

Multiple Sklerose – Neue Herausforderungen und ein Paradigmenwechsel in Sicht?

Die Anzahl wissenschaftlicher Arbeiten zum Krankheitsbild der Multiplen Sklerose (MS) ist exponentiell gewachsen. Bisher standen T-Lymphozyten und auch B-Zell-vermittelte entzündliche Prozesse fast allein im Vordergrund des Krankheitsverständnisses. Dies korrespondiert gut mit der Wirkung der bislang zur Verfügung stehenden immunmodulatorischen Basistherapeutika (Beta-Interferone Ia und Ib, Glatirameracetat) und der in der Eskalationstherapie eingesetzten Substanzen (Natalizumab, Immunsuppressiva) auf die Schübe der Erkrankung.

Das Problem der chronisch degenerativen Krankheitsprogression blieb bisher jedoch ungelöst. Groß angelegte Studien scheiterten. Erst seit geraumer Zeit ändert und erweitert sich auch hier das wissenschaftliche Verständnis und therapeutische Möglichkeiten deuten sich an.

Aber zunächst zu dem Bekannten.

Multiple Sklerose in der schubförmigen Verlaufsform ist erfolgreich behandelbar. Je früher die Diagnosestellung erfolgt und je früher eine immunmodulatorische Therapie eingeleitet wird, desto größer sind die Chancen, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Das Risiko eines Neuronenunterganges infolge der entzündlichen Schädigungsprozesse mit nachfolgender Wallerscher Degeneration mit konsekutiver Behinderungsprogression wird so reduziert. Erkrankte bleiben länger ohne Behinderung. In einer diskutierten Nachuntersuchungsstudie der Patienten aus der über 20 Jahre zurückliegenden Zulassungsstudie von IFN- β -1b wird eine Verlängerung der ansonsten verkürzten Lebenserwartung gezeigt.

Für die auf MS-Diagnostik und -therapie spezialisierten Praxen war und ist die Eskalationstherapie weiterhin eine Herausforderung.

Es wurde deutlich, dass die Therapie mit Mitoxantron das Risiko kardialer

Schädigungen auch bei Dosen unterhalb der zugelassenen Gesamtdosis und vor allem das Risiko einer akuten myeloischen Leukämie erhöht. Eine italienische Studie zeigt hier ein Risiko von 9,3/1000 mit einer Mortalitätsrate von 36,7%.


Natalizumab führt, bei ansonsten guter Verträglichkeit und bisher unerreichter Wirksamkeit auf verschiedene Parameter, mit denen Krankheitsaktivität gemessen wird, nach einer Anwendungszeit von einem Jahr und länger zu einem erhöhten Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalitis (PML), aus der sich bisher immer ein weiter schädigendes IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) entwickelte. Eine fundierte Risikostratifizierung steht hier zur Verfügung. Zunächst sollte der Antikörperstatus des PML induzierenden JC-Virus bestimmt werden. Alle nachuntersuchten Patienten mit PML unter Natalizumab zeigten einen JCV-positiven Titer vor Ausbruch der PML. Bisher sind keine JCV-Ak-negativen PML-Fälle bekannt. Die Rate falsch negativer Testergebnisse ist gering. Dennoch sollte bei negativen Ergebnissen dieser Test – auch wegen der langsam mit dem Alter steigenden Durchseuchungsrate, die zwischen ca. 55 bis 65 % liegt – jedes Jahr wiederholt werden. Neben dem „Eingangskriterium“ JC-Virus-Vorhandensein ergibt sich das PML-Risiko aus der Zeitdauer der Natalizumab-Anwendung sowie insbesondere aus einer immunsuppressiven zytostatischen Vorbehandlung. Im Extrem steigt das Risiko einer PML nach 24 Monaten Natalizumabgabe und zytostatischer Vortherapie bei positivem JCV-Ak-Nachweis auf 7,8/1000 bei einer Mortalitätsrate von 19,4 %. Nach der 30. Infusion scheint das Risiko jedoch nicht weiter anzusteigen.

Es wird deutlich, dass hier die Risikoabwägung zwischen Folgen der Erkrankung und einer nachhaltigen Schädigung

durch die Behandlung eine neue Dimension in der Therapie der Multiplen Sklerose darstellt und daher die Behandlung der Erkrankung in spezialisierte Hände gehört, so wie dies durch die Praxen des Arbeitskreises MS in Berlin gewährleistet wird.

Dies gilt natürlich auch für die neu auf den Markt kommenden oralen Medikamente, von denen das Fingolimod (Gilenya®) der Vorreiter ist. Insbesondere wegen des Risikos der Entwicklung eines Makula-Ödems, einer deutlichen Leberwert-Erhöhung, des Auftretens zweier infektionsbedingter Todesfälle (Varizellen-Zoster, Herpes simplex) in einer Zulassungsstudie sowie des noch unklaren Risikos eventueller Hautkrebsinduktion bleibt der Einsatz second line, d. h. trotz guter Wirksamkeit, die wohl über die der Standardtherapeutika hinausgeht, auf schwere Krankheitsverläufe beschränkt.

Aber mit dieser Substanz wird es spannend und möglicherweise eine neue Dimension im Verständnis und in der Behandlung der Multiplen Sklerose eingeleitet, nämlich die Beeinflussung der primär chronischen Krankheitsabläufe durch nicht immunologische Prozesse. Hierzu gehören insbesondere die Aufrechterhaltung der Schutzfunktionen der Astrozyten, Mikroglia und Gliazellen sowie der Oligodendrozyten, die die Myelinscheide der Axone bilden, und Mechanismen, die den schädigenden „oxidativen Stress“ auf verschiedenen Wegen reduzieren.

So hat die Substanz Fingolimod u. a. einen direkten Einfluss auf die Astrozytenmigration, senkt die Sekretion schädigender proinflammatorischer Zytokine und fördert damit potenzielle neuroprotektive Mechanismen. Dies ließ sich im MS-Modell bei Mäusen nachweisen. Entsprechend wurde eine Phase-III-Studie für MS-Patienten mit chronischer Verlaufsform aufgelegt. Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Ergebnisse sind frühestens in drei Jahren zu erwarten. 

Media Service Marschall
 Anzeigenverwaltung KV-Blatt
 Teltowkanalstraße 1

12247 Berlin

Inserent:

Name _____

Vorname _____

Straße, Haus-Nr. _____

PLZ, Ort _____

Telefon, Telefax _____

Datum, Unterschrift _____

Für Ausgabe

Nr. _____

nur diese

diese + _____

	Preise pro Zeile	Anzeigentext
1 Z.	6,00	
2 Z.	12,00	
3 Z.	18,00	
4 Z.	24,00	
5 Z.	30,00	
6 Z.	36,00	
7 Z.	42,00	
8 Z.	48,00	
9 Z.	54,00	
10 Z.	60,00	
11 Z.	66,00	
12 Z.	72,00	
13 Z.	78,00	
14 Z.	84,00	
15 Z.	90,00	
16 Z.	96,00	
17 Z.	102,00	
18 Z.	108,00	
19 Z.	114,00	
20 Z.	120,00	
21 Z.	126,00	
22 Z.	132,00	

Hier endet
Ihr Text, wenn
Sie **Fettdruck**
wünschen.
Bitte markieren!

Hier endet
Ihr Text, wenn Sie
einen Rahmen
wünschen.

Chiffre:

ja

nein

Rahmen:

ja

nein

Gewünschte Rubrik:

Börse

Verkäufe

Ankäufe

Tausch

Immobilien

-gesuche

-angebote

Kontakte

Kooperationen

Vertretungen

Privat

Praxis

-übernahme

-tausch

-abgabe

Stellen

-gesuche

-angebote

Sonstiges

Kosten

Zuzüglich: _____

Chiffre: € 11,00
(separate Zeile)

Rahmen um den Text:

bis 6 Zeilen: € 10,00

bis 14 Zeilen: € 20,00

ab 15 Zeilen: € 30,00

Abrechnung

Zeilenanzahl
x 6,00 = €

Chiffre €

Rahmen €

Gesamt €

Incl. MwSt.

Zahlungsbedingungen: Wir können nur vollständig ausgefüllte Anzeigenaufträge berücksichtigen, sofern diese für die jeweilige Ausgabe rechtzeitig (siehe Anzeigenschluss im Impressum des Heftes) bei uns eingehen. Grundsätzlich gilt jeder Anzeigenauftrag für die nächste erreichbare Ausgabe des KV-Blattes. **Fügen Sie Ihrem Anzeigenauftrag bitte einen Verrechnungsscheck mit dem vollständig ermittelten Betrag bei oder überweisen Sie den Betrag auf das o.a. Konto. Das Anzeigenformular gilt als Originalrechnung.** Alle genannten Beträge beinhalten die derzeit gültige Mehrwertsteuer. Überbezahlte Beträge können aus organisatorischen Gründen nicht rückerstattet werden. Das Recht auf Ablehnung einzelner Anzeigen behalten wir uns vor. In einem solchen Fall informieren wir Sie und den Herausgeber.

Fortsetzung von Seite 32

Auch die kürzlich veröffentlichte Phase-III-Studie mit Laquinimod weist in diese Richtung. Die jährliche Schubrate ließ sich nur geringfügig um 23% reduzieren, aber die Krankheitsprogression als Ausdruck der primär degenerativen Prozesse zeigte sich gegenüber Placebo um 36% deutlich reduziert. Auch hier wird die Abbremsung nicht entzündlicher schädigender Mechanismen auf Astrozyten, Oligodendrozyten, Mikroglia und deren Mitochondrien diskutiert. Proinflammatorische Zytokine werden herabreguliert, während antiinflammatorische Zytokine als auch neurotrophe Faktoren, wie BDNF, hochreguliert werden.

Die oral einzunehmende Substanz Dimethylfumarat wirkt nach den jüngst veröffentlichten Studienergebnissen (CONFIRM, DEFINE) hervorragend auf praktisch alle untersuchten Krankheitsparameter, wie jährliche Schubrate, Krankheitsprogression sowie diverse MRT-Kennzahlen. Der Wirkmechanismus liegt hierbei nicht in der Beeinflussung und Hemmung entzündlicher Abläufe, sondern in der Verstärkung antioxidativer protektiver Mechanismen. Im mitochondrialen Energiestoffwechsel fallen „reactive oxygen species (ROS)“, wie NO und Peroxide, an. Diese toxischen Substanzen werden durch zelluläre Schutzmechanismen abgebaut. Im Falle des Fumarats läuft dies über den intrazellulären Transkriptionsfaktor Nrf2. Durch eine komplexe Aktivierung dieses Faktors erhöht sich die Bildung verschiedener antioxidativ wirksamer Proteine. Da sich die Nebenwirkungen unter Fumarat eher auf anfängliche Magenbeschwerden, Kopfschmerzen und Flush beschränken und ansonsten eher gering auf Placeboniveau sind, gehe ich davon aus, dass diese Substanz auch first line für die Behandlung der schubförmigen MS zugelassen wird. Aufgrund des Wirkmechanismus vermute ich, dass die Wirksamkeit auch bei primär chronischer Verlaufsform in einer Studie überprüft werden wird.

Bei diesem Thema scheint mir die Durchführung qualitativ hochwertiger Studien absolut erforderlich, da sich auf dem Gebiet der „antioxidativen“ Behandlung sehr viel pseudowissenschaftliche Theorie- und Glaubensbildung sowie eine damit verbundene, zum Teil obskure Geldschneiderei tummeln.

Nicht nur die Paradigmenerweiterung in der Behandlung der Multiplen Sklerose beschäftigt uns und unsere Patienten. Zwei Medikamente zur symptomatischen Behandlung sind neu auf dem Markt: das Sativex® zur Behandlung der Spastik, wenn andere Antispastika nicht hinreichend wirken, sowie das Fampyra® zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei einem EDSS zwischen 4 und 7. Nicht nur aus budgetären Gründen bleibt der Einsatz dieser teuren Präparate nicht unproblematisch, denn sie wirken nur bei maximal 50% der Patienten.

Sativex® ist eine ölige Lösung aus Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), welches die psychotropen Effekte des THC blockieren soll. Es ist als Mundspray zu verwenden. Die einzelnen Hübe sollen mit 15-minütiger Wartezeit jeweils an verschiedenen Stellen der Mundschleimhaut gesetzt werden. Die Dosierung erfolgt einschleichend von einem bis zu 12 Hüben. Gleichzeitig muss jedoch die bisherige nicht hinreichend wirkende antispastische Medikation, eventuell reduziert, weitergeführt werden. Neben der Dämpfung mit Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit sind Reizungen der Mundschleimhaut zu beachten. Alleine die komplizierte Anwendung überfordert häufig die Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden und unter kognitiven Störungen leiden.

Fampyra® ist die retardierte Form des 4-Aminopyridins, einem reversiblen Kaliumkanalblocker. Bei bis zu 50% der Patienten mit deutlicher Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7) erhöht es

die Gehgeschwindigkeit, die mittels 25-Fuß-Gehtest ermittelt und dokumentiert werden muss. Dieser positive Effekt zeigt sich innerhalb von 14 Tagen, sodass keine unwirksame Medikation längerfristig gegeben werden muss. Die Substanz ist mit einem erhöhten Anfallsrisiko verbunden, kumuliert bei Nierenfunktionseinschränkungen und verträgt sich nicht mit Hemmern des organischen Kationentransportes (OTC2), wie Cimetidin. Sie bedeutet aber für einzelne Patienten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass neue, wirksame Therapien der Multiplen Sklerose auf dem Markt sind und hinzukommen werden. Hierbei ergänzt sich das bisherige Krankheitsverständnis hin zu protektiven Mechanismen mit positiver Beeinflussung des „oxidativen Stresses“ und anderen Schutzmechanismen der neuronalen Funktion. Aufgrund der Nebenwirkungen einzelner Präparate ist eine Abwägung von Risiken der Erkrankung und des jeweiligen Präparates zwingend erforderlich. Eine hilfreiche Risikostratifizierung wurde hier für Tysabri® erarbeitet. Neu zugelassene Präparate zur symptomatischen Therapie ergänzen das Behandlungsspektrum.

Inwieweit dies alles jedoch im Sinne und zum Wohle der Patienten durchgeführt werden kann, bleibt offen. Die neuen Budget-Regelungen mit fehlender Anerkennung von Praxisbesonderheiten ab dem 1. MS-Patienten bei Nervenärzten und Neurologen, so wie in den Arzneimittel-Richtgrößen neuerdings formuliert, lässt so manchen, der auf die Behandlung der Multiplen Sklerose spezialisiert ist, hieran zweifeln.

Hans-Jürgen Boldt
 Arzt f. Neurologie u. Psychiatrie,
 Arzt f. Psychiatrie u. Psychotherapie
 10625 Berlin

Literatur beim Verfasser