Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

DFP/CME: Therapie-Update Multiple Sklerose // Update – Therapy of multiple sclerosis

Bsteh G, Berger T

Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie

2020; 21 (2), 61-71

Homepage:

www.kup.at/ JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

e-Abo kostenlos

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Therapie-Update Multiple Sklerose

G. Bsteh, T. Berger

Kurzfassung: Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS, die vor allem junge Erwachsene betrifft und sich dabei klinisch sehr variabel präsentiert. Obwohl MS aktuell nicht heilbar ist, steht doch eine breite Palette an medikamentösen Behandlungsoptionen zur Verfügung. In diesem Review wird eine Übersicht über den aktuellen Wissenstand in der Therapie der verschiedenen Verlaufsformen und Aktivitätsstufen der MS gegeben.

Insgesamt hat es in den letzten Jahren erhebliche Innovationen und Fortschritte in der Therapie der MS gegeben. Die frühe – und korrekte – Diagnose ist der Schlüssel zu einer sinnvollen frühen Therapie, birgt aber auch das Risiko einer Fehl-/Übertherapie. Das Spektrum der therapeutischen Optionen hat sich deutlich erweitert, wodurch die Therapie der (schubförmigen) MS zweifellos sehr komplex geworden ist – und noch komplexer werden wird, sodass künftig verstärkt ein individualisiertes Behandlungskonzept notwendig sein wird. Rezent wurden erstmals auch für primär und sekundär progrediente MS krankheitsmodifizierende Therapien zugelassen, wenngleich hier noch viele therapeutische Bedürfnisse offen bleiben. Der Fokus der Forschung entwickelt sich erfreulicherweise in diese Richtung und liegt vor allem auf der Entwicklung neuroprotektiver und neuroreparativer Ansätze.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Therapie

Abstract: Update – Therapy of multiple sclerosis. Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the CNS, which affects young adults in particular and is clinically very variable. Although MS is currently not curable, there is a wide range of drug treatment options available. This review provides an overview of the current state of knowledge in the therapy of the different forms and activity levels of MS.

Overall, there have been significant innovations and advances in the therapy of MS in recent years. Early – and correct – diagnosis is the key to meaningful early therapy, but it also harbors the risk of incorrect / over-therapy. The range of therapeutic options has expanded significantly, which undoubtedly has made the therapy of (relapsing) MS very complex - and will become even more complex, so that an individualized treatment concept will be increasingly necessary in the future. Recently, disease-modifying therapies have also been approved for primary and secondary progressive MS, although many therapeutic needs remain unanswered here. Encouragingly, the focus of research is developing in this direction and lies above all on the development of neuroprotective and neuroreparative approaches.
J Neurol Neurochir Psychiatrie 2020; 21 (2): 61–71.

Keywords: Multiple sclerosis, treatment

1. Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters mit potenziellem Risiko einer zukünftigen Behinderung. Weltweit sind etwa 2 Millionen Menschen von MS betroffen, in Österreich rund 13.000. In der Therapie der MS unterscheidet man grundsätzlich die Therapie des akuten Krankheitsschubes, die immunmodulierende oder immunsuppressive kausale (= krankheitsmodifizierende) Intervalltherapie sowie die symptomatischen Therapien. In diesem Artikel wird nur auf die Intervalltherapie eingegangen.

Im letzten Vierteljahrhundert wurde die Therapie der MS geradezu revolutioniert: Fehlten kausale, evidenzbasierte Therapieoptionen noch vor 25 Jahren völlig, stehen in Österreich aktuell 14 verschiedene Präparate zur Behandlung verschiedener Verlaufsformen der MS zur Verfügung. So erfreulich diese Entwicklung ohne Zweifel ist, bringt sie auch eine stetig wachsende Komplexität des Managements von MS-Patienten für die behandelnden Neurologen mit sich.

Daher sind in den letzten Jahren von verschiedenen neurologischen Gesellschaften – wie der europäischen (EAN), der amerikanischen (AAN) und der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) – dazu Leitlinien erstellt worden. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass in Österreich die Indikation für eine immunmodulierende/-suppressive Therapie und die Dokumentation bzw. das Monitoring des Therapieeffekts bzw. potenzieller Nebenwirkungen und Risiken intramuralen und extramuralen MS-Zentren obliegt, die durch die Österreichische Gesellschaft für Neurologie zertifiziert werden. Der Einsatz der krankheitsmodifizierenden Therapien orientiert sich daher primär an den Empfehlungen der unter Mitarbeit österreichischer MS-Experten erstellten DGN-Leitlinie zur Therapie der MS (Tab. 1–2). Außerdem gibt es für alle neuen Therapien ab 2006 jeweils ein publiziertes österreichisches Expertenstatement.

Die Indikationsstellung der krankheitsmodifizierenden Intervalltherapie beruht wesentlich auf der klinischen Zuordnung von MS-Patienten zu den unterschiedlichen Verlaufsformen der MS, die durch paraklinische Befunde (hauptsächlich MRT) unterstützt wird. Dabei werden das klinisch-isolierte Syndrom (CIS) als Vorstufe der MS, die schubförmige MS (RMS) sowie die primär bzw. sekundär progrediente MS (PPMS bzw. SPMS) unterschieden. Innerhalb dieser Verlaufsformen erfolgt noch die pragmatische Subtypisierung in mild/moderate und (hoch-) aktive Verlaufsformen. Dabei ist herauszustreichen, dass diese Zuordnung niemals als endgültig anzusehen ist, sondern vielmehr als Momentaufnahme, die regelmäßig zu re-evaluieren ist.

2. Krankheitsmodifizierende Therapien bei CIS

Die Entität des klinisch-isolierte Syndroms (CIS) als Vorstufe einer wahrscheinlichen MS verliert durch die Evolution der diagnostischen McDonald-Kriterien, die zu einer deutlichen Steigerung der Sensitivität geführt haben, zunehmend an Bedeutung. Die krankheitsmodifizierende Intervalltherapie wird bei CIS mit dem Ziel einer Verzögerung bzw. Verhinderung des Auftretens eines weiteren Schubes (= Konversion zu einer klinisch-definitiven MS) eingesetzt. Die Indikation ist vor allem dann gegeben, wenn ein „hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch definitiven MS besteht", was durch

Eingelangt am 22.01.2020, angenommen nach Review am 20.04.2020
Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Korrespondenzadresse: Dr. Gabriel Bsteh, PhD, Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, MSc, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: gabriel.bsteh@meduniwien.ac.at, thomas.berger@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Aktuelle MS-Therapieempfehlungen (modifiziert nach der DGN Leitlinie 2014)

Indikation		CIS	Schubförmige („relapsing MS", RMS) Verlaufsform			Sekundär progrediente Verlaufsform (SPMS)		Primär progrediente Verlaufsform (PPMS)
						Mit superponierten Schüben	Ohne superponierte Schüben	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		1. Wahl Alemtuzumab Cladribin Fingolimod Natalizumab Ocrelizumab	2. Wahl Rituximab (off-label)	3. Wahl Experimentelle Verfahren (z. B. autologe Stammzelltherapie)	Siponimod Interferon-β-1a s.c. Interferon-β-1b s.c. Mitoxantron	Siponimod[1)] Mitoxantron (Cyclophosphamid)	Ocrelizumab
	Milde / Moderate Verlaufsform	Glatirameracetat Interferon-β-1a i.m. Interferon-β-1a s.c. Interferon-β-1b s.c.	Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-β-1a i.m. pegInterferon-β-1a s.c. Interferon-β-1a s.c. Interferon-β-1b s.c. Teriflunomid					

[1)] bei bildgebendem Nachweis einer Krankheitsaktivität

klinische Charakteristika (v.a. jüngeres Alter) und das Vorhandensein von MS-typischen T2-hyperintensen Läsionen im MRT definiert wird. Dafür zugelassen sind zwei Substanzgruppen:

Glatirameracetat (GA)

GA ist ein synthetisch hergestelltes Oligopeptid, bestehend aus den 4 Aminosäuren L-Glutaminsäure, L-Lysin, L-Alanin und L-Tyrosin in zufälliger Mischungsreihenfolge und unterschiedlicher Größe. Als Wirkmechanismus wird eine Bystander-Suppression von autoreaktiven T-Zellen angenommen. Anhand einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie, die eine signifikante Verzögerung der Zeit bis zum Auftreten eines weiteren Schubes sowie der Krankheitsprogression im MRT bewiesen hat, ist GA in einer täglichen Dosis von 20 mg s.c. als zu den IFN-β-Präparaten gleichwertige Basistherapie bei CIS zugelassen. Vor einigen Jahren wurde die Äquivalenz von GA 40 mg 3×/Woche s.c. gegenüber der ursprünglichen Gabe von 20 mg täglich s.c. nachgewiesen und ebenso zugelassen. Mittlerweile gibt es auch ein Glatirameroid-Nachahmerpräparat, das in den Dosierungen 20 mg täglich bzw. 40 mg 3×/Woche s.c. zugelassen ist.

Nebenwirkungen von GA sind insgesamt gering, am unangenehmsten sind die sehr selten auftretenden „Postinjektionsreaktionen" (Atemnot, Beklemmungs- und Angstgefühl, Palpitationen mit einer üblichen Dauer von wenigen Minuten). Grundsätzlich gibt es daher bei GA keine Vorgaben für ein spezielles Therapiemonitoring hinsichtlich Nebenwirkungen oder Risiken. Es besteht keine Kontraindikation für GA in der Schwangerschaft, sodass GA bis zum Eintritt einer Schwangerschaft sicher verabreicht werden kann.

Interferon-beta-Präparate

Interferon-beta (IFN-β) wirkt über verschiedene Mechanismen modulierend auf die bei der MS relevanten Immunreaktionen. Für drei IFN-β-Präparate (IFN-β-1a 30 mcg wöchentlich i.m. und IFN-β-1a 22 mcg bzw. 44 mcg 3× wöchentlich s.c. sowie IFN-β-1b 250 mcg jeden zweiten Tag s.c.) konnte in multizentrischen, placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studien der Nachweis erbracht werden, dass die Zeit bis zum Auftreten eines weiteren Schubes sowie die Krankheitsprogression im MRT signifikant verzögert werden kann.

Nebenwirkungen aller IFN-β-Präparate betreffen in erster Linie (üblicherweise über einen Zeitraum von 8–12 Wochen nach Therapiebeginn transiente) grippeähnliche Symptome. Aufgrund der Applikationsart kann es (mehr bei den s.c.-Präparaten) zu Hauterscheinungen an den Einstichstellen kommen (schmerzhafte Einstichstellen, Indurationen, seltenst auch Hautnekrosen). Im drei- bis sechsmonatigen Labormonitoring ist auf eine mögliche Erhöhung der Transaminasen und selten auch Leukopenie zu achten. Bezüglich Schwangerschaft besteht weitreichender Konsensus, dass die Therapie mit IFN-β-Präparaten bis zum Eintritt der Schwangerschaft durchgeführt werden kann.

Ein Nachteil der Therapie mit rekombinantem IFN-β ist das mögliche Auftreten neutralisierender Antikörper (NAB) gegen IFN-β (mit Unterschieden von Präparat zu Präparat: IFN-β1a i.m.: 6–8 %; pegIFN-β1a s.c.: < 1 %; IFN-β1a s.c.: 20–28 %; IFN-β1b: 31–3 %). NAB inhibieren die Bindung von IFN-β am Rezeptor, wodurch dessen biologische Aktivität und damit die klinische Wirksamkeit blockiert wird. Aus diesem Grund wird die Testung auf NAB nach 6–12 Monaten Therapiedauer sowie bei persistent hohen Antikörpertitern ein Therapiewechsel empfohlen.

Aufgrund der gleichwertigen Wirksamkeit von GA- und IFN-β-Präparaten soll die Therapieentscheidung individualisiert und gemeinsam mit den Patienten („shared-decision making") unter Berücksichtigung sämtlicher relevanter Gesichtspunkte (Nebenwirkungsprofil, Komorbiditäten, persönliche Präferenz und Lebensumstände des Patienten, zu erwartende Adhärenz etc.) getroffen werden.

Tabelle 2: Aktuelle Empfehlungen zu Untersuchungen und Maßnahmen vor Therapiebeginn (modifiziert nach der DGN Leitlinie 2014)

	GA	IFN-β	DMF	TERI	NTZ	FTY / SIP	AZM	OZM	CLA
Klinik (Schübe, EDSS, Vorerkrankungen, Komorbiditäten)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aufklärung über Therapie und Risiken	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Routinelabor	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Schwangerschaftstest	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MRT	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum-IgG								X	
JCV					X				
VZV					X	X	X	X	X
HIV			X	X	X	X	X	X	X
TBC							X	X	X
Hepatitis B/C			X	X		X	X	X	X
HF, RR			X	X					
EKG						X			
Vollständiger Impfstatus							X	X	X

GA – Glatirameracetat; IFN-β – Interferon beta-Präparate; DMF – Dimethylfumarat; TERI – Teriflunomid; NTZ – Natalizumab; FTY – Fingolimod; SIP – Siponimod; AZM – Alemtuzumab; OZM – Ocrelizumab; CLA – Cladribin
Routinelabor – Blutbild inkl. Differentialblutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, C-reaktives Protein (CRP); EDSS – Expanded disability status scale; EKG – 12-Kanal-Elektrokardiogramm; HF, RR – Herzfrequenz-, Blutdruckmessung; HIV – Humanes Immundefizienzvirus; JCV – JC-Virus-Antikörperstatus und Index; MRT – Magnetresonanztomographie zerebral (nicht älter als 12 Monate); Serum-IgG – Gesamtimmunglobulin G im Serum; TBC – Tuberkulose-Screening (Elispot); VZV – Varicella-Zoster-Virus

3. Krankheitsmodifizierende Therapie bei schubförmiger MS (RMS)

Die krankheitsmodifizierende Intervalltherapie wird bei schubförmiger MS (RMS) mit dem Ziel einer Reduktion der Schubhäufigkeit und -schwere bzw. einer Behinderungsprogression sowie mit dem Langzeitziel der Verhinderung bzw. Verzögerung der Konversion zu einer SPMS eingesetzt. Für RMS stehen zahlreiche zugelassene Therapien zur Auswahl, die aufgrund unterschiedlicher Nutzen-Risiko-Profile in eine Gruppe für mild/moderat verlaufende und für (hoch-)aktive RMS aufgeteilt werden.

3.1 Krankheitsmodifizierende Therapie bei mild/moderat verlaufender RMS

Die für mild/moderat verlaufende RMS zugelassenen krankheitsmodifizierenden Intervalltherapien weisen ein ähnliches Wirksamkeitsprofil auf, wobei suffiziente Vergleichsstudien fehlen. Daher hat auch hier ein individualisiertes „shared-decision making" unter Einbeziehung möglichst aller krankheits- und patientenbezogenen Faktoren Priorität. Die folgende Reihung der Therapieoptionen impliziert daher keine Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb der Indikationsgruppe.

Dimethylfumarat (DMF) [1]

DMF ist ein Fumarsäureester der zweiten Generation. Anhand experimenteller präklinischer Studien ist davon auszugehen, dass DMF über Aktivierung der Transkription des Nuclear Factor E2- (erythroid-derived 2) like Factor 2 (Nrf2) zytoprotektiv sowie über Modulation der NF-κB-Transkription über den HCA- (hydroxycarboxylic acid) Rezeptor 2 antiinflammatorisch wirksam ist. Die gepoolte Analyse zweier großer Phase-III-Studien demonstrierte eine deutlich signifikante Reduktion der Schubrate, der weiteren Krankheitsprogression und der korrespondierenden MRT-Parameter. DMF 240 mg 2× täglich per os wurde daher im Jänner 2014 in der EU zur Therapie der RMS zugelassen und wird für Patienten mit mild/moderater Verlaufsform verwendet.

Das Nebenwirkungsprofil von DMF ist grundsätzlich als günstig einzustufen, es kann aber zu temporären (üblicherweise milden) Nebenwirkungen wie Flush und gastrointestinalen Beschwerden kommen. Regelmäßige Laborkontrollen (Blutbild, Differenzialblutbild, Transaminasen) müssen durchgeführt werden, weil es – wenn auch selten – zu einer schweren Lymphopenie kommen kann. Nach derzeitigem Kenntnisstand kam es aufgrund solch schwerer, über ein Jahr und länger prolongierter Lymphopenien im Zusammenhang mit DMF zu bislang 8 dokumentierten Fällen (Stand: 22.11.2019) einer JC-Virus-induzierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Daher wird im entsprechenden österreichischen Expertenstatement zu DMF empfohlen, dass bei persistenter Lymphopenie (d. h. mit Lymphozyten < 500×10^9/L) DMF abgesetzt werden soll. Aufgrund der noch nicht ausreichenden Datenlage zu DMF und Schwangerschaft ist die Anwendung von DMF in der Schwangerschaft generell nicht empfohlen. Es entwickelt sich jedoch zunehmender Konsensus, dass auch DMF bis zum Eintritt der Schwangerschaft verabreicht werden kann.

Glatirameracetat (GA)

GA zeigte bei RMS in multizentrischen, placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studien eine Reduktion der Schubrate und der kernspintomografisch fassbaren Krankheitsaktivität. GA und das Glatirameroid-Nachahmerpräparat

sind daher in einer täglichen Dosis von 20 mg und 40 mg s.c. zur Behandlung der RMS zugelassen und wird für mild/moderate Verlaufsformen angewendet. Nebenwirkungsprofil und Monitoring sind analog zur Anwendung bei CIS.

Interferon-beta (IFN-β)

Die Wirksamkeit von IFN-β bei RMS konnte in zahlreichen multizentrischen, placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studien gezeigt werden. Neben einer signifikanten Reduktion der Schubrate, der Schwere von Schüben und der Verminderung der in der MRT fassbaren Krankheitsaktivität wurde zum Teil auch eine signifikante Verzögerung der Krankheitsprogression nachgewiesen. Vier rekombinante IFN-β-Präparate sind zur Therapie der RMS zugelassen: IFN-β-1a 30 mcg wöchentlich i.m. bzw. pegyliertes IFN-β-1a 125 mcg zweiwöchentlich s.c. und IFN-β-1a 22 mcg bzw. 44 mcg 3× wöchentlich s.c. sowie IFN-β-1b 250 mcg jeden zweiten Tag s.c.

IFN-β-Präparate können für milde/moderate Verlaufsformen angewendet werden. Nebenwirkungsprofil und Monitoring sind analog zur Anwendung bei CIS.

Teriflunomid (TERI) [2]

TERI ist ein selektiv immunsuppressives Medikament, welches über eine spezifische und reversible Hemmung des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) hemmt, die für Lymphozyten essentielle De-novo-Pyrimidinsynthese inhibiert und dadurch eine Reduktion aktivierter Lymphozyten bewirkt. In Phase-III-Studien wurden eine signifikante Reduktion der Schubrate, eine Verminderung des Risikos einer weiteren Krankheitsprogression und eine entsprechende Wirkung auf MRT-Studienendpunkte gezeigt. TERI 14 mg 1x1 täglich per os ist für erwachsene Patienten mit schubförmiger MS zugelassen und kann für milde/moderate Verlaufsformen angewendet werden, wobei die Kostenerstattung durch die österreichischen Sozialversicherungsträger einschränkt, dass andere therapeutische Alternativen von den Patienten vorher nicht vertragen wurden.

Das Nebenwirkungsprofil ist generell als günstig anzusehen, es kann aber unter anderem zu einem temporären Effluvium kommen. So wie bei allen immunmodulierenden Therapien müssen regelmäßige Laborkontrollen (Blutbild, Differenzialblutbild, Transaminasen) durchgeführt werden. Speziell ist eine erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich Schwangerschaft notwendig: Aufgrund der tierexperimentellen und humanen Teratogenität ist TERI während der Schwangerschaft und Stillzeit absolut kontraindiziert. Für Frauen ist während der Behandlung mit TERI eine zuverlässige Verhütung absolut erforderlich. Bei gewünschter (oder eingetretener) Schwangerschaft muss TERI aktiv (mit Cholestyramin) beschleunigt eliminiert werden (Zielwert: Nachweis des Plasmaspiegels von TERI < 0,02 mg/l).

3.2 Krankheitsmodifizierende Therapie bei (hoch-) aktiv verlaufender RMS

Die Definition einer (hoch-) aktiven RMS umfasst zwei Gruppen von Patienten:

1) therapienaive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, meist definiert als zumindest zwei schwere und/oder behindernde Schübe innerhalb von 12 Monaten und
2) Patienten, die unter einer laufenden krankheitsmodifizierenden Intervalltherapie Anzeichen von Krankheitsaktivität aufweisen, definiert als zumindest ein Krankheitsschub in den letzten 12 Monaten.

Die krankheitsmodifizierenden Intervalltherapien in der Indikationsgruppe der (hoch-) aktiv verlaufenden RMS weisen eine hohe Wirksamkeit, aber auch relevante – substanzspezifisch unterschiedliche – Therapierisiken auf. Die Wahl der Therapie ist daher wiederum individuell zu treffen, wobei ein besonderes Augenmerk auf Risikostratifizierung und die vorausschauende Planung einer langfristigen Sequenz der Therapieoptionen zu legen ist.

Natalizumab (NTZ)

NTZ ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an die Alpha-4-Untereinheit von Integrinen, die auf Leukozyten exprimiert sind, bindet. Dadurch wird die Interaktion dieser Integrine mit ihren Liganden inhibiert, was in weiterer Folge die Adhäsion von Leukozyten am Endothel und ihre Migration durch die Blut-Hirn-Schranke hemmt.

Zwei große Phase-III-Studien und die langjährigen (in Observationsstudien und Therapieregistern dokumentierten) Erfahrungen zeigen für NTZ 300 mg monatlich i.v. eine sehr deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate, der Krankheitsprogression und der Läsionslast im MRT bei Patienten mit schubförmiger MS. NTZ ist für folgende Patienten mit aktiver schubförmiger MS als Monotherapie zugelassen:

- Patienten, die trotz einer Therapie mit einem IFN-β (oder GA) in den letzten 12 Monaten zumindest einen Krankheitsschub hatten, bzw.
- therapienaive Patienten, die in den letzten 12 Monaten zumindest zwei schwere, behindernde Krankheitsschübe hatten.

Die sehr gute therapeutische Effizienz und das allgemein geringe Nebenwirkungsprofil von NTZ müssen aber gegen das Risiko einer durch das JC-Virus (JCV) verursachten PML abgewogen werden. Die Inzidenz einer PML innerhalb der ersten zwei NTZ-Behandlungsjahre ist äußerst niedrig, steigt aber im dritten Behandlungsjahr. Zusätzlich erhöht sich das Risiko einer PML, wenn vor der Behandlung mit NTZ eine immunsuppressive Vortherapie gegeben wurde. Dieses Risiko scheint unabhängig von der Dauer, der Art und dem Abstand der vorherigen immunsuppressiven Therapie zu sein. Das PML-Risiko kann mittels Bestimmung des JCV-Antikörperindex („Titer“) stratifiziert werden. Patienten mit JCV-Antikörperindex > 1,5 und einer NTZ-Therapiedauer von mehr als 2 Jahren haben ein höheres PML-Risiko von etwa 7/1.000 behandelten Patienten. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit negativem anti-JCV-Antikörperstatus derzeit nur ein hypothetisches PML-Risiko (< 0,1/1.000). Daher ist NTZ vor allem bei Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS und negativem Anti-JCV-Antikörperstatus als geeignete Therapieoption anzusehen.

Zur Reduktion des PML-Risikos wird von einigen Zentren in den letzten Jahren das Dosierungsintervall in einer Off-label-Anwendung auf 6 Wochen ausgedehnt. Eine von der Herstellerfirma finanzierte Auswertung eines firmeneigenen Registers berichtete über eine Reduktion des PML-Risikos um 94 % im

Vergleich zur Anwendung alle 4 Wochen, woraufhin im Oktober 2019 die Möglichkeit einer Verlängerung des Dosierungsintervalls auf 6 Wochen in die Fachinformation übernommen wurde. Es ist allerdings eindeutig festzuhalten, dass die Wirksamkeit des verlängerten Dosierungsintervalls nicht erwiesen ist und das damit verbundene Nutzen-Risiko-Verhältnis derzeit nicht bekannt ist.

Das empfohlene Labormonitoring bei NTZ (Transaminasen, Blutbild/Differenzialblutbild) inkludiert daher auch die Kontrolle des negativen JCV-Antikörperstatus bzw. -index im halbjährlichen Intervall bei Patienten, die mit NTZ behandelt werden.

Bei insgesamt aufgrund der Effektivität der Therapie geringer Wahrscheinlichkeit des Auftretens neuer neurologischer Symptome unter Therapie mit NTZ muss differentialdiagnostisch primär immer an eine PML gedacht werden. Sollte der Verdacht auf PML begründet sein, muss eine sofortige Abklärung mittels MRT und Liquorpunktion (PCR-Nachweis von JCV-DNA) erfolgen. Bei Patienten mit positivem anti-JCV-Antikörperstatus und Therapie mit NTZ sind engmaschige MRT-Kontrollen zum PML-Screening empfohlen.

Die Therapie mit NTZ kann aufgrund seines nicht erwiesenen teratogenen Risikos und auf Basis von Daten aus Pharmakovigilanz- und Schwangerschaftsregistern bei Patientinnen bis zum Eintritt einer Schwangerschaft durchgeführt werden. In Fällen von hoher Krankheitsaktivität kann unter strenger Risiko-Nutzen-Abwägung und klinischer Kontrolle die Therapie mit NTZ auch während der Schwangerschaft fortgeführt werden. Die Therapie sollte in diesem Fall durch ein erfahrenes MS-Zentrum erfolgen und die letzte Infusion vor der 34. Schwangerschaftswoche gegeben werden.

Fingolimod (FTY) [3]

Das orale, selektive Immunsuppressivum Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator, der zu einer reversiblen Sequestrierung der zirkulierenden Lymphozyten in den Lymphknoten und somit zu einer Abnahme der Anzahl von Lymphozyten im peripheren Blut und in anderen Zielorganen, wie beispielsweise dem ZNS, führt.

In zwei großen Phase-III-Studien zeigte sich eine deutlich signifikante Reduktion der annualisierten Schubrate und der Läsionslast im MRT, geringer auch der Krankheitsprogression, gegenüber Placebo bzw. einem aktiven Komparator mit IFN-β-1a 30 mcg i.m. bei Patienten mit schubförmiger MS. FTY ist für folgende Patienten mit aktiver schubförmiger MS zugelassen:

- Patienten, die trotz einer Therapie mit einem IFN-β (oder GA) in den letzten 12 Monaten zumindest einen Krankheitsschub hatten, bzw.
- therapienaive Patienten, die in den letzten 12 Monaten zumindest zwei schwere, behindernde Krankheitsschübe hatten.

Aufgrund potentieller kardiovaskulärer Risiken darf FTY nicht bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall, TIA), höhergradiger Herzinsuffizienz (NYHA III/IV), Herzrhythmusstörungen (AV-Block II° Typ Mobitz, AV-Block III°, Sick-Sinus-Syndrom, QT-Verlängerung ≥ 500 msec) oder Herzschrittmacher angewendet werden.

Bei der ersten Gabe von FTY müssen Patienten hinsichtlich möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen (Bradykardie, AV-Block) 6 Stunden kontinuierlich EKG-monitiert werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen explizit eine sichere Kontrazeption für die Dauer der Behandlung mit FTY (und bis zu 2 Monate nach Beendigung der Therapie) durchführen und vor Therapiebeginn muss bei unklarer Vorinfektion der Antikörperstatus gegen Varizellen erhoben werden. Nach 3–4 Monaten Therapie mit FTY ist eine augenärztliche Untersuchung zum Ausschluss eines (sehr seltenen) Makulaödems empfohlen. Analog zu allen immunmodulierenden Therapien sollten alle 3–6 Monate Laborbefunde (Blutbild, Differenzialblutbild, Transaminasen) kontrolliert werden.

Unter FTY tritt regelhaft (als Ausdruck des Wirkmechanismus der Substanz) eine Lymphopenie im peripheren Blut ein. Bei einer Lymphopenie unter 200/µl (bestätigt in einer zweiten Messung nach zwei Wochen) muss Fingolimod hingegen pausiert/abgesetzt werden. Ein Differentialblutbild muss dann in zweiwöchentlichen Abständen durchgeführt werden und FTY kann erst wieder eingesetzt werden, wenn der absolute Lymphozyten-Wert über 600/µl liegt.

Auch unter FTY (ohne vorausgehende Therapie mit NTZ) wurden mittlerweile 30 Fälle (Stand: 20.1.2020) von JCV-induzierter PML berichtet, die ätiologischen Zusammenhänge sind bei diesen Patienten aber bislang noch nicht geklärt. Die Untersuchung des JCV-Antikörperstatus bzw. -index ist bei Patienten unter FTY weder sinnvoll (falsch negative Resultate unter immunsuppressiver Therapie) noch validiert, weswegen dieser anti-JCV-Antikörper-Test nur im Zusammenhang mit NTZ empfohlen ist.

Alemtuzumab (AZM) [4]

AZM ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen das Glykoprotein CD52 gerichtet ist, das in hohen Konzentrationen auf der Zelloberfläche von vor allem T-und B-Lymphozyten exprimiert wird. Dadurch kommt es zu einer Depletion zirkulierender (autoreaktiver) T- und B-Lymphozyten. Zwei Phase-III-Studien, deren Besonderheit der direkte Wirksamkeitsvergleich zwischen AZM und IFN-β-1a s.c. – und nicht Placebo – war, haben eine deutlich signifikante Reduktion von Krankheitsschüben, weiterer Krankheitsprogression und der entsprechenden MRT-Endpunkte gezeigt. AZM ist aktuell zugelassen für Patienten mit schubförmiger MS mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder mit rasch fortschreitender schwerer schubförmiger MS (definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT).

AZM wird folgendermaßen dosiert: 12 mg/Tag i.v. an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (60 mg Gesamtdosis) und dann nach

12 Monaten 12 mg/Tag i.v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis). Weitere 1 bis 2 Therapiezyklen im Mindestabstand von 12 Monaten sind prinzipiell möglich.

Die sehr gute Wirksamkeit von AZM muss gegen die möglichen Nebenwirkungen/Risiken abgewogen werden: Neben (temporären) Infektionen kann es (bis zu 4 Jahre und darüber hinaus nach der letzten AZM-Infusion) zum Auftreten von neuen Autoimmunkrankheiten (Schilddrüsenerkrankungen, sehr selten auch idiopathische thrombozytopenische Purpura, Immunnephropathien, Autoimmunhepatitis, erworbene Hämophilie A, hämophagozytische Lymphohistiozytose) und auch zerebrovaskulären Erkrankungen (ischämischer Schlaganfall, intrazerebrales Hämatom, Gefäßdissektionen, Myokardischämien) kommen. Daher ist die Indikationsstellung für eine Behandlung mit AZM spezialisierten MS-Zentren vorbehalten. Die Durchführung der Behandlung darf ausschließlich in einem Krankenhaus mit der Möglichkeit sofortiger intensivmedizinischer Behandlung erfolgen, in dem Spezialisten und Ausrüstung für die Behandlung potentieller Nebenwirkungen (insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktische Reaktionen, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Myokardischämie, zerebrovaskuläre Nebenwirkungen, Autoimmunerkrankungen und Infektionen) zur Verfügung stehen. AZM ist kontraindiziert bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen (außer MS), bekannter Koagulopathie unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzien, unkontrollierter Hypertonie oder einer Anamnese von Dissektionen zervikozephaler Arterien, Schlaganfall, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Anamnese.

Die Therapie mit AZM erfordert somit ein engmaschiges Labormonitoring (monatlich: Blutbild, Differenzialblutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter; alle 3 Monate: Schilddrüsenparameter) für zumindest 48 Monate nach der letzten Behandlungsphase. Zusätzlich wird eine Prophylaxe gegen Infektionen mit Herpes simplex und Listeria monocytogenes empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis 4 Monate nach einer Behandlungsphase mit AZM eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Ocrelizumab (OZM) [5]

OZM ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen das hauptsächlich auf B-Lymphozyten exprimierte Oberflächenglykoprotein CD20 gerichtet ist, wobei sowohl frühe Lymphoblasten als auch reife Plasmazellen davon ausgenommen sind. OZM führt daher zu einer Depletion zirkulierender B-Lymphozyten unter Aussparung von frühen B-Zellen und Plasmazellen.

In zwei getrennten, aktiv kontrollierten (d.h. im Vergleich zu IFN-β-1a s.c. und nicht zu Placebo) Phase-III-Studien konnte eine deutlich signifikante Reduktion von Krankheitsschüben, weiterer Krankheitsprogression und korrespondierender MRT-Parameter gezeigt werden.

OZM ist daher in der EU in einer Dosierung von 600 mg i.v. (initial: jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen) im 6-monatigen Intervall für die Behandlung von Erwachsenen mit aktiver schubförmiger MS zugelassen.

Zur Prophylaxe von potenziellen Infusions- bzw. allergischen Reaktionen wird eine i.v.-Prämedikation mit Paracetamol, einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) und einem Glukokortikoid (z. B. Prednisolon 100 mg) empfohlen.

Das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von OZM ist günstig, relevant erscheint lediglich das Risiko einer Infusionsreaktion. Es wurde eine gering erhöhte Neigung zu Infekten der oberen Atemwege und zu labialen Herpes-Infektionen gezeigt, jedoch insgesamt keine erhöhte Rate von schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen. Vor Therapiebeginn muss jedoch eine latente Hepatitis- oder Tuberkuloseinfektion ausgeschlossen werden. Da in den Zulassungsstudien unter OZM-Behandlung einzelne maligne Erkrankungen (z. B. Brustkrebs) beobachtet wurden, sollten die Patienten angewiesen werden, die Standardleitlinien für Krebsvorsorgeuntersuchungen zu beachten. Bei Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte ist OZM relativ kontraindiziert und sollte daher nur in Ausnahmefällen angewendet werden. Analog zu allen immunmodulierenden oder -suppressiven Therapien müssen alle 3 Monate Laborbefunde (Blutbild, Differenzialblutbild) kontrolliert werden. Zusätzlich kann die Vollständigkeit der B-Zell-Depletion mittels Durchflusszytometrie im 6-Monatsintervall kontrolliert werden. Notwendige Impfungen sollten bis spätestens 6 Wochen vor Therapiebeginn komplettiert und unter bestehender B-Zell-Depletion Impfungen mit lebenden oder attenuierten Viren vermieden werden. Bei Totimpfungen kann ein insuffizienter Impfschutz nicht ausgeschlossen werden.

Für gebärfähige Frauen wird von der EMA eine effektive Verhütung während der Therapie mit OZM und 12 Monate darüber hinaus empfohlen, was sehr konservativ erscheint, weil die FDA und die SwissMedical hierfür eine Empfehlung für 6 Monate gegeben haben. Änderungen dieser Verfahrensweise können im Einzelfall abhängig von der individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung an spezialisierten MS-Zentren vorgenommen werden.

Cladribin (CLA) [6]

CLA ist ein chloriertes Purin-Nukleosid-Analogon des Desoxyadenosins, das hauptsächlich in den Lymphozyten, die hohe Spiegel von Desoxycytidinkinase und verhältnismäßig geringe Spiegel von 5'-Nukleotidase aufweisen, zum aktiven Triphosphat phosphoryliert wird. Dadurch kommt es zu einer selektiven Reduktion von sich teilenden und nicht teilenden T- und B-Zellen. In einer placebokontrollierten Phase-III-Studie (plus Extension derselben) konnte eine signifikante Reduktion von Krankheitsschüben, weiterer Krankheitsprogression und der korrespondierenden MRT-Parameter gezeigt werden. In der EU wurde CLA daher für die Behandlung von Erwachsen mit hochaktiver schubförmiger MS zugelassen, bei denen entweder zwei oder mehr Schübe in den vergangenen 12 Monaten oder während einer mindestens einjährigen krankheitsmodifizierenden Therapie in den vergangenen 12 Monaten mindestens 1 Schub und mindestens eine KM-speichernde Läsion bzw. mindestens 9 MS-Läsionen auftraten.

CLA wird als Tablette(n) in einer Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht in insgesamt vier Behandlungszyklen oral verabreicht. Ein Behandlungszyklus umfasst eine oder zwei Tabletten pro Tag über vier oder fünf Tage. Dabei muss eine

Dosisanpassung nach Gewicht vorgenommen werden. Die initiale Behandlung erfolgt in zwei Behandlungszyklen im Abstand von vier Wochen. Im Verlauf werden zwei weitere Behandlungszyklen 52 und 56 Wochen nach dem ersten Behandlungszyklus der initialen Behandlung verabreicht. Die nachfolgenden zwei Jahre werden als Nachbeobachtungszeit ohne Therapie in den Gesamtbehandlungszeitraum eingerechnet.

Die Wirksamkeit von CLA muss gegen die möglichen Nebenwirkungen/Risiken abgewogen werden: In den Zulassungsstudien entwickelten bis 25 % der behandelten Patienten eine über das Ausmaß des Wirkmechanismus hinausgehende Lymphopenie Grad 3 (< 500–200 Lymphozyten/µl) oder Grad 4 (< 200 Lymphozyten/µl). Es besteht außerdem eine erhöhte Infektionsneigung insbesondere in den ersten Monaten nach einem CLA-Behandlungszyklus. In klinischen Studien wurden bei Patienten, die mit CLA behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo häufiger maligne Erkrankungen beobachtet. Allerdings scheint dieser Effekt auf einer ungewöhnlich niedrigen Neoplasierate in der Placebo-Gruppe zu beruhen. Im Vergleich mit der erwarteten Rate maligner Erkrankungen in altersgepaarten gesunden Populationen scheint CLA jedenfalls keine auffällige Erhöhung der Neoplasierate zu verursachen. Trotzdem sollten die Patienten angewiesen werden, die empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen wahrzunehmen und CLA sollte bei Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte nur in Ausnahmefällen angewendet werden.

CLA ist während der Schwangerschaft/Stillzeit streng kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen den Eintritt einer Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis durch Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode verhindern. Auch Männer dürfen während der Behandlung mit CLA und bis zu sechs Monate danach kein Kind zeugen.

Autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation (AHSTx)

Die AHSTx stellt ein experimentelles Therapieverfahren zur Behandlung einer hochaktiven schubförmigen MS dar. Die AHSTx ist als in Österreich nicht zugelassene Therapie nur für spezielle Einzelfälle im Sinne eines individuellen Heilversuchs geeignet und in Anbetracht dessen ausschließlich der Entscheidung spezialisierter MS-Zentren vorbehalten.

4. Krankheitsmodifizierende Therapien bei sekundär-progredienter MS (SPMS)

Interferon-beta-Präparate

IFN-β1a (IFN-β-1a 22 mcg bzw. 44 mcg 3× wöchentlich s.c) und IFN-β1b (250 mcg jeden zweiten Tag s.c) konnten in multizentrischen, placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studien eine signifikante Reduktion der Krankheitsprogression bei der sekundär chronisch progredienten MS mit überlagernden Schüben zeigen und sie sind daher auch in dieser Indikation zugelassen. Festzuhalten ist, dass eine Wirkung bei Patienten ohne überlagernde Schübe nicht gesichert ist.

Nebenwirkungsprofil und Monitoring sind grundsätzlich analog zur Anwendung bei CIS und mild/moderaten Verlaufsformen der RMS. Zusätzlich kommt es jedoch im Rahmen der bekannten Grippe-ähnlichen Nebenwirkungen von IFN-β Präparaten häufig zu einer Aggravation einer vorbestehenden Spastik, wodurch IFN-β bei Patienten mit SPMS in der Nutzen-Risiko-Abwägung oft nicht sinnvoll erscheint.

Mitoxantron

Mitoxantron ist für die Behandlung von gehfähigen Patienten mit sekundär progredienter oder progressiv schubförmiger MS und Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit IFN-β bzw. GA seit 2003 zugelassen.

Aufgrund des dosisabhängigen Risikos des Auftretens toxischer Kardiomyopathien müssen in regelmäßigen Abständen kardiologische Untersuchungen (EKG, Echokardiografie) erfolgen und die kumulative Gesamtdosis von 96 mg/m² KOF (bis zu 140 mg/m² im Bedarfsfall in spezialisierten MS-Zentren) darf nicht überschritten werden. Außerdem haben Untersuchungen in den letzten Jahren gezeigt, dass ein deutlich höheres als ursprünglich angenommenes Risiko von Mitoxantron-bedingten akuten (häufig letalen) Leukämien besteht. In Anbetracht dessen kommt Mitoxantron praktisch nicht mehr zur Anwendung.

Siponimod (SIP)

SIP ist eine Weiterentwicklung des oralen selektiven Immunsuppressivums FTY, der als Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator selektiv an die Rezeptorsubtypen S1P-Rezeptor 1 und S1P-Rezeptor 5 bindet. Dadurch kommt es analog zur Wirkung von FTY zu einer reversiblen Sequestrierung der zirkulierenden Lymphozyten in den Lymphknoten und zu einer Abnahme der Anzahl von Lymphozyten im peripheren Blut und im ZNS. SIP konnte in einer placebokontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie (EXPAND) mit SPMS-Patienten im Vergleich zu Placebo eine moderate (21–26 %), aber signifikante Reduktion des Risikos für eine weitere Behinderungsprogression zeigen. Seit Jänner 2020 ist SIP daher in der EU zur Behandlung Erwachsener mit SPMS zugelassen. Die Zulassung wurde auf Basis von Subgruppenanalysen der Zulassungsstudie auf Patienten beschränkt, bei denen entweder durch Schübe oder Bildgebung eine entzündliche Krankheitsaktivität nachgewiesen wurde.

SIP wird oral einmal täglich eingenommen. Die Dosierung muss über 5 Tage eintitriert werden und beginnt mit 0,25 mg an den Tagen 1 und 2, gefolgt von 0,5 mg an Tag 3, 0,75 mg an Tag 4 und 1,25 mg an Tag 5, sodass der Patient ab Tag 6 seine verordnete Erhaltungsdosis von SIP erreicht. Eine Besonderheit liegt in der Notwendigkeit einer Genotypisierung des CYP2C9-Metabolisierungsstatus zur Bestimmung der Dosierung vor Einnahmebeginn: Bei Patienten mit einem CYP2C9*3*3-Genotyp darf SIP nicht angewendet werden, bei Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder -*1*3-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 1 mg einmal täglich, bei allen Patienten mit anderem CYP2C9-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 2 mg.

Das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von SIP ist dem von FTY sehr ähnlich. SIP ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen, schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C), kardiovas-

kulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall, TIA), höhergradiger Herzinsuffizienz (NYHA III/IV), Herzrhythmusstörungen (AV-Block II° Typ Mobitz, AV-Block III°, Sick-Sinus-Syndrom, QT-Verlängerung ≥ 500 msec) oder Herzschrittmacher. Durch die höhere Rezeptor-Selektivität von SIP im Vergleich zu FTY wird eine Reduktion vor allem der kardiovaskulären Nebenwirkungen erzielt, weswegen das über 6 Stunden kontinuierliche EKG-Monitoring hinsichtlich möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen (Bradykardie, AV-Block) bei SIP nur bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorgeschichte (Sinus-Bradykardie, AV-Block I°. oder II° Typ Wenkebach, geringgradige Herzinsuffizienz [NYHA I/II]) notwendig ist.

Die Empfehlungen hinsichtlich Bestimmung des Antikörperstatus und ggf. Impfung gegen Varizellen vor Therapiebeginn sowie einer augenärztliche Untersuchung zum Ausschluss eines (sehr seltenen) Makulaödems sind analog zu FTY. Wie bei allen immunmodulierenden Therapien sollten alle 3–6 Monate Laborbefunde (Blutbild, Differenzialblutbild, Transaminasen) kontrolliert werden. Unter SIP tritt ebenso wie bei FTY regelhaft (als Ausdruck des Wirkmechanismus der Substanz) eine Lymphopenie im peripheren Blut ein. Bei einer Lymphopenie unter 200/µl (bestätigt in einer zweiten Messung nach zwei Wochen) sollte die Dosis auf 1 mg reduziert werden. Liegt die Lymphozytenzahl darunter weiterhin unter 200/µl, muss SIP hingegen pausiert/abgesetzt werden. Ein Differentialblutbild muss dann in zweiwöchentlichen Abständen durchgeführt werden und SIP kann erst wieder begonnen werden, wenn der absolute Lymphozyten-Wert über 600/µl liegt.

SIP ist während der Schwangerschaft/Stillzeit streng kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen explizit eine sichere Kontrazeption für die Dauer der Behandlung mit SIP (und bis zu 10 Tage nach Beendigung der Therapie) durchführen.

Im Rahmen des Entwicklungsprogramms für SIP wurden bisher keine Fälle einer JCV-induzierten PML berichtet (Stand 24.2.2020), trotzdem ist aufgrund der berichteten Fälle unter anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren diesbezüglich eine erhöhte Vigilanz zu empfehlen. Die Untersuchung des JCV-Antikörperstatus bzw. -index ist auch bei Patienten unter SIP weder sinnvoll (falsch negative Resultate unter immunsuppressiver Therapie) noch validiert.

5. Krankheitsmodifizierende Therapien bei primär-progredienter MS (PPMS)

Ocrelizumab (OZM)

OZM in einer Dosierung von 600 mg i.v. (initial: jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen) im 6-monatigen Intervall konnte in einer placebokontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie eine moderate, aber signifikante Reduktion des Risikos für eine weitere Behinderungsprogression bei Patienten mit primär progredienter MS zeigen. OZM ist daher als erstes und bisher einziges Medikament für die Behandlung von Erwachsenen mit PPMS zugelassen. Die Zulassung wurde auf Patienten beschränkt, die folgende Kriterien (entsprechend der Phase III Studienpopulation) erfüllen: Alter unter 55 Jahre, Erkrankungsdauer unter 10 Jahren (bei EDSS ≤ 5) bzw. 15 Jahren (bei EDSS > 5), Behinderungsgrad zwischen EDSS 3,5 bis 6,5 und Nachweis von MRT-Aktivität (Gadolinium-aufnehmende T1-Läsion und/oder Zunahme/Vergrößerung von T2-Läsionen gegenüber einem Vor-MRT). Diese sinnvolle Einschränkung der Zulassung auf Patienten mit früher und aktiver PPMS ergab sich aus den Merkmalen der Patienten, die an der Zulassungsstudie teilgenommen haben und bei einem kürzeren und aktiveren (gemessen anhand der MRT Aktivität) Krankheitsverlauf den genannten Nutzen von OZM zeigten.

6. Monitoring krankheitsmodifizierender Therapien bei MS (Tab. 3)

Das Monitoring von krankheitsmodifizierenden MS-Therapien umfasst neben der im Rahmen der Pharmakovigilanz vorgegebenen Dokumentation und Bewertung von Nebenwirkungen vor allem engmaschige neurologische Verlaufskontrollen im Intervall zwischen drei und sechs Monaten. Bei diesen Kontrollen muss eine detaillierte Dokumentation von Krankheitsschüben und Krankheitsprogression, üblicherweise gemessen anhand der „Expanded Disability Status Scale" (EDSS), erfolgen, welche die Basis für weitere Therapieentscheidungen hinsichtlich Beibehaltung, Eskalation oder Beendigung der krankheitsmodifizierenden MS-Therapien darstellen. Um den Zeitpunkt des Therapiebeginns sollte ein MRT als Ausgangsbefund durchgeführt werden. MRT-Kontrollen können durchgeführt werden, deren Intervall sollte sich jedoch nach der klinischen Notwendigkeit richten (meist wird ein Intervall von 12 bis 24 Monaten gewählt). Zusätzliche Biomarker zur Messung des Therapieansprechens wie Neurofilament-Leichtketten im Serum oder retinale Schichtdickenmessung mittels optischer Kohärenztomographie sind aktuell noch nicht ausreichend erforscht, um in der Routine breite Anwendung finden zu können.

Alle krankheitsmodifizierenden Therapien, die seit 2006 neu zugelassen wurden, müssen laut Erstattungskodex des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger im MS-Therapieregister der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie laufend dokumentiert werden. Hierzu haben sich auch alle MS-Zentren anlässlich ihrer (Re-) Zertifizierung als MS-Zentrum durch die ÖGN verpflichtet.

7. Deeskalation bzw. Beendigung krankheitsmodifizierender Therapien bei MS

Aktuell liegen leider nur sehr wenige Daten dazu vor, bei welchen Patienten und vor allem zu welchem Zeitpunkt eine krankheitsmodifizierende Intervalltherapie beendet bzw. auf eine alternative Therapieoption umgestellt werden sollte.

Dabei muss grundsätzlich eine Therapiebeendigung aufgrund von ungenügender Wirksamkeit oder Sicherheits- bzw. Nebenwirkungsaspekten der jeweiligen Intervalltherapie von einer Therapiebeendigung/-umstellung aufgrund eines über lange Zeit stabilen Krankheitsverlaufs (im Sinne einer Deeskalation) abgegrenzt werden.

Bei mit Natalizumab behandelten Patienten, die nach mehr als zweijähriger Therapiedauer einen positiven JCV-Antikörper-Befund mit Index > 1,5 aufweisen, sollte eine Umstellung auf

Tabelle 3: Aktuelle Empfehlungen zum Therapiemonitoring (modifiziert nach der DGN Leitlinie 2014)

	GA	IFN-β	DMF	TERI	NTZ	FTY/SIP	AZM	OZM	CLA
Klinik (Schübe, EDSS)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)
RR, HF			X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)		X (3–6 Monate)			
BB+Diff		X (3–6 Monate)	X (1 Monat nach Start, dann 3–6 Monate)	X (14 Tage in ersten 6 Monaten, dann 3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (1 Monat nach Start, dann 3–6 Monate)	X (Jedes Monat bis 48 Monate nach letzter Infusion)	X (1 Monat nach Start, dann 6 Monate)	X (1 Monat nach Start, dann 3–6 Monate)
LFP/NFP		X (3— Monate)	X (1 Monat nach Start, dann 3–6 Monate)	X (14 Tage in ersten 6 Monaten, dann 3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (1 Monat nach Start, dann 3–6 Monate)	X (Jedes Monat bis 48 Monate nach letzter Infusion)	X (1 Monat nach Start, dann 6 Monate)	
Schilddrüse		X (3–6 Monate)					X (Jedes Monat bis 48 Monate nach letzter Infusion)		
JCV-Status/Index					X (6 Monate)				
NAB					X (1 und 2 Monate nach Start)				
Urinstatus							X (Jedes Monat bis 48 Monate nach letzter Infusion)		
Augen						X (3 Monate nach Start)			
Haut						X (12 Monate)			
MRT					X (JCV neg: 12 Monate JCV pos.: 3–6 Monate)			X (3–6 Monate)	
Onkologisches Monitoring								X	X

GA – Glatirameracetat; IFN-β – Interferon beta Präparate; DMF – Dimethylfumarat; TERI – Teriflunomid; NTZ – Natalizumab; FTY – Fingolimod; SIP – Siponimod; AZM – Alemtuzumab; OZM – Ocrelizumab; CLA – Cladribin; Augen – Ophthalmologische Kontrolle; BB + Diff – Blutbild und Differentialblutbild; EDSS – Expanded disability status scale; HF, RR – Herzfrequenz-, Blutdruckmessung; JCV – JC-Virus Antikörperstatus und Index; Haut – Dermatologische Kontrolle; LFP/NFP – Leber- und Nierenfunktionsparameter; MRT – Magnetresonanztomographie zerebral; NAB – Neutralisierende Antikörper

eine alternative Intervalltherapie in jedem Fall erwogen und mit dem Patienten diskutiert werden. Dabei bietet sich anhand der Datenlage primär eine Umstellung auf Fingolimod, Alemtuzumab oder Ocrelizumab (bzw. off-label Rituximab) an. Bei anderen Sicherheits- bzw. Nebenwirkungsaspekten sollte grundsätzlich eine Reevaluation des Krankheitsverlaufs (schubhaft mild/moderat vs. aktiv) erfolgen und dann entsprechend eine Alternativoption aus der jeweiligen Indikationsgruppe ausgewählt werden.

Für die Fragestellung einer Deeskalation existieren nur sehr wenige zuverlässige Studiendaten, weswegen diese nur nach sorgfältiger Evaluation und individueller Risiko-Nutzen-Abwägung an oder in Absprache mit spezialisierten MS-Zentren erfolgen sollte.

8. Zusammenfassung

Insgesamt hat es in den letzten Jahren erhebliche Innovationen und Fortschritte in der Therapie der MS gegeben. Die frühe – und korrekte – Diagnose ist der Schlüssel zu einer sinnvollen frühen Therapie, birgt aber auch gegenüber früheren Zeiten das Risiko einer Fehl-/Übertherapie.

Das Spektrum der therapeutischen Optionen hat sich deutlich erweitert, wodurch die Therapie der (schubförmigen) MS zweifellos sehr komplex geworden ist – und noch komplexer werden wird, sei es durch die „Qual der Wahl des Präparates", durch die sequenzielle Anwendung krankheitsmodifizierender Therapien oder durch sich stetig weiterentwickelnde neuropathologische, neuroimmunologische und neuroradiologische Erkenntnisse, die künftig verstärkt ein individualisiertes Behandlungskonzept bedingen werden. Rezent wurde erstmals auch für PPMS eine krankheitsmodifizierende Therapie zugelassen, wenngleich hier noch viele therapeutische Bedürfnisse offen bleiben. Der Fokus der Forschung entwickelt sich erfreulicherweise in diese Richtung und liegt vor allem auf der Entwicklung neuroprotektiver und neuroreparativer Ansätze.

Interessenkonflikt

Gabriel Bsteh: has participated in meetings sponsored by, received speaker honoraria or travel funding from Biogen, Celgene, Merck, Novartis, Sanofi-Genzyme and Teva, and received honoraria for consulting Biogen, Roche and Teva.

Thomas Berger: has participated in meetings sponsored by and received honoraria (lectures, advisory boards, consultations) from pharmaceutical companies marketing treatments for MS: Allergan, Bayer, Biogen, Bionorica, Celgene, MedDay, Merck, Novartis, Octapharma, Roche, Sanofi-Genzyme, Teva. His institution has received financial support in the past 12 months by unrestricted research grants (Biogen, Bayer, Merck, Novartis, Sanofi Aventis, Teva) and for participation in clinical trials in multiple sclerosis sponsored by Alexion, Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Octapharma, Roche, Sanofi-Genzyme, Teva.

Literatur:

1. Expert Statement Tecfidera: https://www.medmedia.at/wp-content/uploads/2019/03/neuro-3_14-ExpSt-Tecfidera.pdf
2. Expert Statement Teriflunomide: https://www.medmedia.at/wp-content/uploads/2019/03/neuro-1_15-ExpSt-Teriflunomid.pdf
3. Expert Statement Fingolimod (https://www.medmedia.at/wp-content/uploads/2019/03/neuro-2_18-ExpSt-Fingolimod.pdf)
4. Expert Statement Alemtuzumab: https://www.medmedia.at/wp-content/uploads/2019/03/neuro-1_14-ExpSt-Alemtuzumab.pdf
5. Expert Statement Ocrevus: https://www.medmedia.at/wp-content/uploads/2019/03/neuro-1_18-ExpSt-Ocrelizumab.pdf
6. Expert Statement Cladribin: https://www.medmedia.at/wp-content/uploads/2019/03/neuro-4_17-ExpSt-Cladribin.pdf
Weitere Literatur bei den Verfassern

Dr. Gabriel Bsteh, PhD

Facharzt für Neurologie und Mitglied der neuroimmunologischen Arbeitsgruppe an der Universitätsklinik für Neurologie an der Medizinischen Universität Wien. Seine klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen insbesondere in der Individualisierung und Personalisierung der Prognose und Therapie der Multiplen Sklerose sowie der optischen Kohärenztomographie als Biomarker neurologischer Erkrankungen.

Prof. Dr. Thomas Berger, Msc

Facharzt für Neurologie & Psychiatrie, Vorstand der Universitätsklinik für Neurologie an der Medizinischen Universität Wien und Leiter der Arbeitsgruppe Neuroimmunologie & Multiple Sklerose. Sein klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt sind neuroimmunologische Erkrankungen, im besonderen Multiple Sklerose.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:
2. Neurologische Abteilung, KH Hietzing-Rosenhügel, Wien

Lecture Board:
OÄ Dr. Sabine Salhofer-Polanyi, Wien
Prof. Dr. med. Robert Weissert, Regensburg

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte" publiziert.

Den Test zur Erlangung von DFP-Punkte finden Sie unter

http://www.meindfp.at

Bitte halten Sie Ihr „meindfp"-Passwort bereit.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**