
normales Schwangerschaftsrisiko
→ Kein Grund von Schwangerschaft
abzuraten



Schwangerschaft / Familienplanung

Ist MS vererbbar?

Relatives Risiko bei einem erkrankten Elternteil etwa 6x erhöht,
absolutes Risiko etwa 2/100 Kindern.

Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain*. 2014;137(3):770-778. doi:10.1093/brain/awt356.

Schwangerschaft / Familienplanung

Vorgehen bei Medikation:

- IFN / GLAT → Absetzen mit Feststellung der Schwangerschaft
- Teriflunomid / Fingolimod / Daclizumab / Mitoxantron → Keine Schwangerschaft!
- Natalizumab / Alemtuzumab / Dimethylfumarat → Einzelfallentscheidung unter Risikoabwägung

Wiederbeginn der Therapie:

Während Schwangerschaft unbehandelt geringeres Schubrisiko, aber nach Entbindung erhöhtes Risiko für Krankheitsschübe
→ nach der Entbindung zeitnahe Wiedereinstieg in Therapie

Gemeinsame hausärztlich-neurologische Schnittstellen

- Diagnosesicherung
- Schubtherapie mit Kortison i.v.
- Therapiesteuerung bei hochaktiven oder komplexen Verlaufsformen
- Laborkontrollen bei krankheitsmodifizierender Therapie
- Rückfragen bei Impfungen
- Schwangerschaft / Familienplanung und MS
- **Weitere Unterstützung nach Bedarf, z.B. Klärung von Komedikation**

Bei Fragen:

Multiple Sklerose Ambulanz
Klinikum Vest
Knappschaftskrankenhaus
Recklinghausen



Telefon 02361 / 56-3750
matthias.bussmeyer@klinikum-vest.de

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.