

Immunmodulierende und immunsuppressive Therapie der MS

Zusammenfassung der aktualisierten Empfehlungen 2012

Wissenschaftlicher Beirat der Schweizerischen MS Gesellschaft. Vorbereitung und Koordination: Tobias Derfuss, Antje Bischof, Ludwig Kappos

Die MS (MS) gilt als eine autoimmun vermittelte Erkrankung des ZNS. Als Folge der Entzündung in Gehirn und Rückenmark kommt es zu einer Zerstörung von Myelin und Axonen und einer Neurodegeneration. Die aktuell zugelassenen Therapien zielen hauptsächlich auf die Beeinflussung der pathologischen Immunantwort ab. Therapien, die gezielt Remyelinisierung fördern oder direkt neuroprotektiv wirken, werden bisher nur in präklinischen oder sehr frühen klinischen Studien untersucht. Neben der prophylaktischen Therapie werden akute Schübe mit einer meist intravenös verabreichten hochdosierten Kortisonstosstherapie behandelt, die die Dauer der Symptome verkürzen und das Risiko von Residuen vermindern kann. In kleinen Studien konnte auch die Wirksamkeit einer hochdosierten oralen Kortisonstherapie belegt werden [1].

Des Weiteren haben symptomatische Therapien von Schmerzen, Spastik, Blasenstörung, Depression und Fatigue einen hohen Stellenwert bei der Behandlung von MS-Patienten. Die Möglichkeiten reichen hier von medikamentösen Therapien bis hin zu den verschiedenen ambulanten und stationären rehabilitativen Therapieansätzen (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, neurokognitives Training).

Die folgende Zusammenfassung der Therapieempfehlungen durch den wissenschaftlichen Beirat der Schweizer MS Gesellschaft konzentriert sich auf die prophylaktischen, das Immunsystem beeinflussenden Medikamente.

Wann soll die Behandlung begonnen werden?

Anhand des Verlaufs wird die MS in schubförmig, sekundär progredient und primär progredient eingeteilt. Untersuchungen der letzten Jahre konnten zeigen, dass immunmodulatorische und immunsuppressive Therapien, die den Verlauf der MS modifizieren können, vor allem in der Phase des schubförmigen Verlaufs wirksam sind [2–14]. Durch ein Aufschieben des Beginns der immunmodulatorischen Therapie wird deshalb kostbare Zeit verloren – in einer Phase der Erkrankung, die gut auf die vorhandenen Therapien anspricht. Inzwischen existieren Zulassungsstudien für Interferon beta 1b s.c. (Betaferon®) [15, 16], Interferon beta 1a i.m. (Avonex®) [17, 18] und Glatirameracetat (Copaxone®) [19] und Interferon beta 1a s.c. (Rebif®) [20], die einen Effekt dieser Medikamente bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom zeigen.

Unter klinisch isoliertem Syndrom (CIS) versteht man die erste klinische Manifestation, die innerhalb der nächsten

Jahre mit grosser Wahrscheinlichkeit in eine MS übergeht. Werden Patienten in diesem Stadium mit einem der oben genannten Medikamente behandelt, kann die Zeit bis zum nächsten klinischen Schub wie auch die Zeit bis zur nächsten neuen kernspintomographischen Läsion signifikant verzögert werden. Auch wenn der Verlauf der MS sehr heterogen ist, erscheint es gerechtfertigt, dass allen Patienten mit einem CIS, insbesondere denjenigen mit einem hohen Risiko für einen Übergang in eine MS (hohe Läsionslast im MRT, entzündliches Liquorsyndrom), die Option einer Frühtherapie angeboten wird. Dies gilt insbesondere auch in Anbetracht des guten Langzeitsicherheitsprofils dieser Medikamente. Bisher gibt es keine Hinweise dafür, dass Interferone oder Glatirameracetat das Risiko von Infektionen oder Malignomen im langfristigen Verlauf erhöhen.

Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für die schubförmige MS?

Bei Patienten, die die diagnostischen Kriterien für eine schubförmige MS erfüllen, sind Therapien mit Interferon beta 1b s.c. (Betaferon®), Interferon beta 1a s.c. und i.m. (Rebif® und Avonex®), mit dem Immunmodulator Glatirameracetat (Copaxone®) und dem neuen oralen Medikament Fingolimod (Gilenya®) zugelassen. Die Interferone und Glatirameracetat zeigen eine ca. 30-prozentige Reduktion der jährlichen Schubrate, verbunden auch mit einer verminderten Krankheitsaktivität in der Kernspintomographie [2–8]. Fingolimod ist das erste Medikament, das in den Sphingosinphosphat-Signalweg eingreift. Durch Hemmung des Auswanderns von Lymphozyten aus sekundären lymphatischen Organen (z.B. Lymphknoten) führt es zu einer Reduktion der Lymphozyten im Blut. In klinischen Studien zeigte sich eine ca. 50-prozentige Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zu Placebo und IFNB1a i.m. [9, 10].

Bei Ersteinstellung von Patienten, insbesondere solchen mit Anzeichen für einen benignen Verlauf (niedrige Schubfrequenz, afferente Symptome, monofokale Schübe, schnelle und vollständige Remission), ist weiterhin ein Therapiebeginn mit Interferonen oder Glatirameracetat eine sinnvolle Option, da die Sicherheit dieser Therapien durch Langzeitdaten sehr gut belegt ist. Bei klinischen Hinweisen auf einen aktiven Krankheitsverlauf (hohe Schubfrequenz, efferente Symptome, mul-

Neurologische Klinik und Poliklinik mit MS Zentrum, Universitätsspital Basel

tifokale Schubsymptomatik, schlechte Remission) wird sich schon initial eine Therapie mit Fingolimod stärker aufdrängen.

Wie und wann sollen die Basistherapien eskaliert werden?

Sollte das Therapieansprechen auf die Basistherapien (Interferone, Glatirameracetat) ungenügend sein oder führen Nebenwirkungen zu einem Therapieabbruch, wäre die Umstellung auf Fingolimod eine Eskalationsmöglichkeit, da sich Fingolimod in der Vergleichsstudie gegenüber IFNB1a i.m. überlegen gezeigt hat [10]. Bei der Therapie mit Fingolimod ist bei der ersten Verabreichung der mit weiteren Gaben schnell abklingende, negativ chronotrope Effekt (Bradykardie, AV-Block, QTc-Zeit) zu beachten. Wegen der seltenen Komplikation eines Makulaödems wird vor sowie nach vier Monaten Therapie eine ophthalmologische Untersuchung empfohlen. Bei der Erstgabe ist ein kardiovaskuläres Monitoring vorgeschrieben (EKG vor Beginn und sechs Stunden nach Erstgabe, stündliches Messen von Blutdruck und Herzfrequenz). Von infektiologischer Seite zeigten sich Infekte der unteren Atemwege etwas gehäuft unter Fingolimod; opportunistische Infektionen oder eine allgemein erhöhte Infektrate traten unter dieser Therapie bisher aber nicht auf. Es wird die regelmässige Kontrolle des Blutbilds und der Leberwerte empfohlen. Bei einem Abfall der Lymphozyten unter 200/µl kann eine Therapiepause oder eine Gabe von Fingolimod jeden zweiten Tag erwogen werden. In den klinischen Studien waren erniedrigte Lymphozytenwerte allerdings nicht mit einer erhöhten Infektrate assoziiert. Bei einem Anstieg der Leberwerte über das Fünffache der oberen Norm sollte Fingolimod pausiert werden und eine entsprechende Diagnostik zur Klärung der Ätiologie eingeleitet werden.

Eine ebenfalls etablierte Eskalationsmöglichkeit besteht in der Gabe von Natalizumab (Tysabri®). Dieser monoklonale Antikörper, der alle vier Wochen als Infusion verabreicht wird, blockiert die Migration von Lymphozyten in das ZNS. In klinischen Studien konnte Natalizumab die Schubrate um über 60% vermindern [11, 12]. Natalizumab ist auch als initiale Therapie bei Auftreten von mindestens zwei Schüben mit Behinderungscharakter innerhalb eines Jahres und zusätzlichen paraklinischen Zeichen der Krankheitsaktivität im MRT zugelassen. Als Eskalationstherapie kann Natalizumab bei Patienten eingesetzt werden, die trotz Basistherapie mit einem IFN-Präparat oder Glatirameracetat weiterhin Erkrankungsschübe aufweisen.

Bei sonst sehr guter Verträglichkeit und hoher Wirksamkeit ist der Einsatz von Natalizumab eingeschränkt wegen des Risikos, eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) durch das JC-Virus zu entwickeln. Das Risiko einer PML beträgt über alle mit Natalizumab behandelten Patienten etwa 2,13:1000 und kann bei vorausgegangener immunsuppressiver Therapie, positivem JCV-Antikörperstatus und ab dem dritten Jahr der Natalizumab-Therapie ein Risiko von bis zu 1:100 erreichen [21]. Wenn jedoch Patienten negativ für JCV-

Antikörper sind, haben sie ein sehr niedriges Risiko für die Entwicklung einer PML (ca. 1:10000). Deshalb kann der JCV-Antikörperstatus im Blut dazu genutzt werden, das individuelle Risiko für eine PML besser einzuschätzen und dementsprechend bei einer Therapieentscheidung über den Beginn oder das Fortsetzen einer Natalizumab-Therapie helfen. Dabei sind jedoch folgende Faktoren zu berücksichtigen:

1. Der Test hat eine Falsch-Negativ-Rate von 2–4%.
2. Die Serokonversionsrate liegt bei ca. 2% pro Jahr.
3. 50–60% der Bevölkerung sind positiv für JCV-Antikörper.
4. Der Test ist nicht für die Diagnose einer PML geeignet [22].

Kombinationstherapien haben derzeit keinen Stellenwert in der prophylaktischen Therapie der MS. Bei der Umstellung zwischen den Therapien (Fingolimod → Natalizumab, Natalizumab → Fingolimod, Mitoxantron → Natalizumab etc.) sind therapiefreie Intervalle zu erwägen, um eine überlappende Immunsuppression zu verhindern. Die Länge des therapiefreien Intervalls ist von der Art der Umstellung und von der Aktivität des Krankheitsverlaufs abhängig. Bei Wechsel von Mitoxantron auf Natalizumab oder Fingolimod sollte es als Mindestanforderung zu einer Normalisierung des Blutbilds vor Beginn einer neuen Therapie gekommen sein. Bei Umstellung von Fingolimod auf Natalizumab wird als Mindestvoraussetzung ebenfalls eine Normalisierung des Blutbilds gefordert. Auch wenn bisher keine kontrollierten Daten dazu vorliegen, erscheint eine Pause von acht Wochen vor Umstellung von Natalizumab auf Fingolimod sinnvoll.

Wie können die progredienten Formen der MS therapiert werden?

Bei sekundär progredientem Verlauf kann eine Behandlung mit IFNB1b oder IFNB1a s.c., bei aggressiverem Verlauf oder Versagen der IFN-Behandlung eine Mitoxantron-Therapie sinnvoll sein. Hinsichtlich der Mitoxantron-Therapie ist sorgfältig das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Therapie abzuschätzen. Auf der Seite der Nebenwirkungen ist vor allem das Risiko einer Kardiomyopathie und einer Leukämie zu erwähnen. Wenn es sich um einen rein progredienten Verlauf ohne überlagerte Schübe und ohne neue Krankheitsaktivität in der Kernspintomographie handelt, erscheint die Effektivität einer Mitoxantron-Therapie begrenzt.

Bei primär progredient verlaufender MS ist zurzeit keine pathogenetisch ansetzende pharmakologische Therapie mit erwiesener Wirksamkeit verfügbar.

Therapie der MS und Schwangerschaft

Für die Interferone, Glatirameracetat und Natalizumab zeigten sich in den bisherigen Registern keine Hinweise auf einen teratogenen Effekt, wenn die Patientinnen unter Therapie schwanger wurden. Unter Berücksichtigung der Aktivität der Erkrankung kann eine immunmodula-

torische Therapie mit Interferonen oder Glatirameracetat bis zum Eintritt der Schwangerschaft fortgeführt werden. Die Therapienotwendigkeit bzw. Art der Therapie während der Schwangerschaft sollte in einem auf MS spezialisierten Zentrum im Einzelfall beurteilt werden. Während der Stillperiode sollte keine Therapie erfolgen. Ein protektiver Effekt des Stillens auf den post-partalen Verlauf der MS wird momentan noch kontrovers diskutiert.

Mitoxantron gilt als potentiell teratogen. Während der Therapie sollte deshalb eine Kontrazeption erfolgen. Da es unter Mitoxantron-Therapie auch zu einer eventuell anhaltenden Amenorrhoe kommen kann, sollte vor Beginn der Therapie mit Patientinnen über die Familienplanung und eine eventuelle Eizellentnahme gesprochen werden.

Bisher gibt es keine ausreichenden Daten zu Fingolimod während der Schwangerschaft. Da aus tierexperimentellen Studien eine Teratogenität resp. Embryotoxizität zunächst zu vermuten ist, muss während der gesamten Therapiephase sowie mindestens zwei Monate danach eine ausreichende Kontrazeption gewährleistet sein.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Tobias Derfuss
Neurologische Klinik und Poliklinik mit MS Zentrum
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[tderfuss\[at\]juhbs.ch](mailto:tderfuss[at]juhbs.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

An diesen Empfehlungen beteiligte Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirates der Schweizer MS Gesellschaft

Mitglieder des Ausschusses: PD Dr. med. Myriam Schluop (Service de Neurologie CHUV, Lausanne), Dr. med. Serafin Beer (Neurolog. Abteilung Rehabilitationszentrum Valens), Dr. Med. Claudio Gobbi (Servizio di Neurologia, Ospedale Civico, Lugano), Prof. Dr. med. Ludwig Kappos (Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel), Dr. med. Claude Vaney (Neurologie, Berner Klinik Montana)

Mitglieder: Prof. Dr. rer. nat. Burkhard Becher (Institut für experimentelle Immunologie, Universität Zürich), Dr. med. Karsten Beer (Praxis für Neurologie, Wil), PD Dr. med. Michel Chofflon (Service de Neurologie, Hôpital Universitaire Genève), Prof. Dr. med. Adam Czaplinski (Neurozentrum Bellevue, Zürich), Prof. Dr. med. Tobias Derfuss (Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel), Prof. Dr. Britta Engelhardt (Theodor-Kocher Institut, Bern), Dr. med. Walter Fierz (Labormedizinisches Zentrum Dr. Risch, Winterthur), Prof. Dr. med. Achim Gass (Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim), Dr. med. Cristina Granziera (Service of Neurology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne), Dr. med. Christian Kamm (Universitätsklinik Neurologie, Inselspital Bern), Dr. med. Jens Kuhle (Neurologische

Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel), PD Dr. Patrice Lalive d'Épinay (Service de Neurologie, Hôpital Universitaire Genève), Prof. Dr. med. David Lepert (Universitätsspital Basel; F. Hoffmann-La Roche, Basel), Dr. med. Carmen Lienert (Neurologie, Medizinische Universitätsklinik Bruderholz), PD Dr. med. Michael Linnebank (Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich), Prof. Dr. med. Roland Martin (Department of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis Research, Universitätsspital Zürich), Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Neurologie, Universitätsklinik, Inselspital Bern), Prof. Dr. med. Doron Merkler (Department of Pathology and Immunology, Geneva Faculty of Medicine), Prof. Renaud du Pasquier (Service de Neurologie et Service d'Immunologie et Allergologie, CHUV, Lausanne), Prof. Dr. med. Ernst-Wilhelm Radü (MIAC, Universitätsspital Basel), Dr. med. Serge Roth (Neurologie FMH, Genève), Dr. med. Guido Schwegler (Spital Limmattal, Schlieren), Dr. med. Yvonne Spiess (Neurologie FMH, Zürich), Prof. Dr. med. Till Sprenger (Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel), Regula Steinlin Egli (Physiotherapie Langmatten, Binningen), Dr. med. Max Wiederkehr (Neurologie FMH, Luzern)