

LEHRE & PRAXIS

MS-BEDINGTE SYMPTOME

Multiple Sklerose und Fatigue

Eine Sonderpublikation von

 Deutscher
Ärzteverlag

Im Auftrag von

SANOFI GENZYME 

INHALTSVERZEICHNIS

Editorial	3
Fatigue – für viele Patienten eine enorme Belastung	4
Zwischen primärer und sekundärer Fatigue differenzieren	4
Diagnostische Erfassung der Fatigue	6
Therapeutische Maßnahmen gegen die Fatigue.	7
Einfluss der medikamentösen Therapie der MS	8
Mögliche Besserung der Fatigue und der Kognition.	9
Kasuistik zur Fatigue: Managerin mit massiver Erschöpfung.	10
Fazit für die Praxis.	11
Literatur.	11

IMPRESSUM

LEHRE & PRAXIS
Heft 8, 3. Jahrgang, 9/2017
ISSN 2199-3564

Herausgeberin
Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

Autorin
Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

Redaktion
Christine Vetter

Verlag
Deutscher Ärzteverlag GmbH
Dieselstraße 2, 50859 Köln
Geschäftsführer: Norbert A. Froitzheim (Verleger),
Jürgen Führer
Telefon 02234 7011-0 (Zentrale)

Druckerei: L.N. Schaffrath GmbH & Co. KG DruckMedien,
Marktweg 42, 47608 Geldern
Diese Sonderpublikation erscheint im Auftrag und
inhaltlichen Verantwortungsbereich der Genzyme
GmbH, Siemensstraße 5b, 63263 Neu-Isenburg.

Der Verlag kann für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen keine Gewähr übernehmen. Durch sorgfältige Prüfung der Fachinformationen der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten, ist jeder Benutzer angehalten, festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten ist eine solche Prüfung besonders wichtig. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Diese Sonderpublikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs des Deutschen Ärzteverlages.

EDITORIAL

Als Behandlungsziel bei der Multiplen Sklerose (MS) werden meist die langfristige Reduktion der jährlichen Schubrate und der Behinderungsprogression genannt. Die überwiegende Zahl der Patienten ist jedoch auch aktuell in ihrem Alltag erheblich durch die Erkrankung beeinträchtigt, da sie unter MS-bedingten Symptomen wie der Fatigue, kognitiven Beeinträchtigungen und/oder Depressionen sowie Angstsymptomen leidet. Diese Störungen werden oftmals als „verborgene Symptome der Multiplen Sklerose“ bezeichnet. Sie werden von vielen Patienten als sehr belastend erlebt, können die Lebensqualität erheblich mindern und die Berufsfähigkeit infrage stellen [1].

Die Ausprägung der „verborgenen Symptome“ kann von Patient zu Patient unterschiedlich sein und sowohl im Krankheitsverlauf als auch im Tagesverlauf variieren. Nicht wenige Patienten nehmen die Beeinträchtigungen als zwangsläufig zur Erkrankung gehörend hin und versuchen sogar, diese zu überspielen oder gar zu negieren.

Vor diesem Hintergrund ist es sinnvoll, Patienten mit Multipler Sklerose in regelmäßigen Abständen auch nach solchen Beeinträchtigungen ihres Alltagslebens zu fragen. Das gilt insbesondere für die Fatigue, weshalb im Nachfolgenden speziell auf dieses Symptom, seine Ausprägungen bei der MS und potenzielle Behandlungsmöglichkeiten eingegangen werden soll.

Denn die Fatigue ist nicht nur eines der häufigsten Begleitsymptome der MS, sondern für jeden dritten Patienten sogar das am meisten belastende Symptom der Erkrankung [1]. Die Betroffenen erklären in aller Regel, sich erschöpft und tagsüber müde und abgeschlagen zu fühlen, obwohl sie genügend geschlafen haben. Sie leiden unter Energiemangel und Kraftlosigkeit und können oftmals ihre Alltagsaufgaben kaum bewältigen. Die Beschwerden können passager auftreten oder chronisch persistieren [2].

Im klinischen Alltag sollte daher versucht werden, das Phänomen der Fatigue im Einzelfall aktiv anzusprechen, zu objektivieren und das Ausmaß der Störung möglichst konkret zu erfassen. Es ist ferner anzustreben, die Störung durch eine optimale medikamentöse Behandlung der MS und durch begleitende allgemeine Maßnahmen zu reduzieren, um so die Lebensqualität der Patienten nachhaltig bessern zu können.

Mit kollegialen Grüßen

Professor Dr. Iris-Katharina Penner, Düsseldorf



*Professor Dr.
Iris-Katharina Penner, Düsseldorf*

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Iris-Katharina Penner'. The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke at the end.

MS-BEDINGTE SYMPTOME

Multiple Sklerose und Fatigue

Iris-Katharina Penner

Die Mehrzahl der Patienten mit Multipler Sklerose (MS) gibt auf Befragen an, unter Fatigue zu leiden. Weit verbreitet sind ferner kognitive Störungen und Depressionen [1]. Ein auffallender Unterschied besteht bei Ärzten und Patienten hinsichtlich der Einschätzung der Auswirkungen dieser Symptome auf die Lebensqualität: Während Ärzte in aller Regel physische Beeinträchtigungen durch die MS am stärksten gewichten, ist für die Patienten meist die mentale Gesundheit und ihre Vitalität besonders bedeutsam [3]. Diese Diskrepanz unterstreicht die Notwendigkeit, den Fokus bei der Diagnostik und Therapie stärker auch auf die „verborgenen Symptome der MS“ zu richten.

Beim Phänomen der Fatigue handelt es sich per definitionem um einen subjektiv erlebten Mangel an physischer und/oder mentaler Energie (motorische und/oder kognitive Fatigue), welche die Alltagskompetenz der Patienten beeinträchtigt [4]. Die Patienten geben eine zum Teil massiv erhöhte Erschöpfbarkeit an und ihre körperliche und/oder geistige Leistungsfähigkeit ist oftmals so eingeschränkt, dass sie den Alltag und ihre beruflichen Anforderungen nicht bewältigen können und in der Durchführung ihrer üblichen oder geplanten Aktivitäten behindert sind.

Von einer akuten Fatigue ist auszugehen, wenn das Symptom im Verlauf der vergangenen 6 Wochen neu aufgetreten ist oder sich eindeutig z.B. im Rahmen eines neuen Schubes verstärkt hat [5]. Eine chronisch persistierende Fatigue liegt vor, wenn das Phänomen an mindestens 50 % der Tage über einen Zeitraum von 6 Wochen auftritt und die funktionellen Aktivitäten und die Lebensqualität einschränkt [5].

sionen und Ängstlichkeit und auch kognitiven Störungen kommen (Abb. 1). Die Symptomatik kann durch die Krankheitsaktivität, durch Stress und eventuell auch durch die gewählte Medikation getriggert oder verstärkt werden [1].

Während Depressionen vor allem in den Morgenstunden zu erheblichen Beeinträchtigungen führen können, kommt die Fatigue eher im weiteren Tagesverlauf zum Tragen. Für jeden dritten Patienten mit MS ist sie das belastendste Symptom der Erkrankung [1]. Anders als eine normale Müdigkeit tritt sie häufig unerwartet und ohne direkte äußere Ursache auf und wird oftmals durch Hitze verstärkt [1] (Tab. 1).

Zwischen primärer und sekundärer Fatigue differenzieren

Eine Fatigue kann sich in allen Stadien der Erkrankung manifestieren und wird zum Teil schon beim Krankheitsbeginn von den Patienten angegeben [7]. Die Störung schränkt ebenso wie die Depressionen und die kognitiven Beeinträchtigungen nicht nur die Lebensqualität ein, sondern auch die Berufsfähigkeit der Patienten und ist einer der Hauptgründe für eine Invalidität und Frühberentung [5]. Es besteht jedoch kaum ein Zusammenhang zum Behinderungsgrad durch die MS und zur Krankheitsdauer [8]. So tritt die

MERKE

Viele MS-Patienten fühlen sich aufgrund der Fatigue ihrem Alltag nicht mehr gewachsen.

Fatigue – für viele Patienten eine enorme Belastung

Es kann bei der Fatigue, die von 75 bis sogar 95 % der Patienten als relevantes Symptom der MS angegeben wird [6], zu Überlappungen mit anderen „verborgenen Symptomen“ wie Depres-

MERKE

Für jeden dritten Patienten ist die Fatigue das am stärksten belastende Symptom der MS.

Verborgene Symptome der MS

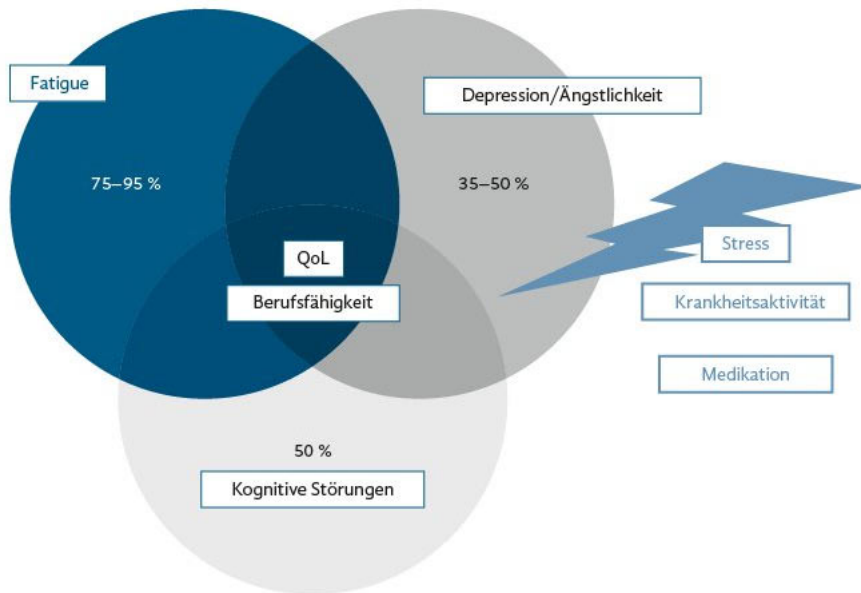


Abbildung 1
Verborgene Symptome der MS und ihr Einfluss auf die Lebensqualität und die Berufsfähigkeit [1]

Fatigue Studien zufolge durchaus auch bei Patienten mit „benigner“ MS auf [9].

Es ist zwischen einer primären und einer sekundären Fatigue zu differenzieren [10]. Die Pathophysiologie der primären Störung ist dabei noch unbekannt, sie kann entsprechend einem hypothetischen Modell als Ausdruck eines „Sickness Behavior“ interpretiert werden [11]. Es wird

davon ausgegangen, dass der Entzündungsprozess das vermehrte Ausschütten von Zytokinen bedingt, die ihrerseits eine Kaskade an Reaktionen triggern, welche in funktionellen und auch strukturellen Hirnveränderungen münden [11].

Hinweise auf solche strukturellen Veränderungen, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Fatigue einhergehen, kön-

MERKE

Bei der Fatigue handelt es sich um eine ernst zu nehmende Störung, die die Lebensqualität und oft auch die Berufsfähigkeit vieler MS-Patienten beeinträchtigt.

Differenzierung Fatigue versus Schläfrigkeit	
Fatigue	Schläfrigkeit
Definiert als eine über das übliche Funktionsniveau im Alltag hinausgehende, anhaltende und subjektive Empfindung von physischer und mentaler Erschöpfung und Mangel an Energie [4]	Definiert durch eine erhöhte Neigung einzuschlafen [29]
Verursacht durch die MS selbst (primäre Fatigue) oder durch andere externe und interne Faktoren (sekundäre Fatigue) [10]	Verursacht durch Schlafkrankheiten oder Störungen des zirkadianen Rhythmus [29]
Messung mentaler kognitiver Fatigue und Erschöpfung mittels Polysomnografie oder Elektroenzephalografie (EEG) nicht hinreichend möglich [29]	Messung mittels Polysomnografie oder Elektroenzephalografie (EEG) möglich [29]
Messung der Fatigue mittels spezifischer MS-Fatigue-Scores	Messung der Schläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) [29] • Bei Werten ≥ 10 sollte eine weitere Diagnostik mittels Polysomnografie oder Elektroenzephalografie (EEG) durchgeführt werden [29].

Tabelle 1 Differenzierung zwischen Fatigue und Schläfrigkeit

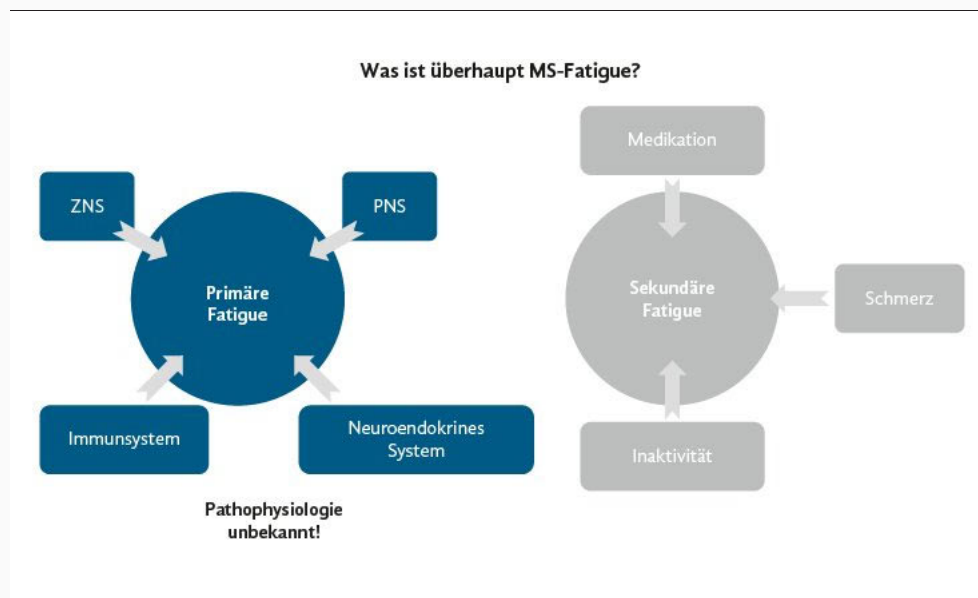


Abbildung 2 Zwischen einer primären und einer sekundären Fatigue differenzieren (ZNS = Zentrales Nervensystem; PNS = Peripheres Nervensystem) [mod. nach 1]

MERKE

Die Fatigue ist mittels strukturierter Interviews und Fatigue-Fragebögen derzeit am besten zu objektivieren.

nen sich aus der Lokalisation der Läsionen in der weißen und grauen Hirnsubstanz in der Kernspintomografie ergeben [12]. So gibt es beispielsweise Studienbefunde, wonach eine fokale Atrophie im Bereich des Corpus Callosum mit dem Auftreten und mit dem Ausmaß einer Fatigue assoziiert ist [13].

Die sekundäre Fatigue wird demgegenüber bedingt durch andere Faktoren wie Medikation mit bestimmten Präparaten, durch Schmerzen der Patienten und/oder durch körperliche Inaktivität [1] (Abb. 2).

Diagnostische Erfassung der Fatigue

Es gibt bislang keine Möglichkeit, das Vorliegen einer Fatigue eindeutig mithilfe von Bildgebung oder anderen Methoden objektiv zu

erfassen und gegenüber anderen Krankheitssymptomen wie einer Depression und/oder kognitiven Defiziten, die das Bild einer Fatigue vortäuschen können, abzugrenzen.

Basis der Diagnostik sind die subjektiven Berichte der Patienten, die sich aus den direkten Angaben und aus den vom Patienten zu führenden Fatigue-Tagebüchern ergeben können, aus strukturierten Interviews und Fatigue-Fragebögen, anhand derer sich die Befunde zumindest einigermaßen objektivieren lassen [14].

Zu den üblichen Scores zur Erfassung der Fatigue gehören u.a. [10, 15]:

- die „Fatigue Severity Scale“ (FSS), eine eindimensionale Skala zur Messung der physischen Fatigue,
- die „Fatigue Impact Scale“ (FIS), ein vor allem im Forschungsbereich häufig genutzter

Differenzierung Chronisches Fatigue-Syndrom versus Depression	
Chronisches Fatigue-Syndrom	Depression
<p>ICD-10 Code G93.3 – Chronisches Müdigkeitssyndrom inklusive benigne myalgische Enzephalomyelitis, chronisches Müdigkeitssyndrom bei Immundysfunktion, postvirales Müdigkeitssyndrom (G steht für Krankheiten des Nervensystems)</p>	<p>ICD-10 Code F32. – Depressive Episode F33. – Rezidivierende depressive Störung (F steht für Psychische und Verhaltensstörungen)</p>
<p>Hauptsymptom • Anhaltende ungeklärte physische und/oder mentale Erschöpfung über 6 Monate</p>	<p>Hauptsymptome • Gedrückte Stimmung • Interessenverlust, Freudlosigkeit • Verminderter Antrieb, erhöhte Ermüdbarkeit</p>

Tabelle 2 Kriterien für die Abgrenzung der Fatigue und der Depression

Symptomatische Non-Pharmakologische Behandlungsansätze

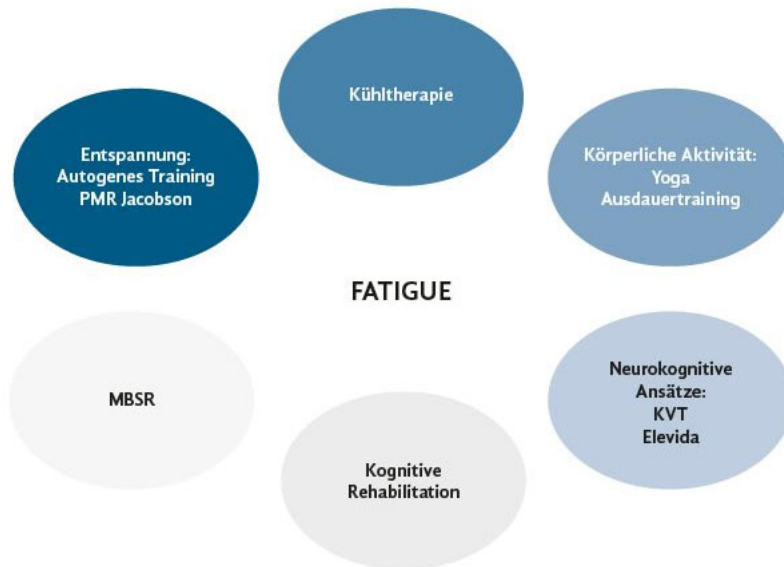


Abbildung 3 Symptomatische nicht-medikamentöse Behandlungsansätze der Fatigue (KVT = Kognitive Verhaltenstherapie; Elevida = Online Fatigue Management Program; MBSR = Mindfulness Based Stress Reduction; PMR = Progressive Muskelrelaxation)

Score zu kognitiven, physischen und psychosozialen Einschränkungen als Folge der Fatigue mit 40 Abfragepunkten,

- die „Modified Fatigue Impact Scale“ (MFIS), eine auf 21 Abfragepunkte verkürzte FIS und
- die „Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions“ (FSMC) zur differenzierten Messung und Graduierung der Schwere der Gesamt-Fatigue sowie der Subkomponenten motorische und kognitive Fatigue.

Bei der Fatigue-Diagnostik sollte jedoch immer auch das mögliche Vorliegen einer Depression oder einer Angststörung abgeklärt werden (Tab. 2). So entwickeln bis zu 54 % der MS-Patienten im Laufe ihres Lebens eine Depression [16]. Vor dem Hintergrund einer Fatigueprävalenz zwischen 75 und 95 % ist eine Koinzidenz von Fatigue und Depression sehr wahrscheinlich [16].

Hilfreich kann bei der Beantwortung der Frage, ob ein Patient sich unter einer gegebenen Therapie gut entwickelt, der Einsatz des „Multiple Sclerosis Decision Modells“ (MSDM) sein, bei dem neben den Parametern des ursprünglichen NEDA-Konzeptes (No Evidence of Disease Activity), also neben der Schubhäufigkeit, der Behinderungsprogression und der MRT-Aktivität auch neuropsychologische As-

pekte wie Kognition, Fatigue, Depression und Angststörungen sowie die Lebensqualität berücksichtigt werden [17].

Therapeutische Maßnahmen gegen die Fatigue

Liegt eine Fatigue vor, so sind zunächst sekundäre Ursachen wie beispielsweise Depressionen, eine Anämie, Schlafstörungen oder Schilddrüsenfunktionsstörungen auszuschließen oder gezielt zu behandeln [18].

Es sind entsprechend den Leitlinien außerdem nicht medikamentöse Maßnahmen zur Besserung der Fatigue angezeigt [18] (Abb. 3). Die Leitlinien raten:

- zu Sport und Bewegung, wobei sich insbesondere ein aerobes Ausdauertraining auf dem Ergometer/Laufband als wirksam erwiesen hat,
- zu einem Energie-Management-Programm mit Priorisierung der anstehenden Aktivitäten, Tagesstrukturierung und dem Einhalten regelmäßiger Pausen,
- zu Entspannungsübungen wie Yoga,
- zur Kühlung bei wärmeempfindlichen Patienten (Klimaanlage, kaltes Duschen, Tragen einer Kühlweste) und

MERKE

Die Patienten umfassend über die Möglichkeiten nicht-medikamentöser Maßnahmen aufklären

MERKE

Bei Auftreten der Fatigue die Möglichkeiten der Optimierung der MS-Therapie prüfen

MERKE

Teriflunomid kann die Rate von Krankheitsschüben und auch von Schüben mit Residuen senken.

- zu psychologischen Interventionen wie einer kognitiven Verhaltenstherapie, Gruppenangeboten und Selbstmanagementprogrammen.

Eine wissenschaftlich valide Option der medikamentösen Therapie der Fatigue ist bislang nicht verfügbar. Diskutiert wird ein günstiger Einfluss von Wirkstoffen wie Amantadin, L-Carnitin und vor allem Modafinil, allerdings fehlt es bislang an eindeutiger Evidenz im Rahmen kontrollierter klinischer Studien [18].

Bei der Behandlung der MS kann es ferner zu einer medikamenteninduzierten oder zu einer durch die medikamentöse Therapie verstärkten Fatigue kommen [19]. Denn immunmodulatorische und immunsuppressiv wirksame Substanzen können durchaus eine bestehende Fatigue verstärken [19]. Andererseits sind für einzelne Wirkstoffe wie Teriflunomid [20], Glatirameracetat [21] und Natalizumab [22] positive Effekte auf die Fatigue beschrieben worden, die nachfolgend exemplarisch für Teriflunomid ausgeführt werden.

Dass die Rate von Krankheitsschüben insgesamt wie auch die Rate von Schüben mit Residuen durch die medikamentöse Therapie der Multiplen Sklerose signifikant zu senken ist, belegen beispielsweise die Ergebnisse der Zulassungsstudien sowie einer Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten beider Studien zu Teriflunomid (Aubagio®) (Abb. 4). Demnach reduzierte sich unter der Medikation die jährliche Schubrate um bis zu 36,3 % im Vergleich zu Placebo [23]. Die Rate von Schüben mit Residuen wird in einer Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten aus TEMSO und TOWER signifikant um 53 % im Vergleich zu Placebo gemindert [24].

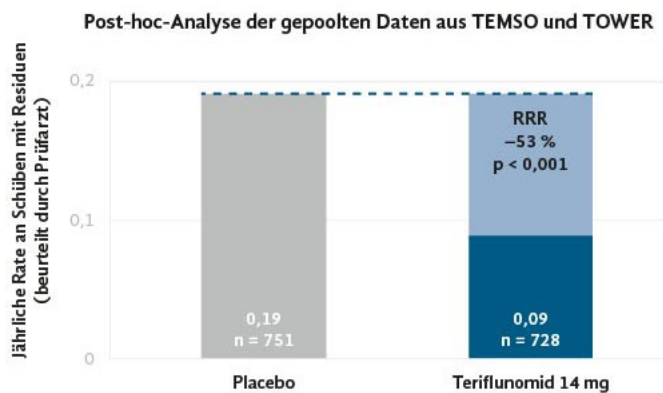


Abbildung 4 Teriflunomid reduzierte signifikant die Rate der Schübe mit Residuen um 53 % im Vergleich zu Placebo [mod. nach 24]

Einfluss der medikamentösen Therapie der MS

Gepoolte Daten aus den Studien TEMSO und TOWER geben Hinweise darauf, dass die medikamentöse Therapie der Multiplen Sklerose nicht nur die Schubrate und die Behinderungsprogression beeinflusst, sondern möglicherweise auch die Entwicklung der Fatigue [25] (Abb. 5). Dabei scheint eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der Schübe und der Verschlechterung der Fatigue zu bestehen. Patienten mit schweren Schüben und insbesondere mit Schüben mit Residuen scheinen sowohl eine signifikante Verschlechterung der Fatigue gegenüber Patienten ohne Schübe zu erfahren [25] als auch eine allgemeine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das unterstreicht die Bedeutung einer adäquaten Behandlung mit dem Ziel, schwere Krankheitsschübe zu verhindern [25].

Es handelt sich bei Teriflunomid um einen Immunmodulator mit entzündungshemmenden Eigenschaften. Der Wirkstoff hemmt selektiv und reversibel das Enzym Dihydro-

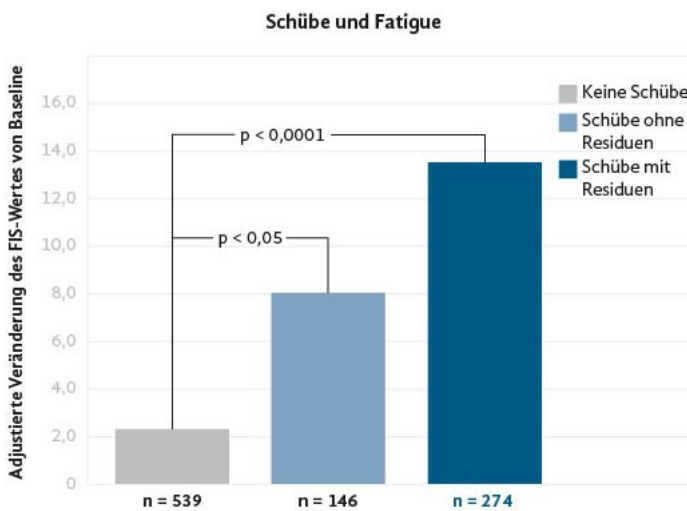


Abbildung 5 Die Fatigue korreliert mit der Schwere von MS-Schüben (gepoolte Daten aus TEMSO [23]/TOWER [27] – Fatigue Impact Scale [25]).

orotat-Dehydrogenase (DHODH) und damit ein Schlüsselenzym der De-novo-Pyrimidinsynthese. Dadurch wird die Proliferation aktivierter T- und B-Zellen selektiv und reversibel reduziert, wobei die Grundfunktion der Immunabwehr erhalten bleibt [26].

Mögliche Besserung der Fatigue und der Kognition

Dass eine Behandlung mit Teriflunomid dazu beitragen kann, das Fortschreiten der Fatigue zu verhindern, wurde in Studien belegt. So zeigte sich in der Phase-IV-Studie TERI-PRO eine deutliche Reduktion der Einschränkungen durch eine Fatigue: Nach einer 24-wöchigen Einnahme von Teriflunomid erklärten 25 % der Patienten, unter keinen oder nur geringen Beeinträchtigungen durch Erschöpfung zu leiden. Bei Behandlungsbeginn hatten dies lediglich 18 % der Studienteilnehmer berichtet [20].

Ein positives Resultat zeigte die Studie außerdem hinsichtlich der Kognition. Denn nach der Teriflunomid-Behandlung gaben 48 % der Patienten keine oder nur geringfügige Einschränkungen der Kognition an, bei Studienbeginn waren es lediglich 41 %. Damit geben nach 24 Wochen immerhin 7 % mehr Patienten als zu Behandlungsbeginn an, keine oder nur minimale kognitive Einschränkungen zu haben [20]. Bereits nach 4 Wochen wurde zudem von Patienten, die von einem anderen Behandlungsregime auf Teriflunomid gewechselt waren, eine höhere Behandlungszufriedenheit berichtet.

In den Studien TOWER und TENERE wurde ebenfalls ein günstiger Einfluss von Teriflunomid auf die Fatigue dokumentiert: In der Studie TOWER resultierte eine signifikant geringere Zunahme der Fatigue gegenüber Placebo [27] und in der Studie TENERE wurde eine tendenziell geringere Zunahme der Fatigue gegenüber einem Interferon-Präparat bewirkt [28] (Abb. 6, 7). Auch in der TENERE-Studie war die Behandlungszufriedenheit unter Teriflunomid bei vergleichbarer Wirksamkeit auf die jährliche Schubrate signifikant höher als unter einem Interferon-Präparat. Dies lag insbesondere an deutlichen Vorteilen unter Teriflunomid bei den Parametern „Nebenwirkungen“ und „Einfachheit der Therapie“ [28].

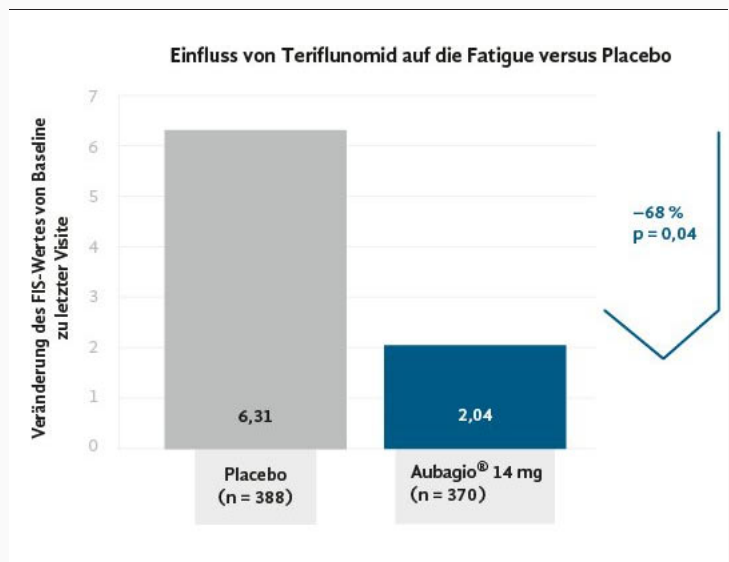


Abbildung 6 Unter Teriflunomid resultierte eine signifikant geringere Zunahme der Fatigue gegenüber Placebo [27].

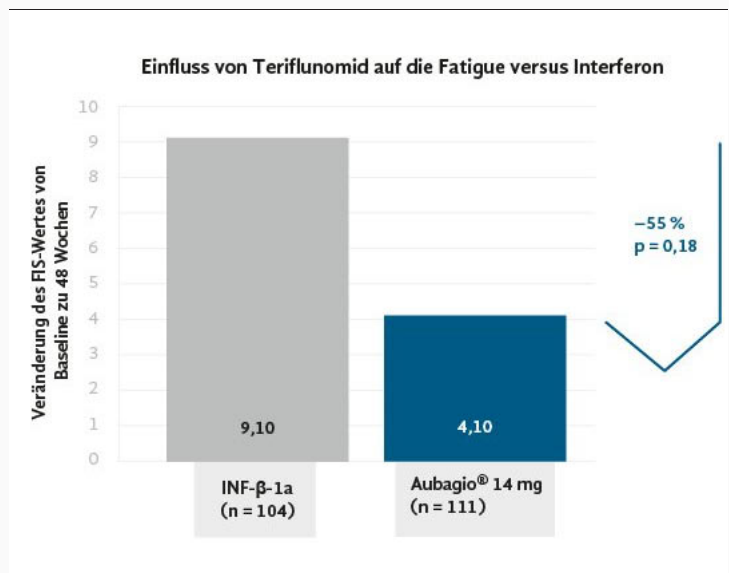


Abbildung 7 Unter Teriflunomid resultierte eine signifikant geringere Zunahme der Fatigue gegenüber einem Interferon-Präparat [28].

Managerin mit massiver Erschöpfung

Welche Auswirkungen eine MS-bedingte Fatigue auf die berufliche Situation und die Karriere von Patienten haben kann, zeigt der Fall einer Topmanagerin eines internationalen Konzerns, die seit Jahren an einer schubförmigen MS leidet. Die Frau stellt sich bei ihrem Arzt vor, weil sie unter einer zunehmenden Fatigue leidet.

Die Patientin gibt konkret an, seit 6 Monaten zunehmend mental erschöpft zu sein. Sie kann sich aufgrund ihrer Fatigue kaum mehr konzentrieren. Die Probleme sind nicht konstant vorhanden, sondern treten zeitweise, dann aber meist massiv auf.

Die Managerin versucht die „Schwächephasen“ zu überspielen. „Ich starre dann angestrengt in den Computer in der Hoffnung, dass meine Kollegen nichts von meinen Schwierigkeiten bemerken“, berichtet sie verzweifelt. Die Patientin fühlt sich ihrem Arbeitsalltag nicht mehr gewachsen und fürchtet, langfristig ihren Beruf nicht mehr ausüben zu können.

Anamnese

Es besteht eine schubförmige Multiple Sklerose mit Residuen. Die Erstdiagnose wurde im September 1999 gestellt. Damals wurden MR-tomografisch multiple T2-hyperintense Neurocranium- und Rückenmarksherde festgestellt sowie positive oligoklonale Banden im Liquor bei einem erneuten Schub mit Visusstörungen und Ataxie. Es wurde eine medikamentöse Behandlung begonnen, doch die Medikation wurde im November 2011 aufgrund einer Schwangerschaft abgesetzt. Es kam zum Spontanabort.

Im Mai 2012 entwickelte die Patientin Sehstörungen (Verschwommensehen und Tunnelblick links), begleitet von retrobulbären Schmerzen. Die Symptomatik zeigte sich fluktuierend und wurde von den Augenärzten zunächst als ophthalmische Migräne beurteilt. Wenige Tage später wurde zusätzlich eine linksbetonte Gangunsicherheit auffällig sowie eine Zunahme der Sehstörungen nunmehr bei beiden Augen, wobei die Patientin fleckförmige Skotome angab.

Im MRT war eine aktive MS mit multiplen KM-aufnehmenden, zum Teil zentral nekrotisierenden Läsionen am Marklager der beiden Großhirnhemisphären nachweisbar. Hinweise auf venöse Thrombosen gab es nicht.

Die Symptomatik wurde als erneuter MS-Schub interpretiert. Es wurde eine Kortison-Stoßtherapie (500 mg über 5 Tage) eingeleitet und nach Abklingen der Symptomatik die medikamentöse Behandlung wieder aufgenommen.

Aktuelle Situation

Aktuell ist bei der Managerin anhand neuropsychologischer Testverfahren und einem umfassenden Fatigue-Assessment eine ausgeprägte Fatigue zu diagnostizieren. Schwerpunktmäßig resultieren Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, Kurz- und Langzeitgedächtnis sind nicht beeinträchtigt.

Dieses Beispiel verdeutlicht, welche Auswirkungen eine Fatigue haben kann und das die neuropsychologischen Befunde Konsequenzen für die Therapieentscheidung haben sollten.

Fazit für die Praxis

Die vorgestellten Daten dokumentieren, dass es sich bei der Fatigue um ein relevantes Symptom der Multiplen Sklerose handelt, das viele Patienten in ihrer Lebensführung beeinträchtigt, die berufliche Situation infrage stellen und die Lebensqualität deutlich reduzieren kann.

Da so mancher Patient sich schwer tut, solche Belastungen seinem Arzt gegenüber zu verbalisieren, sollte im Praxisalltag unbedingt darauf geachtet werden, auch potenzielle „verborgene Symptome“ der MS anzusprechen und den Patienten aktiv danach zu fragen. Es sollte beispielsweise konkret gefragt werden, ob der Betreffende sich oft erschöpft und sich seinen Alltagsaufgaben nicht mehr gewachsen fühlt. Ob er Probleme am Arbeitsplatz hat oder mög-

licherweise mit seinen Kollegen? Oder, ob eventuell das Familienleben aufgrund der notwendigen langen Ruhepausen oder direkt aufgrund der Erschöpfung leidet? Auch nach weiteren eventuell begleitend vorliegenden Veränderungen wie einer erhöhten Depressivität und/oder Ängstlichkeit sollte gefragt werden.

Die aktive Frage nach solchen möglichen Symptomen führt oftmals zu einer Erleichterung seitens der Betroffenen. Das kann zudem zu einer intensiveren Arzt-Patienten-Kommunikation und zu einem vertrauensvolleren Arzt-Patienten-Verhältnis beitragen.

Zeigen sich im Gespräch Auffälligkeiten, so ist der Patient über die möglichen nicht-medikamentösen Maßnahmen aufzuklären und gegebenenfalls ist auch eine Anpassung der medikamentösen Behandlung vorzunehmen.

Literatur

1. Penner IK et al.: *Acta Neurol Scand* 2016; 134 (Suppl. 200): 19–23
2. Kotterba S et al.: *psychoneuro* 2003; 29 (7+8): 349–353
3. Rothwell PM et al.: *BMJ* 1997; 314 (7094): 1580–1583
4. Sehle A et al.: *neuroreha* 2014; 1: 22–28
5. *Clinical Practical Guidelines; Fatigue and MS; MS Council, 1998. www.kintera.org/AccountTempFiles/Account403152/ECSoft/MS-FatigueCPG.pdf* (letzter Zugriff am 07.01.2017)
6. Fisk JD et al.: *Can J Neurol Sci* 194; 21 (1): 9–14
7. Comi G et al.: *J Neurol* 2001; 248 (3): 174–179
8. Penner IK et al.: *Mult Scler* 2007; 13: 1161–1167
9. Amato MP et al.: *J Neurol* 2006; 253: 1054–1059
10. Patejdl R et al.: *Autoimmunity Reviews* 2016; 15: 210–220
11. Hanken K et al.: *Front Neurol* 2014; 5: 264
12. Tedeschi G et al.: *J Neurol Sci* 2007; 263 (1–2): 15–19
13. Yaldizli Ö et al.: *J Neurol* 2011; 258 (12): 2199–2205
14. Penner IK et al.: *Mult Scler* 2009; 15 (12): 1509–1517
15. Frith J et al.: *Occupational Medicine* 2010; 60: 159
16. Penner IK: *Fatigue bei Multipler Sklerose. Hippocampus Verlag, Bad Honnef, 2009*
17. Stangel M et al.: *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8 (1): 3–13
18. DGN-Leitlinie, Januar 2012, Ergänzung August 2014, verlängert bis 29.09.2017. www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-050L_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf (letzter Zugriff am 06.01.2017)
19. Braley TJ et al.: *Slkeep* 2010; 33 (8): 1061–1067
20. Coyle PK et al.: *ECTRIMS 2015, Barcelona, Poster P562* <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/115557/patricia.coyle.improvements.in.patient-reported.outcomes.with.teriflunomide.html?f=m2> (letzter Zugriff am 30.06.2016).
21. Metz LM et al.: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (7): 1045–1047
22. Svenningsson A et al.: *PLoS ONE* 2013; 8 (3): e58643
23. O'Connor P et al.: *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1293–1303
24. Macdonell R et al.: *Mult Scler J* 2013; 19 (S1): 74–558, P1095
25. Mäurer M et al.: *Mult Scler Rel Disord* 2016; 7: 33–40
26. Fachinformation Aubagio®, Stand Juni 2017
27. Confavreux C et al.: *Lancet Neurol* 2014; 13 (3): 247–256
28. Vermersch P et al.: *Mult Scler* 2014; 20 (6): 705–716
29. Veauthier C et al.: *EPMA J* 2016; 7: 25

AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten. **Wirkst.:** Teriflunomid. **Zusammens.:** 1 Ftbl. enth.: 14 mg Teriflunomid. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Na, Hypromellose, Mg-Stearat, Hypromellose, Titandioxid, Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin Al-salz. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. Teriflunomid od. sonst. Bestandt., schwere Beeinträcht. d. Leberfkt. (Child-Pugh Stad. C), Schwangere od. Frauen i. gebärfähigen Alter oh. zuverläss. Empfängnissschutz, stillende Frauen, schwer beeinträcht. Immunstatus (z.B. b. Aids), signifikant eingeschr. Knochenmarksfkt od. signifik. Anämie, Leuko-, Neutro-, Thrombozytopenie, schwere akute Infektion bis diese sich zurückgebildet hat, schwere dialysepflicht. Niereninsuff., schwere Hypoproteinämie (z.B. b. nephrot. Syndrom). **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** B. Pat. > 65 J. m. Vors. anw. Sicherh. u. Wirksamk. b. Kdr. v. 10–18 J. nicht erwiesen. Kein relevanter Nutzen b. Kdr. v. 0–10 J. Vor Behandl.-beginn RR, ALT/SGPT, großes BB inkl. Diff-BB bestimmen, währ. Behandl. Überwach. v. RR, ALT/SGPT u. b. Anzeich. u. Sympt. (z.B. Infekt) großem BB. Wirkst. wird langsam aus Plasma eliminiert, Verfahren z. beschleun. Elimination s. Fi. Erhöht. d. Leberenzyme wurde beobachtet, ALT (SGPT) desh. vor Beg. u. währ. d. ersten 6 Mo. alle 2 Wo. kontrollieren, anschließend alle 8 Wo. od. b. klin. Anzeichen, bei Erhöht. der ALT (SGPT) zwischen 2– bis 3-fach der oberen Normgrenze wöchentliche Kontrollen, bei V. a. Leberschädigung Ther. abbrechen, b. ALT > 3-fache ULN ein Absetzen erwägen, möglw. erhöhtes Risiko b. Pat. m. vorbest. Lebererkr., Vors. b. Pat. m. erheb. Alkoholkonsum. RR-Erhöhung mögl., regelmäÙ. Kontrolle u. angemessene Ther. empf. B. schw. aktiver Infekt. Beg. d. Behandl. verschieben, bis zurückgebildet. B. Auftr. v. schwerwieg. Infekt. Abbruch d. Behandl. erwäg., vor Wiederaufn. Nutzen/Risiko u. ggf. beschleunigte Elimination erwägen. B. latenter Tbc-Infekt. angemess. Standardther. vor Beg. d. Behandl. m. Aubagio durchführen. Über interstit. Lungenerkrank. (ILD) nach Markteinführ. wurde berichtet. ILD kann akut zu jedem Zeitpkt. d. Behandl. auftreten u. ein variab. klin. Erscheinungsbild aufw. Tödl. Verlauf mögl. B. Auftr. v. Lungensympt. ggf. Therapieabbr. u. beschleun. Eliminat. erwägen. Es traten Fälle schwerer Hautreakt. unter Teriflunomid- (z.B. SJS, TEN) und Leflunomid-Behandl. (DRESS) auf. B. Auftr. schwerer hämatolog. Reakt. Gabe beenden u. beschleun. Elim. erwägen. B. Auftr. v. ulzerat. Stomatitis od. Haut-/Schleimhautreakt., d. V. a. SJS, TEN, Lyell-Syndrom begründ., Ther. unverzögl. abbrechen, unverzögl. beschleun. Elim. einleiten, keine erneute Gabe! Berichte über periph. Neuropathie, b. Auftr. Absetzen u. beschleun. Elim. erwägen. Anw. attenuierter Lebendimpfstoffe vermeiden (Risiko f. Infekt.). Gleichzeit. Anw. m. Leflunomid nicht empf. LZ-Sicherheit d. Komb. m. Interferon beta od. Glatirameracetat nicht bek. (cave erhöht. NW-Rate!). Vors. b. Wechsel v. Natalizumab od. Fingolimod zu Aubagio, ebenso b. Beg. and. Ther. nach Absetz. v. Aubagio (lange HWZ, mögl. additive Wirkung auf d. Immunsyst., ggf. therapiefreien Zeitraum einhalten). Enth. Lactose, nicht einnehmen b. heredit. Galactose-Intoleranz, Laktase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption. B. Messung d. ionisierten Kalziumspieg. falsch niedrige Werte mögl. Im Zweifel d. Gesamalbumin-adjustierten Kalziumspieg. best. **Schwangersch. u. Stillz.:** Kontraindiziert. Frauen i. gebärfähigem Alter müssen während u. nach e. Behandl. (bis Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l) zuverlässige Verhütung anw. Subst. geht i. d. Muttermilch über. **Nebenw.:** Infektionen u. parasitäre Erkr.: Häufig Grippe, Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Herpes simplex labialis, Zahninfekt., Laryngitis, Tinea pedis. Nicht bek.: schwere Infekt. einschl. Sepsis. **Blut, Lymphsyst.:** Häufig Neutropenie, Anämie. Gelegentl. leichte Thrombozytopenie (< 100 G/l). **Immunsyst.:** Häufig leichte allerg. Reakt. Nicht bekannt: sofortige oder verzögerte Überempf.reakt., Anaphylaxie, Angioödem. **Psyche:** Häufig Angst. **Nerven:** Sehr häufig Kopfschmerzen. Häufig Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsyndr. Gelegentl. Hyperästhesie, Neuralgie, periph. Neuropathie. **Herz:** Häufig Palpitationen. **GefäÙe:** Häufig Hypertonie. **Atemw., Brust., Mediast.:** Nicht bek. interstit. Lungenerkrank. GIT: Sehr häufig Diarrhoe, Übelk. Häufig Oberbauchschmerzen, Erbrechen., Zahnschm. Nicht bekannt: Pankreatitis, Stomatitis. **Leber/Galle:** Sehr häufig ALT erhöht. Häufig GGT u. AST erhöht. Nicht bek. akute Hepatitis. **Haut, Unterhautzellgew.:** Sehr häufig Alopezie. Häufig Exanthem, Akne. Nicht bekannt: schwere Hautreakt., Nagelerkrank. **Skelettmusk., Bindegew., Knochen:** Häufig Schm. d. Mskl- u. Skelettsystems, Myalgie, Arthralgie. **Niere, Harnwege:** Häufig Pollakisurie. **Geschlechtsorg., Brustdrüse:** Häufig Menorrhagie. **Allgemein:** Häufig Schmerz. Nicht bek. Asthenie. **Untersuch.:** Gewichtsabnahme, Neutrophilen-/Leukozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatinin-Phosphokinasewerte im Blut. **Verletz., Vergift. u. d. Eingr. bed. Komplikat.:** Gelegentl. posttraumat. Schmerzen. **Hinw.:** Impf. mit inaktivierten Neo- od. Recall-Antigenen mögl. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeutischer Unternehmer: sanofi-aventis group, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. Deutscher Vertreter des Zulassungsinhabers erreichbar unter Tel.: 0800-0436996 (kostenfrei).

Stand: Juni 2017 (GZDE.AUBA.17.07.0483)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

