

MS-Patienten in der Praxis

Hausärzte spielen in der kontinuierlichen Betreuung eine wichtige Rolle

Seit einigen Jahren stehen mehrere Medikamente für MS-Patienten zur Verfügung, die das Voranschreiten der Erkrankung bremsen oder gar «Heilung» versprechen. Sie haben unterschiedliche Nebenwirkungen, sodass für jedes Medikament bestimmte Kontrollintervalle und -untersuchungen nötig sind. Die Hausärzte spielen hierbei eine bedeutende Rolle.

Renate Bonifer

In den letzten 20 Jahren sind neue Medikamente auf den Markt gekommen, die das Voranschreiten der multiplen Sklerose (MS) bremsen: «Sie reduzieren die Anzahl der Schübe, die Behinderungsprogression und die Anzahl neuer Läsionen im MRI», sagte Dr. med. Christian Kamm, Leiter der MS-Sprechstunde am Inselspital Bern an der Fortbildung «Neurologie für Hausärzte». Die Wirksamkeit der neuen Medikamente erkaufte man sich jedoch oft mit neuen Nebenwirkungsrisiken. Darum braucht es ein gutes Sicherheitsmanagement, bei dem die Hausärzte eine bedeutende Rolle spielen: «Wir in der MS-Sprechstunde am Inselspital wissen, dass wir diese Patienten alleine nicht optimal managen können. Es braucht auch einen Allgemeinmediziner oder niedergelassenen Internisten, um eine optimale Versorgung zu gewährleisten», sagte Kamm. Die verschiedenen in der Schweiz zugelassenen MS-Medikamente (disease modifying treatments, s. *Tabelle*) bedingen jeweils andere Kontrollintervalle und -untersuchungen.

Für alle verfügbaren MS-Medikamente gilt, dass sie primär gegen schubförmige MS (*Abbildung*), das heisst die «entzündliche» Ausprägung der MS, wirken. Nur wenige sind auch für sekundär progrediente MS zugelassen.

Gegen primär progrediente MS gibt es bis heute kein wirksames Medikament. Für Patienten mit primär progredienter

MS kommt allenfalls Rituximab (off label) infrage, sofern sie Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen im MRI aufweisen und/oder jünger als 51 Jahre sind. In einer 2009 publizierten Studie* verzögerte Rituximab bei solchen Patienten das Voranschreiten der MS im Vergleich mit Plazebo.

Interferone und Glatirameracetat

Als erste, den MS-Verlauf beeinflussende Medikamente kamen die Interferone (Betaferon®, Avonex®, Rebif®) und Glatirameracetat (Copaxone®) auf den Markt. Sie werden subkutan oder intramuskulär injiziert. Sie bewirken eine allgemeine Immunsuppression und führten in den Zulassungsstudien im Vergleich mit Plazebo zu einer Verminderung der Schubrate um zirka 30 Prozent. Das Nebenwirkungsprofil ist recht gut: «Das sind sehr komfortable Medikamente, die immer noch ihren Stellenwert haben», sagte Kamm. Der Hausarzt sollte MS-Patienten unter dieser Therapie alle sechs Monate sehen und folgende Laborwerte kontrollieren: Differenzialblutbild, Na, K, Creatinin, Glukose, CRP, ALAT, gGT, CK, TSH und HbA_{1c}.

Fingolimod

Vor vier Jahren kam mit Gilenya® die erste Tablette gegen MS auf den Markt. Fingolimod entfaltet seine immunsuppressive Wirkung über das Zurückhal-

ten der Lymphozyten in den Lymphknoten und bewirkt im Vergleich mit Plazebo eine Reduktion der Schubrate um zirka 50 Prozent.

Vor dem Beginn der Therapie müssen der Impf- beziehungsweise Antikörperstatus überprüft und fehlende Impfungen nachgeholt werden, vor allem auch im Hinblick auf das Varizella-Zoster-Virus. Wegen bekannter Nebenwirkungen sind eine kardiologische Untersuchung sowie der Besuch beim Augenarzt vor dem Beginn der Behandlung notwendig. Auch vom Dermatologen werden die Patienten zuvor abgeklärt, auch wenn es keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hauttumoren gebe, wie Kamm erläuterte. Diese Untersuchung sei jedoch trotzdem Teil des Sicherheitsprogramms.

Fingolimod ist nicht für Patienten mit kardialen Erkrankungen geeignet, aber auch bei herzgesunden MS-Patienten sind die kardialen Nebenwirkungen zu beachten. So muss die erste Tablette im Spital eingenommen werden, weil der Puls dramatisch abfallen kann. Vor Kurzem sei bei einem MS-Patienten der Puls nach der Gabe von Fingolimod auf 27 abgesackt, berichtete Kamm aus eigener Erfahrung.

Die Einstellungsphase unter Aufsicht von MS-Spezialisten dauert ein halbes Jahr und umfasst unter anderem einen weiteren Check beim Augenarzt vier Monate nach Therapiebeginn. Ab dem sechsten Therapiemonat kann dann der Hausarzt die laufende Kontrolle übernehmen. Alle drei Monate steht eine Laboruntersuchung an mit Differenzialblutbild, Na, K, Creatinin, Glukose, CRP, ALAT, gGT und TSH. Neben dem bei allen Therapien üblichen Termin einmal im Jahr beim MS-Spezialisten kommt hier noch einmal pro Jahr die Kontrolle beim Dermatologen hinzu.

Tabelle:

MS-Medikamente in der Schweiz

Substanz	Handelsname	Zulassung	Indikation	Anwendung	Nebenwirkungen
Basistherapien					
Interferon-beta 1b	Betaferon®	1995	CIS, RRMS, SPMS	s.c. jeden 2. Tag	grippeähnliche Symptome, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, erhöhte Leberwerte
Interferon-beta 1a	Avonex®	1997	CIS, RRMS	i.m. 1× pro Woche	
Interferon-beta 1a	Rebif®	2002	CIS, RRMS, SPMS	s.c. 3× pro Woche	
Glatirameracetat	Copaxone®	1997	CIS, RRMS	s.c. täglich	Injektionsnebenwirkungen, sofortige systemische Postinjektionsreaktion
Fingolimod	Gilenya®	2011	RRMS	p.o. täglich	(Brady-)Arrhythmien, FEV ₁ -Reduktion, Makulaödem
Teriflunomid	Aubagio®	2013	RRMS	p.o. täglich	Diarrhö, Übelkeit, Haarausfall
Dimethylfumarat	Tecfidera®	2014	RRMS	p.o. täglich	gastrointestinale Beschwerden, Hautrötungen
Alemtuzumab	Lemtrada®	2014	aktive RRMS	i.v. 2 Zyklen à 5 bzw. 3 Tage mit 1 Jahr Abstand	Infusionsreaktionen, sekundäre Autoimmunerkrankungen (Thyreoiditen, Goodpasture-Syndrom)
Eskalationstherapie					
Natalizumab	Tysabri®	2007	hochaktive RRMS	i.v. alle 28 Tage	allergische Reaktionen, progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Mitoxantron	Novantron®, Mitoxantron Ebewe®	2002	hochaktive RRMS oder SPMS	i.v. ca. alle 3 Monate	Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, therapieinduzierte Leukämie, Kardiopathien

Abkürzungen: CIS: klinisch isoliertes Syndrom (der erste Schub); RRMS: schubförmige MS; SPMS: sekundär progrediente MS; s.c.: subkutan; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; p.o.: per os; FEV₁: Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen)

Quelle: Handout Fortbildungsnachmittag «Neurologie für praktizierende Ärzte», 26. Februar 2016, Inselspital Bern

Besonders wichtig ist die Kontrolle der Lymphozytenzahl. Bei Auftreten einer Lymphopenie unter 200/µl, die innert zwei Wochen bestätigt wird, muss Fingolimod abgesetzt werden. Erst wenn die Lymphozyten wieder über 600/µl liegen (Kontrolle alle zwei Wochen), kann die Einnahme von Fingolimod fortgesetzt werden. Aufgrund der bereits genannten kardialen Nebenwirkungen ist erneut die Kontrolle im Spital bei Einnahme der ersten Tablette zu bedenken: «Wenn die Pause länger als zwei Wochen dauert, muss die erste Tablette wieder im Spital genommen werden!», betonte Kamm.

Teriflunomid

Als zweite MS-Tablette kam Teriflunomid (Aubagio®) auf den Markt. Es han-

delt sich um den aktiven Metaboliten der in der Rheumatologie bereits erprobten Substanz Leflunomid (Arava®). Teriflunomid bewirkt eine Schubreduktion um zirka 36 Prozent im Vergleich mit Plazebo.

Teriflunomid hat eine lange Halbwertszeit, kann aber mit Cholestyramin und Aktivkohle innerhalb von zirka elf Tagen «ausgewaschen» werden, falls dies kurzfristig notwendig sein sollte (z.B. bei Eintritt einer Schwangerschaft). Wie bei Fingolimod muss vor dem Beginn der Impfstatus geklärt werden, ausserdem ist die Blutdruckkontrolle wichtig.

Der Hausarzt kontrolliert im ersten Jahr alle zwei Monate, später alle drei Monate Blutdruck sowie Differenzialblutbild, ALAT und gGT.

Dimethylfumarat

Dimethylfumarat, das dritte orale MS-Medikament, war seit Längerem bekannt und wurde bereits vor der Zulassung (Tecfidera®) off label von MS-Patienten verwendet. Die Substanz bewirkt eine Minderung der Schubrate um zirka 50 Prozent im Vergleich mit Plazebo. Dimethylfumarat sei «eigentlich ein unproblematisches Medikament», sagte Kamm. Da aber ein Todesfall unter Dimethylfumarat wegen PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie) bekannt ist, sei es wichtig, die Lymphozytenzahl regelmässig zu kontrollieren. Der Grenzwert liegt bei einer Lymphopenie $< 0,5 \times 10^9/l$ und/oder einer Leukopenie $< 3,0 \times 10^9/l$. Die erste Kontrolle beim Hausarzt erfolgt in der sechsten Therapiewoche,

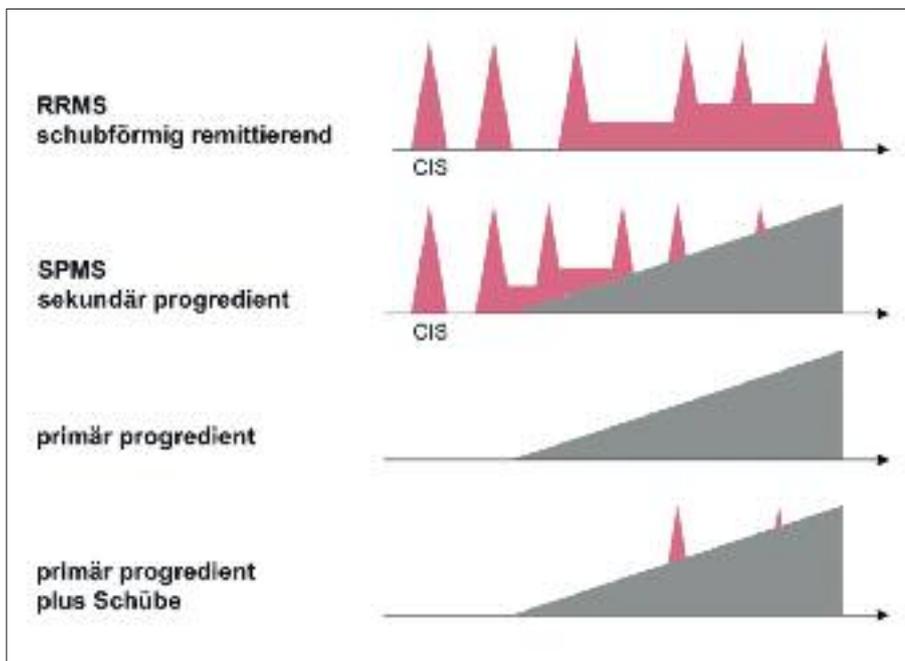


Abbildung 1: Krankheitsverläufe bei MS; CIS: klinisch isoliertes Syndrom (der erste Schub); RRMS: schubförmige MS; SPMS: sekundär progrediente MS; die Farbflächen symbolisieren den Grad der Beeinträchtigung/Symptome.

Akuter MS-Schub: Definition und Therapie

Schubdefinition:

1. Neues neurologisches Defizit, das mindestens 24 Stunden anhält.
2. Objektivierbares Defizit liegt vor.
3. Es besteht weder Fieber noch eine Infektion (=Pseudoschub).

Der Ausschluss einer Infektion ist wichtig, immer auch auf das Vorliegen einer Harnwegsinfektion testen!

Behandlung mit Glukokortikoiden:

- 5 Tage 500 mg/Tag Methylprednisolon (Solu-Medrol®) i.v.
- danach Ausschleichen: Prednison am Morgen 3 Tage 100 mg, 3 Tage 50 mg, 3 Tage 25 mg und 3 Tage 12,5 mg (mit Magenschutz)

Falls weiterhin schwere (!) Defizite bestehen (z.B. eine einseitige Lähmung), ohne Besserungstendenz nach zirka einer Woche:

- 5 Tage 1000 mg/Tag Solu-Medrol® i.v.

Falls dann nicht besser, steigern auf 5 Tage 2000 mg/Tag Solu-Medrol® i.v. und als letzte Option die Plasmapherese.

Eine Schubbehandlung sollte nach spätestens 6 Wochen abgeschlossen sein, das heisst, dass man mit einer allfälligen Therapieeskalation nicht zu lange warten sollte.

danach alle zwei bis drei Monate mit Differenzialblutbild, Na, K, Creatinin, Glukose, CRP, ALAT und gGT.

Alemtuzumab

Der Antikörper Alemtuzumab wurde seit 2001 unter dem Handelsnamen MabCampath® bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) eingesetzt. In anderer Dosierung und unter dem Namen Lemtrada® ist er seit 2014 in der Schweiz für die Behand-

lung von MS-Patienten zugelassen, während MabCampath® im Gegenzug vom Markt genommen wurde.

Alemtuzumab wird im ersten Zyklus fünf Tage in Folge i.v. gegeben sowie erneut nach einem Jahr im zweiten Zyklus für drei Tage in Folge. Nach diesen beiden Zyklen ist die Behandlung abgeschlossen. In Studien zeigte sich eine Reduktion der Schubrate um 50 Prozent im Vergleich mit einem Interferon.

Der Wirkmechanismus bei den MS-Patienten beruht vermutlich auf einer «Amnesie» des Immunsystems. Die vorhandenen T- und B-Lymphozyten werden nach der Bindung durch Alemtuzumab zerstört. Nach der Lymphozytendepletion werden wieder neue Lymphozyten gebildet, die offenbar ein neues immunologisches Gedächtnis haben und nicht mehr die für MS typische autoimmune Reaktivität aufweisen. Der Haken: Es können stattdessen andere Autoimmunerkrankungen auftreten, und dies sei gar nicht so selten, sagte Kamm. So entwickeln bis zu 30 Prozent der mit Alemtuzumab behandelten MS-Patienten autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, zirka 1 Prozent eine immunthrombozytopenische Purpura und einige das sogenannte Goodpasture-Syndrom (>1%). Möglicherweise haben MS-Patienten ein generell erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen, sodass sich nach der Beseitigung der gegenüber neuronalen Strukturen reaktiven autoimmunologischen Lymphozyten neue Lymphozyten mit anderen autoimmunologischen Reaktivitäten entwickeln.

Die Behandlung mit Alemtuzumab ist zwar nur kurz, die Kontrollen sind aber recht aufwändig. Neben Kontrollen bei Spezialisten in grösseren Intervallen müssen die Patienten jeden Monat zum Hausarzt, um Blut und Urin kontrollieren zu lassen: Differenzialblutbild, Na, K, Creatinin, Glukose, CRP, ALAT, gGT, TSH, T3 und T4 sowie Urinanalyse mit Mikroskopie. Diese monatlichen Kontrollen erfolgen ab der ersten Infusion und dann noch vier Jahre lang nach dem zweiten Zyklus.

Natalizumab

Neben Alemtuzumab sei der Antikörper Natalizumab (Tysabri®) zurzeit das wirksamste Medikament bei MS, sagte Kamm. Der Antikörper wird einmal pro Monat infundiert und kommt meist dann zum Einsatz, wenn andere Medikamente versagt haben.

Natalizumab entfaltet eine lokale immunsuppressive Wirkung, indem es die Lymphozyten am Übertritt ins Gehirn hindert. Nebenwirkungen sind selten. Es gibt jedoch eine sehr gravierende Nebenwirkung: 4 von 1000 Patienten entwickeln eine PML, die bei jedem fünften Betroffenen zum Tode und bei den Überlebenden zu schweren Behinderungen führt. Darum muss vor der

Behandlung der Titer des PML-auslösenden Virus bestimmt werden (JC-Virus). Bei Vorliegen von Anti-JCV-Antikörpern ist das Risiko einer PML erhöht. Das Gleiche gilt für eine Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren und für Patienten, die zuvor mit einem Immunsuppressivum behandelt wurden.

Es ist sehr wichtig, Patienten und Angehörige auf PML-verdächtige Symptome hinzuweisen. Leider sind die Symptome eines MS-Schubs und die Symptome einer beginnenden PML nicht leicht auseinanderzuhalten. Die Symptome einer PML nehmen stetig zu und erreichen – anders als typische MS-Schübe – kein Plateau. Typisch für PML sind kortikale Symptome, zum Beispiel Wesensveränderungen. Wenn also ein Angehöriger davon spricht, dass sich ein MS-Patient «irgendwie von der Persönlichkeit her verändert» habe, oder epileptische Anfälle oder Hemianopsie auftreten, seien dies Alarmzeichen, warnte Kamm: «Wenn bei einem Patienten unter Natalizumab neue Symptome auftreten, sollte man immer Rücksprache mit den Spezialisten halten.»

Abgesehen von dieser sehr ernsten Nebenwirkung ist das Management bei Natalizumab einfach. Die Infusionen und Kontrollen erfolgen im Spital, der Hausarzt muss jedoch das PML-Risiko im Auge behalten und den Patienten bei verdächtigen Symptomen rasch an den Spezialisten überweisen.

Mitoxantron

Das seit gut 20 Jahren verfügbare Mitoxantron (Novatron®, Mitoxantron Ebewe®) hat mit der Einführung der neuen Medikamente seinen Stellenwert in der MS-Therapie verloren. Es ist zwar gut wirksam, hat aber alle Nachteile eines starken Immunsuppressivums. Überdies darf man es höchstens drei bis vier Jahre lang geben, um die maximale Lebenszeitdosis wegen der Kardiotoxizität der Substanz nicht zu überschreiten. Mitoxantron komme allenfalls nur für kurze Zeit zum Einsatz, um eine aktive MS zu durchbrechen, sagte Kamm. Man versuche es manchmal bei progredienter MS. Anwendung und Kontrollen erfolgen durch die Spezialisten im Spital.

Und das Vitamin D?

Vor einiger Zeit ging die Meldung durch die Presse, dass MS-Patienten mit guten Vitamin-D-Spiegeln einen besseren Verlauf aufweisen als Patienten mit niedrigem Vitamin D. Noch sei aber nicht erwiesen, ob hier wirklich eine Ursache-Wirkungs-Beziehung bestehe, sagte Kamm. Klarheit verspricht man sich von der Solar-Studie, die vor Kurzem beendet wurde und deren Resultate demnächst publiziert werden sollen. An vielen MS-Zentren gebe man allerdings schon heute Vitamin D in einer Dosierung von 1000 bis 5000 Einheiten, sagte Kamm auf Nachfrage.



Renate Bonifer

Quelle: Referat und Handout von Dr. med. Christian Kamm: Multiple Sklerose – Betreuung durch Hausarzt und Klinik. Fortbildungsnachmittag «Neurologie für praktizierende Ärzte», 26. Februar 2016, Inselspital Bern

*Hawker K et al.: Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66(4): 460–471.