# Kardiale Überwachung von Patienten mit Multipler Sklerose beim Einsatz von Fingolimod Expertenempfehlung

Michael Kühne<sup>a</sup>, Lucka Sekoranja<sup>b</sup>, Tobias Derfuss<sup>c</sup>, Myriam Schluep<sup>d</sup>, Firat Duru<sup>e</sup>, François Mach<sup>f</sup>

#### Quintessenz

- Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) wird zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung eingesetzt.
- Bei der Einleitung einer Fingolimod-Behandlung kommt es zu einer vorübergehenden Bradykardie und gelegentlich zu einer verzögerten atrioventrikulären Überleitung. Deshalb bestehen offizielle Vorgaben hinsichtlich der kardialen Überwachung bei der Erstgabe von Fingolimod.
- Da eine Multiple Sklerose häufig Menschen jüngeren Alters betrifft, die keine weiteren Erkrankungen aufweisen, ist nach Einschätzung der Autoren ein kontinuierliches EKG-Monitoring in vielen Fällen nicht notwendig.
- Die vorliegenden Empfehlungen zeigen auf, wann ein reduziertes Monitoring möglich ist, wann ein kontinuierliches Monitoring nötig ist und in welchen Fällen ein Kardiologe konsultiert werden sollte.

Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) ist zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert. Fingolimod ist die erste orale Therapieoption (1 Kapsel à 0,5 mg pro Tag) bei RRMS. Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass es bei der Einleitung einer Fingolimod-Behandlung zu einer vorübergehenden Bradykardie kommt und die atrioventrikuläre Überleitung verzögert sein kann. In dieser Publikation formulieren die beteiligten Neurologen und Kardiologen ihre gemeinsamen Empfehlungen bezüglich der Vorgehensweise bei der Einleitung bzw. Weiterführung einer Fingolimod-Therapie in der täglichen Praxis.

# Daten zur Wirksamkeit und allgemeinen Sicherheit

Fingolimod ist ein Modulator des Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptors. Er hemmt das Austreten der Lymphozyten aus den Lymphknoten und ihre Rezirkulation und reduziert dadurch potentiell den Transport pathogener Zellen ins zentrale Nervensystem [1]. Die Wirksamkeit von Fingolimod wurde im Rahmen von drei grossen Studien der Phase III belegt (FREEDOMS, FREEDOMS II und TRANSFORMS) [2–5]. In TRANSFORMS, dem direkten Vergleich von peroralem (p.o.) Fingolimod mit intramuskulärem (i.m.) Interferon (IFN) beta-1a, einem der bisherigen Standardtherapeutika einer RRMS,

zeigte Fingolimod 0,5 mg nach einem Jahr eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR, annualized relapse rate) um 52% (p <0,001) [2]. Patienten, die in den ersten 12 Monaten der Studie IFN beta-1a i.m. erhalten und danach auf Fingolimod 0,5 mg umgestellt wurden, zeigten in den Monaten 13–24 eine Reduktion der ARR von 30% (p = 0,049) [3]. Die klinische Wirksamkeit wurde zudem durch eine neuroradiologisch im MRI nachgewiesene signifikante Reduktion der Anzahl Gadolinium-(Gd)+-T1-Läsionen und der neuen oder sich vergrössernden T2-Läsionen vs. IFN beta-1a i.m. bzw. Plazebo bestätigt [2, 4, 5].

Im Vergleich zu Plazebo führte Fingolimod in der FREEDOMS-Studie über zwei Jahre zu einer signifikanten, 37%-igen Abnahme des Risikos für eine nach 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression [5]. Auch in den beiden anderen Phase-III-Studien zeigte sich eine, wenn auch nicht signifikante Reduktion der Behinderungsprogression [2, 4]. Im Zusammenhang mit einer RRMS wird die Abnahme des Hirnvolumens als ein prädiktiver Faktor für die Behinderungsprogression angesehen [6]. Wie sich zeigte, ist Fingolimod 0,5 mg im Vergleich zu IFN beta-1a i.m. in der Lage, den Verlust an Hirnvolumen nach einem Jahr signifikant um 33% zu reduzieren (p <0,001) [2]. Dieser Effekt konnte auch in den beiden Plazebo-kontrollierten Studien bestätigt werden. Daten über eine Beobachtungsdauer von bis zu vier bzw. bis zu viereinhalb Jahren haben schliesslich gezeigt, dass die niedrige Krankheitsaktivität unter Fingolimod, beurteilt anhand klinischer und MRI-Parameter, über diesen Zeitraum erhalten bleibt [7, 8].

Bis März 2013 wurden im Rahmen klinischer Studien und in der Post-Marketing-Phase über  $63\,000$  Patienten mit Fingolimod 0,5 mg behandelt. Dies entspricht einer Exposition von annähernd 73 000 Patientenjahren [9]. Studien wie FREEDOMS haben die gute Verträglichkeit einer Behandlung mit Fingolimod im Vergleich zu Plazebo bestätigen können. Die häufigsten unerwünschten Reaktionen (Inzidenz  $\le 10\%$ ) bei Gabe der Dosis von 0,5 mg waren Kopfschmerzen, Grippe, Durchfall, Rückenschmerzen, Anstieg der Leberenzymwerte und Husten [10]. Die beiden Verlängerungsstudien zeigten ein mit den Ein- und Zweijahres-Daten der Phase-III-Studien

Alle Autoren geben an, dass sie Beraterhonorare von Novartis erhalten haben.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Klinik für Kardiologie/Elektrophysiologie, Universitätsspital, Basel

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Service de cardiologie, Hôpitaux Universitaires, Genève

<sup>°</sup> Neurologische Poliklinik, Universitätsspital, Basel

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Service de neurologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital, Zürich

f Service de cardiologie, Hôpitaux Universitaires, Genève

#### Tabelle 1

Zusammenfassung der Swissmedic-Empfehlungen zu kardialen Kontraindikationen, Überwachung der Patienten bei Erstgabe von Fingolimod und zum Vorgehen bei Therapieunterbruch.

#### Tabelle 1.1

Kardiovaskuläre Kontraindikationen für den Einsatz von Fingolimod.

- Patienten mit schweren Herzrhythmusstörungen, welche einer antiarrhythmischen Behandlung mit Klasse-IA- und -III-Antiarrhythmika bedürfen.
- Patienten mit Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, Schlaganfall/TIA, dekompensierter Herzinsuffizienz (stationär behandlungspflichtig) oder Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III/IV in den vorangehenden 6 Monaten.
- Patienten mit einem atrioventrikulären (AV-)Block 2. Grades vom Typ Mobitz II oder mit einem AV-Block 3. Grades oder mit Sick-Sinus-Syndrom, sofern der Patient nicht mit einem Schrittmacher versorgt ist.
- Patienten mit einem QTc-Intervall ≥500 ms bei Baseline

kohärentes Sicherheitsprofil [2, 4, 5, 8, 11]. Eine gepoolte Analyse aller Sicherheitsdaten aus den Studien der Phase II und III lieferte keinerlei Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Infektionen, Tumore oder schwerwiegende¹ kardiovaskuläre Ereignisse unter Fingolimod 0,5 mg im Vergleich zu Plazebo oder IFN beta-1a i.m. [12].

#### Die kardialen Effekte von Fingolimod

Fingolimod bindet an den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor der atrialen Myozyten und beeinflusst dadurch die Herzfrequenz (Sinusfrequenz) und die atrioventrikuläre Überleitung [1]. Eine Rezeptor-Desensibilisierung bewirkt jedoch, dass dieser Effekt selbstlimitierend ist.

Die Herzfrequenz beginnt sich nach der ersten Fingolimod-Dosis innerhalb einer Stunde zu verringern, wobei der niedrigste Wert bei den meisten Patienten innert den ersten sechs Stunden erreicht wird [10, 14]. Die Frequenz reduziert sich unter 0,5 mg Fingolimod durchschnittlich um etwa 8 Schläge pro Minute, selten wurden Frequenzen unter 40/min beobachtet [14]. Dies hängt aber auch von der Herzfrequenz vor Einleitung der Behandlung ab. Nach einer zweiten Dosis kann eine erneute, geringere Verlangsamung der Herzfrequenz auftreten. Bei der Weiterführung der Behandlung wird jedoch innerhalb eines Monats das ursprüngliche Frequenzniveau wieder erreicht [14]. Wurde Fingolimod 0,5 mg zusammen mit einer weiteren, die Herzfrequenz verlangsamenden Substanz wie Atenolol (Betablocker) angewendet, kam es nach Beginn der Behandlung mit Fingolimod zu einer zusätzlichen Verlangsamung der Herzfrequenz um 15%. Dieser Effekt wurde mit Diltiazem (Kalziumkanalblocker) nicht beobachtet [15]. In der FIRST-Studie trat eine Bradykardie bei Patienten unter Betablockern/Kalziumkanalblockern häufiger auf als in anderen Subgruppen (3,3 vs. bis zu 1,4%). Alle Bradykardien klangen spontan wieder ab und erforderten keine pharmakologische Intervention [16]. Patienten, bei denen unter Fingolimod eine Bradykardie auftrat, waren im Allgemeinen asymptomatisch, jedoch entwickelten einige Patienten leichte bis moderate Symptome wie Schwindel, Müdigkeit, Palpitationen und Schmerzen im Brustbereich, die üblicherweise innerhalb der ersten 24 Stunden der Behandlung wieder abklangen [10, 14]. Im Fall einer symptomatischen Bradykardie kann eine Behandlung mit einer parenteralen Gabe von Atropin oder Isoprenalin erfolgen [10, 15].

Die Einleitung einer Behandlung mit Fingolimod 0,5 mg wurde auch mit einer verzögerten atrioventrikulären (AV-)Überleitung in Verbindung gebracht, in der Regel als AV-Block ersten Grades (verlängertes PQ-Intervall im Elektrokardiogramm) [10]. In den klinischen Studien trat ein AV-Block ersten Grades bei Erstgabe von Fingolimod bei 4,7% der Patienten mit 0,5 mg Fingolimod, bei 2,8% der Patienten mit IFN beta-1a i.m. und bei 1,5% der Patienten unter Plazebo auf [2, 5]. Weniger als 0,5% der Patienten, die 0,5 mg Fingolimod erhielten, entwickelten einen AV-Block zweiten Grades, üblicherweise vom Mobitz-Typ I (Wenckebach). In der FIRST-Studie bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren (definiert als rezidivierende symptomatische Bradykardie, Ausgangspuls von 45 bis 54 bpm, positiver Kipptisch-Test bei vasovagaler Synkope in der Vorgeschichte, Komedikation mit einem Betablocker, AV-Block II Mobitz Typ 1 in Vorgeschichte oder aktuell bestehend) stieg die Inzidenz neuer AV-Blockaden vom Typ Mobitz II stärker an (1,7 nach vs. 0,7% vor Einnahme) als diejenige eines AV-Blocks vom Typ Mobitz I (4,4 nach vs. 3,7% vor Einnahme) (n = 295). Bei Patienten mit Betablockern oder Kalziumkanalblockern konnte innerhalb der ersten sechs Stunden nach Beginn der Fingolimod-Therapie mittels Holter-EKG kein AV-Block zweiten Grades festgestellt werden (n = 120). In keiner Subgruppe kam es zu einem Mobitz Typ II oder einem kompletten AV-Block [16]. Seit Markteinführung von Fingolimod 0,5 mg sind einzelne Fälle eines vorübergehenden, spontan abklingenden, kompletten AV-Blocks (AV Block 3. Grades) berichtet worden [10]. Die Überleitungsanomalien waren meistens vorübergehend, asymptomatisch, erforderten in der Regel keine Behandlung und klangen innerhalb der ersten 24 Stunden der Behandlung wieder ab.

Bei einigen Patienten wurden unter Fingolimod-Exposition Verlängerungen des QT-Intervalls beobachtet (einzelne Patienten mit QTc-Verlängerung bis 60 msec, keine QTc-Verlängerung >60 msec und keine individuellen Werte von >500 msec) [10]. In der FREEDOMS-Studie traten QTc-Verlängerungen von 30–60 msec im Rahmen der Erstabgabe von 0,5 mg Fingolimod bei 6,6% (Plazebo 2,4%) und im weiteren Verlauf bei 13,9% (Plazebo 6,7%) der Patienten auf. Eine relevante QT-Verlängerung ist mit einem erhöhten Risiko für Torsade de pointes oder Kammerflimmern assoziiert und kann zu Synkopen und plötzlichem Herztod führen. Störungen des Elektrolythaushalts und zahlreiche Medikamente verlängern das QT-Intervall. Die klinische Bedeutung der möglichen QTc-Verlängerung durch Fingolimod ist

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Als schwerwiegend wird in Medikamentenstudien ein Ereignis bezeichnet, das zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, eine Hospitalisation erfordert oder die Dauer der aktuellen Hospitalisation verlängert, zu einer persistierenden oder bedeutenden Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führt oder Massnahmen erfordert, um eine permanente Beeinträchtigung/einen permanenten Schaden zu verhindern [13].

#### Tabelle 1.2

Überwachung der Patienten bei Erstgabe von Fingolimod.

#### Bei allen Patienten

sollte eine 6-stündige Überwachung auf Symptome einer Bradykardie sowie auf atrioventrikuläre Überleitungsstörungen wie folgt erfolgen:

- stündliche Messungen von Puls und Blutdruck
- 12-Kanal-EKG vor Behandlungsbeginn und nach der 6-stündigen Überwachung
- Möglichkeit einer kardiologischen Notfallbehandlung
- Eine kontinuierliche (Echtzeit-)EKG-Überwachung wird empfohlen

#### Bei Patienten mit Auffälligkeiten in den ersten 6 Stunden nach Ersteinnahme

Bei Auftreten von symptomatischen Bradyarrhythmien

ist der Patient nach der 6-stündigen Überwachungsphase bis zum vollständigen Abklingen der Symptome weiter zu überwachen.

Wenn die Herzfrequenz 6 Stunden nach Ersteinnahme den niedrigsten sollte das kardiale Monitoring bis zur Erholung der Herzfrequenz,

mindestens jedoch um 2 Stunden verlängert werden.

Wenn 6 Stunden nach der ersten Dosis einer der folgenden Befunde vorliegt:

ist die Verlängerung des kardialen Monitorings mindestens über Nacht angezeigt.

- Herzfrequenz <45 Schläge pro Minute</li>
- persistierender neuer AV-Block 2. Grades oder höhergradiger AV-Block
- QTc-Intervall ≥500 ms

Wenn folgender EKG-Befund zu jedwedem Zeitpunkt während der Überwachungsphase nach Ersteinnahme vorliegt:

neu aufgetretener AV-Block 3. Grades

Falls während der ersten Dosisgabe eine medikamentöse Behandlung Bradyarrhythmie-bedingter Symptome erforderlich ist, sollte der Patient bzw. die Patientin in einer medizinischen Einrichtung über Nacht beobachtet werden. Bei der Gabe der zweiten Dosis sollte die initiale Überwachungsstrategie angewendet werden.

#### Bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen

Gilenya sollte für bestimmte Patientengruppen nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen die potentiellen Risiken überwiegt.

Für prädisponierte Patienten mit:

sollte vor Behandlungsbeginn:

- bekannter ischämischer Herzkrankheit (einschliesslich Angina pectoris) ein/e Kardiologe/-in konsultiert werden.

Stauungsinsuffizienz

- und das geeignete kardiale Monitoring (mindestens über Nacht) festgelegt werden.

- zerebrovaskulärer Krankheit - unkontrolliertem Bluthochdruck
- schwerer unbehandelter Schlafapnoe

Sowie bei Patienten mit folgenden Erkrankungen in der Vorgeschichte:

- Myokardinfarkt
- Herzstillstand
- rezidivierende Synkopen
- symptomatische Bradykardie

#### Bei Patienten unter Herzfrequenz-verlangsamenden Therapien

Bei Patienten unter

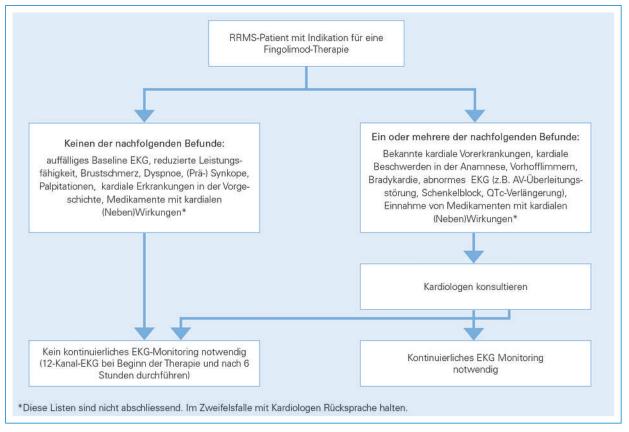
- sollte vor Behandlungsbeginn ein/e Kardiologe/-in konsultiert werden

- Betablockern
- Calciumkanalblockern (mit verlangsamender Wirkung auf die Herzfrequenz, wie z.B. Verapamil, Diltiazem, Ivabradin)
- anderen Substanzen, die die Herzfrequenz verlangsamen können (z.B. Digoxin, Azetylcholinesterasehemmer, Pilocarpin)
- zwecks Prüfung, ob eine Umstellung des Arzneimittels auf eine Substanz ohne Herzfrequenz-verlangsamende Wirkung bzw. verzögernde Wirkung auf die AV-Überleitung möglich ist.
- Falls eine Umstellung der Medikation nicht möglich ist, sollte das geeignete kardiale Monitoring (inkl. kontinuierlichen EKGs) mindestens über Nacht durchgeführt werden.

#### Bei Patienten mit QT-Verlängerungen

Bei Patienten mit:

- sollte vor Behandlungsbeginn:
- signifikanter QTc-Verlängerung (QTc >470 ms bei Frauen, QTc >450 ms bei Männern) vor Behandlungsbeginn
- zusätzlichen Risikofaktoren für das Auftreten einer QT-Verlängerung (wie z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie oder angeborenes Long-QT-Syndrom)
- ein/e Kardiologe/-in konsultiert werden
- und das geeignete kardiale Monitoring (inkl. kontinuierlichen EKG-Monitorings mindestens über Nacht in einer medizinischen Einrichtung) festgelegt werden.



**Abbildung 1**Algorithmus zum kardialen Monitoring bei Fingolimod-Erstgabe.

nicht spezifisch untersucht [10]. Sie ist nach Einschätzung der Autoren aber als wenig relevant einzustufen, weil die QT-Verlängerungen durch Fingolimod nur vorübergehend auftreten.

Nach Markteinführung von Fingolimod 0,5 mg wurden isolierte Fälle von verzögert (innerhalb 24 Stunden) nach der ersten Dosis einsetzenden und prolongierten Ereignissen einschliesslich transienter Asystolie und Tod aus ungeklärter Ursache beobachtet [17–19]. Die abschliessende Beurteilung dieser Fälle wurde durch Begleitmedikationen und/oder Vorerkrankungen erschwert. Der Kausalzusammenhang solcher Ereignisse mit Fingolimod ist ungeklärt [10].

#### Offizielle Empfehlungen zur kardialen Überwachung bei Fingolimod-Erstgabe

Im Oktober 2012 und Januar 2013 wurden aktualisierte Empfehlungen zu kardialen Kontraindikationen, Überwachung bei der Erstgabe von Fingolimod bzw. zum Vorgehen nach Therapieunterbruch publiziert [20, 21]. Diese sind in Tabelle 1 (1.1–1.3) 🕏 zusammengefasst.

# Praktische Empfehlungen der Schweizer Kardiologen

Allgemein ist zu sagen, dass die klinische Implikation «einfacher» Bradykardien und AV-Überleitungsstörungen (Sinusbradykardien, AV-Block 1. Grades, AV-Block 2. Grades Typ Mobitz I) davon abhängt, ob sie Symptome verursachen. Ein AV-Block 1. Grades stellt keine Gefahr dar. Er kann auch physiologischerweise im Zusammenhang mit einem erhöhten Vagotonus auftreten. Es gibt seltene Fälle mit sehr ausgeprägtem AV-Block 1. Grades (PQ-Zeit >300 ms), die Symptome verursachen können. Dies ist aber die absolute Ausnahme. Bei einem AV-Block 1. Grades ist vor Therapie mit Fingolimod keine weitere kardiologische Abklärung nötig.

Grundsätzlich unterscheidet sich ein AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II von einem Mobitz Typ I (Wenckebach), kann ersterer doch eher in einen kompletten AV-Block übergehen. Die Diagnose und Beurteilung der Relevanz eines AV-Blocks 2. Grades Mobitz Typ I (Wenckebach) kann gelegentlich schwierig sein, deshalb ist bei diesen Patienten eine kardiologische Abklärung vor Therapie mit Fingolimod zu empfehlen. Bei höhergradigen AV-Blockierungen (Mobitz Typ II und kompletter AV-Block) ist Fingolimod kontraindiziert, ausser bei Patienten mit Schrittmacher.

Unter bestimmten Voraussetzungen ist beim Beginn einer Fingolimod-Therapie kein kontinuierliches EKG-Monitoring notwendig, sondern es kann eine 12-Kanal-EKG-Kontrolle vor der Therapie und nach sechs Stunden durchgeführt werden (Abb. 1 ). Erfüllt ein Patient die entsprechenden Voraussetzungen nicht, sollte ein Kardiologe konsultiert werden. Dieser entscheidet dann darüber, ob der Patient reduziert überwacht werden kann oder ob ein kontinuierliches Monitoring, entsprechend der Empfehlung in der Fachinformation, notwendig ist.

Medikament	Effekt/Bemerkungen
Betablocker	Bradykardie, AV-Block
Kalziumkanalblocker (Verapamil, Diltiazem)	Bradykardie, AV-Block Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (Amlodipin, Nifedipin) weisen diesen Effekt nicht auf
Digoxin	Bradykardie, AV-Block
Ivabradin	Bradykardie
Amiodaron	Bradykardie, AV-Block
Dronedarone	Bradykardie, AV-Block
Antidepressiva	QTc-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie, Torsade de pointes. Im Zweifelsfall www.qtdrugs.org konsultieren oder einen Pharma- kologen hinzuziehen.
Medikamente zur Therapie neuropathischer Schmerzen (z.B. Saroten)	QTc-Verlängerung
Aminopyridin	Bradykardie
Inkontinenzbehandlung Sphinkterrelaxanzien wie Baclofen, Tizanidinhydrochlorid Blocker der Alpha-Adrenorezeptoren wie Alfuzosin, Doxazosin, Silodosin, Tamsulosin	Nebenwirkung abhängig vom primären Effekt (anticholinergisch oder antimuskarinisch): Erhöhung oder Reduktion der Herzfrequenz

#### Tabelle 1.3

Empfehlungen nach Therapieunterbruch.

Dieselben Vorsichtsmassnahmen wie bei der Erstgabe sind nach folgenden Therapieunterbrüchen empfohlen:

- einen oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen;
- mehr als sieben Tage w\u00e4hrend der dritten und vierten Behandlungswoche;
- mehr als zwei Wochen nach einem Behandlungsmonat.

Falls die Unterbrechung der Behandlung kürzer ist als oben dargestellt, ist die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusatzen

#### Massnahmen vor Beginn einer Fingolimod-Behandlung (Rolle des Neurologen)

#### **Allgemeine Anamnese**

- Die Multiple Sklerose beginnt meist im jungen Erwachsenenalter. Die Betroffenen weisen daher häufig keine kardiologischen Probleme auf. Zur Detektion allenfalls vorbestehender kardialer Erkrankungen sollten die Patienten durch den Neurologen spezifisch nach ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit und nach Symptomen wie Brustschmerzen, Dyspnoe, Synkope, Prä-Synkope und Palpitationen befragt bzw. entsprechend klinisch untersucht werden. Dies gilt insbesondere auch bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen, Diabetes, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Adipositas, Schlafapnoe), aber ohne bekannte kardiale Erkrankung.
- Einige, bei MS-Patienten eingesetzte Medikamente könnten mit den kardialen Effekten von Fingolimod interagieren (Tab. 2 ). Sollte ein Patient eines dieser Medikamente einnehmen, ist eine Rücksprache mit einem Kardiologen sinnvoll. In einigen Fällen kann das Problem durch eine einfache Anpassung der Medikation gelöst werden, zum Beispiel Wechsel

von einem Betablocker auf einen ACE-Hemmer bei Patienten mit Hypertonie oder Umstellung auf Topiramat, falls Betablocker als Migräneprophylaxe eingesetzt wird.

#### Kardiologische Voruntersuchung

- In jedem Fall ist ein 12-Kanal-EKG in Ruhe durchzuführen.
- Aufgrund der Kardiotoxizität von Mitoxantron sollte bei den entsprechend vorbehandelten Patienten ein transthorakales Echokardiogramm durchgeführt werden. Auf diese Weise liegen Ausgangswerte bezüglich der linksventrikulären Auswurffraktion und der kardialen Dimensionen vor.

#### Laboruntersuchungen

- Eine Bestimmung des Kaliumspiegels vor Therapiebeginn ist nicht notwendig, sollte aber durchgeführt werden bei Patienten, die Kalium-sparende Diuretika (Spironolacton, Eplerenon), Schleifendiuretika (Furosemid), einen ACE-Hemmer oder ein Sartan erhalten, da diese zu einer Hyper- oder Hypokaliämie führen können.
- Es wird empfohlen, bei Patienten mit einem verlängerten QTc-Intervall (>450/470 ms, aber <500 ms) die Elektrolyte (Kalium, Magnesium und Kalzium) zu überprüfen, da Elektrolytstörungen eine QTc-Verlängerung bedingen können.</li>

#### Massnahmen vor Beginn einer Fingolimod-Behandlung (Rolle des Kardiologen)

Bei Patienten mit einer bekannten Kardiopathie (ischämisch, hypertensiv, valvulär oder dilatativ) wird die Konsultation eines Kardiologen empfohlen, auch bei stabilen Fällen. Besondere Aufmerksamkeit gilt den Patienten mit einem kürzlich erlittenen Myokardinfarkt (mit oder ohne Stent-Einlage), einer Herzinsuffizienz

jeglicher Ursache, einer Bradyarrhythmie inkl. Sinusknoten-Dysfunktion, AV-Überleitungsstörungen oder Erkrankungen der Vorhöfe mit/ohne Vorhofflimmern.

#### **AV-Block**

Patienten mit einem AV-Block 1. oder 2. Grades Mobitz I (Wenckebach) benötigen ein kontinuierliches Monitoring.

### Verlängertes QTc-Intervall (>450/470 ms, aber <500 ms)

Überprüfen, ob QTc-verlängernde Faktoren vorliegen (Elektrolytstörungen korrigieren, entsprechende Medikamente falls möglich stoppen). Sind keine solchen Faktoren feststellbar, könnte es sich um ein Long-QT-Syndrom handeln. Diese Patienten müssen kontinuierlich überwacht werden.

#### Vorhofflimmern

Vorhofflimmern kann ein Anzeichen einer kardialen Erkrankung sein. Die Konsultation eines Kardiologen ist angezeigt. Ein kontinuierliches Monitoring ist nicht grundsätzlich nötig.

### Asymptomatische, physiologische Bradykardie (<60/min)

Eine asymptomatische Bradykardie kann bei jungen oder sehr gut trainierten Personen beobachtet werden. Solange sie asymptomatisch bleibt, benötigen diese Patienten keine kontinuierliche Überwachung. Patienten mit ausgeprägteren Bradykardien (<45/min tagsüber) sollten von einem Kardiologen untersucht werden, ebenso Patienten mit einer iatrogenen Bradykardie (Tab. 2). Der Kardiologe entscheidet dann, ob weitere Massnahmen bzw. ein kontinuierliches Monitoring nötig sind.

#### Schenkelblock und ventrikuläre Extrasystolen

Ein Schenkelblock und ventrikuläre Extrasystolen können ein Anzeichen einer kardialen Erkrankung sein. Ein kontinuierliches Monitoring ist nicht grundsätzlich nötig. Diese Patienten müssen aber von einem Kardiologen untersucht werden.

## Massnahmen während der sechsstündigen Überwachung (first dose observation, FDO)

#### Aktivität der Patienten während der FDO

Patienten, die nicht kontinuierlich überwacht werden, können sich während des sechsstündigen Monitorings im Spital frei bewegen. Sie müssen jedoch die stündlichen Blutdruck- und Pulskontrollen einhalten.

#### Massnahmen bei symptomatischer Bradykardie

Jede Art körperlicher Bewegung hat einen antivagalen Effekt (Bewegung der Arme, Beine, Aufrichten in Sitzposition). Eine Behandlung mit Atropin (0,5–1,0 mg i.v., eventuell nach 3–5 min wiederholen, maximal 3 mg) kann in Betracht gezogen werden. Sollte dies ungenü-

gend wirken, ist der Einsatz von Isoprenalin indiziert. Dies sollte jedoch auf einer entsprechend eingerichteten Station (Intensivstation) mit kontinuierlichem Rhythmusmonitoring über Nacht erfolgen.

### Asymptomatische Bradykardie sechs Stunden nach der ersten Dosis

Bei asymptomatischen Bradykardien mit einer Herzfrequenz <45/min ist die Verlängerung des Monitorings über Nacht angezeigt. Asymptomatische Bradykardien mit Frequenzen zwischen 45 und 60/min können toleriert werden. Sollte aber die Herzfrequenz sechs Stunden nach Ersteinnahme den niedrigsten Wert erreichen, ist das Monitoring zu verlängern, bis die Herzfrequenz wieder ansteigt (Verlängerung des Monitorings um mindestens 2 Stunden).

# Grenzwertiges QTc-Intervall (>460 bei Frauen, >440 bei Männern, aber <500 ms) sechs Stunden nach der ersten Dosis

Überwachung für weitere zwei Stunden. Ist ein klarer Trend sichtbar, kann der Patienten entlassen werden, falls nicht, sollte ein Monitoring über Nacht erfolgen.

### AV-Block 1. Grades sechs Stunden nach der ersten Dosis

Monitoring zwei Stunden verlängern, bis die PQ-Zeit wieder kürzer wird.

### Massnahmen während der Fingolimod-Behandlung

Vorgehen beim Start einer antihypertensiven und/oder antiarrhythmischen Behandlung bei einem Patienten unter Fingolimod:

- Der Beginn einer antihypertensiven Therapie ist jederzeit problemlos möglich. Substanzen mit einem potentiell frequenzsenkenden Effekt auf den Sinusund AV-Knoten, wie zum Beispiel Betablocker und Kalziumkanalblocker vom Nicht-Dihydropyridin-Typ wie Verapamil und Diltiazem, sind nicht erste Wahl. Sie können aber bei Bedarf einen Monat nach Therapiebeginn mit Fingolimod (Steady state) auch eingesetzt werden.
- Bei Beginn einer antiarrhythmischen Behandlung ist eine Evaluation durch einen Rhythmologen empfohlen.

#### Korrespondenz:

PD Dr. med. Michael Kühne Leiter Elektrophysiologielabor Oberarzt Elektrophysiologie/Kardiologie Universitätsspital Basel Petersgraben 4 CH-4031 Basel kuehnem[at]uhbs.ch

#### Literatur

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