

Überwachung der neuen Immunmodulatoren

Neuroinflammatorische Erkrankungen

Dr. med. Vasiliki Pantazou, Dr. med. Isabelle Beuchat, Prof. Dr. med. Renaud Du Pasquier

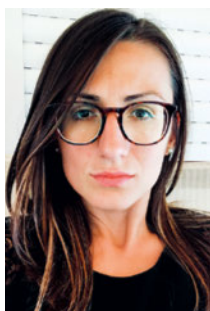
Unité de Neuro-Immunologie, Service de Neurologie, Département des Neurosciences Cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Die neuen Behandlungsmöglichkeiten haben den Verlauf der neuroinflammatorischen Erkrankungen und die Versorgung der Patientinnen und Patienten verändert. In vielen Fällen kann dadurch die Krankheitsprogression verlangsamt werden. Die enge Zusammenarbeit zwischen Neurologie und Hausarztmedizin ist darum wichtiger denn je, um eine frühe Diagnose, eine schnelle und sichere Einführung immunmodulierender Behandlungen und eine regelmässige Überwachung ihrer potenziellen Toxizität zu gewährleisten.

Einleitung

In den letzten Jahren hat in der Neuroimmunologie eine fantastische Entwicklung stattgefunden. Sie wird in erster Linie durch die immer zahlreicheren Behandlungsoptionen für Multiple Sklerose (MS) und Neuromyelitis optica (NMO) verdeutlicht, aber auch durch die Entdeckung einer wachsenden Zahl antineuronaler Antikörper, wodurch sich unser Verständnis der Autoimmunenzephalitiden (AIE) weiterentwickelt hat.

In diesem sich rasch entwickelnden Gebiet obliegt es den Neurologinnen und Neurologen und den medizinischen Grundversorgern, bei der Diagnose sowie bei der Verschreibung und Überwachung der neuen immunmodulierenden Behandlungen eng zusammenzuarbeiten. Um Therapiefehlern vorzubeugen, befasst sich dieser Artikel mit den wichtigsten Fragen im Zusammenhang mit den am häufigsten eingesetzten Behandlungen bei MS, NMO und AIE. Das Augenmerk liegt dabei auf den neuen Behandlungsoptionen und es werden Algorithmen zur klinischen und paraklinischen Überwachung vorgeschlagen.



Vasiliki Pantazou

Multiple Sklerose

MS ist eine entzündlich-degenerative Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), die vor allem jüngere Erwachsene im Alter zwischen 20 und 40 Jahren betrifft. Nach einer ersten neurologischen Episode sind zur Diagnosestellung eine zeitliche (mehrere klinische Schübe und/oder Läsionen unterschiedlichen Alters im Magnetresonanztomogramm [MRT]) und eine

räumliche Streuung (Läsionen an mindestens zwei Stellen des ZNS) nötig (McDonald-Kriterien 2017 [1]). Da zahlreiche Krankheiten zu ähnlichen radiologischen und klinischen Anomalien wie die MS führen können, müssen umfassende Untersuchungen durchgeführt werden, um andere Diagnosen auszuschliessen.

Man unterscheidet drei Formen der MS [2]:

1. Die schubförmig-remittierende MS (85–90% der Fälle) manifestiert sich durch akute oder subakute neurologische Episoden («Schübe»), denen Remissionsphasen folgen. Der schwankende und vorübergehende Charakter der Symptome führt unglücklicherweise dazu, dass die ersten Anzeichen bisweilen banalisiert werden. Da in dieser Phase die Entzündung als pathophysiologischer Mechanismus dominiert, ist der Grossteil der Behandlungen bei dieser Form wirksam.
2. Bei der sekundär progredienten MS geht die schubförmig-remittierende MS in eine schleichende und kontinuierliche Progression der Behinderung über (weniger Entzündung, mehr Neurodegeneration). Im natürlichen Verlauf tritt sie typischerweise 15–20 Jahre nach dem ersten Schub auf [3].
3. Die primär progrediente MS ist von Beginn an durch eine schleichende Progression der Symptome gekennzeichnet.

Aktuelle Studien zeigen, dass die Einleitung einer immunmodulierenden Behandlung («disease modifying therapy» [DMT]) den Übergang zu einer sekundär progredienten Form hemmen kann, besonders wenn die Therapie möglichst frühzeitig begonnen wird (Über-

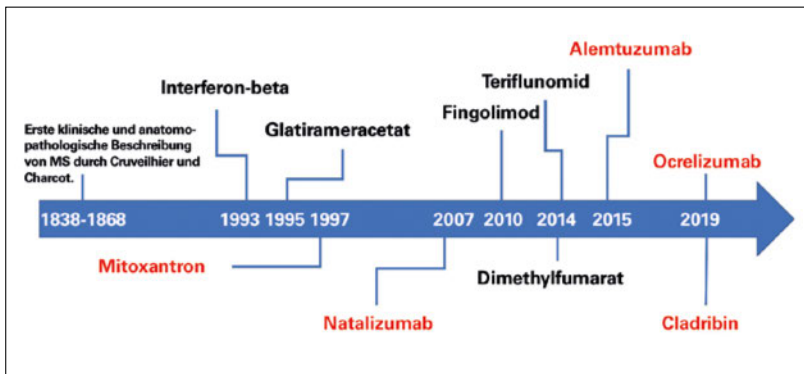


Abbildung 1: Einführung immunmodulierender oder -suppressiver Wirkstoffe der Erst- (schwarz) und Zweitlinientherapie (rot) bei Multipler Sklerose (MS).

gang zur progredienten Form nach 20 Jahren in 54% der Fälle ohne DMT, im Vergleich zu 24,2% der Fälle mit DMT) [3]. Da immer mehr und immer wirksamere DMT auf den Markt kommen (Abb. 1), bietet sich für junge Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung beginnen, die reale Aussicht, dass sich die sekundär progrediente Form erst nach mehr als 15–20 Jahren entwickelt [4]. Die Wahl der Behandlung [5] hängt von Fall zu Fall von den individuellen Vorlieben, dem Alter, einem allfälligen Schwangerschaftswunsch und der Aggressivität der Krankheit ab, doch das Ziel bleibt gleich: die Verhinderung klinischer Aktivität (keine Schübe und keine Progression der Behinderung) und radiologischer Aktivität («no evidence of disease activity» oder NEDA-3, das heisst [a] kein neuer Schub, [b] keine Progression der Behinderung und [c] keine neue MRT-Läsion).

Wann besteht der Verdacht auf einen Schub und wie ist er zu behandeln?

Ein Schub ist definiert als neues neurologisches persistierendes Symptom (oder altes Symptom mit stärkerer Intensität als beim ersten Schub), das länger als 24 Stunden ausserhalb eines infektiösen Kontextes anhält. Ein Rezidiv vorgängiger neurologischer Symptome mit geringerer Intensität, die im Tagesverlauf schwanken und selten länger als 72 Stunden anhalten, wird als Uhthoff-Phänomen bezeichnet: Es tritt in Verbindung mit Müdigkeit, Infektion, Wärme oder systemischer Erkrankung auf und muss als solches erkannt werden, da die Therapie darin besteht, die zugrunde liegende Ursache zu behandeln, und nicht in einer Kortikoidgabe.

Vorgehen bei Verdacht auf einen Schub:

- Laboruntersuchungen: grosses Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP, Na, K, Ca, Mg, Ph, ASAT, ALAT, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, proBNP, Vitamine B₁₂, B₉, D, TSH, Urinuntersuchung mittels Teststreifen.

- Bei Verdacht auf das Uhthoff-Phänomen ist zudem darauf zu achten, ob Infektionszeichen, Sonnenexposition, Müdigkeit, Schlaflosigkeit oder Stress vorliegen, und die Ursache zu behandeln.
- Bei Verdacht auf einen Schub: neurologische Konsultation, +/- Medrol® 500/1000 mg per os oder Solu-Medrol® 1000 mg i.v. 3–5 Tage lang je nach Schwere der Symptome. Das Ausschleichen der Kortikoidgabe ist eher die Ausnahme als die Regel und ist im Falle einer transversen Myelitis oder schweren Optikusneuritis zu erwägen.

Was ist als Erstlinienbehandlung vorzuschlagen?

Als Erstlinienbehandlung werden in der Schweiz im Allgemeinen Beta-Interferone, Glatirameracetat, Teriflunomid, Dimethylfumarat und Fingolimod vorgeschlagen. Der Vorteil der selbst injizierbaren Wirkstoffe (Interferon und Glatirameracetat) ist, dass sie bereits seit Langem eingesetzt werden (seit rund 40 Jahren) und ein sehr gutes Langzeitsicherheitsprofil aufweisen. Allerdings lässt sich durch sie aufgrund der moderaten Wirksamkeit langfristig nur selten ein NEDA-3-Score erreichen. Teriflunomid hat ein ähnliches Wirksamkeitsprofil wie die injizierbaren Wirkstoffe, wird aber von vielen Patientinnen und Patienten bevorzugt, da es einmal täglich oral eingenommen werden kann. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist es aufgrund des Teratogenitätsrisikos keine empfehlenswerte Option. Die Wahl zwischen Dimethylfumarat und Fingolimod hängt vor allem vom Profil der unerwünschten Wirkungen ab, auch wenn Fingolimod bei starker Entzündungsaktivität üblicherweise als wirksamer gilt. In verblindeten, randomisierten Studien stellte sich heraus, dass es Interferon überlegen war und die Zahl der Schübe um 39% verringerte, während Dimethylfumarat das Schubrisiko im Vergleich zu Glatirameracetat um 24% senkt.

Wann ist eine Zweitlinienbehandlung angezeigt?

Im Falle einer stark aktiven MS, bei der die Erstlinienbehandlung nicht wirkt, ist eine Zweitlinienbehandlung indiziert. Zwei Strategien sind zu erwägen:

Eine «*Eskalationstherapie*» mit Umstieg auf einen Wirkstoff mit grösserer Wirksamkeit:

- Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen die Alpha-4-Untereinheit von Integrinen und wirkt als Barriere, die das Eindringen aktivierter Leukozyten in das ZNS verhindert. In 70% der Fälle kann so nach zwei Jahren ein NEDA-3-Score erreicht werden. Die Hauptnebenwirkung, die selten, aber mit potenziell fatalen Folgen auftritt, ist die progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML), die auf einer Reaktivierung des JC-Virus im Gehirn beruht.

- Ocrelizumab ist ein monoklonaler CD20-Antikörper, der aufgrund des Risikos einer anaphylaktischen Reaktion eine Prämedikation mit Antihistaminika und Kortikoiden erfordert. Die Wirksamkeit ist ebenfalls sehr gut: Nach sechs Jahren wird in rund 80% der Fälle ein NEDA-3-Score erreicht. Diese DMT führt nach zweijähriger Behandlung in 5–20% der Fälle zu einer totalen Depletion der zirkulierenden B-Lymphozyten und zu einem Absinken der Immunglobulinkonzentration. Als Alternative zu Ocrelizumab gilt Rituximab, ein weiterer CD20-Antikörper, dessen Wirksamkeitsprofil ähnlich ist, der aber eine vorgängige Bewilligung der Krankenkasse erfordert, da er nicht in einer Phase-III-Studie untersucht wurde und darum von Swissmedic nicht offiziell zugelassen ist.

Eine «Induktionstherapie» wird über einen festgelegten Zeitraum verabreicht und zielt darauf ab, einen «Reset» des Immunsystems zu erreichen. Im Idealfall ist infolge einer derartigen Therapie keine weitere Behandlung nötig.

- Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen CD52 (einen Rezeptor, der auf T- und B-Lymphozyten vorkommt) und führt zu einer Lymphozytendepletion sowie zu einer Repopulation mit weniger autoreaktiven Lymphozyten. Acht Jahre nach der Therapie bleibt der Grossteil der Patientinnen und Patienten symptomfrei, bei den meisten ist keine Folgebehandlung mit einer DMT nötig. Unglücklicherweise weist der Wirkstoff zahlreiche und schwerwiegende Nebenwirkungen (autoimmuner und infektiöser Art) auf, weshalb seine Anwendung beschränkt ist. Die Verabreichung ist nur in einem spezialisierten Zentrum möglich.
- Das Purinanalogen Cladribin wird in der Hämatologie als Chemotherapeutikum bei refraktären lymphoproliferativen Krankheiten eingesetzt. Vor Kurzem wurde es zur oralen Behandlung aggressiver MS-Formen zugelassen. Zwei Jahre nach Abschluss der Behandlung sind 75% der Patientinnen und Patienten weiterhin schubfrei, auch ohne DMT. Die unerwünschten Wirkungen (vor allem Herpes-Infektionen) sind durch die induzierte Lymphopenie bedingt.
- In Fällen sehr aggressiver MS, die nicht auf die genannten Wirkstoffe anspricht, besteht nunmehr die Möglichkeit einer Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen (HSCT) im Anschluss an eine Chemotherapie zur Unterdrückung des Immunsystems. Diese Behandlung, bei der aufgrund der Chemotherapie mit Nebenwirkungen zu rechnen ist, scheint weit wirksamer als jede DMT zu sein [6]. Sie wird in der Schweiz inzwischen rückerstattet und kann im Universitätsspital Zürich durchgeführt werden.

Tabelle 1 enthält einen Algorithmus zur Überwachung der genannten Wirkstoffe.

Wie werden die progredienten MS-Formen behandelt?

Die grosse Herausforderung derzeit besteht darin, den Zustand der Patientinnen und Patienten zu verbessern, sobald sie die progrediente Phase erreichen. Das erste ermutigende Ergebnis wurde 2017 erzielt, als in Fällen primär progredienter MS, in denen frühzeitig Ocrelizumab eingesetzt wurde, eine moderate, aber signifikante Verringerung der Behinderungsprogression gezeigt wurde [7]. In den Vereinigten Staaten wurde im vergangenen Jahr Siponimod, ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoragonist, zur Behandlung sekundär progredienter Formen zugelassen, wobei auch hier der Effekt moderat ist. Der Wirkstoff ist in der Schweiz bisher nicht verfügbar.

Welche Untersuchungen sind vor Therapiebeginn nötig?

Bei allen systemischen Behandlungen mit immunmodulierender oder -suppressiver Wirkung ist es im Allgemeinen angezeigt, eine latente Infektion auszuschliessen und sicherzustellen, dass der Impfschutz auf dem aktuellen Stand ist. Die Patientinnen und Patienten sind durch die DMT anfälliger und müssen darum vor Infektionskrankheiten geschützt werden. Allfällige Impfungen müssen vor Beginn der DMT erfolgen, da die Impfstoffe nicht optimal wirken, wenn sie parallel mit bestimmten DMT verabreicht werden. Abgeschwächte Lebendimpfstoffe sind im Falle einer DMT sogar kontraindiziert. Vor Beginn jeder DMT sind also diese grundlegenden Untersuchungen nötig:

- Laboruntersuchungen: grosses Blutbild, ASAT, ALAT, Gamma-GT, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Serologien auf Syphilis, Lyme-Borreliose, HIV (humanes Immundefizienzvirus), VZV (Varizella-Zoster-Virus), HAV (Hepatitis-A-Virus), HBV (Hepatitis-B-Virus), HCV (Hepatitis-C-Virus), Tb-Spot;
- radiologische Untersuchungen: Hirn-MRT mit Kontrastmittelinjektion <3 Monate;
- Aktualisierung des Impfpasses (4–6 Wochen vor Behandlungsbeginn):
 - Basisimpfungen im Impfpass prüfen (Masern-Mumps-Röteln [MMR], Tetanus);
 - falls VZV-Serologie negativ: Impfung vorschlagen;
 - bei gebärfähiger Patientin: Keuchhusten-Impfung vorschlagen;
 - falls HBs-Antikörper <10: Engerix® oder Twinrix® gemäss Schnellschema (0–7–21 Tage und 12 Monate);

Tabelle 1: Verabreichungsart, Hauptnebenwirkungen (die häufigsten kursiv) und Empfehlungen für die Überwachung der am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe zur Behandlung von Multipler Sklerose.

Wirkstoff	Verabreichungsart	Unerwünschte Wirkungen	Überwachung
Bei allen Wirkstoffen			
Anamnese		Therapietreue? Nebenwirkungen? Häufige Infektionen? Neue neurologische Symptome?	
Laboruntersuchungen		Alle 6 Monate	
Hirn-MRT +/- Rückenmark-MRT		Baseline (mit Kontrastmittel): nach 3–6 Monaten Nachbeobachtung: jährlich (ohne Kontrastmittel)	
Neurologische Untersuchung		Alle 6 Monate	
Impfungen		Kontraindiziert: abgeschwächte Lebendimpfstoffe und Gelbfieber Möglich: inaktivierte Impfstoffe	
Beta-Interferon	3×/Woche s.c. 2×/Monat i.m.	– <i>Hautläsionen an der Injektionsstelle</i> – <i>Grippeähnliche Symptome</i> – <i>Medikamentös bedingte Hepatitis</i> – <i>Schilddrüsenfunktionsstörungen</i>	Grosses Blutbild, ASAT, ALAT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase und TSH 1×/Jahr
Glatirameracetat	1×/Tag oder 3×/Woche s.c.	– <i>Hautläsionen an der Injektionsstelle</i> – <i>Engegefühl in der Brust (selbstremittierend)</i>	Keine Laboruntersuchung obligatorisch Baseline-MRT nach 9 Monaten Klinische Kontrolle 2×/Jahr, radiologische Kontrolle 1×/Jahr
Teriflunomid	14 mg p.o.	– <i>Magen-Darm-Symptome</i> – <i>Haarausfall (vorübergehend und moderat)</i> – <i>Medikamentös bedingte Hepatitis</i> – <i>Teratogenität +++</i>	ALAT 1×/Monat über 6 Monate, dann 1×/2 Monate – <i>CAVE falls ALAT >5× ULN</i> Grosses Blutbild nach 1, 3 und 6 Monat(en), dann 2×/Jahr Blutdruck 1×/Monat über 6 Monate, dann 2×/Jahr <i>Bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen</i>
Dimethylfumarat	240 mg p.o. 2×/Tag zur Mahlzeit	– <i>Magen-Darm-Symptome</i> – <i>Moderate Lymphopenie</i> – <i>Hautausschläge</i> – <i>Infektionen</i>	Grosses Blutbild 1×/3 Monate – <i>CAVE falls <3,0 G/l Leukozyten und <0,8 G/l absolute Lymphozytenzahl</i> ASAT, ALAT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff nach 3 und 6 Monaten, dann 2×/Jahr Urinsediment 2×/Jahr
Fingolimod	0,5 mg p.o. 1×/Tag	– <i>Bradykardie (1. Einnahme)</i> – <i>Ausgeprägte Lymphopenie</i> – <i>Bluthochdruck</i> – <i>Makulaödem</i> – <i>Hauttumoren und HPV</i> – <i>Infektionen (besonders VZV, geringes PML-Risiko)</i>	Grosses Blutbild, ASAT, ALAT, Bilirubin nach 1, 3 und 6 Monat(en), dann 2×/Jahr – <i>CAVE falls <0,2 G/l absolute Lymphozytenzahl</i> – <i>CAVE falls ALAT >5× ULN</i> Ophthalmologische Untersuchung nach 3 Monaten Dermatologische Untersuchung 1×/Jahr Blutdruck 2×/Jahr Stratify Test auf JCV nach 2 Behandlungsjahren bei Patientinnen/Patienten über 45 Jahre
Natalizumab	300 mg i.v. 1×/Monat	<i>PML-Risiko</i>	Grosses Blutbild, ASAT, ALAT, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, CRP 1×/Jahr Stratify Test auf JCV 2×/Jahr
Ocrelizumab	600 mg i.v. 2×/Jahr	– <i>Allergische Reaktion</i> – <i>Infektionen (besonders Pneumokokken)</i>	Grosses Blutbild mit Lymphozytentypisierung, ASAT, ALAT, Bilirubin vor jeder Infusion, dann grosses Blutbild nach 10 Tagen und 3 Monaten Messung der Immunglobuline 1×/Jahr
Alemtuzumab	– 1. Jahr: 12 mg/Tag i.v. über 5 Tage – 2. Jahr: 12 mg/Tag i.v. über 3 Tage	– <i>Allergische Reaktion</i> – <i>Autoimmunerkrankungen</i> – <i>Infektionen</i> – <i>Kardiovaskuläre Komplikationen</i>	In den 48 Monaten nach der Infusion: – <i>Grosses Blutbild, Kreatinin, Urinsediment 1×/Monat</i> – <i>TSH, T3 und T4 1×/3 Monate</i> – <i>Zervikalabstrich 1×/Jahr</i> – <i>Blutdruck, Herzfrequenz und Gewicht bei jedem Arztbesuch</i> Keine Impfung in den 12 Monaten nach jeder Infusion Aspirin® und NSAR vermeiden <i>CAVE Petechien, Blutungen, starke Regelblutung: Notfall (Autoimmunthrombozytopenie)</i>
Cladribin	– Je nach Gewicht, p.o. – 1. Jahr: Woche 1 und 5, über 4–5 Tage – 2. Jahr: idem	– <i>Lymphopenie</i> – <i>Herpesinfektionen</i> – <i>Teratogenität</i>	Grosses Blutbild nach 2 und 6 Monaten und vor Zyklus 2 Lymphozytentypisierung vor jeder Infusion, dann 1×/Jahr bis zur Normalisierung Doppelte Verhütung (mechanisch und medikamentös), auch beim Mann

MRT: Magnetresonanztomografie; ULN: «upper limit of normal»; HPV: Humanes Papillomvirus; VZV: Varizella-Zoster-Virus; PML: progressive multifokale Leukoenzephalopathie; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika

- in Endemiegebiet: Frühsommer-Meningoenzephalitis-(FSME-)Impfung vorschlagen (Encepur® 0–7–21 Tage und 2 Monate je nach Antikörpertiter);
 - bei Ocrelizumab oder Alemtuzumab: Pneumokokken-Impfung (Prevenar-13®) empfohlen.
- Bei Fingolimod: Elektrokardiogramm, ophthalmologische, dermatologische und gynäkologische Untersuchung.

Was ist im Falle einer ersten Entzündungs-episode, die nicht alle MS-Kriterien erfüllt, zu empfehlen?

Wenn eine neurologische Episode auf MS hindeutet (Optikusneuritis, internukleäre Ophthalmoplegie, Ataxie, Myelitis) und nicht alle diesbezüglichen Diagnosekriterien erfüllt sind, aber gleichzeitig die ätiologische Analyse keinen Hinweis auf eine andere Pathologie liefert, spricht man von einem klinisch isolierten Syndrom (KIS). Die Wahrscheinlichkeit, dass ein KIS in den Folgejahren in eine bestätigte MS übergeht, kann zwischen 20 und 80% schwanken, je nach Vorhandensein von oligoklonale Banden und dem Ausmass der entzündlichen Läsionen im MRT. In derartigen Fällen wird eine jährliche klinische und radiologische Kontrolle empfohlen, bisweilen auch eine immunmodulierende Erstlinienbehandlung, um das Risiko eines Übergangs in eine bestätigte MS zu verringern.

Analog dazu spricht man von einem radiologisch isolierten Syndrom (RIS), wenn im Rahmen einer Schädel-MRT bei einer schubfreien Person (etwa zur Untersuchung von Kopfschmerzen) zufällig MS-typische Läsionen entdeckt werden. Auch hier ist eine klinische und radiologische Kontrolle erforderlich, eine immunmodulierende Behandlung wird derzeit nicht offiziell empfohlen, aber diskutiert.

Neuromyelitis optica

Die NMO wurde erstmals im 19. Jahrhundert beschrieben und gilt nicht mehr als klinische Sonderform von MS, sondern als nosologisch eigenständige Pathologie, seitdem 2004 die Antikörper gegen AQP-4 entdeckt wurden. In klinischer Hinsicht ist die Krankheit gekennzeichnet durch Schübe schwerer, oft bilateraler Optikusneuritiden und/oder Myelitiden, die sich im MRT über mehr als drei Wirbel ausdehnen. Im Gegensatz zur MS ist keine schleichende klinische oder radiologische Progression zu beobachten. Allerdings ist die Remission nach einem Schub oftmals nur partiell, wodurch es zu funktioneller Behinderung kommt. Häufig ist die Krankheit mit anderen Autoimmunerkrankun-

gen assoziiert (Myasthenia gravis, Lupus erythematosus disseminatus, Sjögren-Syndrom, Zöliakie, ...).

Welche Untersuchungen sind bei Verdacht auf NMO angezeigt?

- Differentialblutbild, Gerinnung, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Serumchemie, Blutzucker, Vitamin B₁₂, Folsäure, Kupfer, Zink;
- ANA, dsDNA-Antikörper, Lupus-Antikoagulans, Antiphospholipid-Antikörper, ANCA, Komplementfaktor C3 und C4;
- Test auf Antikörper gegen Aquaporin-4 und das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG);
- Syphilis-, Lyme-Borreliose-, HIV-Serologie, Tb-Spot;
- Urinsediment;
- Hirn- und Rückenmark-MRT mit Kontrastmittelinjektion;
- neurologischer Befund;
- Lumbalpunktion zum Nachweis oligoklonaler Banden.

Ist die Behandlung von NMO gleich wie bei MS?

Die Schübe von NMO sind stark und erfordern eine aggressive Behandlung mit hohen intravenösen Kortikoiddosen und gegebenenfalls Plasmaaustausch, im Gegensatz zur MS muss das Kortikoid jedoch über 2–8 Wochen ausgeschlichen werden [8].

Die immunmodulierende Behandlung zielt darauf ab, die Zahl und den Schweregrad der Rezidive zu senken und so dem Auftreten von Behinderungen vorzubeugen, aber auch den Einsatz von Kortikoiden mit ihren zahlreichen Nebenwirkungen zu verringern. Die meisten Arzneistoffe gegen MS sind gegen NMO nicht wirksam oder können sie sogar verschlimmern, etwa im Fall von Natalizumab. Zu den ersten Wirkstoffen, deren Wirksamkeit nachgewiesen wurde, zählen Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Methotrexat. Sie werden seit vielen Jahren in der Rheumatologie und Immunologie eingesetzt. Empfehlungen für die Einleitung und Überwachung dieser Wirkstoffe sind auf der Website der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie zu finden (unter «Behandlungsempfehlungen») [9].

Kürzlich wurde Satralizumab, ein monoklonaler Antikörper, der Interleukin-6-(IL-6-)Rezeptoren blockiert, für die Behandlung von NMO zugelassen, nachdem er eine gewisse Wirksamkeit bei der Reduzierung von Rezidiven gezeigt hat. Die Verwendung von Inebilizumab, einem neuartigen monoklonalen Anti-CD19-Antikörper, wurde ebenfalls mit einem verringerten Risiko für schwere Schübe in Verbindung gebracht, ebenso wie Tocilizumab, ein weiterer monoklonaler Anti-IL-6-Antikörper, und Eculizumab, ein Komple-

menthemmer, der bereits bei Myasthenia gravis eingesetzt wird. Letztere sind in der Schweiz noch nicht für die Behandlung von NMO zugelassen.

Autoimmunenkephaliden

Seit in den 1980er Jahren erstmals antineuronale Antikörper entdeckt wurden, die eine Enzephalitis auslösen können, hat der Bereich der neurologischen Krankheiten, die in Verbindung mit antineuronalen Antikörpern stehen, stark an Bedeutung gewonnen, besonders im letzten Jahrzehnt. Die Diagnosestellung ist schwierig aufgrund des breiten Spektrums klinischer Symptome, zu denen Enzephalitis, epileptische Anfälle, Myelitis, Ataxie, Stiff-Man-Syndrom, Bewegungs- und Kognitionsstörungen (was dem Bild neurodegenerativer Krankheiten ähneln kann) ebenso zählen wie eine Vielzahl peripherer Neuropathien (Tab. 2) [10].

Das Auftreten und die rasche Progression der Symptome im Zusammenhang mit einer systemischen Krebser-

krankung (paraneoplastisch), einer Infektion (parainfektios) oder bei Personen mit Autoimmunkrankheiten in der Anamnese können auf eine AIE hinweisen. Zur Diagnose von AIE wurden Kriterien ausgearbeitet [10]. Die rasche Diagnosestellung ist entscheidend, da eine frühzeitige und anhaltende Immuntherapie mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert ist, und zwar kurzfristig (bessere Remission) und langfristig (weniger Rezidive).

Für die Behandlung von AIE liegen keine etablierten Empfehlungen vor. Mehrere Optionen stehen derzeit zur Verfügung, wobei die Therapie von Fall zu Fall auszuwählen ist [11]. Wie bei MS- und NMO-Schüben müssen die neurologischen Störungen in Verbindung mit einer AIE umgehend mit Kortikoiden +/- Plasmaaustausch +/- intravenöser Gabe von Immunglobulinen behandelt werden. Orale Immunsuppressiva wie Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil können als kortikoidsparende Wirkstoffe während einer Langzeittherapie eingesetzt werden. Rituximab kann in Betracht gezogen wer-

Tabelle 2: Neurologische Symptome in Verbindung mit onkoneuronalen und Oberflächen-Antikörpern, die dazu Anlass geben, nach einem zugrunde liegenden Tumor zu suchen.

Oberflächen-antikörper	Antigen	Klinisches Syndrom	Assoziierter Tumor
	NMDAR	Halluzinationen, Verhaltensstörungen, epileptische Anfälle, Bewegungsstörungen, Koma	Ovarialteratom
	AMPA	Limbische Enzephalitis	Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Thymom
	GABA-A-Rezeptor	Epileptische Anfälle	Hodgkin-Lymphom
	GABA-B-Rezeptor	Epileptische Anfälle	Kleinzelliges Bronchialkarzinom
	LG11	Epileptische Anfälle, fokale Anfälle mit faziobrachialer Dystonie, Myoklonien	Kein assoziierter Tumor beschrieben
	Caspr2	Neuromyotonie, Morvan-Syndrom	Thymom
	GlyR	Stiff-Man-Syndrom	Hodgkin-Lymphom
	DPPX	Enzephalitis, Übererregbarkeit, Anfälle, Durchfall	Kein assoziierter Tumor beschrieben
	IgLON5	Schlafstörungen, bulbäre Symptome, Gehstörungen	Kein assoziierter Tumor beschrieben
	mGLuR1-2-5	Ophelia-Syndrom, zerebelläre Ataxie	Hodgkin-Lymphom, Prostatakarzinom
	DNER	Zerebelläre Ataxie	Hodgkin-Lymphom
Intrazelluläre Antikörper	Yo	Zerebelläre Ataxie	Mammakarzinom, Ovarialkarzinom
	Hu SOX	Limbische Enzephalitis, zerebelläre Ataxie, Myelitis, Neuropathie	Kleinzelliges Bronchialkarzinom
	Ri	Zerebelläre Ataxie	Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Kleinzelliges Bronchialkarzinom
	Ma	Limbische Enzephalitis	Hodenkarzinom, Bronchialkarzinom, solide Tumoren
	VGCC PCA-2	Zerebelläre Ataxie	Kleinzelliges Bronchialkarzinom
	Tr	Zerebelläre Ataxie	Hodgkin-Lymphom
	CRMP5	Demenz, zerebelläre Ataxie, Anfälle, Neuropathien	Thymom, Bronchialkarzinom
	GAD65	Stiff-Man-Syndrom, zerebelläre Ataxie, Typ-1-Diabetes	Kein assoziierter Tumor beschrieben
	Antiamplicin	Stiff-Man-Syndrom	Bronchialkarzinom, Mammakarzinom
	Antibipolar cells of the retina	Retinopathie	Melanom
	Antirecoverin	Retinopathie	Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Korrespondenz:
Dr. med. Vasiliki Pantazou
Unité de Neuro-Immuno-
logie
Service de Neurologie
Département des Neuro-
sciences Cliniques
CHUV
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Vasiliki.pantazou[at]chuv.ch

den, falls es zu einem Rezidiv kommt oder andere Wirkstoffe kontraindiziert sind. Cyclophosphamid (oral oder intravenös) und Bortezomib (ein Proteasom-Inhibitor) sind schweren Fällen vorbehalten. Darüber hinaus wurden Wirkstoffe, die auf Interleukine und ihre Rezeptoren abzielen, in schweren Fällen als Ergänzung zu traditionelleren Immuntherapien eingesetzt.

Gleichzeitig sind umfassende Untersuchungen zur Früherkennung von Tumoren ab der Frühphase der Krankheit unverzichtbar. Im Serum und im Liquor muss umgehend nach intrazellulären onkoneuronalen Antikörpern und Oberflächenantikörpern gesucht werden, und zwar in Laboratorien mit optimierter Detektionstechnik, das heisst unter Verwendung von Rattenkleinhirnschnitten oder rekombinanten Zellen, die den Liganden dieser Antikörper exprimieren. Ein einfacher ELISA geht mit der Denaturierung des Zielantigens und somit dem Verlust der dreidimensionalen Struktur einher, wodurch es oftmals zu falsch negativen Ergebnissen kommt. Tumoren wie das Ovarialteratom, das Thymom oder das kleinzellige Bronchialkarzinom werden bei einem erheblichen Anteil der Personen mit AIE nachgewiesen. Zwischen dem Ovarialteratom, das früher als gutartiger Tumor galt, und der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis besteht eine starke Assoziation, die Resektion des Tumors ist ein wichtiger Teil der Behandlung.

Nach dem Spitalaufenthalt besteht die Nachsorge in Arztkontrollen alle drei bis sechs Monate in den ersten beiden Jahren und anschliessend jährlich bis zum fünften Jahr. Empfohlen wird, bei jedem Besuch eine Anamnese und gründliche Untersuchung sowie in den ersten drei Jahren jährlich und dann im fünften Jahr eine Computertomographie des Brust-, Bauch- und Beckenraums und eine gynäkologische Untersuchung einschliesslich Mammografie vorzunehmen, um eine allfällig zugrunde liegende Krebserkrankung frühzeitig zu

erkennen (im paraneoplastischen Kontext kann die AIE fünf Jahre vor dem Tumor auftreten). Bei der Konsultation müssen zudem mögliche chronische Komplikationen der Enzephalitis erfasst werden, etwa Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe, Verhaltensänderungen, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen und autonome Dysfunktionen (z.B. orthostatische Hypotonie, Rhythmusstörungen, Magen-Darm- und Blasenstörungen sowie erektile Dysfunktion). Die Diskussion mit der Neurologin / dem Neurologen umfasst auch den Zeitplan des Absetzens der Immuntherapie: Auch wenn die optimale Dauer bisher nicht festgelegt ist, sollte die Therapie den Expertenmeinungen zufolge bei stabilen Patientinnen und Patienten zumindest nach spätestens 24 Monaten neu bewertet werden [11].

Wann bei das ZNS betreffender Autoimmun-/Entzündungserkrankung an die Neurologin / den Neurologen überweisen?

Die langfristige Verlaufskontrolle dieser Erkrankungen und die Überwachung ihrer immunmodulierenden Therapien erfordert die enge Zusammenarbeit zwischen den behandelnden Grundversorgern und Neurologinnen / Neurologen. Insbesondere folgende Situationen müssen mit der Neurologin / dem Neurologen besprochen werden:

- Leukopenie (Lymphopenie oder Neutropenie) über einen längeren Zeitraum, wobei die untere Grenze des akzeptablen Bereichs unterschritten wird, oder Anstieg der Transaminasen;
- rezidivierende Infektionen;
- neues neurologisches Symptom, Progression der Behinderung, nicht dokumentierte neurokognitive Störung, epileptischer Anfall;
- neue Komorbidität (Diabetes im Rahmen einer Behandlung mit Fingolimod, neuer und ungeklärter Bluthochdruck im Rahmen einer Behandlung mit Teriflunomid oder Fingolimod; durch Papillomviren bedingte Karyokinesestörung am Gebärmutterhals vor allem im Rahmen einer Behandlung mit Fingolimod; Krebserkrankung; andere systemische Autoimmunerkrankung);
- Hinweis auf geringe Therapietreue;
- Schwangerschaftswunsch.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2020.08607>.

Das Wichtigste für die Praxis

Neuroinflammatorische Erkrankungen können sich auf vielfältige Weise manifestieren, die Differenzialdiagnose ist umfassend und bisweilen schwierig. Da eine wirksame und frühzeitig begonnene immunmodulierende Behandlung das Progressionsrisiko langfristig verringert, ist es jedoch wichtig, bei entsprechenden klinischen Symptomen diese Krankheiten stets in Betracht zu ziehen. Zur Behandlung der Multiplen Sklerose, der Neuromyelitis optica und auch der Autoimmunenzephalitiden stehen mehrere Wirkstoffe zur Verfügung; ihre Zahl wächst jedes Jahr und jeder Wirkstoff weist einen speziellen Wirkmechanismus und ein charakteristisches Nebenwirkungsprofil auf. Den verschreibenden Ärztinnen und Ärzten obliegt es, die sorgfältige Überwachung der Patientinnen und Patienten sicherzustellen.