



PTA

DIE PTA IN DER APOTHEKE

REPETITORIUM

Multiple Sklerose – Teil 3

Bei Arzneimitteln zur Behandlung von MS-Verläufen mit hoher Krankheitsaktivität gibt es mittlerweile wesentlich mehr Behandlungsmöglichkeiten.

Viele erst in den letzten Jahren zugelassene Arzneimittel erweitern das Spektrum therapeutischer Möglichkeiten, insbesondere bei Versagen der herkömmlichen Medikamente und (hoch)aktiven Verläufen der schubförmigen MS (RRMS) deutlich. Dies macht sich natürlich auch bei den Arzneimittel-Ausgaben bemerkbar, die gerade in diesem Jahrzehnt, insbesondere seit 2012 im Bereich der MS, deutlich gestiegen sind. Welche Wirkstoffe kommen nun bei MS-Verläufen mit hoher Krankheitsaktivität zum Tragen? Erste Wahl bei der bis 2012 als „Eskalationstherapie“, seit Überarbeitung der Leitlinien nun als „Therapeutikum für (hoch)aktive Verlaufsformen der MS“ bezeichneten Medikationstherapie sind gemäß Stufentherapieschema Natalizumab, Fingolimod und Alemtuzumab.

Natalizumab Seit 2006 ist in der Europäischen Union für besonders aktiv verlaufende MS-Formen der monoklonale Antikörper mit immunmodulatorischer Wirkung Natalizumab zugelassen. Voraussetzung für die Verordnung ist mangelhaftes oder fehlendes Ansprechen der Krankheit auf ein Therapeutikum für milde/moderate Verlaufsformen oder direkt als Ersttherapie, wenn die Erkrankung von Anfang an sehr aktiv und aggressiv verläuft. Bei der Dosierung

von 300 Milligramm alle vier Wochen in Form einer einstündigen intravenösen Infusion konnte eine durchschnittliche jährliche Schubratenverringerung um etwa 70 Prozent sowie eine Behinderungsprogression um gut 50 Prozent gegenüber Placebo erreicht werden. Zurückgeführt wird dies auf Hemmung von Adhäsionsmolekülen (Integrine) auf der Oberfläche weißer Blutkörperchen (T-Helferzellen und zytotoxische T-Lymphozyten), wodurch Immunzellen und damit aktivierte Entzündungszellen, die für die MS verantwortlich gemacht werden, nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Dadurch wird die für MS typische Entzündung im Gehirn deutlich reduziert.

Kehrseite dieses Wirkprinzips ist die erhöhte Gefahr, eine schwere Gehirninfection zu erleiden, die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML, schwer behandelbar, teilweise Todesfolge). Da das PML-Risiko mit längerer Natalizumab-Behandlungsdauer (länger als 18 bis 24 Monate) zudem deutlich steigt, sind die Patienten hierüber genauestens aufzuklären und zudem ist frühzeitig immer wieder der Antikörperstatus und -index des den PML-verursachenden JC-Virus zu bestimmen. Eine vorherige immunsuppressive Therapie ist generell Kontraindikation für die Anwendung, auch Chemotherapien, ansonsten sind kompletter Immun-

status inklusive Differenzialblutbild und deren regelmäßige Überprüfung relevant für die Natalizumab-Anwendung. Als Antikörper zeigt Natalizumab ansonsten keine klassischen Wechselwirkungen mit anderen chemischen Arzneistoffen. Häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Harnwegsinfektionen, Atemwegserkrankungen, Fieber und Abgeschlagenheit sowie Überempfindlichkeitsreaktionen. Sollte ein akuter Schub unter Natalizumab-Gabe dennoch auftreten, ist eine Glukokortikoid-Behandlung begleitend möglich. Insgesamt wird Natalizumab derzeit aber nur nach sorgfältiger Abwägung und genauer Analyse der Risiken des Einzelfalls eingesetzt.

Fingolimod Das gleiche Zulassungsgebiet wie Natalizumab (rasch fortschreitende MS, hohe Krankheitsaktivität trotz Interferontherapie) hat auch der seit 2011 auf dem Markt befindliche orale, einmal täglich in der Dosierung von 0,5 Milligramm als Monotherapie gegebene Immunmodulator Fingolimod. Die Substanz bewirkt, dass bestimmte weiße Blutkörperchen (Lymphozyten), die mutmaßlich die MS mit verursachen, in Lymphknoten zurückgehalten werden und es dadurch nicht zu einem Austritt von aktivierten T-Lymphozyten im Zentralnervensystem (ZNS) kommt. Fingolimod passiert die Blut-Hirn-Schranke, kann womöglich sogar die Myelinproduktion steigern.

Kehrseite des Wirkprinzips ist eine gesteigerte Infektanfälligkeit, die allerdings bisher kein alltagsrelevantes Problem darstellt. Verständlicherweise sollten keine zusätzlichen Medikamente eingenommen werden, die das Immunsystem schwächen. Bei schon bestehender Immunschwäche oder einer anderen aktiven oder chronischen Infektion, bei einer schweren weiteren, bösartigen Erkrankung sowie Leberfunktionsstörungen ist Fingolimod aber kontraindiziert.

Häufigste Nebenwirkungen sind eine Verlangsamung der Pulsfrequenz (nur nach Einnahme der ersten Fingolimod-Kapsel), erhöhte Leberenzymwerte sowie Verschlechterung der Lungenfunktion (Gefahr für chronisch Lungenkranke!). Auch Infektionen, Lymphopenie, Leukopenie, Depressionen, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen (selten zu Makulaödem führend), Diarrhoe, Ekzeme, Alopezie, Bluthochdruck und Bradykardie (teils Todesfälle, deshalb EKG-Monitoring, Blutdruckkontrolle), Hautkrebs (meist Basaliome, seltener Melanome) kamen bisher – allerdings selten – vor.

Die Hoffnung, dass Fingolimod auch wirksam gegen die progrediente MS (PPMS) ist, wurde durch Studien leider widerlegt. Das ist für diese Patientengruppe, die bisher in Europa noch über keine adäquate Therapiemöglichkeit verfügt, natürlich sehr enttäuschend.

Alemtuzumab Seit Oktober 2013 besitzt dieser – davor seit 2001 von der European Medicines Agency (EMA) gegen chronisch lymphatische Leukämie und die meisten Non-Hodgkin-Lymphom-Fälle zugelassene – monoklonale Antikörper auch eine Zulassung gegen die hochaktive, schubförmig verlaufende MS (RRMS).

Der gentechnisch hergestellte, humanisierte monoklonale Antikörper gehört faktisch zu den „Neuen Therapieansätzen“. Er bindet an ein bestimmtes, überwiegend auf der Oberfläche von T- und B-Lymphozyten lokalisiertes Antigen und führt so zu einer Abnahme der zirkulierenden B- und T-Lymphozyten. In den Zulassungsstudien konnte die Überlegenheit gegen Interferon-Beta-Standardbehandlung bewiesen werden, ebenso wie eine Reduktion der Krankheitsschübe, der Krankheitsaktivität im MRT sowie eine Verlangsamung auftretender Behinderungen. Im März 2017 berichtete allerdings „Lancet Neurology“, dass mittlerweile auch zwei klinische Fallberichte (Ruhr-Universität Bochum) existieren, die eine weitere MS-Symptomatikverschlechterung selbst unter Alemtuzumab ausweisen.

..... THERAPIE BELASTET (ZUSÄTZLICH)

Die Gesamt-Behandlung schränkt den Alltag der Betroffenen oft erheblich ein und erfordert eine genaue Planung. Die Medikamente müssen stets bedacht, eingepackt, richtig gelagert, vorgehalten werden. Freiheit und Spontaneität bleiben da für viele Betroffene auf der Strecke. Laut einer aktuellen Umfrage zum MS-Tag (31. Mai) hat deswegen schon jeder fünfte MS-Patient die Therapie einmal selbstständig unterbrochen. Manche Erkrankte gaben sogar an, stärker unter der Injektionstherapie und den häufigen Tabletteneinnahmen sowie der notwendigen Überwachung als unter ihrer MS zu leiden. Verständlicherweise wünschen sich viele MS-Kranke natürlich Medikamente, die möglichst selten eingenommen werden müssen. Neue, langwirksame Medikamente könnten in Zukunft die Behandlungsoptionen erweitern und die Therapietreue erleichtern.

Die Alemtuzumab-Gabe erfolgt intravenös, im ersten Jahr fünf Tage (ca. acht Stunden) im zweiten Jahr nochmals drei Tage hintereinander. Dazwischen muss keine weitere MS-Immuntherapie durchgeführt werden, die Wirksamkeit hält mehrere Jahre an. Zur Reduktion akuter Nebenwirkungen (Infusionsreaktionen wie Kopf- und Gelenkschmerz, Fieber, Ausschlag, allergische Reaktionen, Verminderung der Thrombozyten) werden intravenös zudem Methylprednisolon sowie zusätzlich oral Ranitidin und Dimetinden gegeben. Das Risiko, weitere Autoimmunkrankheiten (Schilddrüse – Morbus Basedow, Blutplättchen, Niere) zu entwickeln oder auch eine schwere Infektion zu bekommen, ist allerdings erhöht. Vor der Alemtuzumab-Gabe erfolgt immer eine gründliche, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung, während der Behandlung und etwa vier Jahre danach insgesamt eine engmaschige Kontrolle (neurologisch, MRT des Schädels, Blut- und Urinuntersuchungen).

Daclizumab Ähnlich wie Alemtuzumab erhielt der monoklonale Antikörper Daclizumab im Juli 2016 (deshalb noch

nicht im Stufentherapieschema enthalten, dieses wird gegenwärtig überarbeitet) in Europa eine Zulassung für ein relativ breites MS-Therapiespektrum, wobei der Fokus allerdings auf den rein schubförmigen Verlaufsformen liegt. Es ist der erste und bisher einzige zugelassene humanisierte IgG1-Antikörper, der das Wachstum aktivierter weißer Blutkörperchen – auch derjenigen Zellen, die mutmaßlich eine Schlüsselrolle bei der Zerstörung der Myelinscheiden und der Entstehung typischer MS-Entzündungsherde haben (autoreaktive T-Zellen) – hemmt. Der Immunmodulator wird in einer Dosierung von 150 Milligramm einmal monatlich unter die Haut gespritzt. Auch hier gilt: gründliche, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung! In den Zulassungsstudien konnte eine etwa 50-prozentige Schubreduktion jährlich, geringere Krankheitsaktivität im Kernspintomogramm des Kopfes (MRT) sowie leicht positive Effekte auf das Fortschreiten der Behinderungen festgestellt werden. Als häufigste Nebenwirkungen dieser neuen Möglichkeit zur individuellen MS-Therapie traten Infektionen der oberen Atemwege, des Nasen-Rachen-Raums, Harnwegsinfektionen, abnorme Leberwerte, Kopfschmerzen und Hautreaktionen auf, im weiteren Verlauf auch Lymphknotenschwellungen, Depressionen und entzündliche Darmerkrankungen. Gleichzeitige Chemotherapien oder Immunsuppressiva-Gabe ist verständlicherweise auch hier kontraindiziert – und ansonsten engmaschige Überwachung durch die behandelnden Ärzte (Neurologen) geboten. Da eine mit Daclizumab behandelte Patientin in Deutschland mittlerweile dennoch an den Folgen eines akuten Leberversagens gestorben ist, obwohl sie vorschriftsmäßig hinsichtlich Leberenzym- und Bilirubinwerten überwacht wurde, startete im Juni 2017 zu dem Wirkstoff Daclizumab ein europäisches Risikobewertungsverfahren, dessen Ergebnis gegenwärtig noch aussteht.

Unselektive Immunsuppressiva Als zweite Wahl gelten heutzutage die Wirkstoffe Mitoxantron sowie nur eingeschränkt, da im „Off Label-Use“ Cyclophosphamid. In seltenen Fällen wird auch „off label“ noch Methotrexat versucht.

Mitoxantron Ursprünglich als Krebsmedikament entwickelt, steht mit Mitoxantron seit Anfang der 2000er Jahre gerade für hochaktive, nicht durch andere Immuntherapeutika einbremsbare MS-Verläufe auch Mitoxantron als Wirkstoff zur Verfügung. Eine deutliche Abnahme der Myelin-Zerstörung durch aktivierte Makrophagen sowie Verringerung der Antikörperbildung durch B-Lymphozyten ist belegt. Dosierte wird streng intravenös (12 Milligramm/Quadratmeter Körperoberfläche) als Kurzinfusion (ca. fünf Minuten) alle drei Monate bei einer maximal über die Lebenszeit zulässigen Gesamtdosis von 140 Milligramm/Quadratmeter Körperoberfläche. Diese starke Einschränkung ist aufgrund Lebenszeitdosis-abhängiger schwerwiegender Nebenwirkungen am Herzen (Herzrhythmusstörungen, tödliches Herzversagen) notwendig, was auch während und nach der Therapie regelmäßige Herzuntersuchungen (EKG, Her-

zecho) notwendig macht. Weitere schwerwiegende Nebenwirkung ist die Möglichkeit der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie. Daneben existieren die typischen Nebenwirkungen von Zytostatika, etwa Abnahme der Thrombo- und Leukozyten, Infektanfälligkeit, insbesondere Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Übelkeit, erhöhte Leberenzym- und Blutharnstoffwerte, Haar- ausfall, Menstruationsstörungen (Dys- und Amenorrhoe), Entzündungen der Mundschleimhaut. Eine äußerst strenge Nutzen-Risiko-Abwägung bei strengster Indikationsstellung und genaue Überwachung durch den/die behandelnden Ärzte ist notwendig.

Cyclophosphamid, Methotrexat Keine dieser Substanzen ist für die Therapie der Multiplen Sklerose zugelassen. Beide sind Zytostatika in der Chemotherapie, Methotrexat wird zudem bei rheumatischen Erkrankungen verwendet. Aufgrund der geringen Evidenz für positive Effekte beziehungsweise potenziell gravierender Nebenwirkungen werden diese Substanzen allenfalls in seltenen Ausnahmefällen im Sinne eines individuellen Heilversuchs mit entsprechend höheren Anforderungen an Dokumentation und Monitoring eingesetzt, wenn alle anderen zugelassenen Medikamente therapeutisch schon ausgeschöpft wurden.

Neue Therapieansätze Zum Verständnis eins vorab: Die therapeutischen monoklonalen Antikörper (mAk) werden nach ihrem humanen Protein-Anteil eingeteilt und benannt: -zumab oder humanisierte mAk enthalten über 90 Prozent humanen Anteil, hierzu gehören Natalizumab, Alemtuzumab, Daclizumab.

-ximab oder chimereisierte mAk enthalten etwa 60 Prozent humanen Antikörperanteil. Das ist beispielsweise bei den MS-Pipeline-Wirkstoffen **Rituximab** (verfehlte bei intrathekaler – also direkter Gabe ins Nervenwasser – jedoch seine Wirksamkeit gegen progrediente MS; bisherige Zulassung gegen: rheumatoide Arthritis, Non-Hodgkin-Lymphome) oder **Ocrelizumab** (seit März 2017 als erstes Medikament gegen die primär-progrediente MS – PPMS – in den USA zugelassen; in Europa wird die Zulassung noch 2017 erwartet) und **Ofatumumab** (seit 2011 gegen chronisch lymphatische Leukämie zugelassen, 2017 gegen schubförmige MS in Phase III-Studien befindend; zerstört B-Zellen, die MS-typische Entzündungen im Zentralen Nervensystem auslösen) der Fall. ■

*Dr. Eva-Maria Stoya,
Apothekerin und Fachjournalistin*



Lesen Sie über
Multiple Sklerose
online weiter!



Wieder lieferbar!

Bereits in 6. Auflage
– komplett aktualisiert –

Die aktualisierte Auflage trägt dem raschen Informationszuwachs in Ernährungswissenschaft und -medizin Rechnung. Das Kapitel zu Vitaminen wurde in vielen Abschnitten überarbeitet und berücksichtigt z. B. die neuen D-A-CH-Referenzwerte und den aktuellen 13. Ernährungsbericht (2016). Aktuelle Methoden wie Metabolomik und die zunehmenden Kenntnisse der Bedeutung der Mikrobiota fanden in die entsprechenden Abschnitte ebenso Eingang wie neuere Ernährungstrends, z. B. Clean Eating.

Das umfangreiche Kapitel Diätetik berücksichtigt neue Therapieempfehlungen zu zahlreichen Krankheitsbildern – etwa bei den verstärkt diagnostizierten Lebensmittelunverträglichkeiten oder bei Diabetes, Enzymopathien und Niereninsuffizienz.

„... wiederum in hervorragender Weise gelungen.“
Prof. Dr. Helmut Hesecker, Universität Paderborn



Jetzt mit **mehr als 300 Übungsfragen** und **Original-Klausurfragen** (Lösungen im Internet)

Zielgruppen: Ernährungswissenschaftler, Mediziner und Naturwissenschaftler der angrenzenden Fachgebiete, Diätassistenten und Ernährungsberater sowie alle anderen Fachkräfte im Ernährungsbereich.

ISBN: 978-3-930007-38-7
304 Seiten, durchgehend 2-farbig
mit 92 Abbildungen und 74 Tabellen
fadengeheftete Broschur DIN A4 € 36,00 [D]

portofrei bestellen (Lieferung innerhalb Deutschlands)

www.uzvshop.de

VERLAUFSMODIFIZIERENDE THERAPIE – HOCH(AKTIVER) KRANKHEITSVERLAUF

Arzneimittel	Beschreibung
1.Wahl: Alemtuzumab	Monoklonaler Antikörper mit Bindung an Zelloberfläche von Lymphozyten. Darreichung parenteral (intravenös). Seit 2013 für MS zugelassen.
Fingolimod	Hemmt die Lymphozytenmigration. Darreichung oral. Markteinführung 2011
Natalizumab	Monoklonaler Antikörper. Darreichung parenteral (intravenös). Markteinführung 2006
2.Wahl: Mitoxantron	Synthetisches Anthrazyklin, Darreichung parenteral (intravenös). Markteinführung 1985, für MS seit 2001 zugelassen
Cyclophosphamid	Alkylierendes Zytostatikum. Verhindert Vermehrung der Körperzellen. Darreichung parenteral (intravenös). Markteinführung 1958 (keine Zulassung für MS)
Methotrexat	Antimetabolit, unspezifisches Zytostatikum. Darreichung parenteral (intravenös). Markteinführung 1958 (keine Zulassung für MS)

Quelle: Kip / Schönfelder / Bleß: Weißbuch Multiple Sklerose 2016, S. 58, leicht modifiziert.

Denn ein vielversprechender Ansatz für bestimmte MS-Patienten scheint die Beeinflussung (Modulation) von T- und B-Zellen sowie Zytokinen zu sein. Diese Immunzellen und Botenstoffe sind nachweislich an der MS-Entstehung beteiligt. Hierzu zählen auch **Ponesimod, Siponimod, Ozanimod** (jeweils zum Schlucken). Bei anderen teils im Zulassungsverfahren (**Cladribin**; zum Schlucken), meist jedoch in klinischer Erprobung Phase III befindlichen Wirkstoffen **Immunglobulin Octagam, Masisinib** (zum Schlucken), **Monomethylfumarat-Prodrug, MD-1003** (D-Biotin) wurden Hinweise auf die Wirkungsweise seitens der Forschung noch nicht bekannt gegeben.

Nur die wenigsten MS-Medikamente dürfen bei strenger Abwägung und unter engmaschiger Kontrolle bei einer Schwangerschaft und in der Stillzeit gegeben werden. Die meisten sind kontraindiziert.

Therapie wesentlicher Begleit-Symptome Im Verlauf der MS-Erkrankung können Betroffene von vielen verschiedenen Symptomen und Erkrankungsfolgen beeinträchtigt sein. Sehr belastend sind insbesondere Schmerzen und Sensibilitätsstörungen, ein stark erhöhter Muskeltonus (Spastik), Muskelschwäche sowie Blasenfunktionsstörungen, Sprech- und Schluckstörungen, schnelle körperliche wie psychische Ermüdung (Fatigue-Syndrom), kognitive Störungen sowie Depressionen. Neben möglichst gesunder Lebensführung sind je nach auftretenden Symptomen Physio-, Logo-, Ergotherapie, aber auch Psychotherapie sowie eine entsprechende medikamentöse Behandlung sinnvoll. Häufiger werden zur Verringerung der Spastik deshalb Muskelrelaxantien wie Baclofen, Tizanidin, das krampflösende Mittel Gabapentin, in Ausnahmefällen auch die Muskelrelaxantien Dantrolen (Achtung: Leberschäden), Tolperison oder einfach Benzodiazepine (Achtung: Sedierung, Muskelschwäche, Abhängigkeit) verschrieben. Auch injiziertes Botulinum-Toxin-A kann bei ausgeprägter lokaler Spastik helfen („Off-Label-Indikation“). Cannabinoidpräparate helfen gut bei therapieresistenter Spastik, Fampridin (4-Amino-pyridin) ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit und Gehstrecke empfehlenswert.

Insgesamt muss die Therapie der Begleit-Symptome aber ganz auf die individuell auftretenden Problematiken ausgerichtet sein. ■

*Dr. Eva-Maria Stoya,
Apothekerin und Fachjournalistin*