

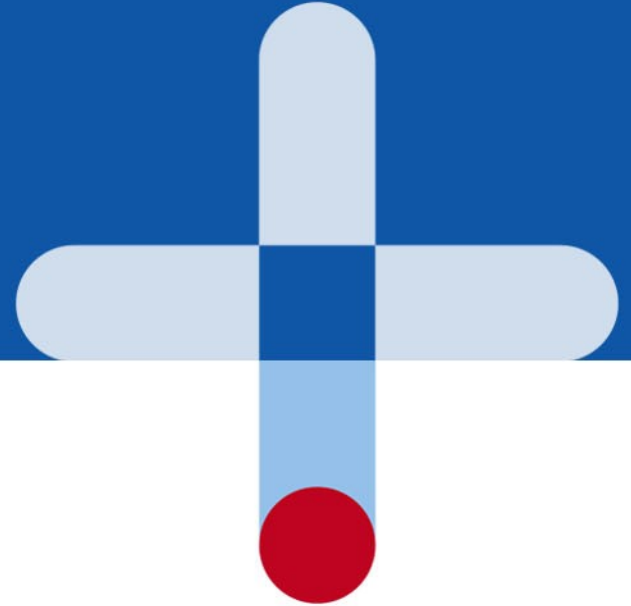
10. Multiple Sklerose Patiententag, Heidelberg, 25.01.2025

# Update symptomatische Therapie der MS

Prof. Dr. med. Mathias Buttman  
Chefarzt Klinik für Neurologie



**Caritas-Krankenhaus**  
Bad Mergentheim



# *Zwei Arten der medikamentösen MS-Therapie*

---



Verlaufsmodifizierende  
Therapie

Symptomatische  
Therapie

# *Symptomatische MS-Therapie: mehr als 2 Beine*

---

- Medikamente
- Physiotherapie
- Ergotherapie
- Logopädie
- Psychotherapie
- Neuropsychologische Therapie
- Psychosoziale Betreuung
- Neuromodulation
- Hilfsmittelversorgung
- Multimodale Rehabilitation
- Palliativversorgung



AWMF-Registernummer: 030/050

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**  
Forum der wissenschaftlichen Medizin

## **Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica- Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen**

Entwicklungsstufe: S2k  
2. Aktualisierung als Living Guideline 2023

Federführend: Prof. Dr. Bernhard Hemmer, München

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Stand: 30.11.2023

**DGN** Deutsche Gesellschaft  
für Neurologie

223 Seiten über MS



50 Seiten zur  
symptombезogenen  
Therapie

## Häufigkeit von MS-Symptomen u. deren Therapie

	n	Häufigkeit	unbehandelt
Fatigue	16.165	52,3 %	70,3 %
Eingeschränktes Gehvermögen	17.235	49,9 %	16,0 %
Spastik	15.975	33,1 %	14,0 %
Blasenstörung	16.329	33,1 %	47,0 %
Ataxie / Tremor	16.254	27,6 %	30,0 %
Kognitive Störungen	15.988	26,7 %	71,7 %
Schmerzen	16.108	26,0 %	21,1 %
Depression	16.100	22,7 %	25,6 %
Mastdarmstörung	15.659	8,2 %	52,8 %

DMSG-Register 2014-2018 (n=18.030)

## *Leitlinien-Ziele der symptomatischen Therapie*

---

- Funktionelle Fähigkeiten wiederherzustellen, zu verbessern oder eine Verschlechterung zu verlangsamen
- Berufliche Leistungsfähigkeit zu erhalten, Beeinträchtigungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens zu beseitigen oder zu verringern
- Vermeidung von sekundären Komplikationen
- Verbesserung der Lebensqualität

# *Fatigue*

---



# Was ist Fatigue?

---

Fatigue ist ein...

*„überwältigendes Gefühl der Müdigkeit“,*

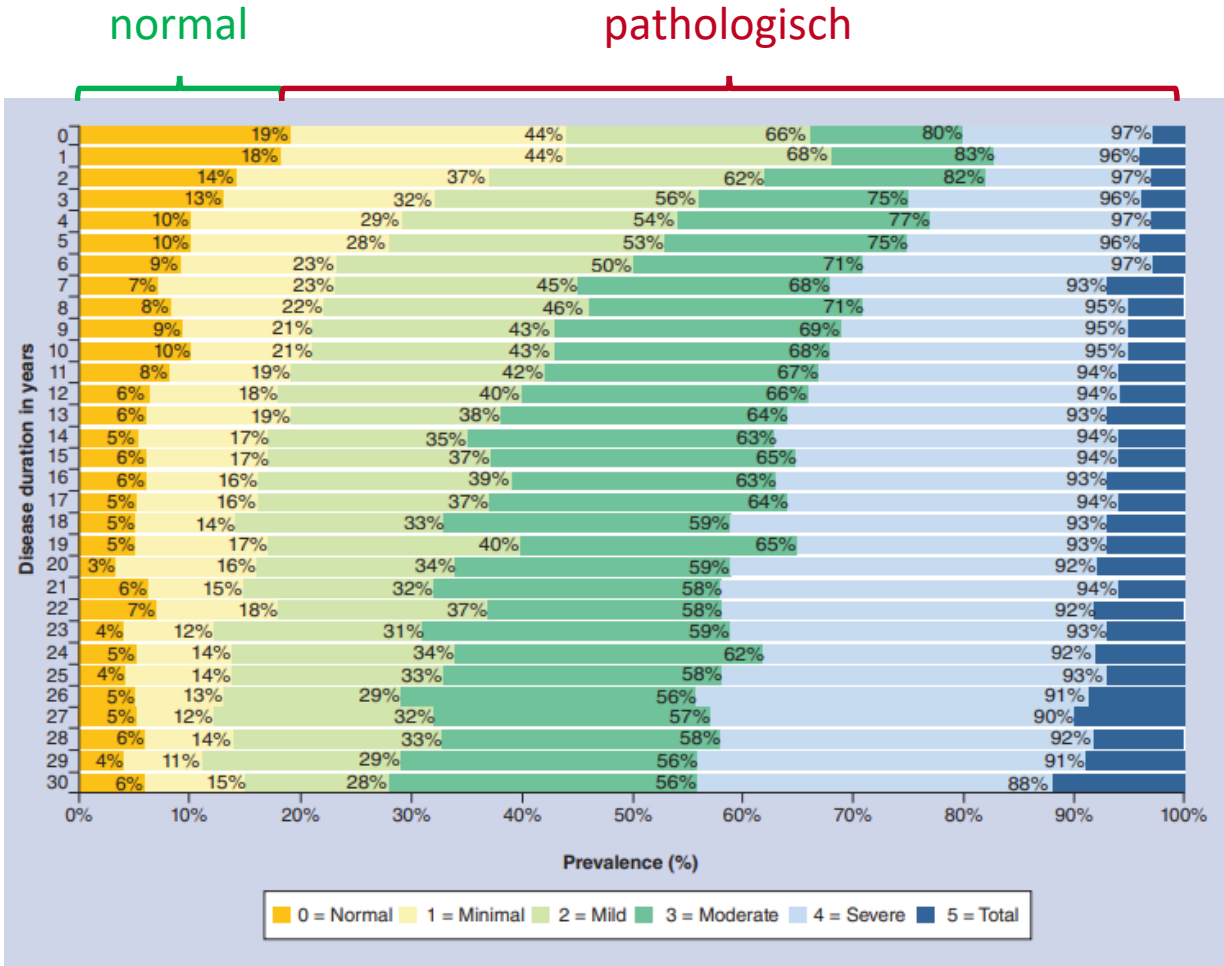
*„Mangel an Energie“,*

*„Gefühl der Erschöpfung“*

und beeinflusst die Leistungsfähigkeit in Beruf und Haushalt.



# Fatigue ist häufig bei MS u. nimmt im Verlauf zu



NARCOMS-Register  
(n=25.728)

# Körperliche vs. kognitive Fatigue: WEIMuS

- Würzburger Erschöpfungsinventar für Multiple Sklerose (WEIMuS)
- Fragebogen, umfangreich psychometrisch untersucht

Während der letzten 14 Tage	Subskala	Ursprüngliche Skala
... gehörte die Erschöpfung zu den drei mich am meisten behindernden Beschwerden	S2	FSS 8
... war ich aufgrund meiner Erschöpfung nicht in der Lage, klar zu denken	S1	MFIS 3
... hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, meine Gedanken zu Hause oder bei der Arbeit zusammenzuhalten	S1	MFIS 16
... behinderte die Erschöpfung körperliche Betätigung	S2	FSS 6

Skalensummenwerte der Validierungsstudie		
	MS-Patienten (n=67)	Kontrollgruppe (n=68)
WEIMuS	34,6±14,3***	23,0±18,5
WEIMuS (S1)	14,7±8,6**	10,5±9,7
WEIMuS (S2)	19,9±7,4***	13,4±9,5
ADS	18,6±10,9	18,4±10,2

## Antworten

Nie (0)

Selten (1)

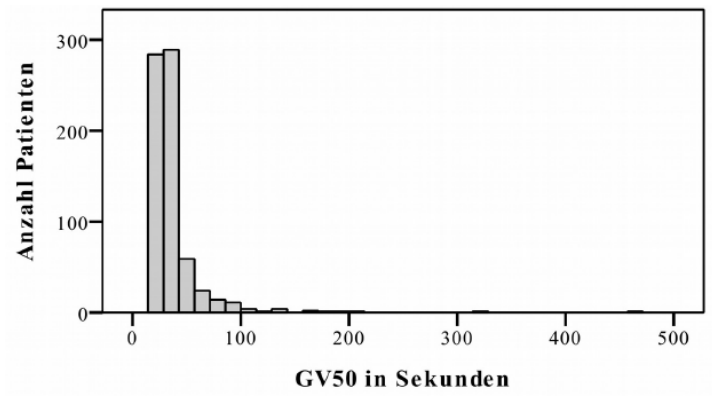
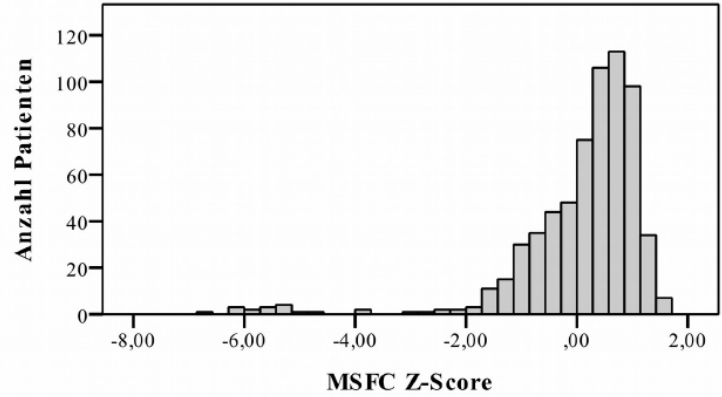
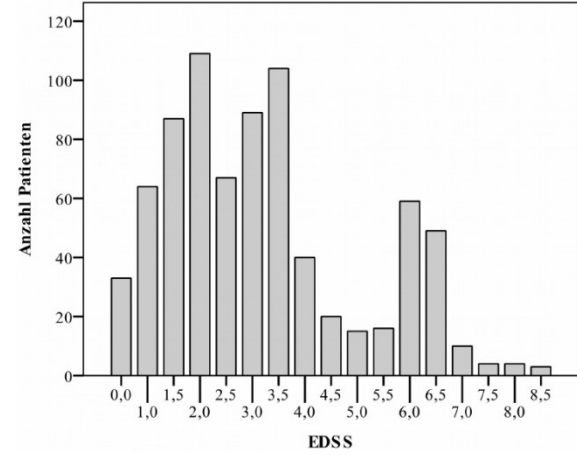
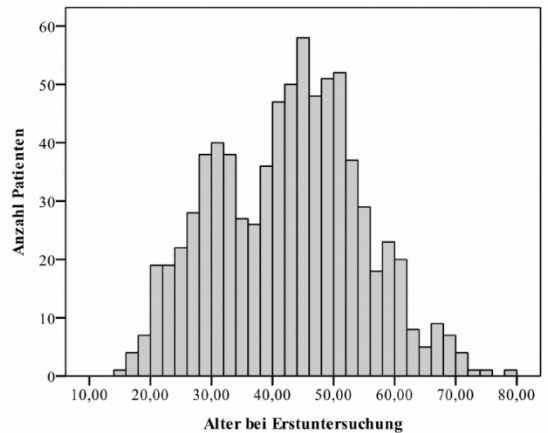
Manchmal (2)

Häufig (3)

Fast immer (4)

# Korrelation zw. Fatigue u. klinischem Befund 1/2

- Querschnittsstudie mit 774 MS-Erkrankten (70,3% Frauen)



## Korrelation zw. Fatigue u. klinischem Befund 2/2

	n	WEIMuS ges	WEIMuS kör	WEIMuS kog
MSFC Z-Score	641	r = -0,342 p < 0,01	r = -0,367 p < 0,01	r = -0,291 p < 0,01
Z-Score T25W	771	r = -0,405 p < 0,01	r = -0,482 p < 0,01	r = -0,293 p < 0,01
Z-Score 9HPT	772	r = -0,357 p < 0,01	r = -0,416 p < 0,01	r = -0,270 p < 0,01
Z-Score PASAT3	641	r = -0,240 p < 0,01	r = -0,181 p < 0,01	r = -0,276 p < 0,01
EDSS	771	r = 0,449 p < 0,01	r = 0,535 p < 0,01	r = 0,329 p < 0,01
GV50	696	r = 0,436 p < 0,01	r = 0,504 p < 0,01	r = 0,336 p < 0,01

Zusammenhang vor allem zwischen körperlichen Einschränkungen und körperlicher Fatigue

## Männer $\geq 40$ J. haben andere Selbsteinschätzung

	EDSS	GV50	MSFC Z-Score	Z-Score T25W	Z-Score 9HPT	Z-Score PASAT3
Junge Männer	r = 0,588 p < 0,01 n = 95	r = 0,534 p < 0,01 n = 89	r = -0,435 p < 0,01 n = 86	r = -0,508 p < 0,01 n = 95	r = -0,450 p < 0,01 n = 95	r = -0,204 p > 0,05 n = 86
Junge Frauen	r = 0,555 p < 0,01 n = 208	r = 0,497 p < 0,01 n = 201	r = -0,317 p < 0,01 n = 186	r = -0,507 p < 0,01 n = 209	r = -0,403 p < 0,01 n = 209	r = -0,114 p > 0,05 n = 186
Alte Männer	r = 0,215 p < 0,05 n = 135	r = 0,066 p > 0,05 n = 118	r = -0,234 p < 0,05 n = 105	r = -0,093 p > 0,05 n = 134	r = -0,153 p > 0,05 n = 135	r = -0,146 p > 0,05 n = 106
Alte Frauen	r = 0,448 p < 0,01 n = 333	r = 0,468 p < 0,01 n = 288	r = -0,270 p < 0,01 n = 264	r = -0,424 p < 0,01 n = 333	r = -0,398 p < 0,01 n = 333	r = -0,114 p > 0,05 n = 263

Subjektive Fatigue korreliert bei Männern  $\geq 40$  J. schlechter mit klinischen Parametern als bei jüngeren Männern u. bei Frauen

# Fatigue u. MRT haben wenig miteinander zu tun

---

- Fatigue korreliert nicht mit
  - T<sub>2</sub>/T<sub>1</sub>-Läsionsvolumen
  - Zahl von T<sub>2</sub>/T<sub>1</sub>-Läsionen
  - Globale oder „White matter“-Atrophie
- Fatigue korreliert möglicherweise mit
  - Veränderungen im Thalamus  
*Wilting J et al, Eur Radiol 2015*
  - Balkenatrophie  
*Yaldizli Ö et al, Mult Scler 2014*
- Fatigue und Depressivität korrelieren möglicherweise mit
  - Atrophie des frontalen, parietalen und okzipitalen Kortex, aber: Depression selektiv assoziiert mit Atrophie des linken mittleren frontalen Gyrus und des rechten inferioren frontalen Gyrus  
*Gobbi C et al., Mult Scler 2014*

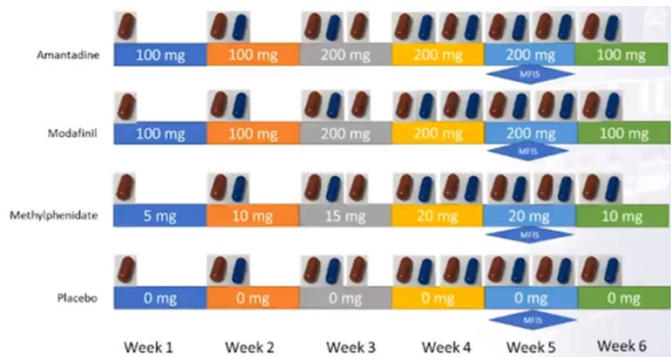


Auch mit wenigen MRT-Läsionen kann man eine schwere Fatigue haben, die keine seelische Ursache haben muss.

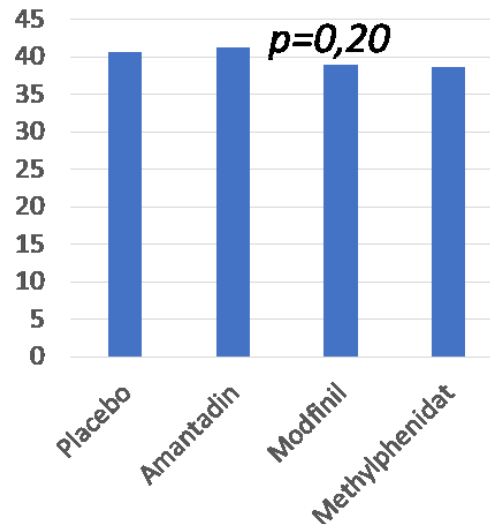
# Bislang keine evidenzbasierten Medikamente

## TRIUMPHANT-MS

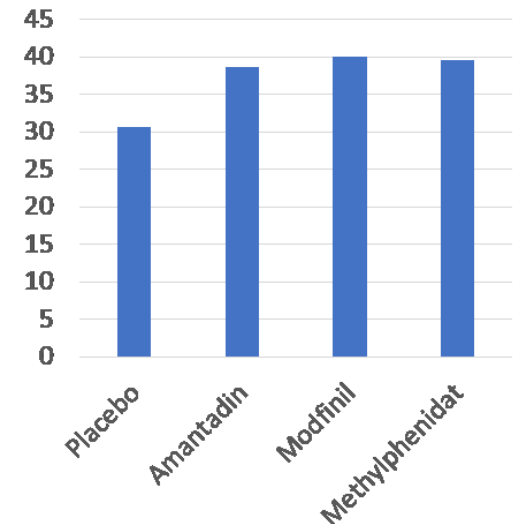
- Vierarmige, randomisierte, placebokontrollierte Crossover-Studie (n=141)
- Placebo vs. Amantadin vs. Modafinil vs. Methylphenidat (jeder jede Substanz 6 Wo., je 2 Wo. Washout), jeweils Wo. 5 MFIS



Primärer Endpunkt: MFIS



Nebenwirkungsrate (% Pat.)



**Fazit: Nutzen allenfalls bei exzessiver Tagesschläfrigkeit, Nebenwirkungen!**

# Leitlinien zur medikamentösen Fatigue-Therapie

---

Empfehlung D19 (Konsens): In Einzelfällen können Therapieversuche mit Amantadin<sup>37</sup> (100–200 mg/d, cave: Unruhe, Schlafstörungen, Ödeme, Harnretention bei Prostatahypertrophie oder Augendruckerrhöhung) oder Modafinil<sup>38</sup> (50–200 mg/d, cave: Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität, Herzrasen, Leberwerterhöhungen) erwogen werden.

*Geprüft 2023*



Empfehlung D20 (Konsens): Antidepressiva (v. a. SSRI) können bei (gleichzeitig oder alleinig) vorhandener depressiver Verstimmung eingesetzt werden, nicht aber bei alleiniger Fatigue.

*Geprüft 2023*



# *MS-Fatigue ist trotzdem günstig zu beeinflussen*

---

- Energie-Management
  - Priorisierung
  - Tagesstruktur
  - Ausreichende Ruhepausen
- Vermeiden von Überwärmung
  - Klimaanlage
  - Kaltes Wannenbad
  - Kühlweste
- Psychotherapie
  - Kognitive Verhaltenstherapie
  - Achtsamkeitsbasierte Psychotherapie
- Ausdauertraining

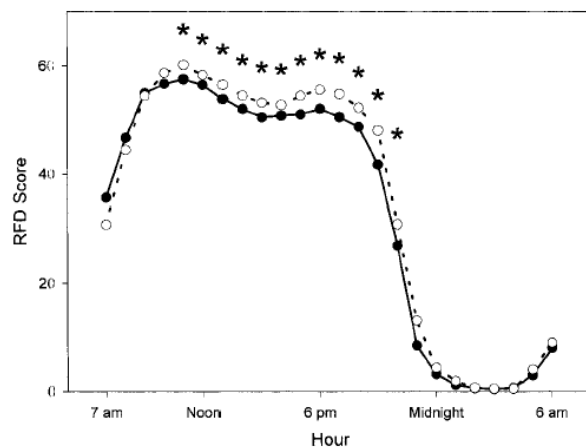
# Kühlung kann gegen MS-Fatigue helfen

A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS

NASA/MS Cooling Study Group\*

MFIS:

35,9 vs. 43,6 (p < 0,0001)



Cooline



VentilationVest (Entrak)

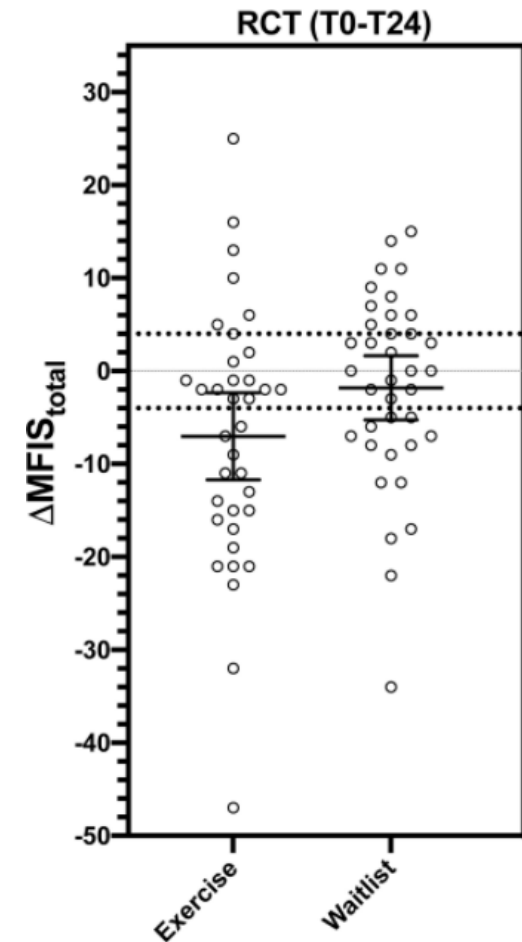
1 h/Tag



Arctic Heat

# Intensives Ausdauertraining bessert MS-Fatigue

- Randomisiert, kontrolliert (n=86)
- Therapiegruppe: 2 überwachte Sitzungen à 30 min pro Wo., 65-95% der maximalen Herzfrequenz
- Kontrollgruppe: gewohnter Lebensstil



# *Eingeschränkte Gehfähigkeit*

---



# DGNR-S2e-Leitlinie: Bewegungstherapie bei MS

---

- Systematische Literaturrecherche
  - 24 systematische Übersichtsarbeiten
  - 48 Einzelstudien
- Mobilitätsbezogene Outcomes
  - Gehfähigkeit, z. B. *RMI, MSWS-12*
  - Gehgeschwindigkeit, z. B. *10mWT, 25ft-Test*
  - Gehausdauer, z. B. *2minWT, 6minWT*
  - Gangsicherheit und Balance, z. B. *TGUG, BBS, TGI*
  - MS-spezifische Skalen, z. B. *EDSS, MSFC*
  - Alltagsaktivitäten, z. B. *FIM, Barthel*
  - Lebensqualität, z. B. *MFIS, HaQuaMS*



## DGNER-Leitlinie: Bewegungstherapie bei MS

---

- Gehen ist die wohl wichtigste Grundlage zur Verbesserung der Mobilität. Deshalb soll vorrangig ein **regelmäßiges, therapeutisch angeleitetes Gangtraining** stattfinden.
- Unterstützend sollen ein **systematisches Ausdauertraining** (Laufband, Ergometer, Gehen) und ein **gezieltes Krafttraining** durchgeführt werden.
- Für schwer Betroffene (EDSS > 6,0) sollte **roboterassistiertes Gangtraining** eingesetzt werden. Bei leichter Betroffenen kann es eingesetzt werden.
- Zur Verbesserung des Gleichgewichts sollte ein spezielles **Gleichgewichtstraining** durchgeführt werden. **Virtuelle Realität** kann ergänzend eingesetzt werden.
- **Tai-Chi** und **Hippotherapie** können ergänzend eingesetzt werden, weniger deutlich ist die Empfehlung für **Pilates** und **Yoga**.
- Alleiniges **Bewegungsvorstellungstraining** und **Ganzkörpervibrationstraining** können nicht empfohlen werden.
- Zur Verbesserung der Mobilität können ergänzend zu supervidierter Therapie **telerehabilitative Maßnahmen** durchgeführt werden.

## DGNER-Leitlinie: Bewegungstherapie bei MS

---

- Regelmäßige **Physiotherapie** sollte immer funktionell, ziel- und alltagsorientiert auf die bestehenden Beeinträchtigungen ausgerichtet sein (ICF).
- Neben diesen therapeutisch geleiteten Bewegungsinterventionen und Physiotherapien sollen Patienten im Alltag zur **eigenständigen körperlichen Aktivität** motiviert werden. Dauer und Intensität sollen sich an die „Nationalen Bewegungsempfehlungen“ unter Berücksichtigung der individuellen funktionellen Beeinträchtigung anlehnen:
  - 150 min / Woche moderate Intensität bzw.
  - 75 min / Woche hohe Intensität
- Ziel ist, die körperliche Aktivität zu fördern und zu verstetigen.

# Fampridin (Fampyra<sup>®</sup> + seit 2022 Generika)

- Retardiertes 4-Aminopyridin
- Randomisierte doppelblinde Studie
  - 301 Patienten, 2 x 10 mg pro Tag über 14 Wo.

- Verbesserung des Gehvermögens

- Responderrate

- Fampridin 35 %
- Placebo 8 %

- Änderung Gehgeschwindigkeit

- Fampridin +25,2 %
- Placebo +4,7 %

- 12-MSWS (-6,84 vs. + 0,05)

- Seit Juli 2011 in Europa zur Verbesserung der Gehfähigkeit für MS-Patienten mit EDSS 4,0 – 7,0 zugelassen, GBA-Zusatznutzen nicht belegt

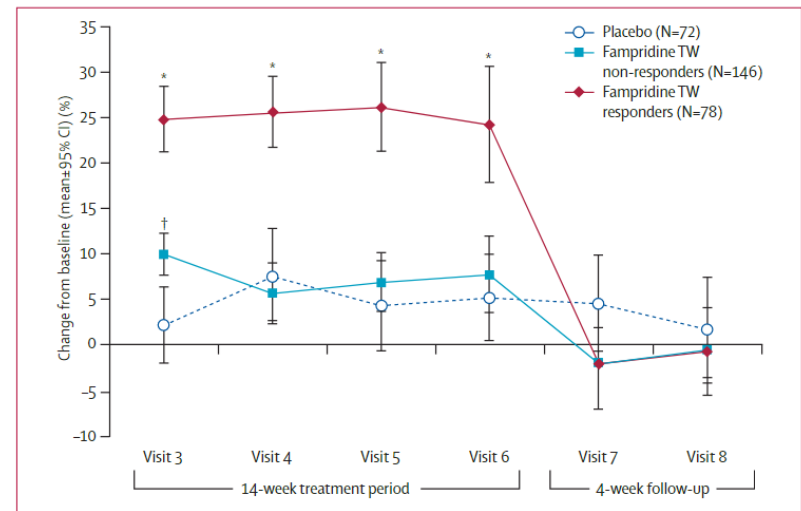


Figure 3: Percent change in walking speed at each visit after randomisation



## Medikamentöse Therapie der Gangstörung

---

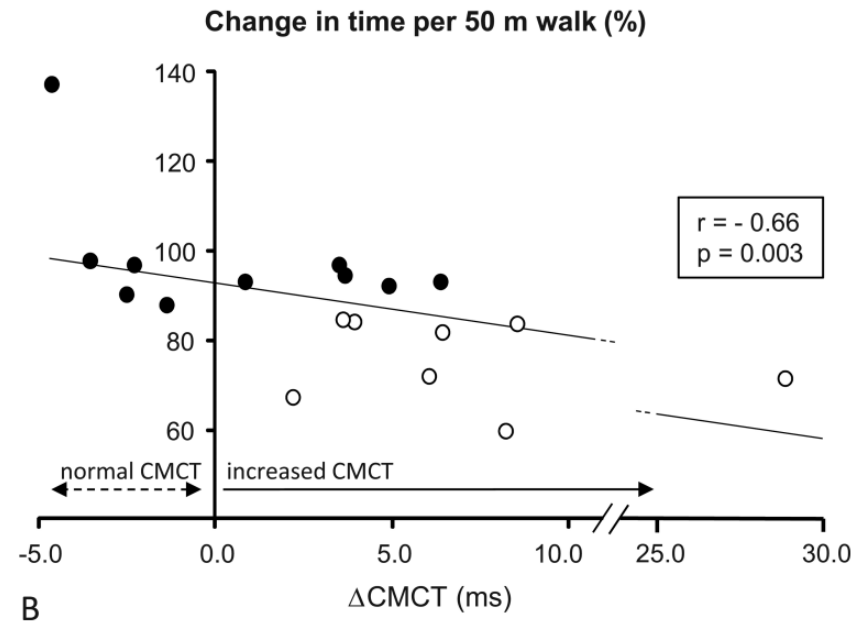
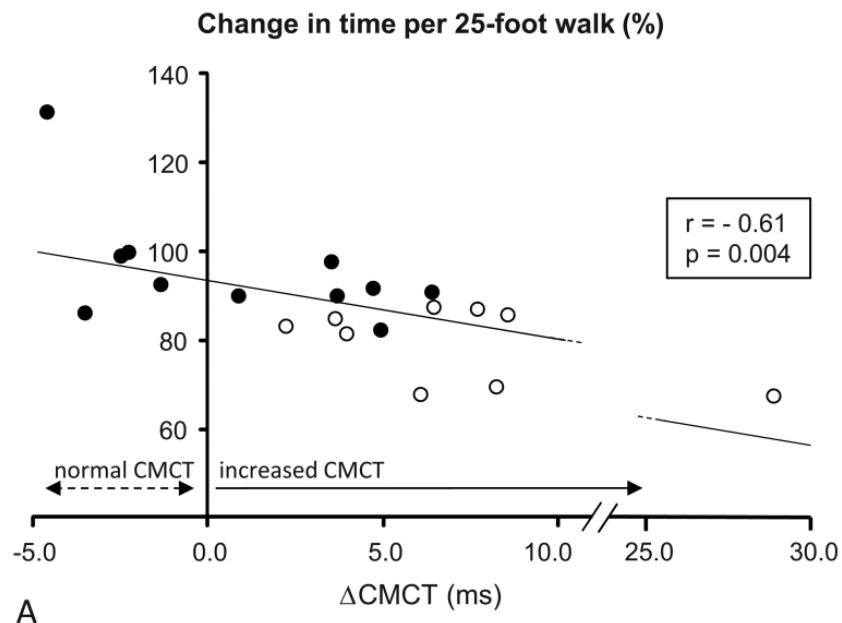
Empfehlung D13 (Konsens): Zusätzlich soll ein Behandlungsversuch mit Fampridin angeboten werden, vor allem bei eingeschränkter, aber noch erhaltener Gehfähigkeit (EDSS 4,0–7,0; on-label). Dieser sollte standardisiert über mindestens zwei Wochen mit Dokumentation des Behandlungserfolgs (Ganggeschwindigkeit anhand standardisierter Gehstrecke über z. B. 7,62 m („Timed 25-Foot Walk“) oder 10 m) erfolgen.

Auch zur Verbesserung von Standsicherheit oder Handfunktion kann ein Behandlungsversuch mit Fampridin erwogen werden.<sup>35</sup>



# Magnetspule prognostiziert Ansprechen

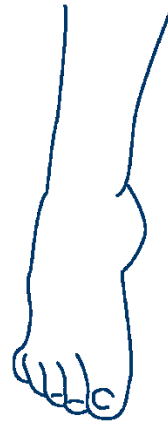
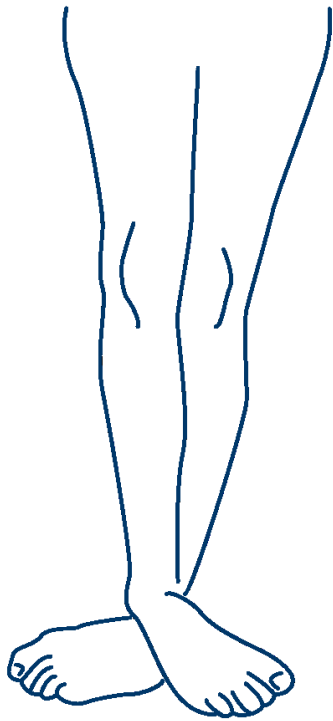
- Prospektive Beobachtungsstudie (n=20) über 2 Wochen



→ Bei normalen MEP eher kein Ansprechen, bei „ZML“ ↑ eher schon

# Spastik

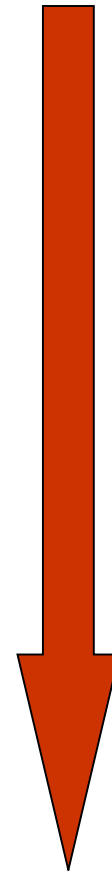
---



# Therapie der Spastik

---

- Vermeidung auslösender Faktoren
- Regelmäßige Physiotherapie
- Orale/oromukosale Antispastika
  - Baclofen
  - Tizanidin
  - Gabapentin (v.a. bei anfallsartiger Spastik; off label, darf jedoch gem. G-BA-Beschluss von 2014 verordnet werden, wenn On-label-Therapien nicht vertragen werden oder nicht ausreichend wirken)
  - Nabiximols (Sativex<sup>®</sup>, nur als Add-on-Therapie zugelassen)
- Invasive Verfahren
  - Botulinumtoxin (off label)
  - Baclofenpumpe
- Nicht ausreichend evidenzbasierte Verfahren
  - Triamcinolon intrathekal (off label)



# Leitlinien-Empfehlungen zur Therapie der Spastik

---

Empfehlung D6 (Konsens): Neben der Vermeidung spastikauslösender Ursachen soll regelmäßige Physiotherapie (je nach individueller Situation 2–3 x pro Woche, ggf. als Doppelbehandlung über 60 Minuten) durchgeführt werden, unterstützt von eigenständigem täglichem Üben.

*Geprüft 2023*

Empfehlung D7 (Konsens): Bei funktionell beeinträchtigender Spastik soll unterstützend eine medikamentöse Therapie mit oralen bzw. oromukosalen („add-on“) Antispastika unter vorsichtiger Eindosierung (cave: Stützfunktion der Spastik, Fatigue) angeboten werden, vorzugsweise in Absprache mit dem behandelnden Physiotherapeuten. Dabei soll mit Baclofen bzw. Tizanidin begonnen und ggf. kombiniert werden. Bei unzureichender Wirksamkeit und funktionell weiterhin beeinträchtigender Spastik soll die Medikation um Sativex<sup>®</sup> ergänzt werden.

*Geprüft 2023*

## Nabiximols (Sativex®)

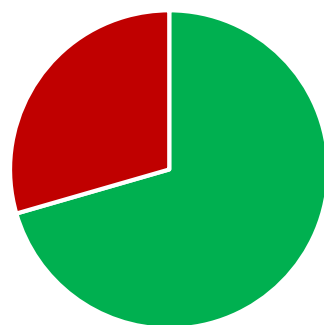
- Spray aus definiertem Cannabis-Extrakt
- THC : CBD = 1 : 1 (→ macht nicht „high“)
- 3 randomisierte placebokontrollierte MS-Studien
- Analyse von 14 Beobachtungsstudien: ca. 3900 MS-Pat., Ansprechrate 42-83%, durchschn. 5-6 Sprühstöße pro Tag, Abbruchrate 40%
- Günstige Effekte auf Spastik, Spasmen, Schmerzen, Schlaf, Blase und Gehfähigkeit
- Nebenwirkungen: Schwindel, Fatigue, Übelkeit, Reizung Mundschleimhaut, unangenehmer Geschmack; keine Toleranz, kein Missbrauch
- Seit Mai 2011 in Deutschland zur „add-on“-Therapie der mittelschweren bis schweren MS-Spastik zugelassen (BTM), GBA-Zusatznutzen anerkannt



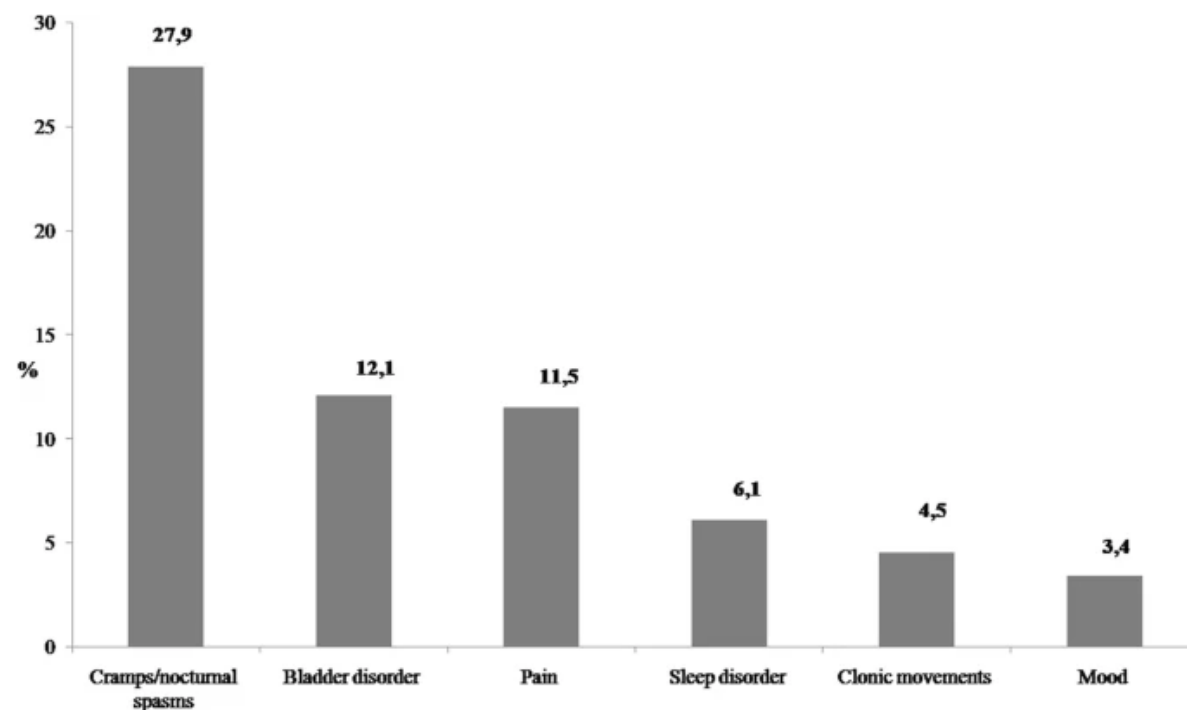
## Multizentrische italienische Real-World-Studie

- 1615 MS-Pat. an 30 Zentren mit medikamentös therapierefraktärer Spastik
- Numerische Ratingskala (0-10) Ausprägung Spastik Baseline und nach 4 Wo.
- Drop-out-Rate 11,3%

NRS-Verbesserung  $\geq 20\%$



■ Responder ■ Non-Responder







# Neuromodulationsanzug Exopulse Mollii Suit

---



- Soll Spastik mindern und Mobilität verbessern
- Niederfrequenz-Elektrostimulation (58 Elektroden)
- Angegebenes Wirkprinzip: Entspannung spastischer Muskeln durch elektrische Aktivierung von Gegenspielern
- Soll jeden 2. Tag für 1 Stunde getragen werden
- Kosten: neu ca. 8.500 € (meist keine Erstattung durch KK), auf Ebay gebraucht ab 3.000 €
- Bislam keine kontrollierte Studie bei MS
- 1 kleine doppelblinde Studie bei Spastik nach Schlaganfall → kein Unterschied zu Placebo

# *Blasenstörung*

---



# Blasenstörungen bei MS

---

Bei bis zu 80% der Menschen mit MS

## Symptome:

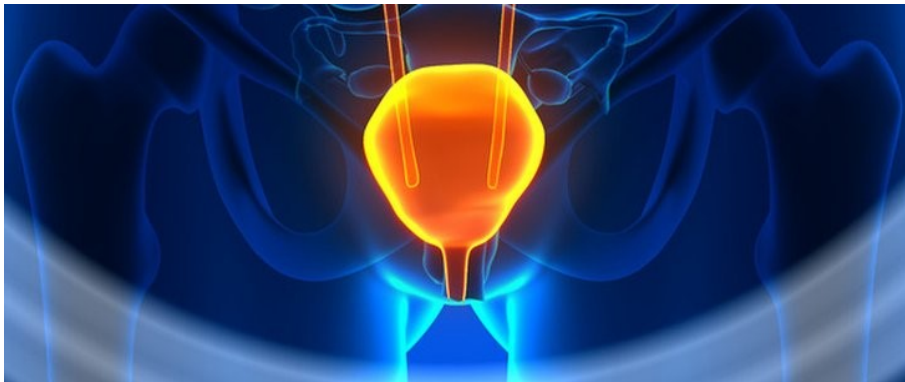
- Imperativer Harndrang
- Erhöhte Miktionsfrequenz
- Harninkontinenz
- Verzögerte Blasenentleerung
- Erhöhter Restharn
- Häufige Harnwegsinfekte



# Abklärung u. Formen der Blasenstörung bei MS

---

- Miktionstagebuch
- Wiederholte Restharn-Bestimmungen
- Labor (Nierenwerte, Urinstatus)
- Urologische Diagnostik: Uroflowmetrie, Urodynamik



Detrusor-Überaktivität

Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie

Blasen-Unteraktivität

# Medik. Therapie von Blasenstörungen bei MS

---

**Empfehlung D28 (Konsens):** Bei Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie soll diese – insbesondere bei bestehender Begleitmedikation und/oder weiteren MS-Symptomen – mit dem behandelnden Urologen abgestimmt werden, insbesondere anticholinerge und antispastische Medikation, Behandlung von Harnwegsinfekten.

Mit dem Urologen!

**Empfehlung D29 (Konsens):** Bei fortbestehender Pollakisurie und Urge-Inkontinenz soll das weitere Procedere mit dem behandelnden Urologen abgesprochen werden oder eine Vorstellung in einer neurourologischen Abteilung erfolgen (intermittierender Selbstkatheterismus, intravesikale Therapien, sakrale Neuromodulation).

**Empfehlung D30 (Konsens):** Bei therapieresistenter Drangsymptomatik kann eine intermittierende Therapie mit Desmopressin nasal unter strikter Beachtung der Kontraindikationen (Herz- und/oder Niereninsuffizienz) erfolgen.

# Beckenbodentraining

- Kennenlernen des Beckenbodens
  - Anatomie und Funktion
- Entwicklung des Gespürs für den Beckenboden
  - Sitz auf Ballon / Handtuchrolle
  - ertasten der Bewegung des Beckenbodens (direkt, indirekt, Spiegel)
- Bio-Feedback-Methoden
  - apparativ
  - durch ertasten
- Sitzhaltung auf der Toilette
  - Vorverlagerung für Wasserlassen
  - Rückverlagerung für Stuhlgang (Fußbank)
- Aufschubstrategien



# Hilfsmittel bei Blasenstörungen

---



- Intermittierender Selbstkatheterismus (ISK)
  - Steril
  - 2 – 3 mal täglich
  - Diskrete Katheter erhältlich
- Kondomurinal
- Suprapubischer Katheter (SPK)
  - Wechsel alle 4 – 6 Wochen
- Blasendauerkatheter
  - Möglichst vermeiden

# Störungen des Stuhlgangs bei MS sind häufig!

- Querschnittsstudie (n=166)
  - RRMS (n=111)
    - 77% mit Verstopfungsneigung
    - 26% mit gestörter Stuhlkontinenz
  - CPMS (n=52)
    - 90% mit Verstopfungsneigung
    - 29% mit gestörter Stuhlkontinenz
  - Meist mit Blasenstörung assoziiert



## Medikamente

Lactulose, Macrogol  
Glycerinzäpfchen  
Botulinumtoxin (off label)  
Dimeticon

-----  
Loperamid  
Amitriptylin (off label)

## Anale Irrigation



## Beckenbodentraining

## Analtampon





# *Ataxie und Tremor*

---



# Leitlinien zur Therapie des Tremors

---

- Eisanwendung vor manuellen Tätigkeiten oder Gewichte erst nach physio- bzw. ergotherapeutischer Erprobung

Empfehlung D15 (starker Konsens): Bei beeinträchtigendem Tremor kann ein Therapieversuch mit Propranolol, Primidon oder Topiramaten unter Beachtung der Nebenwirkungen erwogen werden, auch in Kombination. Bei fortbestehender Therapieresistenz des Tremors kann ein Versuch mit Botulinumtoxin erwogen werden.<sup>36</sup>



- Nicht hilfreich gegen MS-Tremor: Clonazepam, Ondansetron, Dolasetron, Physostigmin, Isoniazid, Nabiximols
- Tiefe Hirnstimulation kann bei schwerem refraktärem Tremor erwogen werden

# Voraussetzung für Therapie: darüber sprechen!

Abbildung D1: Standardisierte Checkliste zur Symptomabfrage

Symptom	Ja / Nein	Therapie	Kommentar
Mobilitätseinschränkungen / Paresen			
Spastik / nächtliche Spasmen			
Ataxie / Tremor			
Feinmotorikstörung			
Gleichgewichtsstörung			
Fatigue			
Schlafstörungen			
Uhthoff-Phänomen			
Kognitive Störungen			
Depression			
Blasenentleerungsstörung			
Imperativer Harndrang / Inkontinenz			
Darmfunktionsstörung			
Sexualfunktionsstörung			
Sonstige vegetative Störung			
Sensibilitätsstörung			
Schmerzen / Parästhesien			
Visusstörung			
Okulomotorikstörung			
Dysarthrie			
Dysphagie			
Epileptische Anfälle			
Sonstige Paroxysmen			
Sonstiges			





Vielen Dank!