

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**DFP/CME: Update: Primäre  
progrediente Multiple Sklerose  
(PPMS) // Primary progressive  
multiple sclerosis (PPMS) – an  
update**

Berger T, Bsteh G

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2017; 18 (4), 129-135

Homepage:

**www.kup.at/**

**– JNeurolNeurochirPsychiatr –**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-



Aktuelles

E-Learning

DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie werden laufend approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP-Punkten der Akademie der Ärzte publiziert.

Die aktuellen Artikel auf [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at):

## NEUROLOGIE

**Berger T, Bsteh G. Update: Primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS)**

## PSYCHIATRIE

**Praschak-Rieder N. Rationaler Einsatz von Antidepressiva**

Fachartikel und Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie auf

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

# Update: Primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS)



G. Bsteh, T. Berger

**Kurzfassung:** Die primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS, die etwa 10–15 % aller MS-Patienten betrifft und durch eine schleichende Verschlechterung neurologischer Symptome ohne Auftreten von Krankheitsschüben gekennzeichnet ist. In diesem Review wird eine Übersicht über den aktuellen Wissensstand in Epidemiologie, Immunpathogenese, Neuropathologie, Klinik, Verlauf, Diagnostik, Differentialdiagnose und Therapie der PPMS gegeben.

Obwohl die Zulassung von Ocrelizumab als erste signifikant wirksame Behandlung zur Reduktion der Krankheitsprogression bei PPMS eine sehr positive Entwicklung darstellt, so hinken die Fortschritte im Vergleich zur schubhaften MS doch hinterher. Der Fokus der Forschung entwi-

ckelt sich erfreulicherweise in diese Richtung und liegt vor allem auf der Entwicklung neuroprotektiver und neuroreparativer Ansätze.

**Schlüsselwörter:** Primär-progrediente Multiple Sklerose, Epidemiologie, Immunpathogenese, Neuropathologie, Klinik, Verlauf, Diagnostik, Differentialdiagnose, Therapie

**Abstract: Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) – an update.** Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) is a chronic inflammatory CNS disease affecting 10–15 % of MS patients. It is characterized by a gradual progressive worsening of neurological symptoms – typically in absence of relapses. This review provides an overview on the state-of-the-art regarding epi-

miology, immunopathogenesis, neuropathology, clinical course, diagnosis, differential diagnosis and treatment of PPMS.

While the approval of ocrelizumab as the first drug effective in reducing disability progression in PPMS presents a significant step forward in research, the progress made is continuing to lag behind compared to relapsing MS. Encouragingly, the focus of research has begun to shift in the direction of neuroprotective and neuroreparative approaches. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (4): 129–35.**

**Keywords:** Primary progressive multiple sclerosis, epidemiology, immunopathogenesis, neuropathology, clinical course, diagnosis, differential diagnosis, treatment

**Lehrziel:** Kenntnis über Epidemiologie, Immunpathogenese, Neuropathologie, Klinik, Verlauf, Diagnostik, Differentialdiagnose und Therapie der primären progredienten Multiplen Sklerose

## ■ Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS. Sie zeigt einen klinisch stark variablen Verlauf und man unterscheidet neben der häufigeren schubhaft-remittierenden MS (RRMS) eine primäre und eine sekundäre progrediente MS. Die primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS) betrifft etwa 10–15 % aller MS-Patienten, in Österreich somit ca. 1.300–2.000 Personen. Während bei RRMS Frauen etwa 3–4x häufiger als Männer betroffen sind, besteht bei PPMS kein Überwiegen eines Geschlechts. Die Mehrzahl der PPMS-Patienten erkrankt in der 3. oder 4. Lebensdekade und somit etwas später als bei RRMS. Die Lebenserwartung ist bei PPMS gegenüber der gesunden Normalbevölkerung reduziert, viel schwerer wiegt jedoch die individuelle und gesellschaftliche sozioökonomische Belastung.

## ■ Neuropathologie und Immunpathogenese

Die typischen neuropathologischen Befunde, die bereits 1880 von Charcot beschrieben wurden und auch heute noch mehrheitlich gültig sind, umfassen ein komplexes Mischbild aus inflammatorischen Herden in der weißen Substanz mit selektiver Demyelinisierung („Plaques“), konsekutiver (oft inkompletter) Remyelinisierung, Verlust von Axonen und schließlich Ausbildung glialer Narbenformationen. Während diese

Charakteristika bei allen MS-Verlaufstypen vorkommen, liegt bei PPMS nach derzeit vorherrschender Ansicht ein überwiegend neurodegenerativer Prozess vor, der im Vergleich zur RRMS eine geringere entzündliche Komponente aufweist.

Die Inflammation läuft in einer sogenannten Mikrokompartimentalisierung ab, bei der die Blut-Hirnschranke meist intakt bleibt und ein langsamer progredienter Axonverlust infolge einer Schädigung durch Sauerstoffradikale, mitochondrialer Schädigung, Mikrogliaaktivierung, Eisenakkumulation und chronischen Energiemangel als Korrelat der schleichenden klinischen Verschlechterung angenommen wird. Dies betrifft nicht nur – wie lange angenommen – die weiße Substanz, sondern auch den Kortex. Diese kortikale Demyelinisierung, die auch durch ektople, leptomeningeale Lymphfollikel mediert wird, ist zwar bei allen MS-Formen nachweisbar, erscheint jedoch als ein vorherrschendes Merkmal der progredienten MS und spiegelt sich auch im verminderten Hirnvolumen wider.

## ■ Klinik und Verlauf

Das Charakteristikum der PPMS liegt in der langsamen, schleichenden, irreversiblen Verschlechterung neurologischer Symptome ohne Auftreten von für die RRMS typischen Krankheitsschüben (obwohl solche vereinzelt auf die schleichende Verschlechterung aufgesetzt vorkommen können) (Tab. 1). Diese Verschlechterung entwickelt sich üblicherweise über Monate oder Jahre, sodass die Patienten oft erst mit deutlicher Verzögerung nach Symptombeginn zur diagnostischen Abklärung vorstellig werden. Der Krankheitsverlauf ist nicht von einer linear kontinuierlichen, sondern plateauartigen Verschlechterung (mit oft jahrelangem Verbleiben auf einem „Plateau“) gekennzeichnet.

Eingelangt am 22.08.2017, angenommen nach Review am 27.09.2017

Aus der Arbeitsgruppe Neuroimmunologie & Multiple Sklerose, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, MSc, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, E-mail: thomas.berger@i-med.ac.at

**Tabelle 1:** Unterschiede RRMS vs. PPMS

	RRMS	PPMS
Prävalenz	85–90 %	10–15 %
Mittleres Erkrankungsalter	30. Lebensjahr	40. Lebensjahr
Geschlechterverhältnis	3–4:1	1:1
Erstsymptome	Spinal: sensibel > motorisch (45 %) Optikusneuritis (25 %) Hirnstamm (20 %) Cerebellär (10 %)	Spinal: motorisch >> sensibel (80 %) Cerebellär (15 %) Hirnstamm
Läsionslast im zerebralen MRT	Moderat bis ausgeprägt	Gering
Gadolinium-aufnehmende Läsionen im MRT	Häufig	Selten
Kortikale Demyelinisierung	Mild	Ausgeprägt
Spinale Läsionen im MRT	Häufig	Sehr häufig
Spinale Atrophie	Spät und gering	Früh und ausgeprägt
Oligoklonale Banden im Liquor	> 95 %	> 80 %

**Tabelle 2:** Häufige Symptome der PPMS

Symptome der PPMS	
Einschränkung der Mobilität	80 %
Fatigue	80 %
Ataxie	80 %
Paresen	70 %
Spastizität	60–90 %
Neurogene Blasenstörung	58–75 %
Kognitive Dysfunktion	60–70 %
Schmerzen	55–70 %
Depression	25–50 %

Das häufigste Erstsymptom (80 %) ist eine asymmetrische, spastische Paraparese, die zu Beginn oft nur belastungsabhängig manifest wird (Tab. 2). Diese spinale Symptomatik wird nicht selten von einer neurogenen Blasenstörung (Dranginkontinenz) begleitet. Ein progredientes cerebelläres Syndrom (meist mit dem Leitsymptom einer Stand- und Gangataxie) stellt die zweithäufigste Erstpräsentation einer PPMS dar (15 %).

Die Geschwindigkeit der Progression ist individuell unterschiedlich und im Verlauf variabel, sodass sich Phasen einer klinischen Stabilität mit Phasen eines rascheren Fortschreitens abwechseln können. Ein Drittel der PPMS-Patienten benötigt bereits nach 10 Jahren zumindest einen Stock zum Gehen, während 25 % auch nach 25 Jahren noch selbstständig ohne Hilfsmittel mobil sind.

Zur Quantifizierung des Ausmaßes der neurologischen Defizite und damit der Behinderung wird in der klinischen Routine die „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) nach Kurtzke verwendet, die – meist in Studien – durch den „Multiple Sclerosis Functional Composite Score“ (MSFC) und

**Tabelle 3:** Diagnostische Kriterien einer PPMS (nach McDonald 2010)

Krankheitsprogression über zumindest 1 Jahr (retrospektiv/prospektiv determiniert)	UND
2 der folgenden 3 Kriterien (a–c) erfüllt	UND
a) Zerebraler Nachweis der räumlichen Dissemination (> 1 T2-hyperintense <sup>2</sup> Läsion periventrikulär, juxtakortikal oder infratentoriell) <sup>1</sup>	
b) Spinaler Nachweis der räumlichen Dissemination (> 2 T2-hyperintense Läsionen intramedullär) <sup>1</sup>	
c) Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese (oligoklonale Banden und/oder pathologisch erhöhter IgG-Index)	
Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen	

<sup>1</sup>Klinisch symptomatische spinale oder Hirnstammläsionen können nicht zur Erfüllung dieses Kriteriums herangezogen werden.

<sup>2</sup>Der Nachweis einer Kontrastmittelaufnahme (Gadolinium) in der T1-Gewichtung ist nicht gefordert.

durch verschiedene neuropsychologische Tests (wie z. B. die „Brief repeatable battery of neuropsychological tests“ oder der „Symbol digit modalities test“) ergänzt werden kann.

Im Jahr 2013 wurde die Definition der Phänotypen einer progredienten MS aktualisiert. Zuvor wurde rein retrospektiv anhand der Anamnese und der Klinik in eine primär-progrediente (PPMS), eine sekundär-progrediente (definiert durch eine zuvor bestehende schubhafte Phase) mit oder ohne superponierte Schübe (SPMS bzw. SPRMS) und eine progredient-schubhafte (PRMS; definiert durch Progression von Krankheitsbeginn mit superponierten Schüben) eingeteilt. In der aktualisierten Version wird zusätzlich der aktuelle Verlauf der Erkrankung berücksichtigt, indem neben der grundsätzlichen Unterscheidung zwischen primär und sekundär progredienter MS auch zwischen aktiver und inaktiver bzw. zwischen aktuell progredienter und nicht progredienter MS unterschieden wird (siehe Abbildung 1).

Dabei wird Aktivität als Auftreten von zumindest einem Schub bzw. zumindest einer Gadolinium-aufnehmenden Läsion oder einer Zunahme der T2-Läsionslast im MRT innerhalb des letzten Jahres definiert. Progression wird als klinisch (mittels EDSS, MSFC oder neurokognitiver Parameter) objektivierbare Verschlechterung innerhalb des letzten Jahres definiert. Durch diese Unterscheidung soll der aktuelle Krankheitsverlauf in Bezug auf entzündliche Aktivität und Neurodegeneration besser widerspiegelt und eine Subklassifizierung getroffen werden, die sowohl für die Einschätzung der Prognose als auch für Therapieentscheidungen relevant ist.

## ■ Diagnostik und Differentialdiagnosen

Die Diagnose einer PPMS beruht nach wie vor primär auf dem klinischen Syndrom mit dem Nachweis einer Dissemination in Raum und Zeit. Die zuletzt 2010 revidierten und derzeit gültigen diagnostischen Kriterien nach McDonald fordern für den Nachweis der zeitlichen Dissemination eine über zumindest ein Jahr dokumentierte und objektivierbare Verschlechterung neurologischer Symptome. Zusätzlich wird die Erfüllung von zumindest zwei aus drei paraklinischen Kriterien (MRT und Liquordiagnostik) gefordert (Tab. 3).

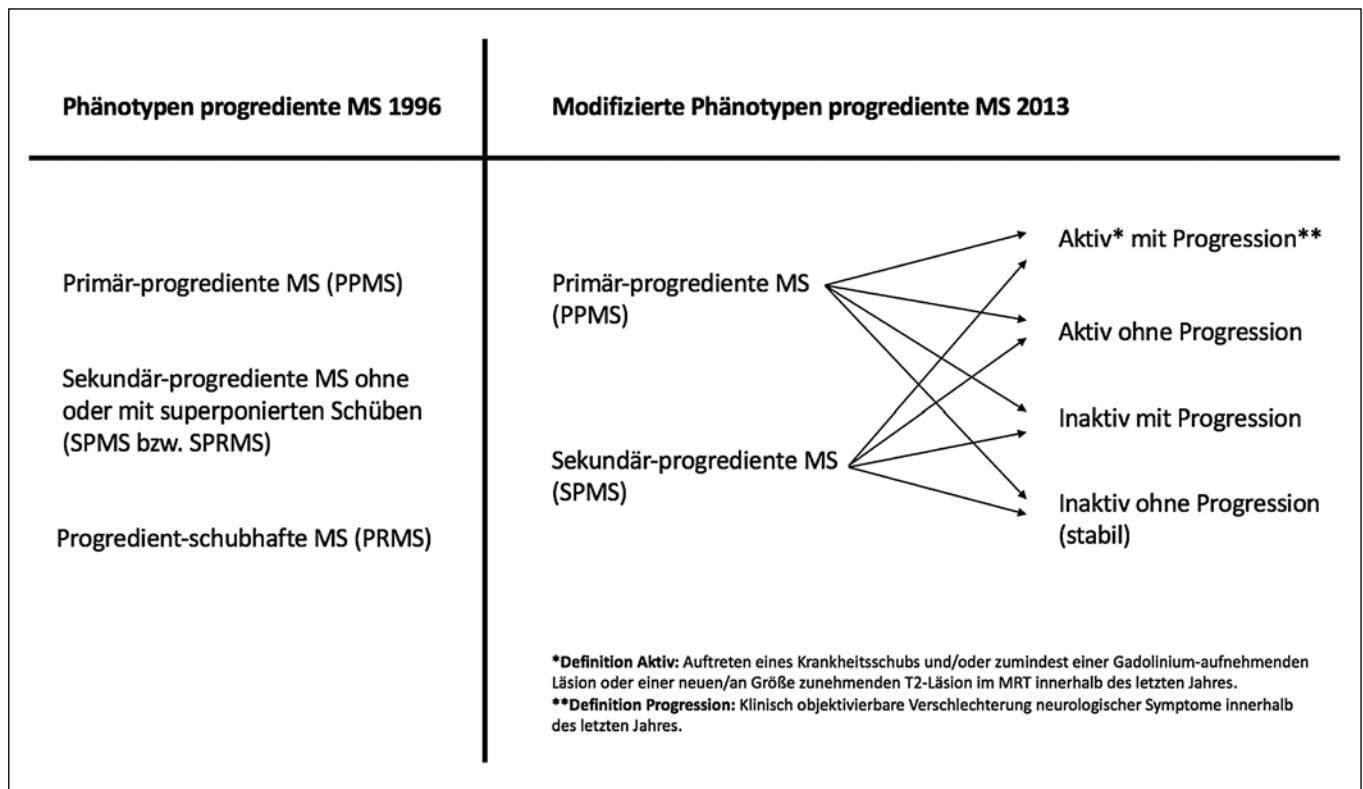


Abbildung 1: Phänotypen der progredienten MS 1996 und 2013

## MRT

Die MRT zeigt bei PPMS meist nur eine geringe, vor allem spinal und infratentoriell betonte Last an T2-hyperintensen Läsionen, mit im Vergleich zur RRMS geringer ausgeprägten, periventrikulär und juxtakortikal lokalisierten Läsionen. Die typischen spinalen Läsionen sind multifokal, T2-hyperintens und nehmen weniger als die Höhe eines Wirbelkörpers und nicht den gesamten medullären Querschnitt ein.

Gadolinium-aufnehmende Läsionen kommen bei PPMS insgesamt deutlich seltener vor als bei RRMS und treten eher in frühen Krankheitsstadien auf. PPMS-Patienten, bei denen sich Gadolinium-aufnehmende Läsionen finden, zeigen einerseits eine raschere Behinderungsprogression, andererseits jedoch auch ein besseres Ansprechen auf antiinflammatorische Therapien mit Kortikosteroiden oder immunmodulierenden/-suppressiven Medikamenten.

Diverse MRT-Studien mit nicht-konventionellen Sequenzen zeigten, dass die in den konventionellen Sequenzen unauffällig imponierende weiße Substanz („normal appearing white matter“) bei PPMS in einem höheren Ausmaß pathologische Veränderungen aufweist als bei schubhafter oder sekundär-progredienter MS. Das Ausmaß dieser Pathologien korreliert mit dem Ausmaß der klinischen Behinderung. Auch die Quantifizierung der Volumensänderungen von grauer und weißer Substanz sowie mittels diffusionsgewichteter MRT-Sequenzen fassbare Veränderungen der grauen Substanz zeigen Korrelationen zum Ausmaß der klinischen Behinderung und der Progressionsgeschwindigkeit. Diese MRT-Techniken benötigen jedoch noch einiges an wissenschaftlicher (und klinischer Umsetzungs-) Arbeit zur Validierung und Standardisierung und sind noch nicht für die Routine geeignet.

## Lumbalpunktion

Neben dem MRT ist die Lumbalpunktion von entscheidender Bedeutung in der Diagnose der PPMS. Der typische Liquorbefund umfasst eine normale bis gering erhöhte Zellzahl mit einigen, teilweise aktivierten Lymphozyten und Monozyten, einen erhöhten Immunglobulin G-Index (= Wert des relativen Anteils des intrathekal produzierten IgG) und oligoklonale Banden in der isoelektrischen Fokussierung. Während sich bei RRMS in mehr als 95 % der Fälle oligoklonale Banden nachweisen lassen, wird dies bei PPMS in nur 80 % der Fälle angegeben.

Der Nachweis einer intrathekalen Immunglobulin-G-Synthese (oligoklonale Banden und/oder pathologisch erhöhter IgG-Index) ist zwar keineswegs spezifisch für MS, das Fehlen von oligoklonalen Banden sollte jedoch in jedem Fall eine noch detailliertere differentialdiagnostische Abklärung nach sich ziehen. Dies ist vor allem deshalb von Bedeutung, da weder die klinische Präsentation noch das MRT eine hohe diagnostische Spezifität aufweisen und die Gefahr einer Fehldiagnose bergen.

## OCT

In den letzten Jahren hat sich eine neue Untersuchungsmodalität, die optische Kohärenztomographie (OCT), zur Messung verschiedener Schichtdicken der Retina, im Speziellen der „peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke“ (pRN-FL) und der „Ganglionzell- und inneren plexiformen Schicht“ (GCIP) entwickelt und steht am Sprung zur Anwendung in der klinischen Routine. Die OCT kann einerseits in der Differentialdiagnose angewandt werden, andererseits wird die OCT zukünftig mehr noch in der Quantifizierung des Ausmaßes axonaler ZNS-Schädigung eine größere Rolle spielen und somit als Verlaufparameter verwendet werden können.



**Tabelle 4:** Differentialdiagnosen der PPMS in Abhängigkeit des klinischen Syndroms**Spastische Paraparese****Strukturelle Ursachen**

Zervikale Myelopathie  
Spinale Ischämie  
Tumor  
Durale arterio-venöse Fistel oder Malformation

**Metabolische Ursachen**

Vitamin-B12-Defizienz (funikuläre Myelose)  
Kupfermangel

**Infektiöse Ursachen**

Humanes Immunodefizienzvirus (HIV)  
Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML)  
Neuroborreliose  
Humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ I (HTLV1, tropische spastische Paralyse)  
Lues

**Autoimmune/parainfektiöse Ursachen**

Akute transverse Myelitis  
Neuromyelitis optica (NMO)  
Neurosarkoidose  
ZNS-Vaskulitis

**Degenerative Ursachen**

Primäre Lateralsklerose  
Adrenoleukomyelodystrophien  
Hereditäre spastische Paraplegie (HSP)

**Paraneoplastisch**

Paraneoplastische Myelopathie

**Cerebelläres Syndrom****Strukturelle Ursachen**

Cerebelläre Ischämie  
Tumor  
Durale arterio-venöse Fistel oder Malformation  
Arnold-Chiari-Malformation

**Metabolische Ursachen**

Kupfermangel  
Vitamin-E-Mangel

**Infektiöse Ursachen**

Humanes Immunodefizienzvirus (HIV)  
Cerebellitis durch Viren aus der Herpesgruppe  
Neuroborreliose  
Lues

**Autoimmune/parainfektiöse Ursachen**

Neurosarkoidose  
ZNS-Vaskulitis  
Parainfektiöse Cerebellitis

**Degenerative Ursachen**

Multisystematrophie vom cerebellären Typ (MSA-C)  
Hereditäre spinocerebelläre Ataxien (SCA)  
Friedreich-Ataxie  
Ataxia teleangiectasia (ATM)

**Paraneoplastisch**

Subakute cerebelläre Degeneration

**Visusverlust****Strukturelle Ursachen**

Anteriore/posterior ischämische Optikusneuropathie (AION/PION)  
Tumor  
Pseudotumor cerebri

**Metabolische Ursachen**

Makuladegeneration  
Diabetische Retinopathie  
Kupferintoxikation  
Schwermetallintoxikation (Quecksilber, Kobalt)

**Infektiöse Ursachen**

Optikusneuritis (HSV, CMV, EBV, Brucellen, Listerien etc.)  
Humanes Immunodefizienzvirus (HIV)  
Neuroborreliose  
Lues

**Autoimmune/parainfektiöse Ursachen**

Neuromyelitis optica (NMO)  
Neurosarkoidose  
ZNS-Vaskulitis  
Parainfektiöse Optikusneuritis

**Degenerative Ursachen**

Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)

**Paraneoplastisch**

Paraneoplastische Optikusatrophie

**Differentialdiagnose**

Aus dem klinischen Spektrum der PPMS, das keineswegs spezifische oder gar pathognomonische Charakteristika aufweist, ergibt sich ein sehr breites Spektrum an Differentialdiagnosen. Dieses wird vom klinischen Syndrom bedingt und lässt sich anhand häufiger Präsentationsformen einordnen (Tab. 4). Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die Diagnose einer PPMS nach den gültigen Kriterien erst nach Ausschluss sämtlicher relevanter Differentialdiagnosen zu stellen ist.

**■ Therapie**

In der Therapie der PPMS sind einerseits die kausale (immunmodulierende / -suppressive) und andererseits die symptomatische bzw. begleitende Therapie zu unterscheiden. Obwohl PPMS durch die Abwesenheit von Schüben definiert wird, kann zu Beginn der Erkrankung, bei Beschleunigung der Progression oder zur Evaluation des Ansprechens auf eine mögliche immunmodulierende / -suppressive Therapie die Anwendung einer Kortisonstoßtherapie sinnvoll sein. Diese soll analog zur Schubbehandlung bei RRMS möglichst kurz und hochdosiert sein, um bei maximaler Wirkung die Nebenwirkungsrate möglichst gering zu halten. Nach Ausschluss ei-

nes Infekts und unter Magenschutz werden standardmäßig 1.000 mg Methylprednisolon über 3–5 Tage i.v. verabreicht. Eine Ausschleichphase mit oralem Methylprednisolon ist hiernach nicht notwendig. Eine kurzfristige Wiederholung eines Steroidstoßes bei Nicht-Ansprechen – wie sie bei RRMS empfohlen wird – sollte bei PPMS nur in Ausnahmefällen erfolgen. Aufgrund der Datenlage besteht definitiv keine Indikation für eine Dauertherapie mit Kortikosteroiden.

Über viele Jahre verliefen Studien mit etlichen immunmodulierenden / -suppressiven Substanzen bei PPMS frustan ohne Nachweis einer signifikanten Modulation des Krankheitsverlaufs. Daher gibt es bis dato keine in der EU zugelassene kausale Behandlung bei PPMS.

Rezente wurde aber in einer placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie mit dem B-Zell-depletierenden, gegen CD20 gerichteten, humanisierten monoklonalen Antikörper Ocrelizumab (OZM) eine relative Reduktion des Risikos für eine Behinderungsprogression um 24–25 % gezeigt. OZM wird i.v. in einer Dosierung von 600 mg (jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen) im 6-monatigen Intervall verabreicht. Zur Prophylaxe von potenziellen Infusions- bzw. allergischen

Reaktionen wird eine i.v.-Prämedikation mit Paracetamol, einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) und einem Glukokortikoid (z. B. Soludacortin 100 mg) empfohlen.

Das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von OZM ist sehr günstig, relevant erscheint lediglich das genannte Risiko einer Infusionsreaktion. Es wurde eine gering erhöhte Neigung zu Infekten der oberen Atemwege und zu labialen Herpes-Infektionen gezeigt, jedoch insgesamt keine erhöhte Rate von schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen. Vor Therapiebeginn soll jedoch eine latente Hepatitis- oder Tuberkuloseinfektion ausgeschlossen werden. Analog zu allen immunmodulierenden oder -suppressiven Therapien werden alle 3 Monate Laborbefunde (Blutbild, Differenzialblutbild, Transaminasen) kontrolliert werden müssen. Zusätzlich soll die Vollständigkeit der B-Zell-Depletion mittels Durchflusszytometrie im 3-Monatsintervall kontrolliert werden. Es wird empfohlen, notwendige Impfungen bis spätestens 6 Wochen vor Therapiebeginn zu komplettieren. Unter B-Zell-Depletion sollen Impfungen mit lebenden oder attenuierten Viren vermieden werden, bei Totimpfungen kann ein insuffizienter Impfschutz nicht ausgeschlossen werden. Für gebärfähige Frauen wird eine suffiziente Verhütung während der Therapie mit OZM und 6 Monate darüber hinaus empfohlen werden.

Nachdem OZM bislang u.a. in den USA zur Therapie der PPMS zugelassen wurde, wird auch die europäische Zulassung demnächst erwartet.

Festzuhalten ist, dass die OZM-Zulassungsstudie an Patienten unter 55 Jahren mit einem moderaten EDSS (Median 4,5) und oligoklonalen Banden im Liquor durchgeführt wurde. Wie in einer früheren Phase-II-Studie mit einem ähnlichen, aber nicht identen, monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab) zeigte sich auch bei OZM ein stärkerer Effekt bei jüngeren Patienten und Patienten mit Gadolinium-aufnehmenden Läsionen im MRT, so dass diese sicher als die primäre Zielgruppe einer Therapie mit OZM anzusehen sein werden. Es wird in diesem Zusammenhang auch abzuwarten sein, ob sich diese Sichtweise im Zulassungstext der europäischen Zulassungsbehörde widerspiegelt. Wenngleich OZM nur eine geringe absolute Reduktion der Behinderungsprogression aufweist, steht nun erstmals eine kausale Therapie zur Behandlung der PPMS zur Verfügung.

Die Behandlung einer PPMS bedarf seit jeher des besonderen Augenmerks auf die symptomatische Therapie und darf keinesfalls auf immunmodulierende / -suppressive Therapien beschränkt werden. Patienten mit PPMS weisen häufig komplexe – physische und psychische – Symptomkonstellationen auf, die idealerweise in einem multidisziplinären Team gemanagt werden. Die medikamentöse Therapie von Symptomen der PPMS wie Spastizität, Ataxie, Fatigue, Depression, neurogene Blasen- und Mastdarmentleerungsstörungen, kognitive Defizite, visuelle Einschränkungen etc. soll anhand der Leitlinien der symptomatischen Therapie erfolgen und von einer ambulanten und/oder stationären neurorehabilitativen

Therapie (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, neurokognitives Training, psychologische Betreuung, Copingberatung etc.) begleitet werden. Von essentieller Bedeutung ist hier die individuelle Betreuung und Anpassung an die jeweiligen Probleme der Patienten.

Zur Behandlung von Gangstörungen kann neben der neurorehabilitativen Therapie eine Behandlung mit der retardierten Form des Kalium-Kanal-Blockers 4-Aminopyridin (Dalfampridin) sinnvoll sein. In zwei randomisierten Phase-III-Studien konnte eine signifikante Verbesserung der Gangleistung im „25-foot-walk“-Test bei ca. 40 % der Patienten nachgewiesen werden, weshalb Dalfampridin zur Verbesserung einer MS-bedingten Gangstörung bei Patienten mit einem EDSS zwischen 4 und 7 durch die europäische Arzneimittelbehörde zugelassen wurde. Eine moderate/schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 50 ml/min) oder eine individuelle Vorgeschichte epileptischer Anfälle stellen mögliche Kontraindikationen für eine Therapie mit Dalfampridin dar.

### ■ Zusammenfassung

Während in den letzten beiden Jahrzehnten zahlreiche Substanzen zur Behandlung der RRMS entwickelt und zugelassen wurden, hinken die Fortschritte im Bereich der progredienten MS hinterher. Die Zulassung von OZM als erste signifikant wirksame Behandlung zur Reduktion der Krankheitsprogression ist zwar eine sehr positive Entwicklung, soll und darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass in diesem Feld noch viele therapeutische Probleme einer Lösung bedürfen. Der Fokus der Forschung entwickelt sich erfreulicherweise in diese Richtung und liegt vor allem auf der Entwicklung neuroprotektiver und neuroreparativer Ansätze.

### ■ Interessenkonflikt

Gabriel Bsteh: has participated in meetings sponsored by, received speaker honoraria or travel funding from Biogen, Merck, Novartis, Roche, Genzyme and Teva Ratiopharm, and received honoraria for acting as consultant for TevaPharmaceuticals Europe.

Thomas Berger: has participated in meetings sponsored by and received honoraria (lectures, advisory boards, consultations) from pharmaceutical companies marketing treatments for MS: Almirall, Bayer, Biogen, Celgene, Genzyme, Merck, Novartis, Octapharma, Ratiopharm, Roche, Sanofi Aventis, TEVA. His institution has received financial support in the past 12 months by unrestricted research grants (Biogen, Bayer, Merck, Novartis, Ratiopharm, Roche, Sanofi Aventis) and for participation in clinical trials in multiple sclerosis sponsored by Alexion, Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Octapharma, Roche, Sanofi Aventis, TEVA.

**Literatur:** bei den Verfassern

**Dr. Gabriel Bsteh**

Mitarbeiter der Neuroimmunologischen Arbeitsgruppe und Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Neurologie an der Medizinischen Universität Innsbruck. Seine klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen insbesondere in der Individualisierung und Personalisierung der Prognose und Therapie der Multiplen Sklerose.

**Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger**

Facharzt für Neurologie & Psychiatrie und Stv. Klinikdirektor und Leiter der AG Neuroimmunologie & Multiple Sklerose an der Univ. Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität Innsbruck. Sein klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt sind natürlich neuroimmunologische Erkrankungen, in besonderen Multiple Sklerose.

**Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:**

Universitätsklinik für Neurologie Medizinische Universität Innsbruck

**Lecture Board:**

Univ.-Prof. Dr. Fritz Leutmezer, Wien  
OA Dr. Peter Sommer, Wien

**DFP online Literaturstudium**

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert werden.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche  OK



Aktuelles

E-Learning

DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

**E-Learning**

- » Fortbildungen
- » Statistik

**DFP-Konto**

- » Übersicht
- » Kontodetails
- » Punkte buchen
- » Diplome

## Update: Primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS)

AUTOR  
Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger

### 1) Welche Aussage zur Verlaufsform der primären chronisch progredienten multiplen Sklerose (PPMS) ist korrekt?

- a) Die PPMS betrifft überwiegend Frauen.
- b) Die PPMS betrifft 10–15 % aller MS-Fälle.
- c) Die PPMS macht die Hälfte aller MS Fälle mit Krankheitsbeginn vor dem 30. Lebensjahr aus.
- d) Das häufigste klinische Erstsymptom bei PPMS ist eine Optikusneuritis.

### 2) Die diagnostischen Kriterien zur primären chronisch progredienten multiplen Sklerose (PPMS) erfordern:

- a) Nachweis einer Krankheitsprogression über zumindest 12 Monate
- b) Nachweis von zeitlicher und örtlicher Dissemination in der zerebralen und/oder spinalen Magnetresonanztomographie
- c) Nachweis der Krankheitsprogression über 12 Monate oder Nachweis der zeitlichen und örtlichen Dissemination in der Magnetresonanztomographie
- d) Nachweis von oligoklonalen Banden in der Liquordiagnostik, wenn entweder die zerebrale oder spinale Magnetresonanztomographie unauffällig ist

### 3) Die Verlaufsuntersuchungen bei primärer chronisch progredienter multipler Sklerose (PPMS) bestehen aus:

- a) Aktuelle Anamnese und neurologischer Untersuchungsstatus
- b) Quantifizierung des Ausmaßes und der eventuellen Progression der Behinderung anhand der „Expanded Disability Status Scale“
- c) Obligate Kontrolle der Magnetresonanztomographie einmal jährlich
- d) Obligate Laborkontrollen alle 6–12 Monate

### 4) Bei primärer chronisch progredienter multipler Sklerose (PPMS) bestehen derzeit folgende Therapieoptionen:

- a) Stoßtherapie mit hochdosiertem Methylprednisolon ein- bis zweimal jährlich
- b) Prinzipiell jede für MS zugelassene immunsuppressive oder immunmodulierende Intervalltherapie
- c) Prinzipiell jede für MS zugelassene neuroprotektive/-reparative Therapie
- d) Bei Bestehen oder Neuauftreten von neurologischen Symptomen frühzeitige medikamentöse und nicht-medikamentöse symptomatische Therapie(n)

[Abmelden](#)

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

**Schnelleinstieg**

- » Fortbildungen suchen
- » Veranstaltungen
- » E-Learning Angebot
- » ÖÄK-Arztnummer abfragen

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)