

MS: Chancen und Risiken der krankheitsmodifizierenden Medikamente

Die Therapie der Multiplen Sklerose (MS) hat sich grundlegend verändert. Aufgrund der neuen krankheitsmodifizierenden Medikamente ist die Krankheitsfreiheit zum Behandlungsziel geworden. Doch trotz der Fortschritte bergen die neuen Medikamente auch neue Risiken, sagt PD Dr. Michael Linnebank, leitender Arzt an der Klinik für Neurologie am Universitätsspital Zürich, im Interview.

Psychiatrie & Neurologie: Wann sollte mit den krankheitsmodifizierenden Medikamenten begonnen werden?

PD Dr. med. Michael Linnebank: Grundsätzlich möglichst früh, das heisst sobald die Diagnose einer schubförmigen MS gestellt wird oder ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS) mit Risikokonstellation vorliegt, also wenn beispielsweise ein schubverdächtiges Ereignis eingetreten ist und in der Kernspintomografie MS-verdächtige Läsionen vorliegen, ohne dass die definitive Diagnose einer MS schon zu stellen ist. Verschiedene CIS-Studien zeigen, dass Patienten von einer frühen Behandlung profitieren, und einzelne Langzeitbeobachtungen lassen sogar annehmen, dass der positive Effekt einer möglichst frühzeitigen Behandlung den Krankheitsverlauf dauerhaft positiv beeinflusst.

Werden nur noch Tabletten als Basistherapie verschrieben?

Michael Linnebank: In Tablettenform sind in der Schweiz Fingolimod, Teriflunomid und – ganz aktuell – Dimethylfumarsäure als First-Line-Therapie der schubförmig-remittierenden MS zugelassen. Diese Präparate haben unterschiedliche Eigenschaften und werden von vielen Patienten als komfortabler als die etablierten Spritzenpräparate Beta-Interferone und Glatirameracetat empfunden. Für die Spritzenpräparate gibt es jedoch robuste Daten zur Sicherheit und Langzeitverträglichkeit, sodass individuell entschieden werden muss, ob eines der Tabletten- oder eines der Spritzenpräparate als die geeignetste Therapie erscheint. Ein Wechsel der Therapie ist im Verlauf natürlich möglich. Es ist ein grosser Fortschritt, dass nun so viele Optionen zur Basistherapie vorhanden sind. In den USA und in der EU ist zudem mit pegyliertem Interferon beta-1a ein Langzeit-Spritzenpräparat zugelassen, das nur alle zwei Wochen appliziert werden muss und in den Zulassungsstudien eine gute Wirksamkeit zeigte. Die Entscheidung über die Zulassung in der Schweiz ist pendent. Weitere Präparate werden künftig folgen.

Was gehört zur Diagnostik, um mit der Behandlung starten zu können?

Michael Linnebank: Bei typischen Symptomen, also



Michael Linnebank

zentralnervösen Ausfallserscheinungen, die nicht wie vaskuläre Ereignisse plötzlich, sondern im Verlauf von Stunden oder Tagen manifest werden, sollte eine neurologische Untersuchung auf das Vorliegen einer entzündlichen ZNS-Erkrankung erfolgen. Dazu gehören eine körperliche Untersuchung sowie eine Bildgebung mit Magnetresonanztomografie (MRI) des gesamten Zentralnervensystems (ZNS). Zusätzlich sollte eine Lumbalpunktion erfolgen, welche die Diagnose stützen und vor allem einige Differenzialdiagnosen ausschliessen kann. Zur Differenzialdiagnostik gehören, je nach individueller Konstellation, zudem Laboruntersuchungen des Bluts zum Ausschluss infektiöser oder anderer autoimmuner Erkrankungen sowie weitere bildgebende Diagnostik, zum Beispiel ein Röntgen-Thorax zur Suche nach einer Sarkoidose.

Werden die Betroffenen früh genug abgeklärt?

Michael Linnebank: Die Patienten, die wir erstmals sehen, kommen meistens früh. Die Hausärzte leisten hier eine sehr gute Arbeit. Sie können neurologische oder zentralneurologische Symptome als solche erkennen und schicken die Betroffenen zügig zur weiteren Abklärung ins Zentrum oder zum niedergelassenen Neurologen.

Welches sind Ihre Erfahrungen in Bezug auf die Risiken der krankheitsmodifizierenden Medikamente?

Michael Linnebank: Bei den Spritzenpräparaten treten nur selten Komplikationen auf. Bei Glatirameracetat sind beispielsweise nicht einmal Blutkontrollen notwendig.

Bei den Interferonen sind in grossen Abständen Laborkontrollen erforderlich, um seltene schwere Nebenwirkungen wie relevante Leberfunktionsstörungen oder Blutbildveränderungen zu erkennen.

Die Tablettenpräparate benötigen etwas häufigere Laborkontrollen, ebenfalls meist vor allem zum Monitoring der Leberwerte und des Blutbilds. Im Fall von Fingolimod sind zusätzliche ärztliche Untersuchungen notwendig. Selten kann es zu Makulaödem kommen, etwas gehäuft bei Diabetespatienten. Vor und nach Beginn der Therapie braucht es deshalb eine augenärztliche Untersuchung. Auch wenn es trotz der wachsenden Erfahrung mit diesem Medikament bisher keinen Nachweis gibt, dass die therapiebedingte Umverteilung von Lymphozyten aus dem Blut in lymphatische Organe mit einem gesteigerten Krebsrisiko einhergeht, rät man Patienten mit einem Risikohauttyp vor Therapiebeginn und gegebenenfalls auch im Verlauf zur dermatologischen Untersuchung. Bei der Ersteinnahme können kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten, sodass eine Überwachung in der Regel für sechs Stunden nach Ersteinnahme notwendig ist. Alle Tablettenpräparate sind in der Schwangerschaft kontraindiziert; während der Therapie müssen Frauen eine Schwangerschaft verhüten. Für die Spritzenpräparate darf man hingegen annehmen, dass eine Behandlung bis zum Feststellen einer Schwangerschaft risikoarm ist.

Bei Natalizumab steht die Gefahr einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) sehr im Vordergrund. Wie erfolgt das Risikomanagement?

Michael Linnebank: Natalizumab ist keine typische Basistherapie, sondern ist Patienten mit hoher Krankheitsaktivität oder Schüben trotz Basistherapie vorbehalten. Das Medikament ist sehr wirksam, birgt jedoch für einen Teil der Patienten das Risiko einer PML. Ausgelöst wird diese durch Reaktivierung des JC-Virus, mit dem etwa die Hälfte der Menschen latent infiziert sind. Diese Infektion kann im Labor festgestellt werden. Für Patienten, die das Virus nicht tragen, ist die Therapie weitgehend sicher. Bei Trägern des Virus hängt das PML-Risiko von der Vorbehandlung und der Dauer der Natalizumab-Therapie ab. Je nach Risiko und sonstiger individueller Konstellation können ein Therapiewechsel oder Massnahmen zur Steigerung der klinischen Vigilanz, etwa eine neurologische Untersuchung bei jeder der vierwöchentlichen Infusionen oder dreimonatliche MRI des Schädels, sinnvoll sein.

Ist die PML tödlich?

Michael Linnebank: Wird eine PML früh erkannt, bestenfalls mit MRI im asymptomatischen Stadium, kann der Verlauf günstig sein. Grundsätzlich kann eine PML jedoch schwer verlaufen und zu schweren Behinderungen oder zum Tod führen. Ist eine PML diagnostiziert, wird die Natalizumab-Wirkung durch Plasmapherese oder ähnliche Verfahren reduziert, sodass die Lymphozyten wieder in das ZNS gelangen und die PML bekämpfen können. Bei dieser Immunrestitution kann es zu überschiessenden Entzündungsreaktionen kommen, die bedrohliche Ausmasse annehmen können. Meist gelingt es, diese durch die Gabe von Steroiden zu begrenzen. Nach Eintreten dieser Reaktion schreitet die PML in der Regel nicht mehr voran.

Wäre Alemtuzumab gegebenenfalls eine Alternative für JVC-positive Patienten?

Michael Linnebank: Alemtuzumab ist die derzeit einzige Immuntherapie mit Langzeiteffekt. Die Entscheidung über eine Zulassung in der Schweiz steht aus. Alemtuzumab ist ein anti-CD20-Antikörper, der zur Lyse von B- und T-Zellen führt. Die Wirksamkeit dieser Infusionstherapie ist hoch. Das PML-Risiko scheint geringer als bei Natalizumab, allerdings bestehen andere Nebenwirkungen und Risiken. Direkt während der Infusion können Unverträglichkeitsreaktionen auftreten. In den folgenden Monaten besteht eine mässige Immunsuppression mit gesteigertem Infektrisiko. Kommt es nach zwei oder drei Infusionszyklen – je im Abstand von einem Jahr – zur Repopulation des Immunsystems, treten gehäuft andere Autoimmunphänomene auf, insbesondere eine Thyreoiditis, selten auch schwerere Komplikationen. Wegen dieser Nachteile ist ein engmaschiges und langfristiges Monitoring notwendig, aber dennoch wird das Medikament für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eine gute Alternative zu bestehenden Therapien sein.

Wie treffen Sie den Entscheid für die jeweilige Therapie?

Michael Linnebank: Die Vielfalt der therapeutischen Möglichkeiten ist eine gewisse Herausforderung, bietet aber die Möglichkeit, gemeinsam mit den Patienten ein Präparat zu wählen, das individuell am besten geeignet erscheint. Wichtige Kriterien sind Effizienz, Sicherheit, Schwangerschaftswunsch, Langzeiterfahrung und Applikationsform und -frequenz. Im Vorfeld ist für den einzelnen Patienten nicht sicher vorherzusagen, welches Präparat am besten wirken wird. Entscheidend scheint, dass Patienten überhaupt mit einer Therapie beginnen.

Was bleibt in der Therapie der MS enttäuschend? Die neuen Medikamente greifen beispielsweise in den inflammatorischen Mechanismus der Krankheit ein, beeinflussen aber kaum die Neurodegeneration.

Michael Linnebank: Enttäuschend ist, dass für die primär und die sekundär chronisch-progrediente MS noch keine hochwirksamen Medikamente zugelassen sind. Allerdings scheinen manche für die Behandlung der schubförmigen MS zugelassenen Präparate auch die Neurodegeneration zu beeinflussen, und zur Behandlung der chronischen Formen laufen einige Studien. Somit darf man hoffen, dass es in Zukunft auch hier weitere Möglichkeiten geben wird.

Haben sich die therapeutischen Ziele aufgrund der neuen Medikamente verändert?

Michael Linnebank: Ja, früher waren die therapeutischen Möglichkeiten beschränkt. Schritt die Krankheit voran oder traten Nebenwirkungen auf, gab es nur einen geringen Spielraum, um die Therapie anzupassen. Heute ist die Behandlung der MS komplexer geworden, aber es bestehen bessere Chancen, für den individuellen Patienten ein geeignetes Präparat zu finden, das die Krankheitsaktivität stark reduziert und gut toleriert wird.

Sehr geehrter Herr PD Dr. med. Michael Linnebank, wir danken Ihnen für das Gespräch.

Das Interview führte Annegret Czernotta.