



MODUL 4: **MS behandeln**

Deutsche Version



MODUL 4: MS behandeln



1 Einführung

Intro

Dieses Modul befasst sich mit der pharmakologischen Behandlung der Multiplen Sklerose (MS). Es werden die krankheitsmodifizierenden Therapien (KMT) und die damit verbundenen Aspekte der Patientenbetreuung erläutert. Außerdem werden Strategien für das Symptommanagement beschrieben.

Auch wenn krankheitsmodifizierende Therapien (KMT) angewendet werden, um die Schubhäufigkeit zu verringern und das Fortschreiten der Krankheit zu verzögern, treten doch bei den meisten MS-Erkrankten gelegentlich Symptome auf. Betroffene können auch während der Therapie Schübe erleiden, die wiederum neue Symptome mit sich bringen können¹. KMTs sind mehr als langfristige Behandlungsmaßnahmen und als eine Art „Investition“ in die Zukunft zu betrachten. Sie sollten daher mit einem aktiven Symptommanagement kombiniert werden.

Nachdem Sie das Modul durchgearbeitet haben, verstehen Sie die Möglichkeiten der KMT für MS-Erkrankte, die Wirksamkeit und die häufigsten Nebenwirkungen und wie KMTs bei den unterschiedlichen Patienten normalerweise angewendet werden. Außerdem werden medikamentöse Therapieverfahren für die häufigsten Symptome von MS-Erkrankten erläutert und zusammenfassend dargestellt.

2 Eine akute Episode behandeln



2.1 Lernziele

Dieser Abschnitt befasst sich mit der Behandlung akuter Symptome der MS. Nach dem Durcharbeiten dieses Abschnitts sollten Sie in der Lage sein:

- die Auswirkungen von Schüben auf den einzelnen Patienten zu erläutern.
- die Behandlung eines Patienten zu erläutern, bei dem der erste MS-Schub aufgetreten ist.
- die Behandlung der Symptome eines MS-Schubs zu beschreiben.
- den Nutzen und die Nebenwirkungen der Steroidtherapie zu beschreiben.

2.2 Einführung

Intro

Die meisten MS-Erkrankten erleiden zu irgendeinem Zeitpunkt während des Krankheitsverlaufs eine akute Exazerbation (Schub) ihrer Symptome. Bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RR-MS) kann es sich um einen Schub handeln, dessen Symptome sich wieder zurückbilden, wenngleich bei einigen Betroffenen im Laufe der Zeit bestimmte Funktionen dauerhaft eingeschränkt bleiben.

Außerdem kann die RR-MS bei Patienten in eine sekundär progrediente MS (SPMS) übergehen, bei der dann eine fortschreitende Behinderung zu beobachten ist. Gleichmaßen können sich bei Patienten mit primär progredienter MS (PPMS) Symptome zeitweise akut verschlechtern, die durch eine entsprechende Behandlung gelindert werden müssen.

2.3 Erster Schub

MS kann sich extrem unterschiedlich äußern. Bei vielen Patienten sind die Erstsymptome nicht krankheitsspezifisch und treten in einer relativ leichten Form auf, wie z. B. Gangprobleme oder Optikusneuritis, die auch ohne Behandlung wieder abklingen können. Zu diesem Zeitpunkt kann eine Diagnose erfolgen (siehe Modul 3: Diagnose), und die akuten Symptome der Patienten müssen symptomatisch behandelt werden. Dies wird in Abschnitt 4 beschrieben (MS-Symptome behandeln). Alternativ können Betroffene mit Symptomen eines Schubs auch mit hochdosierten Kortikosteroiden behandelt werden. Dies wird in Abschnitt 2.4 beschrieben (Schub).

2.4 Schub

2.4.1 Einführung und Hintergründe

Es ist bekannt, dass sich akute Vireninfektionen wie eine Grippe oder eine Harnwegsinfektion und möglicherweise auch andere Stressfaktoren einschließlich des Hormonzyklus bei Frauen auf neurologische Funktionen auswirken können.

Daher ist es wichtig, zwischen einem echten Schub und einem Pseudoschub zu unterscheiden. Dennoch kann es sich als schwierig erweisen, die zugrunde liegende Ursache der Symptome eines betroffenen Patienten zu bestätigen, da die Symptome bei einem MS-Patienten extrem vielfältig sein können. In einer aktuellen MRT-Aufnahme können im Vergleich zu einer früheren MRT-Aufnahme neue Plaques im ZNS erkannt werden, jedoch können diese Läsionen klinisch stumm sein, sodass eine ursächliche Beziehung nicht unbedingt anzunehmen ist. Um eine Exazerbation von den Symptomen der neurologischen Funktionen unterscheiden zu können, muss eine sorgfältige Anamnese und Untersuchung durch einen erfahrenen Neurologen erfolgen.

2.4.2 Auswirkungen von KMTs auf Schübe

Durchschnittlich tritt bei Patienten mit RR-MS alle zwei Jahre ein Schub auf. Mit einer KMT kann die Wahrscheinlichkeit eines Schubs innerhalb eines Jahres mindestens um ein Drittel verringert werden (siehe Abschnitt 3 „Schübe und Krankheitsfortschritt verhindern: KMTs“). Es hat sich gezeigt, dass durch den frühzeitigen Beginn mit einer KMT (entweder mit Interferon-beta oder mit Glatirameracetat) der Übergang von einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) zu einer klinisch gesicherten MS verzögert werden kann. Außerdem kann mit einer fortlaufenden KMT der Übergang zu einer SPMS verzögert werden.



Es hat sich gezeigt, dass durch den frühzeitigen Beginn mit einer KMT (entweder mit Interferon-beta oder mit Glatirameracetat) der Übergang von einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) zu einer klinisch gesicherten MS verzögert werden kann.

2.4.3 Ziele der Behandlung eines Schubs

Auch unter einer KMT können Schübe auftreten. Diese können leicht ausfallen, jedoch auch schwere Behinderungen mit sich bringen, die gelegentlich eine stationäre Aufnahme in einem Krankenhaus und eine unterstützende Pflege erfordern. Schübe können auch klinisch stumm sein und eventuell nur in einer MRT-Aufnahme erkannt werden, wenn es durch eine Entzündung zu einer Störung der Blut-Hirnschranke kommt und sich Kontrastmittel anreichernde Läsionen zeigen. Bei MS-Erkrankten kann bereits zu einem frühen Zeitpunkt Hirngewebe verloren gehen, ohne dass es erkennbare Anzeichen für eine Schädigung gibt.

Ziel einer begonnenen Behandlung ist es, die Entzündung kurzfristig zu hemmen und somit die Rückbildung zu beschleunigen. Bei vielen Episoden stellt sich auch ohne Behandlung (normalerweise eine Steroidtherapie, siehe Abschnitt 2.4.4) eine spontane Verbesserung ein. Es ist wichtig, den Nutzen von Steroiden gegen die Nebenwirkungen dieser Behandlungsform abzuwägen. Durchschnittlich werden 25 % aller Schübe behandelt.

2.4.4 Behandlung eines Schubs

Steroidtherapie: Prinzip und Wirksamkeit

Mit der Steroidtherapie können die Dauer eines Schubs wirksam verkürzt und die Rückbildung beschleunigt werden^{8,9}.



Mit der Steroidtherapie können die Dauer eines Schubs wirksam verkürzt und die Rückbildung beschleunigt werden.

Steroidpräparate wurden bereits vor über 50 Jahren zur Behandlung von MS-Schüben eingesetzt. Am häufigsten kommen Methylprednisolon und Prednison zum Einsatz⁸. Es konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, ob die Steroidtherapie den Krankheitsverlauf beeinflusst. Es ist wichtig, dass der MS-Erkrankte versteht, dass die langfristige Erholung von einem akuten Schub unabhängig davon ist, ob Steroide verabreicht werden oder nicht.



Es konnte nicht nachgewiesen werden, ob die Steroidtherapie den Krankheitsverlauf beeinflusst. Es ist wichtig, dass der MS-Erkrankte versteht, dass die Erholung von einem akuten Schub unabhängig davon ist, ob Steroide verabreicht werden oder nicht.

Die übliche Behandlung bei Schüben erfolgt mit Methylprednisolon. Dies ist ein synthetisches Kortikosteroid mit Langzeitwirkung, dem eine höhere Wirksamkeit als der natürlichen Substanz Cortisol zugeschrieben wird. Bei der Behandlung von akuten Schüben werden Steroide sowohl oral als auch intravenös (i.v.) verabreicht. Auch wenn für beide Verabreichungsformen eine gute Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, wurden die i.v. Therapie und die orale Therapie nur in wenigen Studien miteinander verglichen⁸. Üblicherweise erfolgt die Schubtherapie i.v.

Die „Optic Neuritis Treatment Trial“ Studie wurde an 15 Zentren in den USA durchgeführt. Bei dieser Studie wurden Prednisolon (1 mg/kg/Tag oral für 14 Tage), Methylprednisolon (250 mg i.v. alle 6 Stunden für 3 Tage) und Placebogabe miteinander verglichen. Die Studie ergab, dass hochdosiertes intravenös verabreichtes Methylprednisolon, gefolgt von oral verabreichtem Prednison, zu einer rascheren Erholung der Sehfunktion führt. Jedoch war die Erholungswahrscheinlichkeit der Sehfunktion nach 6 Monaten oder einem Jahr unter Placebogabe genauso hoch, wogegen die Behandlung ausschließlich mit oraler Gabe von Prednison nicht zu einer besseren Erholung führte und die Rezidivrate einer Optikusneuritis höher war. Die meisten Patienten haben sich ein Jahr nach dem Schub vollständig oder nahezu vollständig erholt.

Gängige Behandlungsverfahren sind:

- Intravenös Methylprednisolon, 500 bis 1.000 mg täglich, für 3 bis 5 Tage, oder
- Hochdosiertes orales Methylprednisolon, 500 bis 2.000 mg täglich, für 3 bis 5 Tage.



Die übliche Therapie bei Schüben ist die hochdosierte i.v. Gabe von Steroiden.

Es gibt keinen eindeutigen Beweis für den optimalen Zeitpunkt für die Verabreichung von Steroiden, wenn ein Patient einen Schub erleidet. Häufig werden diese jedoch zu einem relativ frühen Zeitpunkt während einer Schubepisode verabreicht. Ein positiver Effekt der schrittweisen Reduktion von Methylprednisolon ist bisher nicht erwiesen.

Bei einigen Patienten können die Schübe zu derart starken Behinderungen führen, dass sie in einem Krankenhaus stationär aufgenommen werden müssen und eine unterstützende Pflege benötigen⁶. Bei anderen wiederum kann die Behandlung ambulant erfolgen.

Einige Anzeichen sprechen dafür, dass die Rückbildung eines Schubs sowohl durch Rehabilitationsmaßnahmen als auch durch Steroide beschleunigt werden kann. Die Rehabilitation kann viele verschiedene Ansätze für die Behandlung der MS wie Physiotherapie, Ergotherapie, Ernährungsberatung und Leistungen der behördlichen Arbeitsvermittlung und Rehabilitation umfassen.

Nebenwirkungen der Steroidtherapie

Nicht bei allen Patienten treten bei der Gabe von Steroiden bei einem Schub Nebenwirkungen auf. Jedoch haben in einer Studie mit 55 Patienten, denen hochdosierte Steroide verabreicht wurden, 53 % über Nebenwirkungen berichtet.

Nebenwirkungen der Steroidtherapie sind:

- Beschwerden im Magen-Darm-Trakt und Blähungen
- Veränderter Schlafrhythmus und Insomnie
- Veränderte Stimmung, Ängste, Psychosen und Depressionen

- Allgemeines Unwohlsein
- Metallischer Geschmack im Mund (besonders während und nach der i.v. Verabreichung) Flüssigkeitsretention
- Hyperglykämie (hoher Blutzuckerspiegel)
- Akne
- Vorübergehende Rötung des Gesichts
- Urogenitale Infektionen
- Erhöhter Blutdruck
- Ödeme in den Beinen und Füßen sowie Gewichtszunahme
- Hüftkopfnekrosen

Es können sich langfristige Auswirkungen auf die Knochendichte zeigen, was jedoch bei einer kurzzeitigen Therapie vernachlässigt werden kann. Allerdings sollte bei häufiger Verabreichung von Methylprednisolon eine Osteoporose-Prophylaxe erfolgen.

2.4.5 Die Rolle der MS-Schwester

Eine wichtige Aufgabe der Krankenschwester bei der Behandlung eines Schubs ist, die Patienten über die möglichen Nebenwirkungen einer Steroidtherapie aufzuklären. Die MS-Schwester muss auch auf mögliche Nebenwirkungen vorbereitet sein, um diese, sollten sie auftreten, entsprechend behandeln zu können. Die MS-Schwester spielt auch eine wichtige Rolle bei der Aufklärung, warum Steroide in bestimmten Fällen ggf. **nicht** verabreicht werden, in denen der Patient den Eindruck hat, dass ein Schub aufgetreten sei. Sie muss den Patienten außerdem darüber informieren, dass die Gabe von Steroiden keinen Einfluss auf den langfristigen Verlauf der Erkrankung hat. Weiterhin muss sie die psychologischen Auswirkungen einer Spirale aus Verzweiflung und Verlust sowie die durch einen Schub verursachte sozioökonomische Belastung berücksichtigen.



Eine wichtige Aufgabe der Krankenschwester bei der Behandlung eines Schubs ist, die Patienten über die möglichen Nebenwirkungen einer Steroidtherapie aufzuklären.



Reflektierendes Lernziel:

Wie würden Sie gewährleisten, dass Patienten, die einen Schub erleiden, zusätzlich zur Steroidtherapie eine angemessene Unterstützung erhalten (einschließlich der ambulant behandelten Patienten)?



2.5 Zusammenfassung

- Bei der Behandlung eines akuten Schubs liegt der Schwerpunkt auf der Einleitung einer Therapie, um die Symptome möglichst rasch zu beseitigen.
- Dies kann das Symptomanagement bzw. bei akuten Schüben und Exazerbationen eine hochdosierte Steroidtherapie bedeuten.
- In Einzelfällen ist bei ausbleibendem Effekt der Methylprednisolon-Therapie eine Eskalation auf die Gabe von 2 g i.v. und ggf. eine Plasmapherese/Immunadsorption erforderlich.

3 Schübe und Fortschreiten der Krankheit verhindern: KMT

3.1 Lernziele

In diesem Abschnitt werden die Grundlagen einer krankheitsmodifizierenden Therapie (KMT) und die verfügbaren Therapieformen erläutert. In diesem Zusammenhang werden die Sicherheit und Verträglichkeit, die Wirksamkeit und die Rolle der Krankenschwester vor und während der Therapie näher beleuchtet.



Nach dem Durcharbeiten dieses Abschnitts sollten Sie in der Lage sein:

- die bei MS-Erkrankten am häufigsten angewendeten KMT-Therapien zusammenzufassen.
- zwischen Immunmodulatoren und Immunsuppressiva zu unterscheiden.
- Risiken und Nutzen einer Therapie zu erläutern.
- die unterstützende Rolle der MS-Schwester bei der Konkordanz zu erklären.
- die Nebenwirkungen einer Therapie zusammenzufassen.

3.2 Formen der KMT: Immunsuppressiva und Immunmodulatoren

Wie in Modul 1: „MS verstehen“ erläutert, handelt es sich bei der MS um eine komplexe Erkrankung. Die krankheitsmodifizierende Therapie (KMT) ist jetzt jedoch ein entscheidender Meilenstein für die Behandlung von Menschen mit RR-MS.

Auch wenn bei den meisten MS-Erkrankten vorhandene oder neu auftretende Symptome behandelt werden müssen (siehe Abschnitt „Symptomanagement“), wird die KMT angewendet, um die Schubrate und die Zunahme der Behinderung zu reduzieren. Aktuelles Behandlungsziel ist unter Einbeziehung neuer Therapieoptionen die Freiheit von Krankheitsaktivität – erreichbar bei bis zu 30 % der Patienten. Außerdem kann die KMT bei einigen Patienten mit SPMS und überlagerten Schüben (z. B. IFN β -1b) oder rapide verschlechternder SP-MS oder PR-MS (z. B. Mitoxantron) sinnvoll sein.



Die KMT wird angewendet, um die Schubrate zu verringern und um die Zunahme der Behinderung zu verlangsamen bzw. zu verzögern.

Die Studien zur Frühtherapie (BENEFIT, CHAMPS, ETOMS, PRECISE) zeigen, dass der 2. Schub mit klinisch isoliertem Syndrom (KIS) durch die frühzeitige Intervention mit Interferon-beta oder Glatirameracetat verzögert werden kann.

Die etablierten Therapien werden parenteral verabreicht. Dies kann der Patient unabhängig durch Selbstverabreichung vornehmen (z. B. bei Interferon-beta, Glatirameracetat), oder die Gabe erfolgt durch einen Arzt (z. B. bei Natalizumab und Mitoxantron). Zudem wurde aktuell die pegylierte Form von Interferon- β -1a in Europa zugelassen (14-tägige Injektionen s.c.). Neuere Therapien können oral verabreicht werden. Zur Verfügung stehen als Basistherapien Dimethylfumarat und Teriflunomid und als Therapie bei Versagen der Basistherapien Fingolimod.



Die frühzeitige Immuntherapie kann den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, indem Schübe verhindert und die Krankheitsprogression verzögert werden können.

Auch wenn die konventionelle immunsuppressive Therapie weiterhin für die MS in Betracht gezogen wird (Mitoxantron hat immunsuppressive Wirkungen, siehe Abschnitt 3.9), so hat sich doch der Schwerpunkt bei den KMTs auf Immunmodulatoren verlagert. Immunmodulatoren unterdrücken spezifische Stufen der Autoimmunantwort und ermöglichen im Idealfall, dass das Immunsystem auf fremde Antigene reagieren kann.



Immunmodulatoren unterdrücken spezifische Stufen der Autoimmunantwort und ermöglichen, dass das Immunsystem auf fremde Antigene reagieren kann.

Derzeit sind als krankheitsmodifizierende Therapien Interferon-beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat, Teriflunomid, Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab, Mitoxantron und Azathioprin zugelassen.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die reversible Wirkung der KMT. Viele Immunmodulatoren sind nur aktiv, wenn sich der Wirkstoff im Körper befindet. Wird die KMT abgebrochen und fällt der Wirkspiegel so stark, dass keine therapeutische Wirksamkeit mehr erzielt wird, geht die Wirkung auf das Immunsystem verloren. Im Gegensatz dazu müssen bei einer Therapie mit irreversibler Wirkung (z. B. die immunsuppressive Therapie, bei der die Synthese der Lymphozyten verhindert wird) nicht nur die Wirkstoffkonzentrationen unter den therapeutischen Wirkspiegel fallen, sondern es muss auch das Immunsystem regeneriert werden (z. B. durch die Produktion neuer Lymphozyten) (siehe Abb. 1).

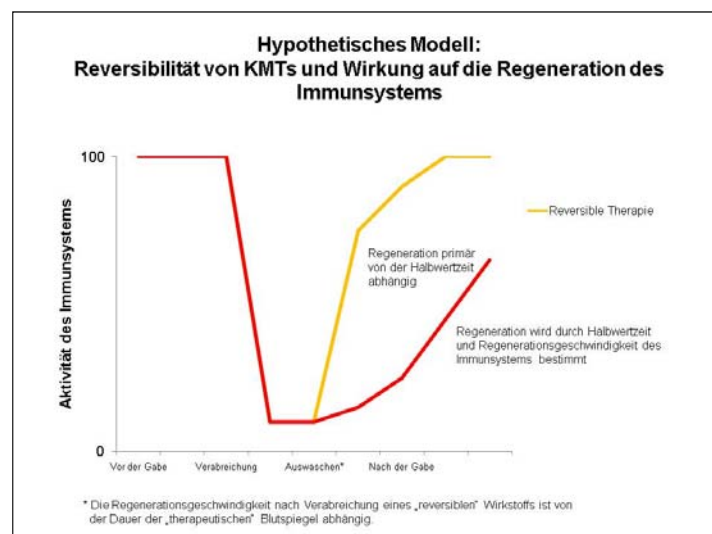


Abb. 1: Hypothetisches Modell der Regeneration des Immunsystems: Bedeutung der Reversibilität

Bei den irreversiblen KMTs muss nicht nur gewartet werden, bis der Wirkspiegel auf ein „subtherapeutisches“ Niveau gesunken ist, sondern es muss auch die natürliche Wiederherstellung des Immunsystems abgewartet werden (z. B. die Produktion von neuen Immunzellen). Bei reversiblen KMTs geht die Wirkung verloren, nachdem der Wirkstoff ausgewaschen wurde (Abb. 1). In Tabelle 1 sind die Empfehlungen für den Wechsel zwischen den derzeit zugelassenen KMTs

zusammengefasst (basierend auf der EMA-Produktinformation). Weitere Informationen und Hinweise halten die entsprechenden Pharmaunternehmen bereit. Einzelne Zentren können über eigene Behandlungsprotokolle verfügen. Dies kann die Empfehlungen beeinflussen, die Patienten gegenüber ausgesprochen werden, wenn sie von einer KMT zu einer anderen wechseln möchten.

Produkt	Wechsel zu	Wechsel von	Referenz
Interferon-beta	Keine spezifische Empfehlung	Es gibt kein spezifisches Protokoll, und eine Therapiepause beim Wechsel zu einem anderen Medikament wird nur dann als notwendig erachtet, wenn therapiebezogene Nebenwirkungen aufgetreten sind, die sich durch den Beginn einer neuen Therapie noch weiter verstärken könnten (z. B. Neutropenie).	Fachinformationen (SmPC) für Gilenya und Tysabri Persönliche Kontaktaufnahme – Biogen Idec, Deutschland
Glatirameracetat	Keine spezifische Empfehlung	Es gibt kein spezifisches Protokoll, und eine Therapiepause beim Wechsel zu einem anderen Medikament wird nur dann als notwendig erachtet, wenn therapiebezogene Nebenwirkungen aufgetreten sind, die sich durch den Beginn einer neuen Therapie noch weiter verstärken könnten (z. B. Neutropenie).	
Fingolimod	<p>Patienten können direkt von IFNβ oder GA wechseln, sofern keine Anzeichen für relevante therapiebezogene Auffälligkeiten vorliegen (z. B. Neutropenie).</p> <p>Aufgrund der langen Halbwertszeit von Natalizumab und des Risikos immunrelevanter Begleitscheinungen über einen Zeitraum von bis zu 2 oder 3 Monaten nach dem Absetzen von Natalizumab ist der Wechsel von Natalizumab zu dieser Therapie mit großer Vorsicht und Sorgfalt zu überdenken.</p> <p>Vorsicht ist beim Wechsel von immunsuppressiven Medikationen geboten, um zusätzliche immunsuppressive Wirkungen zu vermeiden.</p>	Wenn Fingolimod abgesetzt wird, muss eine 2 Monate lange Therapiepause eingelegt werden, bevor mit der nächsten Therapie begonnen wird. Nach Beendigung der Therapie dauert es 1 bis 2 Monate, bis die Anzahl der Lymphozyten wieder im normalen Bereich liegt.	Fachinformationen (SmPC) ²⁰

Produkt	Wechsel zu	Wechsel von	Referenz
Natalizumab	<p>Patienten können von IFNβ oder GA wechseln, sofern keine Anzeichen für therapiebezogene Auffälligkeiten vorliegen (z. B. Neutropenie).</p> <p>Bestätigen, dass bei Patienten, denen Immunsuppressiva mit Langzeitwirkung verabreicht wurden (z. B. Mitoxantron, Azathioprin), keine Immunsuppression vorliegt.</p> <p>Zu beachten ist, dass es nach Absetzen der Therapie mit Natalizumab häufig zu schweren Krankheitsschüben kommt.</p>	<p>Die Wirkungsdauer (z. B. erhöhte Anzahl Lymphozyten im Blut) hält nach Gabe der letzten Dosis für 12 Wochen an.</p> <p>Bei Wechsel von Natalizumab auf Fingolimod sollte eine Auswaschphase von mindestens 8 Wochen eingehalten werden und vice versa. Bei Umstellung von Mitoxantron auf Natalizumab sollte 3 Monate pausiert werden. Zu beachten ist, dass bei immunsuppressiv vorbehandelten Patienten, das Risiko eine progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) zu entwickeln, deutlich erhöht ist – insbesondere bei einer Behandlungsdauer > 24 Monate und eine Fortsetzung der Behandlung besonders kritisch zu diskutieren ist.</p> <p>Die Umstellung von Basistherapeutika – ausgenommen Teriflunomid – auf Alemtuzumab und umgekehrt erscheint unbedenklich. Vorsicht ist geboten bei der Umstellung von Patienten mit vorheriger immunsuppressiver Behandlung.</p>	Fachinformationen (SmPC)
Alemtuzumab	Die Auswahl von Patienten ist derzeit noch problematisch, da die Langzeit-Erfahrung in der Anwendung noch fehlt. Zu bedenken ist, dass in einer früheren Studie Patienten mit progredienten Verlaufsformen sich verschlechterten.	Die Umstellung von den etablierten Basistherapeutika auf Dimethylfumarat kann ohne Unterbrechung erfolgen, gleiches gilt auch umgekehrt. Die Umstellung auf monoklonale Antikörper respektive Immunsuppressiva kann ebenfalls ohne längere Therapiepause erfolgen. Die Umstellung auf andere Basistherapeutika ist möglich.	
Dimethylfumarat	Einsetzbar als Basistherapeutikum. Anfängliche Nebenwirkungen (gastrointestinal und Flush) sind für die Therapie-Adhärenz oft negativ.	Bei Umstellung auf Immunsuppressiva und monoklonale Antikörper sollte eine forcierte Elimination erfolgen und eine	

Teriflunomid	Einsetzbar als Basistherapeutikum. Vorsicht ist bei jungen Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch geboten. Ansonsten ist die Verträglichkeit des Medikaments sehr gut.	Auswaschphase von mindestens 10 Wochen eingehalten werden.	
--------------	---	--	--

Tabelle 1: Protokollvorschläge für den Wechsel zu und von den derzeit zugelassenen KMTs (soweit nichts anderes angegeben, auf den EMA-Produktinformationen basierend; bestimmte Zentren sprechen ihre eigenen Empfehlungen aus)



Reflektierendes Lernziel:

Welche KMTs werden in Ihrem Zentrum bei MS-Patienten angewendet?

3.3 Wirkmechanismus der KMT

Versteht man den Wirkmechanismus einer KMT, so kann man auch ihre Wirkungen nachvollziehen. Die zugelassenen MS-Therapien haben unterschiedliche Wirkmodi (in Tabelle 2 zusammengefasst).

Therapie	Immunmodulator oder Immunsuppressivum	Mutmaßlicher Wirkmechanismus
Interferon-beta (1a und 1b) (Abb. 2)	Immunmodulator	Typ I Interferon mit antiviralen und entzündungshemmenden Eigenschaften. Inhibiert die Aktivierung von T-Zellen und verringert die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für entzündliche Zellen ²² .
Glatirameracetat	Immunmodulator	Verschiebt die T-Helferzellen-Lymphozytenantwort vom TH1-Typ zum TH2-Phänotyp. Verändert Signale durch den T-Zell-Rezeptor.

Therapie	Immunmodulator oder Immunsuppressivum	Mutmaßlicher Wirkmechanismus
Fingolimod (Abb. 3)	Selektives Immunsuppressivum	<p>Inhibiert die Migration von Immunzellen durch die Interaktion mit S1P-Rezeptoren (Sphingosin-1-Phosphat). S1P bindet an S1P-Rezeptoren auf Lymphozyten und signalisiert diesen somit, aus den Lymphknoten ins Blut zu migrieren²⁴. S1P reguliert auch verschiedene zelluläre Funktionen wie z. B. das Überleben und die Proliferation.</p> <p>Als S1P-Rezeptorantagonist verhindert Fingolimod, dass S1P an S1P-Rezeptoren binden kann, und hindert somit die Lymphozyten am Austritt aus den Lymphknoten. Diese Lymphozyten können weiterhin auf systemische Infektionen reagieren.</p>
Natalizumab	Monoklonaler Antikörper	<p>Ein monoklonaler Antikörper gegen $\alpha_4\beta_1$-Integrin, ein Oberflächenprotein der Lymphozyten. Die Adhäsion der Lymphozyten am vaskulären Endothel wird durch die Interaktion der $\alpha_4\beta_1$-Integrine mit dem vaskulären Adhäsionsmolekül 1 (VCAM-1) ermöglicht.</p> <p>Natalizumab verhindert, dass entzündliche Lymphozyten die Blut-Hirn-Schranke überwinden und in das ZNS gelangen</p>
Mitoxantron	Immunsuppressivum	Inhibiert die Zellteilung von T-Zellen und Makrophagen und verhindert die Vermehrung dieser Zellen. Hemmt das Wachstum von proinflammatorischen TH1-Zytokinen und unterdrückt die Antigenpräsentation.
Alemtuzumab	Monoklonaler Antikörper	<p>Humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen das CD52-Antigen auf der Zelloberfläche von T- und B-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und Eosinophilen gerichtet ist, nicht jedoch gegen Stammzellen.</p> <p>Er löst die das Zielantigen tragenden Zellen auf und bewirkt so den schnellen Abbau von T-Zellen im Blut, im Knochenmark und in Organen.</p> <p>Auf diese Weise werden durch das Binden des CD52-Antigens die Zielzellen zerstört und eine länger anhaltende Immunsuppression erreicht.</p>
Dimethylfumarat		<p>Der genaue Wirkmechanismus ist weiterhin unklar. In-vitro-Experimente zeigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verschiebt die Antwort der T-Helferzellen von Th1 zum Th2-Phänotyp - Moduliert oxidativen Stress - Inhibiert die Zunahme von Blutleukozyten <p>Diese Daten lassen vermuten, dass BG-12 sowohl eine neuroprotektive als auch eine entzündungshemmende Wirkung haben könnte.</p>
Teriflunomid	Selektives Immunsuppressivum	<p>Inhibitor des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat Zytostatische Wirkung auf proliferierende T- und B-Zellen</p> <p>Verringert die Zytokinproduktion</p> <p>Beeinflusst die Interaktion zwischen T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen (APZ)</p>

Tabelle 2: Wirkmechanismen der zugelassenen KMTs

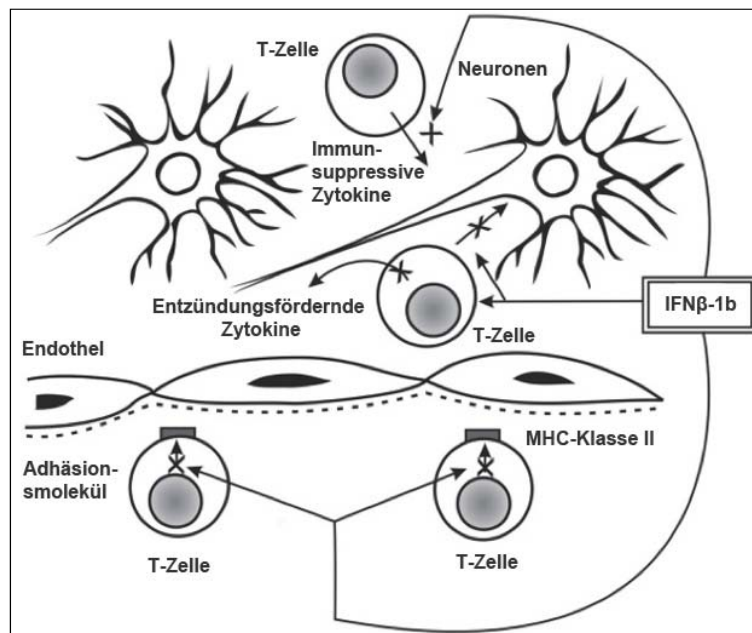


Abb. 2: Wirkmechanismus von Interferon-beta-1b

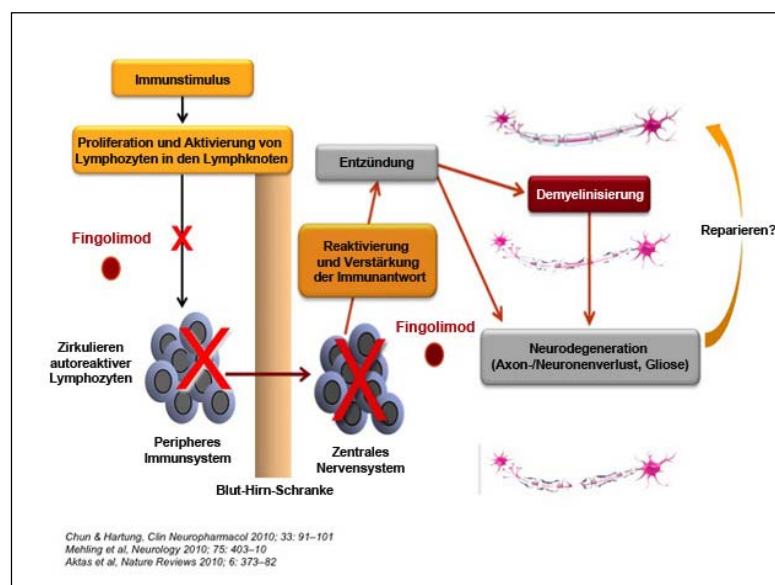


Abb. 3: Interaktion von Fingolimod mit wichtigen immunologischen Ereignissen in der Pathologie der MS



Wie und wann würden Sie Risiken und Nutzen einer KMT einer Person erläutern, die eine Entscheidung für eine Behandlungsform treffen muss?

Ich würde Nutzen und Risiken der KMT zu einem Zeitpunkt erläutern, zu dem der MS-Erkrankte den Informationen folgen und diese aufnehmen kann, nicht ermüdet ist und zu dem eine weitere Person als Begleitung mit anwesend ist.

Um das Verständnis für die Erläuterungen zu fördern, beschreibe ich die Wirkmechanismen häufig anhand eines Hilfsmittels, das ich vom Hersteller des jeweiligen Arzneimittels erhalten habe. Die meisten Pharmaunternehmen stellen diese Hilfsmittel zur Verfügung und die Krankenschwester kann auf das für den jeweiligen Zweck beste Hilfsmittel zurückgreifen.

Außerdem händige ich dem MS-Erkrankten Broschüren und Informationsmaterial aus, mit denen die besprochenen KMTs nochmals vertieft werden können. Diese Unterlagen sollten auch Informationen enthalten über den Umgang mit Medikamenten, die Häufigkeit der Verabreichung und den Verabreichungsweg sowie über mögliche Nebenwirkungen einer Behandlung und deren Überwachung. Häufig stellen die Pharmaunternehmen selbst Broschüren zu ihren Medikamenten zur Verfügung, die dann den Patienten ausgehändigt werden können.

Wie würden Sie überprüfen, ob der MS-Patient die Informationen verstanden hat und in der Lage ist, eine gemeinsame Entscheidung über die Behandlung zu treffen?

Die MS-Schwester muss gewährleisten, dass der MS-Patient die bereitgestellten Informationen versteht und sich der möglichen Nebenwirkungen und ihrer Behandlung bewusst ist. Wann und wie viele Informationen MS-Patienten vermittelt werden, ist von entscheidender Bedeutung. Achten Sie darauf, die Betroffenen nicht mit zu vielen Informationen zu überfordern. Um sich zu vergewissern, dass der Patient die erhaltenen Informationen verstanden hat, kann ihn die Krankenschwester bitten, diese Informationen zu wiederholen. Die MS-Schwester kann außerdem beim nächsten Termin nachfragen und überprüfen, ob die Informationen verstanden wurden.

Weitere Substanzen werden auf Ihre Wirkung derzeit in Phase III –Studien überprüft. Ergebnisse werden für einige Substanzen in Kürze erwartet.

Therapie	Mutmaßlicher Wirkmechanismus
Daclizumab	Verhindert die Bindung von IL-2 an die Alpha-Kette (CD25) von IL-2-Rezeptoren. IL-2-Rezeptoren sind an der Aktivierung von T-Zellen beteiligt.
Laquinimod	Moduliert möglicherweise das Th1-/Th2-Verhältnis und die Induktion des transformierenden Wachstumsfaktors beta. Bewirkt möglicherweise eine Herunterregulation von MHC-II (Major Histocompatibility Complex II) T-Zell-Chemokinen in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) und eine Verringerung der TH17-Antworten.

	Verringerung der peripheren Monozyten.
Rituximab	<p>Monoklonaler Antikörper, der eine selektive Depletion von CD20-Antigenen induziert. Das CD20-Antigen wird auf sich entwickelnden und auf reifen B-Zellen exprimiert, nicht jedoch auf Antikörper produzierenden Plasmazellen oder Stammzellen im Knochenmark.</p> <p>Verringert zirkulierende B-Zellen</p>
Siponimod	Oraler, selektiver Modulator für Sphingosin-1-phosphat (S1P) Rezeptorsubtypen 1 und 5 (S1P1, 5R - Modulator) mit kurzer Halbwertszeit, was eine relativ kurze Wash-out-Phase (6 Tage) bedingt. Die kurze Halbwertszeit erlaubt die schnelle Wiederherstellung der Lymphozytenzahl im Blut nach dem Ende der Behandlung.
Ocrelizumab	Humanisierter rekombinanter monoklonaler Antikörper gegen CD20-exprimierende B-Zellen. Er verstärkt nachweislich die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und verringert die komplementär abhängige Zytotoxizität ähnlich dem Rituximab.
Ofatumumab	Typ I, ein humanisierter monoklonaler (IgG1) Antikörper gegen ein neues Epitop von CD20 auf B-Lymphozyten. Es wird angenommen, dass er die Lyse der B-Zellen durch eine komplementär abhängige Zytotoxizität und antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität bewirkt. Durch die Bindung der kleinen und der großen extrazellulären Schleifen des CD20 –Oberflächenantigens wirkt er spezifisch auf ein CD20-Epitop, das gegen Rituximab resistent ist.

Tabelle 2s: In Erprobung befindliche KMT-Therapieansätze für MS

Zudem wurden Studien mit Fingolimod bei primär chronisch progredienter MS (PPMS) und mit Natalizumab bei sekundär chronisch progredienter MS (SPMS) durchgeführt und auch hier sind im Verlauf der nächsten 2 Jahre Ergebnisse zu erwarten.

3.4 Die Rolle der MS-Schwester bei der Unterstützung von Patienten, die eine KMT durchlaufen: Allgemeine Konzepte

3.4.1 Rolle der MS-Schwester zur Verbesserung der Compliance

Patienten, die sich nicht an den vereinbarten Behandlungsplan für die krankheitsmodifizierende Therapie (KMT) halten, können dadurch ihre zukünftige Gesundheit gefährden und sich einem

höheren Risiko für weitere Schübe aussetzen, die möglicherweise zu Behinderungen und einem zusätzlichen Bedarf an Langzeitpflege führen können. Eine aktuelle Studie ergab, dass etwa die Hälfte der MS-Patienten ihre KMT innerhalb von 2 Jahren nach Therapiebeginn abbricht. Außerdem hat eine 2010 durchgeführte Prospektivstudie unter Einsatz von objektiven Methoden zur Überwachung der Therapietreue (Compliance) ergeben, dass etwa ein Fünftel der MS-Patienten über 20 % ihrer regulären Dosis vergessen hat. Die Gründe hierfür waren unvorhersehbare Ereignisse im Krankheitsverlauf, körperliche Behinderung, Gefühl der Hoffnungslosigkeit und kognitive Beeinträchtigungen sowie die Tatsache, dass die KMT keine sofort sichtbaren Verbesserungen ergab.

In jüngster Zeit vollzog sich ein Wandel, weg vom paternalistischen Verordner, der vom Patienten die entsprechende Compliance einforderte, sich an einen Ordnungsplan zu halten, hin zu einer Partnerschaft mit dem Patienten, der mithilfe von entsprechenden Informationen fundiert entscheiden kann, ob er einer medikamentösen Behandlung zustimmen möchte („concordance“ dt. Konkordanz bzw. Übereinstimmung). Konkordanz ist das gegenseitige Verständnis zwischen dem Arzt und dem Patienten in Bezug auf einen Behandlungsplan. Dies impliziert, dass der Patient aktiv und bereitwillig mit dem Arzt zusammenarbeitet und Verantwortung für seine eigene Gesundheit übernimmt. Der informierte Patient versteht Nutzen und Risiken, die auch eventuell im Widerspruch zu seinen Überzeugungen und Ansichten stehen können.

Die Konkordanz von Patienten gegenüber den KMTs sind wichtige Themen, die ab Diagnosestellung über den gesamten Krankheitsverlauf nie an Bedeutung verlieren dürfen. Außerdem ist es wichtig, dass Patienten, die sich einer oralen Therapie unterziehen, die Ernsthaftigkeit ihrer Erkrankung und Therapie nicht unterschätzen. MS-Erkrankte müssen sich der Bedeutung der Konkordanz bewusst sein und ihre Diagnose und ihre KMT ernst nehmen.



MS-Erkrankte müssen sich der Bedeutung der Konkordanz bewusst sein und ihre Diagnose und ihre KMT ernst nehmen.

Daher ist es wichtig, dass die MS-Schwester über entsprechendes Fachwissen verfügt, um dem Patienten die KMT erläutern zu können. In diesem Zusammenhang können Wirkmechanismen und Nebenwirkungen beschrieben werden (siehe spätere Abschnitte).

Der erste Schritt zu einer besseren Konkordanz ist eine umfassende Versorgung mit Informationen. Eine Studie ergab, dass weniger als 50 % der Patienten die Informationen, die sie zu Nebenwirkungen und dem Umgang mit ihren Medikamenten erhalten haben, als ausreichend empfanden. Bevor ein Patient mit einer KMT beginnt, muss der Arzt den Patienten und seine Familie über den Krankheitsverlauf aufklären. Bei der Aufklärung sind die Therapieziele zu unterstreichen: nämlich das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen, die Schubhäufigkeit und die Anzahl der in der Magnetresonanztomographie erkennbaren Läsionen zu verringern. Wenn der Patient über ein fundiertes Verständnis für die Krankheit verfügt, kann er sich besser für eine Behandlung entscheiden und stellt wahrscheinlich an diese auch realistischere Erwartungen.

Vor der Entscheidung, mit einer KMT zu beginnen, ist ein Gespräch über die zugelassenen Behandlungsformen, Verabreichungswege und Behandlungspläne sowie mögliche Nebenwirkungen zu führen. In dieser Phase ist eine umfassende Aufklärung des Patienten und der Familienangehörigen extrem wichtig, damit realistische Erwartungen gesetzt und effektive Behandlungsstrategien besprochen werden können.

Die Aufklärung der Patienten über MS durch die MS-Schwester fördert die Konkordanz. Dabei werden verständliche Informationen bereitgestellt, die Verabreichung der Medikamente demonstriert und Nutzen sowie mögliche Nebenwirkungen der Behandlungen erläutert. Viele Patienten mit chronischen Erkrankungen stehen Medikamenten eher skeptisch gegenüber und diese Haltung kann sich noch weiter festigen, wenn der Nutzen unklar bzw. nicht erkennbar ist und keine schnelle Wirkung erzielt wird. KMTs werden bei asymptomatischen Patienten und Patienten mit schubförmig remittierender MS angewendet.

Munschauer und Weinstock-Guttman weisen darauf hin, dass der Einsatz eines „transtheoretischen Modells der Veränderung“ Patienten ermutigt, eine KMT unterbrechungsfrei vollständig durchzuführen. Das Modell basiert auf der Vorstellung, dass Haltung und Überzeugungen eines Menschen dynamisch sind und sich die Therapietreue jederzeit ändern kann (siehe Abb. 4). Die MS-Schwester kann in jedem der folgenden Stadien eingreifen, indem sie maßgeschneiderte Informationen zur jeweiligen Meinung des Patienten vermittelt:

- **Absichtslosigkeitsstadium:** Die MS-Schwester vermittelt Informationen, mit denen die Patienten ein Verständnis für die Erkrankung aufbauen können, um so Informationsdefizite oder persönliche Blockaden gegenüber der Behandlung äußern zu können.
- **Absichtsbildungsstadium:** In diesem Stadium vermittelt die Krankenschwester Informationen, mit deren Hilfe der Patient das Verfahren einer KMT sowie den möglichen Nutzen und die Nebenwirkungen beschreiben kann.
- **Vorbereitungsstadium:** Die Krankenschwester kann die Lernbedürfnisse des Betroffenen abklären und einzelne Gesprächstermine zur Aufklärung mit Einsatz von Lehrmitteln planen.
- **Handlungsstadium:** Die Krankenschwester muss in den ersten 3 bis 6 Monaten den Patienten in regelmäßigen monatlichen Intervallen (bei Bedarf häufiger) befragen, ob der Patient mit der Behandlung zurechtkommt und ob Nebenwirkungen aufgetreten sind. Sie muss bei diesen Terminen auch die Injektionstechnik des Patienten kontrollieren.
- **Aufrechterhaltungsstadium:** Der Patient befolgt den Behandlungsplan unter Berücksichtigung von Kontrollterminen mit einem Abstand von 3 bis 6 Monaten. Bei den Terminen kann die Krankenschwester etwaig auftretende Probleme beurteilen, die, blieben sie ungeklärt, zum Therapieabbruch durch den Patienten führen könnten.

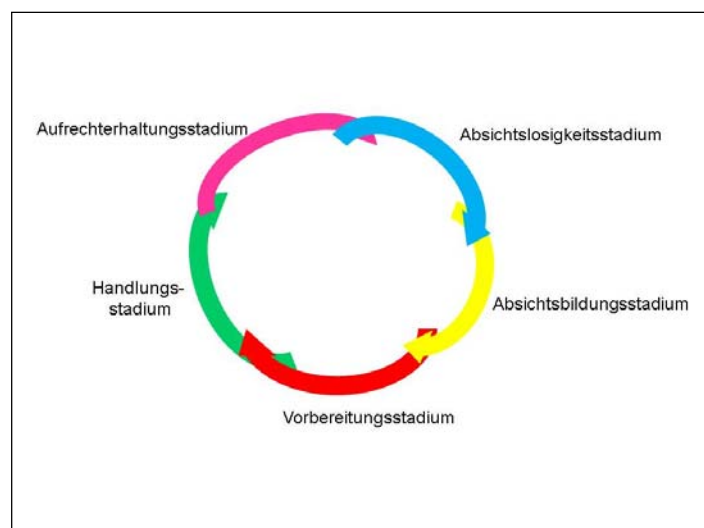


Abb. 4 – Transtheoretisches Modell der Veränderung zur Förderung der Konkordanz der Patienten⁴⁵

Es gibt Situationen, in denen Patienten aus unterschiedlichen Gründen das Vertrauen in eine KMT-Behandlung verlieren können. Gründe sind z. B. Hautreaktionen oder wiederkehrende grippeähnliche Symptome. In solchen Situationen ist es extrem wichtig, dass die MS-Schwester die Patienten unterstützt und sie zur Fortsetzung der Behandlung ermutigt. Den Patienten kann vorgeschlagen werden, ein Tagebuch zu führen, sodass die darin notierten Punkte bei jedem Kontrolltermin besprochen werden können. Durch das Hervorheben von unangenehmen Nebenwirkungen kann das Gefühl von Verpflichtung und Kontrolle aufgebaut werden. Das Gefühl, die Medikation unter Kontrolle zu haben, stärkt MS-Patienten und unterstützt ihre Konkordanz.

Die MS-Schwester spielt eine wichtige Rolle, wenn es darum geht, MS-Patienten bei der Einhaltung ihrer KMT-Behandlung gemäß dem Verschreibungsplan zu unterstützen. Dabei wird den Patienten gezeigt, wie sie sich selbst spritzen können, und es erfolgt eine proaktive Beratung und Unterstützung, sollten irgendwelche Nebenwirkungen auftreten. Die MS-Schwester kann sich Zeit nehmen, um den Patienten die Selbstmedikation in Form von subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung zu demonstrieren. Eine Studie legt nahe, dass MS-Schwester bis zu fünf Stunden aufwenden sollten, um einem Patienten die Techniken für die Selbstinjektion zu zeigen und den Umgang mit Nebenwirkungen zu erläutern. Dies kann entweder zu Hause beim Patienten oder in einer klinischen Umgebung erfolgen. Dadurch bekommt der Patient Gelegenheit, sich in einer entspannten Atmosphäre mit der Prozedur vertraut zu machen und die entsprechende Technik zu üben. Die Krankenschwester kann dabei beobachten, ob der Patient geschickt vorgeht oder ob kognitive Probleme erkennbar sind, die sich auf die Konkordanz und das Selbstmanagement auswirken können. Eine weitere wichtige Funktion von MS-Schwester ist die Motivierung von Patienten, sich an den vereinbarten Behandlungsplan konsequent zu halten und die verschriebenen Medikamente oral oder durch Injektion konsequent einzunehmen.



Welche Möglichkeiten gibt es, um die Konkordanz bei Therapien zu fördern?

Ein einfacher Ansatzpunkt zur Verbesserung der Konkordanz ist, die MS-Patienten über die Notwendigkeit der Therapie aufzuklären und gleichzeitig realistische Erwartungen zu stellen. Eine angemessene Beratung vor Therapiebeginn kann dabei helfen, spätere Probleme mit der Konkordanz zu vermeiden.

MS-Patienten müssen darüber informiert werden, dass die verfügbaren Wirkstoffe die Schubhäufigkeit verringern, jedoch die MS nicht heilen können. Sie helfen dabei, die Funktionen und Lebensqualität zu erhalten, indem die Schubrate verringert und das Fortschreiten der Krankheit verzögert wird.

Darüber hinaus müssen MS-Patienten, die sich aktuell in einer Remissionsphase befinden, verstehen, dass auch wenn keine Schübe auftreten oder Anzeichen für einen Krankheitsfortschritt vorliegen, die Krankheit dennoch subklinisch aktiv sein kann. Eine grundlegende Aufklärung über die Injektionstechniken und über realistische Erwartungen an das Therapieergebnis sowie über die eigentliche MS-Erkrankung ist ein wichtiger und effektiver Ansatz, um die Therapietreue erfolgreich einzuhalten. Dies gilt im Übrigen auch für die oralen und Infusionstherapien.

Außerdem müssen die Vorteile der Behandlung und die Bedeutung der Konkordanz immer wieder untermauert werden. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, Familie und Freunde des MS-Erkrankten mit einzubinden, damit diese ebenfalls den Betroffenen unterstützen können.

Folgende Punkte sind von der Krankenschwester zu beachten, um die Konkordanz bei Therapien zu fördern:

Die beiden Hauptgründe, warum MS-Patienten eine Therapie abbrechen, sind unerwünschte Ereignisse und fehlende Wirksamkeit. Unerwünschte Ereignisse führen schneller zu einem Therapieabbruch als die fehlende Wirksamkeit. Es wurde noch kein zuverlässiger und spezifischer Marker gefunden, mit dem bestimmt werden kann, ob eine KMT beim jeweiligen MS-Patienten optimal anschlagen wird oder nicht.

Patienten können den Eindruck gewinnen, dass ihre Behandlung nicht anschlägt, wenn bei ihnen die aktuellen Symptome auch mit den regelmäßigen KMT-Injektionen nicht abklingen oder neue Symptome hinzukommen. Diese „gefühlte“ fehlende Wirksamkeit kann durch unrealistische Erwartungen an die Behandlung hervorgerufen werden.

3.4.2 Die unterstützende Rolle der MS-Schwester beim Umgang mit Nebenwirkungen der Behandlung

Nebenwirkungen der MS-Medikation können die Konkordanz mit dem vereinbarten Behandlungsplan beeinträchtigen, wenn sich die Patienten nicht über die möglichen Nebenwirkungen bewusst sind und nicht wissen, wie sie damit umgehen sollen. Es ist eine der wichtigsten Aufgaben der Krankenschwestern, Patienten über die möglichen Nebenwirkungen aufzuklären und diese zu verhindern bzw. zu minimieren. Häufig zögern Patienten, mit einer KMT zu beginnen, da sie mögliche Nebenwirkungen befürchten, die ihren Alltag beeinträchtigen könnten. Häufig ist der erste Schritt in Richtung Therapiebeginn, den Patienten die Gewissheit zu geben, dass Nebenwirkungen auf vielfältigste Weise gelindert werden können.

Die häufigsten Nebenwirkungen einer IFN β -Therapie sind Hautreaktionen an der Einstichstelle und grippeähnliche Symptome. Weniger häufige Nebenwirkungen sind Depression, Bluthochdruck, Übelkeit und Erbrechen, erhöhte Leberenzyme und Spastizität.

In Verbindung mit Glatirameracetat sind die häufigsten Nebenwirkungen Hautreaktionen und Schmerzen an der Einstichstelle und das sog. Postinjektionssyndrom mit Brustschmerzen, Herzklopfen und Unruhe. Andere Nebenwirkungen sind Hitzewallungen, Engegefühl im Hals und Nesselsucht. Diese Symptome treten normalerweise nur vorübergehend auf und erfordern keine spezifische Behandlung. Die Krankenschwester muss auf jeden Fall die Patienten und ihre unterstützenden Partner über diese möglichen Reaktionen aufklären. Die Betroffenen müssen sich entspannen, tief durchatmen und warten, bis die Nebenwirkungen nachlassen. Dies geschieht normalerweise nach etwa 15 Minuten.

3.4.2.1 Hautreaktionen an der Einstichstelle

Hautreaktionen an der Einstichstelle können Rötung, Schwellung, Blutergüsse, Brennen und Schmerzen sein. Häufig werden diese Reaktionen durch den Einsatz einer nicht trockenen Nadel bei der Injektion verursacht. Bereits ein kleinster Tropfen des Medikaments, der aus der Nadelspitze heraustropft, reicht aus, um beim Einstechen der Nadel extreme Hautirritationen hervorzurufen. Die Einführung der Autoinjektor-Technologie erleichtert subkutane Injektionen und verbessert die Patientenzufriedenheit. Dennoch müssen den Patienten die korrekten Injektionstechniken gezeigt und Strategien zur Minimierung von Hautreaktionen an der Einstichstelle erläutert werden. Um Hautreaktionen an der Einstichstelle erfolgreich zu verringern oder zu verhindern, ist für jede Injektion eine andere Einstichstelle zu wählen. Außerdem ist abzuwarten, bis das Medikament Raumtemperatur angenommen hat, und die Einstichstelle sollte vor der Injektion gekühlt bzw. gewärmt werden. Es können auch Lokalanästhetika angewendet werden, um die Schmerzen an der Einstichstelle zu lindern.

3.4.2.2 Umgang mit Schmerzen und Hautreaktionen

Schmerzen in Form von Berührungsempfindlichkeit können sowohl direkt nach der Injektion als auch 24 bis 48 Stunden danach auftreten. Über Muskelschmerzen wurde nach der Injektion von IFN β -1a und 1b berichtet. Bei Glatirameracetat und IFN β kommt es gelegentlich zu einem vorübergehenden brennenden Schmerz, der in seltenen Fällen zum Abbruch der Behandlung führt. Glatirameracetat kann lokale Hautreaktionen wie Rötung, Juckreiz oder Entzündung verursachen. Die MS-Schwester muss dem MS-Patienten folgende Hinweise geben:

1. Es ist sicherzustellen, dass die korrekte Injektionstechnik angewendet wird.
2. Es ist sicherzustellen, dass bei jeder Injektion eine andere Einstichstelle gewählt wird und dass eine bestimmte Einstichstelle erst nach mindestens 7 Tagen wieder gewählt werden darf (siehe Abb. 5).
3. Vor und nach der Injektion ist die Einstichstelle mit Eis zu kühlen. Jedoch darf das Medikament nicht gekühlt sein, es muss vor der Injektion Raumtemperatur annehmen.

4. Die Einstichstelle ist sanft zu massieren, damit sich die Lösung verteilt. Es darf jedoch nicht gerieben werden.
5. Die Injektion darf nur in gesundes Gewebe erfolgen. Nach ein paar Stunden ist die Einstichstelle auf Rötung, Empfindlichkeit oder Schwellung zu überprüfen.
6. Bei Bedarf sind Ampullenadapter zu verwenden.
7. Die Einstichstelle darf nicht zu stark der Sonne oder UV-Licht ausgesetzt werden.
8. Sofern vom Arzt erlaubt, darf Paracetamol oder Ibuprofen zur Schmerzlinderung eingenommen werden.

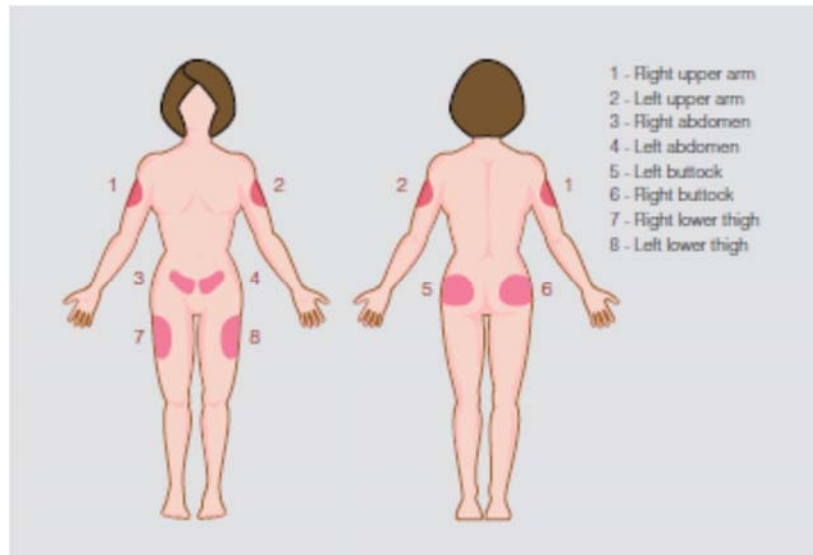


Abb. 5: Einstichstellen

In seltenen Fällen kann eine Nekrose (lokaler Gewebetod) an der Einstichstelle auftreten. Wenn diese ignoriert wird, kann dies zu Komplikationen führen, wie z. B. Infektionen und Gewebeverlust. Unter Berücksichtigung der Zellzahl der weißen Blutkörperchen, dem Wundstadium und einer eventuell vorhandenen Infektion sind geeignete topische Behandlungen einzuleiten. Liegt eine Infektion vor, können Antibiotika eingesetzt werden. Wenn diese Interventionen keinen Erfolg bringen und sich die Nekrose an der Einstichstelle nicht zurückbildet, muss die Behandlung eventuell unterbrochen oder zu einer anderen Therapie gewechselt werden.



Was muss einem MS-Patienten in Verbindung mit der Selbstinjektion beigebracht werden? Anzueignende Verabreichungstechniken, Tipps zur Minimierung von Infektionen, ständiges Wechseln der Einstichstelle usw.

Die Konkordanz gegenüber den KMTs ist ein wichtiges Thema, das ab Diagnosestellung während des gesamten Krankheitsverlaufs nie an Bedeutung verlieren darf. Wenn MS-Patienten aufgefordert werden, sich selbst zu spritzen, reagieren diese häufig mit Angst, Ablehnung, Sorge, autonomen Reaktionen und Widerwillen. Einige MS-Patienten meiden die Selbstinjektion, indem sie jemanden aus der Familie bitten, die Injektion zu verabreichen. Die Abhängigkeit von der Person, die die Injektion vornimmt, kann zu Konkordanz-Problemen führen, da sich dieser Umstand auf die Unabhängigkeit des MS-Patienten auswirkt und auch die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Injektionen versäumt werden, wenn die zuständige Person aus der Familie abwesend ist.

Ich versuche immer, Informationsmaterial bzw. eine DVD auszuhändigen, das/die eine Anleitung für die Injektionstechnik und Erläuterungen zum fortlaufenden Wechsel der Einstichstellen sowie den möglicherweise auftretenden Hautreaktionen und deren Umgang enthält. Außerdem ist zu beachten, dass das Erlernen einer bestimmten Sache immer etwas mit Kognition und Informationsverarbeitung zu tun hat.



Wie kann die MS-Schwester dies dem Patienten beibringen?

Wie einem MS-Patienten die Selbstinjektion beigebracht wird, ist von Patient zu Patient höchst unterschiedlich. Es muss für jeden einzelnen Patienten der jeweils geeignete Lernansatz gewählt werden. Außerdem ist ein fürsorglicher Umgang mit dem MS-Patienten wichtig. Es hilft sehr, wenn der MS-Patient motiviert und interessiert ist und sich bereits im Vorfeld mit der Materie befasst hat.

Nach Möglichkeit sollte dem Patienten die Injektionstechnik zuhause gezeigt werden. Dies ist für den MS-Patienten eine sichere und gewohnte Umgebung. Außerdem ist dort gewährleistet, dass die Krankenschwester nicht durch andere Aufgaben abgelenkt wird. Es steht dort auch genügend Zeit und Ruhe zur Verfügung. Nach Möglichkeit sollte der Partner bzw. die Partnerin des Patienten mit anwesend sein, da zwei Menschen mehr hören und sehen als einer.

Versuchen Sie, zumindest bei den ersten beiden Injektionen dabei zu sein. Fragen Sie nach, ob sich der MS-Patient sich zutraut, sich selbst die Injektionen zu verabreichen. Planen Sie eine telefonische Besprechung für die gleiche Woche und dann 2, 4 und 6 Wochen danach ein.

3.4.2.3 Grippeähnliche Symptome behandeln

Bei vielen Patienten treten 2 bis 6 Stunden nach der Injektion grippeähnliche Symptome auf. Dies sind Myalgie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schüttelfrost, Fatigue und Fieber. Die Symptome klingen normalerweise innerhalb von 24 Stunden ab. Gelegentlich können sie jedoch auch bis zu drei oder sogar sechs Monate anhalten. Die Festlegung eines Titrierungsplans bei Behandlungsbeginn kann hilfreich sein, sollten derartige Symptome auftreten. Viele Patienten finden, dass die Nebenwirkungen besser kontrolliert werden können und die grippeähnlichen Symptome häufig verschwinden, wenn sie mit einer niedrigen Dosis beginnen und diese dann langsam erhöhen. Die Einnahme von Schmerzmitteln ist eine weitere Alternative, die mit dem Arzt abzuklären ist. Werden Schmerzmittel eingenommen, kann der Zeitpunkt der Verabreichung so gewählt werden, dass sie zum Zeitpunkt der Injektion ihre volle Wirkung entfalten. Außerdem kann der Zeitpunkt der Injektion so gewählt werden, dass die Nebenwirkungen erst auftreten, wenn der Patient bereits schläft. Wenn all diese Maßnahmen nicht greifen, muss der Arzt ggf. die Dosis der KMT über einen Zeitraum von 3 bis 4 Wochen verringern und danach, je nach Toleranz, schrittweise wieder erhöhen.

3.4.3 Hürden der Konkordanz und Strategien zu ihrer Bewältigung

Es gibt viele Einflussfaktoren, die sich darauf auswirken, ob ein Patient an einer Therapie festhält oder sie abbricht. Der Kontakt zu und die Kommunikation mit Behandelnden sind wichtige Säulen, um die Konkordanz zu fördern. Die MS-Schwester muss nicht nur einen MS-Patienten auf klinische Anzeichen und Symptome untersuchen, sondern auch auf die psychischen Bedürfnisse und Probleme des Patienten eingehen. Nur wenn die individuellen Bedenken und Hemmnisse eines Patienten richtig erfasst werden, kann mithilfe effektiver Strategien die Konkordanz mit der Therapie gewährleistet werden (siehe Tabelle 3).

Hürde	Strategie
Unrealistische Erwartungen	<ul style="list-style-type: none">• Bestätigen, dass weiterhin Schübe auftreten können• Betonen, dass ohne Behandlung Schübe häufiger auftreten oder schwerwiegender sein können• Betonen, dass die Behandlung dem Erhalt der Funktionen und der Lebensqualität dienen kann
Injektions- und Nadelphobie	<ul style="list-style-type: none">• Richtige Injektionsvorbereitung und -technik anlernen• Ängste bezüglich Sicherheit einer Injektion abbauen• Kognitives Umdenken oder Entspannungstechniken in Betracht ziehen

Hürde	Strategie
Unerwünschte Ereignisse	Grippeähnliche Symptome <ul style="list-style-type: none"> • Patienten über spezifische Symptome informieren, die eventuell auftreten können • Dosis schrittweise auf die verschriebene Dosis erhöhen • Prophylaktische Einnahme von Acetaminophen oder nichtsteroidalen entzündungshemmenden Mitteln empfehlen • Injektionen auf Uhrzeiten und Tage legen, zu bzw. an denen die Symptome am wenigsten stören Hautreaktionen und Schmerzen an der Einstichstelle <ul style="list-style-type: none"> • Einstichstelle regelmäßig wechseln • Vor dem Spritzen die Hände gründlich waschen • Einstichstelle mit Alkohol oder Seife reinigen und warten, bis die Stelle trocken ist • Warten, bis das Medikament Raumtemperatur angenommen hat • Vor dem Spritzen die Einstichstelle 30 bis 60 Sekunden lang kühlen oder anwärmen • Sicherstellen, dass die Nadel vollständig einsticht, um intradermale Injektionen bei Verwendung von Autoinjektoren zu verhindern • Lokalanästhetika zur Schmerzlinderung anwenden
Gleichgültigkeit	Patienten daran erinnern, dass sie sich zwar in einer Remissionsphase befinden, die Krankheit jedoch weiterhin subklinisch aktiv sein kann
Therapiemüdigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Die Bedeutung der Therapie für den Erhalt der Gesundheit und der Lebensqualität betonen • Den Injektionszeitplan besser auf den Alltag des Patienten abstimmen
Kognitive Defizite/Verschlechterung der feinmotorischen Fähigkeiten	<ul style="list-style-type: none"> • Gedächtnisstützen empfehlen (z. B. Wecker, Notizzettel) • Therapien empfehlen, die in vorgefüllten Injektoren vorgemischt sind • Von Familienmitgliedern die Injektion vorbereiten und spritzen lassen
Änderung der Familienverhältnisse	Veränderungen besprechen und bei Bedarf eine ambulante Pflegekraft organisieren

Tabelle 3: Hürden der Konkordanz und Strategien zu ihrer Bewältigung

Es gibt MS-Patienten mit Kinderwunsch, die sich einer KMT unterziehen. In Bezug auf eine Schwangerschaft liegen für die verschiedenen KMTs unterschiedliche Informationen vor. Der MS-Schwester müssen die aktuellsten Empfehlungen bezüglich Verhütung, Schwangerschaft und Risiken bekannt sein. Diese Informationen können sich im Laufe der Zeit ändern und es können neue Informationen hinzukommen, sodass es erforderlich sein kann, weiteren Expertenrat einzuholen.

Der Aufbau einer offenen und ehrlichen Beziehung zwischen Behandelnden und Patient, das Stellen realistischer Erwartungen an eine Therapie und die fortlaufende Aufklärung über MS, Injektionstechniken und den Umgang mit Nebenwirkungen sind Verantwortlichkeiten, die sowohl vom Behandelnden als auch vom Patienten wahrgenommen werden müssen. Die Optimierung der Motivation und somit der Konkordanz der Patienten, die bereits längere Zeit an MS erkrankt sind, ermöglicht dem Patienten, aus der KMT maximalen Nutzen zu ziehen.



Wie überwachen Sie die Konkordanz und beurteilen das Ansprechen auf eine Therapie?
Führen Sie in diesem Zusammenhang irgendwelche Kontrolluntersuchungen durch?

Hinweise auf eine mangelnde Adhärenz sind versäumte Termine und ein ausweichendes Verhalten des Patienten. MS-Erkrankte sind spezifisch, direkt und nicht-konfrontativ zu fragen, wie sie mit ihrem Behandlungsplan zurechtkommen. Es reicht nicht aus, einfach nur zu fragen, ob die Verabreichung der KMT eingehalten wird. Vielmehr sind MS-Patienten gezielt Fragen zu stellen wie: „Wie viele Injektionen haben Sie im vorherigen Monat ausgelassen?“. Oder „Mussten Sie im vergangenen Monat viele Injektionen auslassen, und was waren in solchen Fällen die Hauptprobleme?“

Wenn ein Patient Schwierigkeiten in Bezug auf die Konkordanz äußert, ist es die Aufgabe des Behandelnden, alles zu unternehmen, um in Zusammenarbeit mit dem Patienten eine akzeptable Lösung zu finden. In einigen Fällen kann hierfür auf Unterstützung aus der Familie und dem Freundeskreis des Patienten zurückgegriffen werden. In anderen Fällen können wiederum Gedächtnisstützen, wie z. B. Medikamenten-Tagebuch oder Wecker, erforderlich sein, was besonders auf MS-Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen zutrifft. Unabhängig davon sind mehrere Schritte zu beachten, um die beste Lösung für die Einhaltung der Therapieadhärenz eines einzelnen Patienten zu finden: Realistische Erwartungen stellen, Angst vor Injektionen nehmen und unerwünschte Ereignisse benennen und bewältigen.



Die Optimierung der Motivation und somit der Konkordanz von Patienten, die bereits längere Zeit an MS erkrankt sind, ermöglicht den Patienten, aus der KMT maximalen Nutzen zu ziehen.



Die MS-Schwester spielt eine wichtige Rolle, wenn es darum geht, MS-Patienten bei der Einhaltung ihrer KMT-Behandlung gemäß dem Verschreibungsplan zu unterstützen. Dabei ist es unerheblich, ob es sich um eine orale Gabe oder um Injektionen handelt. In diesem Zusammenhang kann den Patienten gezeigt werden, wie sie sich selbst spritzen können. Außerdem hat eine proaktive Beratung und Unterstützung zu erfolgen, sollten irgendwelche unerwünschten Ereignisse auftreten.



Reflektierendes Lernziel:

Wie unterstützen Sie Patienten dabei, eine KMT gemäß Behandlungsplan durchzuführen, und wie gewährleisten Sie, dass sie über den möglichen Nutzen der Therapie und über eventuelle Nebenwirkungen vollumfassend informiert werden?

3.5 Interferon beta

3.5.1 Einführung

Interferon beta (IFN β) ist eine der am längsten etablierten KMTs für MS. Es gibt sowohl IFN β -1a als auch IFN β -1b, wobei es sich um verschiedene Formulierungen mit unterschiedlichen Verabreichungswegen handelt (subkutan, s.c., oder intramuskulär, i.m.). Die spezifischen Dosierungsempfehlungen sind für jedes Produkt unterschiedlich. Sie sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Wirkstoffbezeichnung	Handelsname(n)	Verabreichungsweg	Dosis	Häufigkeit der Verabreichung
IFN β -1a	Avonex	i.m.	30 μ g	wöchentlich
	Rebif	s.c.	22 μ g oder 44 μ g	TIW dreimal wöchentlich
IFN β -1b	Betaferon Extavia	s.c.	250 μ g	EOD jeden zweiten Tag

Tabelle 4: Interferon beta Formulierungen für MS

3.5.2 Wirksamkeit

In klinischen Zulassungsstudien, an denen Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsmerkmalen und Schweregraden zu Beginn der Studien teilnahmen, haben alle drei (vier) IFN β -Produkte eine ähnliche Wirksamkeit gegenüber Placebo gezeigt (siehe Tabelle 5). Diese Studien zeigten eine um etwa ein Drittel verringerte jährliche Schubrate, wobei die mediane Zeit bis zum ersten Schub fast 1 Jahr betrug, und bei etwa einem Drittel der Patienten während der Studie keine Schübe aufgetreten sind.

Auch wenn diese Daten nicht auf jeden einzelnen Patienten angewendet werden können, so ist dennoch festzuhalten, dass die Wahrscheinlichkeit, im Laufe eines Jahres einen Schub zu erleiden, um ein Drittel niedriger ist.



Generell führt eine Interferon Beta-Therapie zu einer um etwa ein Drittel niedrigeren jährlichen Schubrate, wobei bei einem Drittel der Patienten 2 Jahre lang nach der Therapie keine Schübe auftreten.

Wirkstoff	Dosierung	Verringerung der jährlichen Schubrate (%) [*]	Patienten, 2 Jahre ohne Schub (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Schub (T)	Abschwächung des Krankheitsfortschritts [*] (%)
IFN β -1a	30 μ g i.m. wöchentlich	32	38	331	37
IFN β -1a	22 μ g s.c. 3 x wöchentl.	29	27	228	23
	44 μ g s.c. 3 x wöchentl.	32	32	288	31
IFN β -1b	250 μ g s.c. jeden zweiten Tag	34	31	295	29

Tabelle 5: Wichtige klinische Ergebnisse der Zulassungsstudien für IFN β für RR-MS ^{*gegen Placebo}⁵²

In klinischen Studien wurden IFN β -Formulierungen/Dosen und IFN β direkt mit Glatirameracetat verglichen. Es gibt Hinweise darauf, dass höhere Dosen von IFN β wirksamer sind als niedrigere Dosen⁵³. Dies ist jedoch nicht eindeutig geklärt. Daher muss die Wahl eines IFN β -Produkts vom Arzt bzw. Patienten getroffen werden. Für Patienten, die einen Autoinjektor bevorzugen, ist auch entscheidend, welche Geräte angeboten werden und welche davon für sie in Betracht kommen (z. B. eher ein „technisches“ oder ein „medizinisches Gerät“).

Die langfristige Gabe von IFN bei Patienten mit RR-MS hat gezeigt, dass sich dadurch der Übergang zur SP-MS verzögert. In einer Langzeitbeobachtungsstudie zeigte sich, dass der Übergang zur SP-MS bei Patienten, denen kontinuierlich IFN β -1b verabreicht wurde, um über 6 Jahre verzögert werden konnte (siehe Abb. 6).

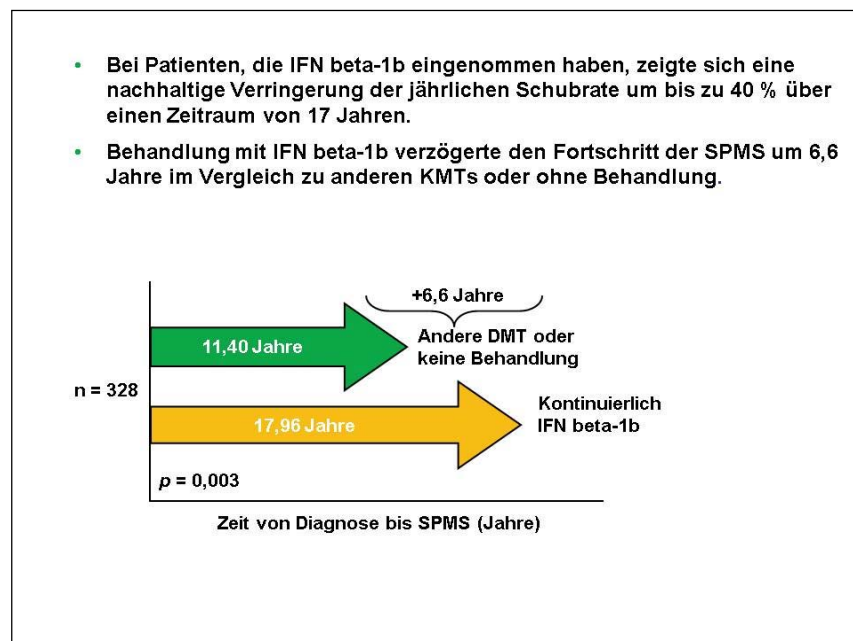


Abb. 6: Einfluss einer IFN β -Langzeittherapie bei RR-MS^{59,60}

Der frühe Beginn einer IFN β -Therapie bei Patienten mit KIS zeigte außerdem einen verzögerten Beginn der klinisch gesicherten MS. In einer umfangreichen Studie hat sich über einen Zeitraum von 2 Jahren der Beginn um 50 % verzögert (siehe Abb. 7). Darüber hinaus zeigt sich, dass eine frühzeitige Therapie in Verbindung mit zusätzlichen Kontrollterminen zu einer geringeren Beeinträchtigung der Kognition, Lebensqualität und einem langsameren Fortschreiten der Behinderung führen kann⁶¹.

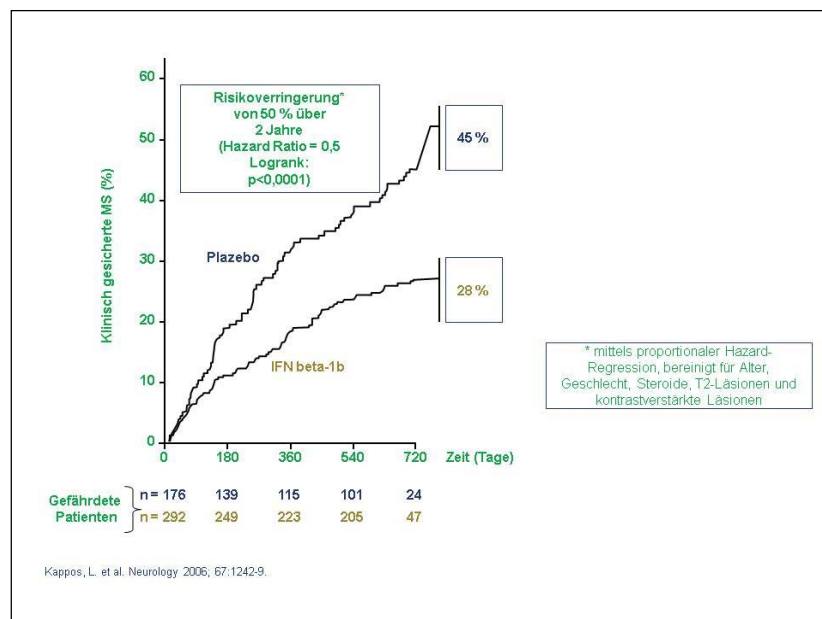


Abb. 7: Einfluss von IFN β -1b auf den verzögerten Beginn einer klinisch gesicherten MS bei Patienten mit KIS¹⁷



Der frühe Beginn einer IFN β - oder Glatiramer-Therapie bei Patienten mit KIS zeigte einen verzögerten Beginn der klinisch gesicherten MS. Durch eine IFN β -Langzeittherapie bei Patienten mit RR-MS konnte der Übergang zur SP-MS verzögert werden.

Patienten mit SP-MS, bei denen die Krankheit sehr aktiv ist (wird als kontinuierliche Schubepisode bezeichnet), kann IFN β -1b jeden zweiten Tag oder IFN β -1a 3 x wöchentlich verabreicht werden. Jedoch hat sich eine niedrige IFN β -1a-Dosis (wöchentlich) nicht als effektiv erwiesen.

3.5.3 Unerwünschte Ereignisse

Ergänzend zum Anlernen der Patienten für die Selbstinjektion müssen die Patienten, denen IFN β verabreicht werden soll, über die unerwünschten Ereignisse aufgeklärt werden.

Häufige Ereignisse sind grippeähnliche Symptome, die meistens zu Therapiebeginn auftreten, und Hautreaktionen an der Einstichstelle (siehe Tabelle 6). Eine stufenweise Erhöhung der IFN-Dosis und die Einnahme von Paracetamol (Acetaminophen) können die grippeähnlichen Symptome lindern. Die Patienten sind dahingehend zu beruhigen, dass diese Symptome zwar zu erwarten sind, jedoch mit dem „positiven“ Wirkmechanismus von Interferon in Verbindung stehen. Risiko und Ausmaß von Hautreaktionen an der Einstichstelle können durch ständig wechselnde Einstichstellen verringert werden. Auch die Verwendung eines Autoinjektors kann für Abhilfe sorgen.

Ereignis	IFNβ-1b 250 µg jeden zweiten Tag (%)	Plazebo (%)
Hautreaktion an der Einstichstelle (während der 2-jährigen Studie)	48	9
im ersten Jahr*	46	8
im zweiten Jahr†	30‡	7§
Grippeähnliche Symptome (während der 2-jährigen Studie)	44	18
im ersten Jahr*	42	15
im zweiten Jahr†	13§	10§
Kopfschmerzen	27	17
Asthenie	22	17
Leukopenie ¶	18	6
Infektionen der oberen Atemwege	18	19
Parästhesie	16	17
Fieber	13	5
Hautausschlag	11	3
Depression	10	11
Abnorme Laborwerte		
ALT ≥ 5-fach erhöht	18	5
AST ≥ 5-fach erhöht	6	1

Tabelle 6: Unerwünschte Ereignisse unter IFN, Ergebnis der BENEFIT-Studie bei früher MS

Die angegebene Inzidenz ist die Anzahl der Patienten, die mindestens einmal das entsprechende UE berichteten (oder die entsprechend abweichenden Laborwerte aufwiesen).

* Auftreten am oder vor dem 360. Tag. † Anhaltende UEs und UEs, die nach dem 360. Tag auftraten.

‡ N=250 IFN beta-1b Patienten, die das zweite Jahr erreicht haben § N=107 Plazebopatienten, die das zweite Jahr erreicht haben

¶ Sofern vom Untersucher als UE berichtet

Depressionen stellen bei mit IFN behandelten Patienten ein Problem dar, da diese bei einigen Patienten schwerwiegend sein können. Es liegen aber bisher keine eindeutigen Ergebnisse darüber vor, ob die Behandlung mit IFN-beta tatsächlich Depressionen induziert. Wenn diese jedoch auftreten, kann häufig nur schwer unterschieden werden zwischen einer reaktiven Depression (z. B. aufgrund der Diagnose eines Patienten, einer Schubepisode oder einem bestimmten Ereignis) und einer Depression, die mit IFNβ in Verbindung gebracht werden kann. Patienten mit Symptomen einer schweren Depression sind sofort von dem für den Patienten zuständigen MS-Team zu untersuchen.

3.5.4 Laboruntersuchungen

Interferon beta kann sich auf das Blutbild (Leukozyten und Neutrophile) und auf Leberfunktionstests (PI) auswirken. Blutentnahmen sind unbedingt vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung in regelmäßigen Intervallen vorzunehmen.

Auch wenn dies relativ selten vorkommt, so sollten sich doch Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen, die bereits vor Therapiebeginn bekannt sind, und auch Patienten, die Anzeichen und Symptome einer Hyper- oder Hypothyreoiditis zeigen, regelmäßig einem Schilddrüsenfunktionstest unterziehen.

3.5.5 Neutralisierende Antikörper

Patienten, die proteinbasierte Therapien erhalten, wie Interferon beta und Natalizumab, können gegen diese Proteine Antikörper bilden. Generell wird hier zwischen bindenden und neutralisierenden Antikörpern unterschieden (BAK und NAK). BAKs können sich auf die

Pharmakokinetik des Proteins auswirken, während NAKs die Bindung an den Zielrezeptor beeinflussen und somit die Wirkung der Therapie neutralisieren.

Im Allgemeinen sind es mehrere vom Patienten und dem Produkt ausgehende Faktoren, die das Risiko der Bildung von NAKs an einem therapeutischen Protein beeinflussen. Dies sind Weg, Dosis und Häufigkeit der Verabreichung, die Aminosäurezusammensetzung des Proteins (d. h. wie „fremd“ es ist) und die spezifische Formulierung, einschließlich vorhandener stabilisierender Proteine, wie humanes Serumalbumin oder kontaminierte Proteine. Außerdem spielen andere Faktoren, wie beispielsweise die Lagerung, eine wichtige Rolle, da sich hierdurch Aggregate bilden können, die die Immunogenität eines Präparats verstärken können. Darüber hinaus ist der Einfluss von NAKs und BAKs von ihren relativen „Titern“ und ihrer relativen Persistenz abhängig.

Generell kann nicht vorhergesagt werden, bei welchen Patienten sich NAKs bilden. Auch die klinischen Implikationen der Entwicklung einer Antikörperantwort sind nicht vorhersehbar. NAKs können jedoch bei Patienten vermutet werden, bei denen nach einem anfänglichen guten Ansprechen auf die Therapie diese keine Wirkung mehr zeigt. In der klinischen Praxis ist es unüblich, auf NAKs zu testen, da sich die Ergebnisse nicht auf die Behandlung auswirken. Bei Patienten, die nicht mehr auf die Therapie ansprechen, aber weiterhin therapiewillig sind, sollte auf eine alternative Second-Line-Therapie umgestiegen werden.

3.6 Glatirameracetat

3.6.1 Einführung

Glatirameracetat (Glatiramer) wird wie Interferon als tägliche Dosis (20 mg) s.c. injiziert (siehe Tabelle 7). Sie wird häufig als First-Line-Therapie bei RR-MS angewendet.

Wirkstoffbezeichnung	Handelsname (n)	Verabreichungsweg	Dosis	Häufigkeit der Verabreichung
Glatirameracetat	Copaxone	s.c.	20 mg	Täglich

Tabelle 7: Glatiramer-Formulierungen für MS

3.6.2 Wirksamkeit

Zulassungsstudien mit Glatiramer gegen Placebo haben die gleiche Wirksamkeit wie IFN β ergeben (siehe Tabelle 8). Dies hat sich in Vergleichsstudien bestätigt, in denen eine vergleichbare Wirksamkeit von Glatiramer und IFN β -1a 3 x wöchentlich über 96 Wochen⁵⁶ und IFN β -1b jeden zweiten Tag über 3,5 Jahre festgestellt wurde.

Wirkstoff	Dosierung	Verringerung der jährlichen Schubrate* (%)	Patienten, 2 Jahre ohne Schub (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Schub (T)	Abschwächung des Krankheitsfortschritts* (%)
Glatiramer	20 mg s.c. täglich	29	34	287	12

*gegen Placebo

Tabelle 8: Wirksamkeit von Glatiramer bei RR-MS⁵²



Glatiramer hat die gleiche Wirksamkeit wie IFN β 3 x wöchentlich oder jeden zweiten Tag. Dies wurde in Vergleichsstudien nachgewiesen.

Glatiramer wurde, wie IFN β , an Patienten mit KIS getestet. Die PreCISe-Studie ergab, dass Glatiramer gegenüber dem Placebopräparat das Risiko einer klinisch gesicherten MS über einen Zeitraum von 3 Jahren um 45 % verringert (siehe Abb. 8).

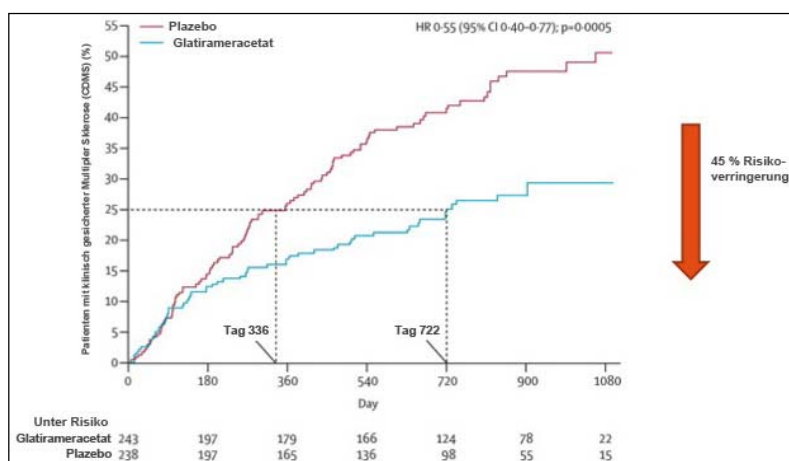


Abb. 8: Einfluss von Glatiramer auf den verzögerten Beginn einer klinisch gesicherten MS bei Patienten mit KIS¹⁸

3.6.3 Unerwünschte Ereignisse

Außer den Hautreaktionen an der Einstichstelle wie Hautrötungen und Schmerzen treten bei bis zu einem Drittel der mit Glatiramer behandelten Patienten wenige Minuten nach der Injektion Postinjektionsreaktionen wie Gefäßerweiterung, Brustschmerzen, Dyspnoe, Herzklopfen oder Tachykardie auf. Lipoatrophie ist der Verlust an Unterhautfettgewebe. Dabei bilden sich in der Haut „Dellen“ und Vertiefungen. Auch wenn dies in der PreCISe-Studie (siehe Tabelle 8) nicht häufig auftrat, so haben 45 % der mit Glatiramer behandelten Patienten darüber berichtet, wobei mehr Frauen als Männer betroffen waren. Weitere Ereignisse, die berichtet wurden, waren Angst und Depression, Übelkeit und Magen-Darm-Beschwerden. Im Allgemeinen ist Glatiramer jedoch gut verträglich. Dies geht auch aus den Erfahrungen der Patienten in der PreCISe-Studie hervor (siehe Tabelle 9).

Ereignis	Glatirameracetat (%)	Placebo (%)
Lymphadenopathie	5.3	0.4
Nesselsucht	2.5	0.4
Grippeähnliche Erkrankung	4.1	0.8
Konstipation	2.5	0.8
Juckreiz	3.7	1.3
Hautrötung	3.7	1.3
Erbrechen	5.8	2.1
Hautausschlag	3.3	1.3
Verschwommenes Sehen	2.1	0

Tabelle 9: Unerwünschte Ereignisse bei der Glatiramer-Therapie in der PreCISe-Studie¹⁸



Wie erläutern Sie die möglichen unerwünschten Ereignisse und das Nebenwirkungsmanagement, damit sich die MS-Patienten ein effektives Selbstmanagement aufbauen können und wissen, wann sie die medizinische Betreuung kontaktieren sollten?

Die MS-Schwester muss die möglichen Nebenwirkungen der Behandlung so oft erklären, wie dies erforderlich ist. MS-Erkrankte können nicht immer sofort verstehen, was die MS-Schwester meint. Sie können sich beispielsweise erst dann etwas unter grippeähnlichen Symptomen vorstellen, wenn sie bei ihnen selbst auftreten. Treten mögliche Nebenwirkungen bei einem Patienten auf, so werden diese häufig auch am Telefon besprochen.

- Über folgende Nebenwirkungen von Beta-Interferon muss der MS-Patient aufgeklärt werden:
- Grippeähnliche Symptome
- Kopfschmerzen
- Hautrötung, Schwellung oder erhöhte Empfindlichkeit der Einstichstelle
- Depression
- Angst, Verwirrung und Ess- sowie Schlafstörungen

Die Nebenwirkungen von Immunsuppressiva sind deutlich heftiger als die von Immunmodulatoren. Die Patienten müssen in diesem Zusammenhang sorgfältig beraten werden.

3.7 Fingolimod (Gilenya®)

3.7.1 Einführung

Fingolimod ist eine orale KMT (siehe Tabelle 10), die in einigen Ländern für die Erstlinienbehandlung (als Alternative zu IFN β oder Glatiramer) und in anderen Ländern für die Behandlung einer **schnell fortschreitenden RR-MS** zugelassen ist und sich auch für Betroffene eignet, bei denen die Erkrankung trotz Verabreichung von IFN β extrem aktiv ist. Es kann sich hierbei um Patienten handeln, die auf eine vollständige und adäquate Behandlung mit Beta-Interferon nicht angesprochen haben. Bei den betroffenen Patienten müssen über einen Zeitraum von einem Jahr während der Therapie mindestens ein Schub aufgetreten und mindestens 9 hyperintense T2-Läsionen in der kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium-angereicherte Läsion sichtbar sein.

Wirkstoff-bezeichnung	Handelsname(n)	Verabrei-chungsweg	Dosis	Häufigkeit der Verabreichung
Fingolimod	Gilenya	Oral	0,5 mg	Täglich

Tabelle 10: Fingolimod-Formulierungen für MS

schnell fortschreitenden RR-MS

Eine schnell fortschreitende RR-MS liegt vor, wenn innerhalb eines Jahres mindestens 2 Schübe mit Behinderung aufgetreten sind und mindestens 1 Gadolinium-angereicherte Läsion im MRT oder ein erheblicher Anstieg der T2-Läsionen im Vergleich zur letzten MRT sichtbar ist. –Link zu Modul 1

Fingolimod ist in den meisten Ländern die erste orale KMT. Auch wenn die Darreichung unkomplizierter ist, fordert dennoch auch eine orale Therapie vom Patienten die gleiche Disziplin wie andere Therapieformen. Die Einhaltung des vereinbarten Behandlungsplans ist hier nicht weniger von Bedeutung. Daher müssen die Patienten ihre KMT mit der notwendigen Ernsthaftigkeit durchführen. Die MS-Schwester muss die Bedeutung der täglichen Einnahme von Fingolimod unterstreichen und unterstützend wie beratend die MS-Patienten dazu anhalten, ihre Behandlung so wie verschrieben einzuhalten.



Die MS-Schwester muss die Bedeutung der täglichen Einnahme von Fingolimod unterstreichen und unterstützend wie beratend die MS-Patienten dazu anhalten, ihre Behandlung so wie verschrieben einzuhalten.

Fingolimod hemmt reversibel die Migration von Lymphozyten (die am Autoimmunschub beteiligt sind) aus den Lymphknoten ins Blut und in das zentrale Nervensystem⁷⁰⁻⁷². Nach Abbruch der Therapie kehrt die Anzahl der Lymphozyten wieder auf den Normalwert zurück, jedoch geht der Nutzen der Therapie verloren.



Reflektierendes Lernziel:

Wie könnte sich Ihre Rolle gegenüber Patienten, die eine orale Therapie erhalten, im Vergleich zu Patienten, die parenterale KMTs erhalten, ändern?

3.7.2 Wirksamkeit

Fingolimod wurde in zwei großen klinischen Studien bewertet (FREEDOMS und TRANSFORMS).

In einer Studie wurde über zwei Jahre lang bei Patienten mit RR-MS, die bereits mehrere Therapien durchlaufen haben, Fingolimod mit Placebo verglichen (FREEDOMS - Tabelle 11). Hierbei wurde eine Verringerung der jährlichen Schubrate im Vergleich zu Placebo von 54 % und bei bestätigten Schüben im Laufe der 2-Jahres-Studie eine Verringerung von 48 % berichtet. Nach 2 Jahren waren 70 % der Patienten, denen 0,5 mg Fingolimod verabreicht wurde, schubfrei, verglichen mit 46 % der mit Placebo behandelten Patienten (siehe Abb. 9). Außerdem ergab die MRT eine Abnahme der Zahl der neuen und vergrößerten T2-Läsionen (Mittelwert 2,5 gegenüber 9,8) und der Zahl der Gadolinium-angereicherten T1-Läsionen (Mittelwert 0,2 gegenüber 1,1). Mit Fingolimod wurde auch ein geringerer Verlust des Gehirnvolumens erzielt.

Wirkstoff	Dosierung	Verringerung der jährlichen Schubrate* (%)	Patienten, 2 Jahre ohne Schub (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Schub (T)	Abschwächung des Krankheitsfortschritts* (%)
	0,5 mg oral einmal täglich	54	70	Keine Angaben	30

*gegen Placebo

Tabelle 11: Wirksamkeit von Fingolimod bei RR-MS⁷³

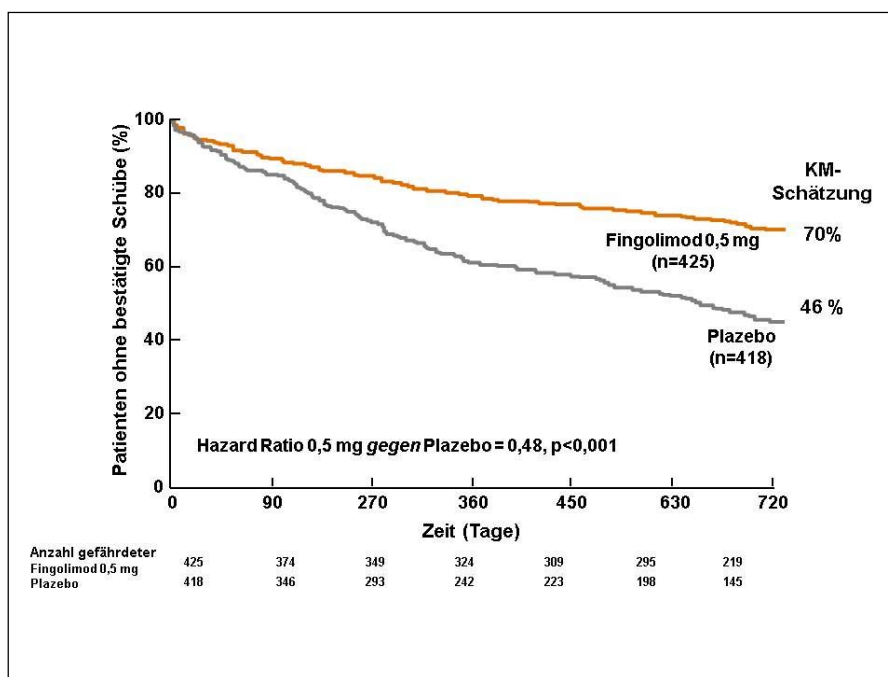


Abb. 9: Zeitraum bis zum ersten Schub, 0,5 mg Fingolimod gegen Placebo

Weiterhin ergab eine 1-Jahres-Studie (TRANSFORMS), dass Fingolimod im Vergleich zur wöchentlichen Gabe von IFN β -1a IM in Bezug auf die jährliche Schubrate und die MRT-Resultate eine bessere Wirksamkeit aufweist. Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Wirkstoff	Dosierung	Jährliche Schubrate (%)	Neue und vergrößerte T2-Läsionen (0 bis 12 Monate)	Gadolinium-angereicherte T1-Läsionen (bei 12 Monaten)	Veränderung des Gehirnvolumens (bei 12 Monaten)
Fingolimod	0,5 mg oral einmal täglich	0.21	1.7	0.23	-0.3
IFNβ-1a	30 µg i.m. wöchentlich	0.42	2.6	0.51	-0.5
Relative Verringerung (%)		52 %	35 %	55 %	40 %
P-Wert		<0,001	0.004	<0,001	0.001

Tabelle 12: Wirksamkeit von Fingolimod gegen IFNβ-1a i.m.

Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, erhielten die Möglichkeit, in einer Anschlussstudie mit der Verabreichung von 0,5 mg Fingolimod fortzufahren. Die Patienten, denen IFNβ-1a verabreicht wurde, wurden auf Fingolimod umgestellt, und die Patienten, die bisher Fingolimod bekamen, haben die Therapie unverändert fortgesetzt. Nach einem Jahr ergab diese Anschlussstudie, dass Schubraten und Entzündungsaktivitäten in den MRT-Aufnahmen bei den Patienten, die über die gesamten 2 Jahre Fingolimod eingenommen haben, deutlich niedriger waren als bei den Patienten, die erst in der Anschlussstudie zu Fingolimod wechselten.

In den beiden großen klinischen Studien wurde eine weitere Fingolimod-Dosis von 1,25 mg getestet. Diese Dosis zeigte gegenüber der Dosis von 0,5 mg keine höhere Wirksamkeit, war jedoch mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse assoziiert.

3.7.3 Unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse einer Fingolimod-Therapie sind Infektionen mit Influenzaviren, Kopfschmerzen, Husten, Durchfall, veränderte Leberfunktion (erhöhter ALT-Wert) und Rückenschmerzen (siehe Abb. 10 und 11). Weitere unerwünschte Ereignisse, die bei Fingolimod häufiger auftraten als beim Plazebopräparat, waren Dyspnoe, Bluthochdruck, Bronchitis, verschwommenes Sehen, Migräne, Lymphopenie und Leukopenie.

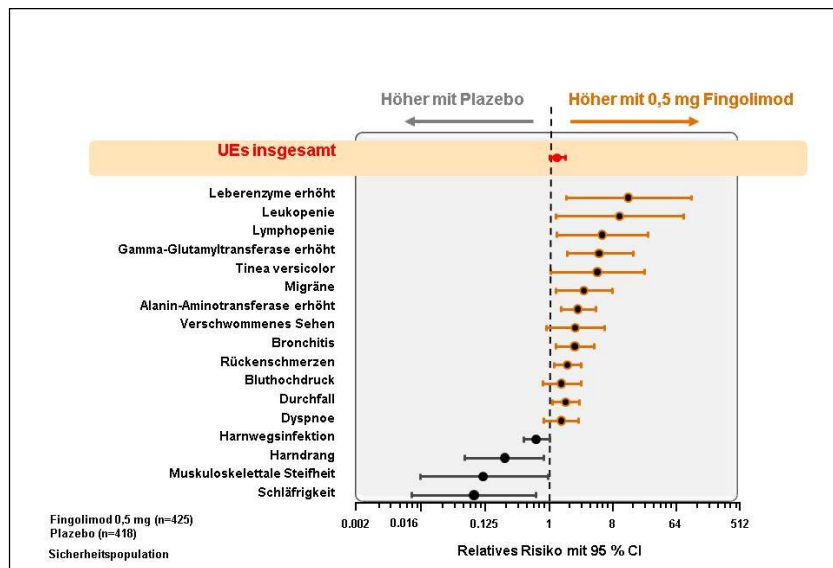


Abb. 10: Unerwünschte Ereignisse Fingolimod gegen Placebo

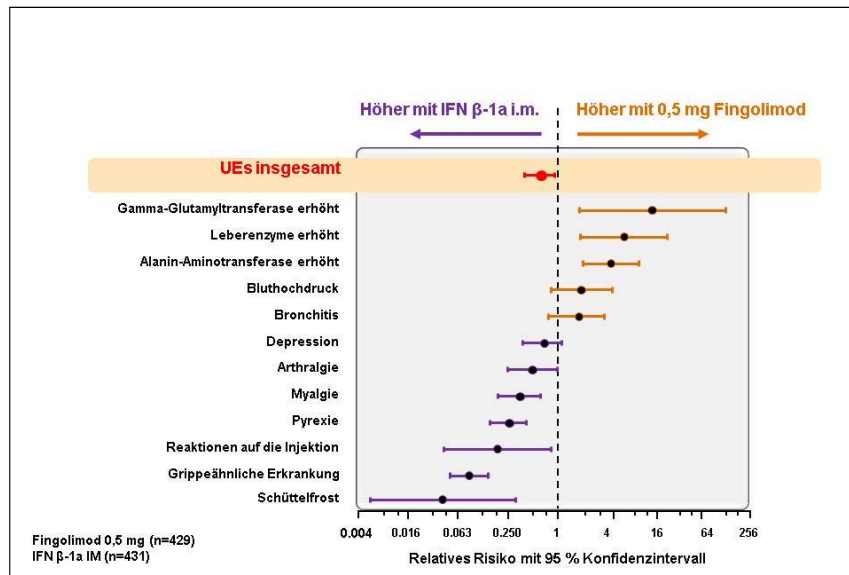


Abb. 11: Unerwünschte Ereignisse Fingolimod gegen IFN

Da einige Patienten über einen vorübergehenden Abfall der Herzfrequenz berichteten, müssen die Patienten für die ersten 6 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis überwacht werden. Dabei ist auf Anzeichen einer Bradykardie zu achten. Sollten Symptome auftreten, sind die Patienten in ein Krankenhaus einzuweisen und müssen dort bleiben, bis die Symptome abgeklungen sind²⁰. Während die aktuellen europäischen Fachinformationen (SmPC) für Fingolimod die Beobachtung von Anzeichen und Symptomen einer Bradykardie²⁰ empfehlen, wird in anderen Ländern eine EKG-Überwachung angeraten. In einem kürzlich von Novartis ausgegebenen Rote-Hand-Brief wurden für die Überwachung der ersten 6 Stunden nach der ersten Verabreichung folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen, vor Therapiebeginn erstellt, sollte vorliegen
- Kontinuierliche EKG-Überwachung für die ersten 6 Stunden nach der ersten Gabe
- Blutdruck und Herzfrequenz mindestens stündlich messen

Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen, die auf eine Bradykardie hinweisen, oder mit Veränderungen im EKG sollte die Überwachungsphase verlängert werden. Einige Zentren haben diese Empfehlungen angepasst und darauf basierend interne Protokolle erstellt.

Patienten, denen Fingolimod verabreicht wird, müssen dahingehend sensibilisiert werden, dass sie Anzeichen oder Symptome einer Bradykardie (z. B. Schwindelgefühl, Kurzatmigkeit) sofort ihrer MS-Schwester oder ihrem Arzt melden.

Makulaödeme wurden von sehr wenigen Patienten berichtet (0,4 % bei Gabe von 0,5 mg im klinischen Entwicklungsprogramm). Daher müssen sich die Patienten 3 bis 4 Monate nach Therapiebeginn einer Augenuntersuchung unterziehen. Sollten während der Therapie Sehstörungen auftreten, ist ebenfalls eine Augenuntersuchung vorzunehmen²⁰. Patienten mit Diabetes oder einer Vorgeschichte von Uveitis müssen sich ebenfalls vor Therapiebeginn einer Augenuntersuchung unterziehen. Wird ein Makulaödem vermutet, muss die Behandlung unterbrochen werden. Ein Makulaödem klingt im Allgemeinen ab, nachdem Fingolimod abgesetzt wurde.

Makulaödeme wurden

Ein Makulaödem ist eine schmerzfreie Erkrankung, bei der eine Schwellung oder Verdickung der zentralen Netzhaut auftritt. Häufig, aber nicht immer, führt sie zu einem verschwommenen oder verzerrten Sehen.

Weitere Tests, die vor oder während einer Fingolimod-Therapie erforderlich sein können, sind ein negativer Schwangerschaftstest vor Behandlungsbeginn, Leberfunktionstests, Immunstatus für das Varizella-Zoster-Virus (VZV), Blutbild und Blutdruck. Außerdem kann sich bei den Patienten das Risiko von Infektionen der Atemwege erhöhen. Daher müssen die Patienten darauf hingewiesen werden, dass sie Symptome von Infektionen sofort ihrem behandelnden Arzt oder MS-Zentrum mitteilen. Aufgrund tödlicher VZV-Infektionen während der Zulassungsstudien wird empfohlen, im Falle eines negativen VZV-Antikörpertests vor Behandlungsbeginn eine VZV-Impfung vorzunehmen. Die für die Fingolimod-Therapie erforderlichen Tests sind in Abb. 12 zusammenfassend dargestellt.

Während und bis zu 2 Monate nach der Fingolimod-Behandlung können Impfungen weniger wirksam sein. Daher sollte in diesem Zeitraum auf attenuierte Lebendimpfstoffe verzichtet werden. Dies müssen die MS-Schwester mit den Patienten besprechen und ihnen bei der Organisation ihres Alltags behilflich sein, damit eine Impfung in diesen zwei Monaten vermieden werden kann.

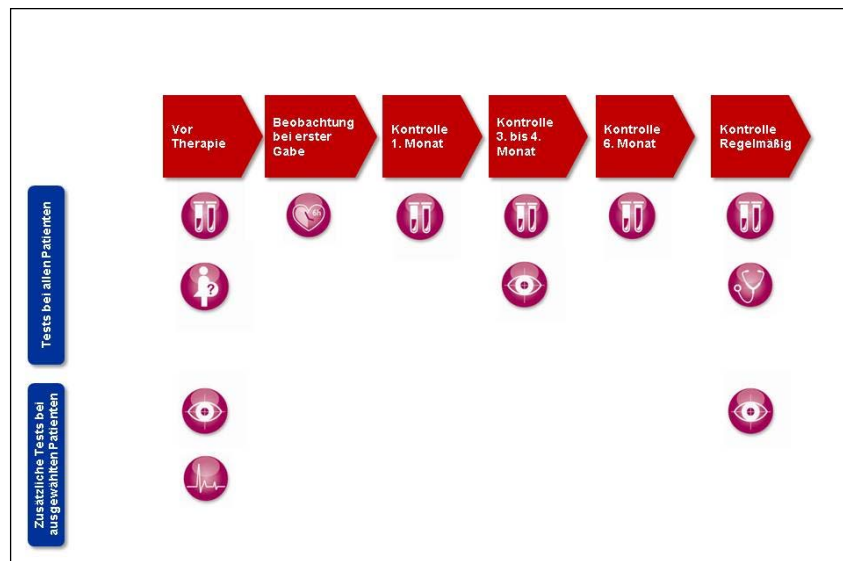


Abb. 12: Tests, die vor und während der Fingolimod-Therapie durchzuführen sind

3.7.4 Betrachtungen zur Patientenbetreuung

Wie bereits zuvor erwähnt, sind vor Beginn einer Fingolimod-Behandlung und während der routinemäßigen Kontrolltermine verschiedene Untersuchungen vorzunehmen.

Auch wenn es sich bei Fingolimod um eine orale Therapie handelt, so können auch hier, wie bei den anderen KMTs, Nebenwirkungen auftreten. Außerdem ist eine Kontrolle und Überwachung der Therapie notwendig. Die MS-Schwester spielt eine wichtige Rolle, wenn es darum geht, den Nutzen einer oralen Therapie in Bezug auf Komfort zu kommunizieren und dem Patienten die möglichen Nebenwirkungen zu erläutern, sowie Anzeichen und Symptome, die sofort der MS-Schwester, dem Arzt oder beiden zu melden sind.



Fingolimod ist eine orale KMT, die an Personen mit RR-MS erprobt wurde. Es hat über einen Zeitraum von 2 Jahren eine höhere Wirksamkeit gegenüber Placebo, und eine 1-Jahres-Studie ergab eine höhere Wirksamkeit gegenüber der wöchentlichen i.m. Gabe von IFN β -1a. Es sind vor und während der Behandlung bestimmte Anforderungen zu beachten. Dies betrifft auch eine 6-stündige Beobachtung nach der ersten Gabe. In 2 Fällen kam es unter Fingolimod infektbedingt zu einem hyperinflammatorischen, so genannten hämophagozytischen Syndrom mit Todesfolge. Die Früherkennung der internistischen Warnzeichen mit Hepatosplenomegalie und Adenopathie soll die Prognose verbessern. Das generelle Sicherheitsprofil von Fingolimod ist mit nunmehr über 100.000 Patientenjahren zunehmend gut verstanden und etabliert. Soweit zurzeit beurteilbar, führt die Behandlung mit Fingolimod nicht zu relevanten Immunkompetenzproblemen oder der Entwicklung von Neoplasien.

3.8 Natalizumab (Tysabri®)

3.8.1 Einführung

Natalizumab ist ein monoklonaler **Antikörper**, der verhindert, dass Lymphozyten die Blut-Hirn-Schranke überwinden und in das ZNS gelangen. Wie Fingolimod bewirkt auch Natalizumab keine Zerstörung der Lymphozyten. Bei Absetzen der Therapie erhöht sich der Lymphozytenspiegel wieder, wodurch die Krankheitsaktivität allerdings wieder zunehmen kann.

Antikörper

Antikörper sind natürlich vorkommende Proteine, die vom Immunsystem als Reaktion auf fremde Stoffe produziert werden. Nachdem diese vom Körper produziert wurden, erkennen sie spezifische Proteine (Antigene) auf Bakterien, Viren und Toxinen und binden an diese, damit der Körper die Krankheit bekämpfen kann. Monoklonale Antikörper wie Natalizumab werden in Zellkultursystemen produziert. Sie können so gestaltet werden, dass sie an Rezeptoren der normalen Körperzellen binden. Durch das Erkennen und Binden an diese Rezeptoren können monoklonale Antikörper die normalen bzw. anormalen zellulären Antworten beeinflussen bzw. verändern. Auf diese Weise können monoklonale Antikörper die Behandlung bestimmter Krankheiten unterstützen.

Im Allgemeinen wird Natalizumab bei Patienten mit **schnell fortschreitender RR-MS** oder bei Patienten, die trotz laufender KMT Schübe erleiden, angewendet. Dies entspricht auch der europäischen Zulassung.

schnell fortschreitender RR-MS

Eine schnell fortschreitende RR-MS liegt vor, wenn innerhalb eines Jahres mindestens 2 Schübe mit Behinderung aufgetreten sind und mindestens 1 Gadolinium-angereicherte Läsion im MRT oder ein erheblicher Anstieg der T2-Läsionen im Vergleich zur letzten MRT sichtbar ist. –Link zu Modul 1

Natalizumab wird als i.v. Infusion alle 4 Wochen verabreicht (siehe Tabelle 13). Nach jeder Infusion wird eine Stunde lang beobachtet, ob es Anzeichen einer Überempfindlichkeit gibt.

Wirkstoff-bezeichnung	Handels-name(n)	Verabrei-chungsweg	Dosis	Häufigkeit der Verabreichung
Natalizumab	Tysabri	i.v. Infusion (1 Stunde)	300 mg	Alle 4 Wochen

Tabelle 13: Natalizumab für MS

3.8.2 Wirksamkeit

In Tabelle 14 ist die Wirksamkeit von Natalizumab bei überwiegend unbehandelten Patienten mit RR-MS über einen Zeitraum von 2 Jahren zusammengefasst.

Wirkstoff	Dosierung	Verringer-ung der jährlichen Schubrate* (%)	Patienten, 2 Jahre ohne Schub (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Schub (T)	Abschwä-chung des Krankheits-fortschritts* (%)
Natalizumab	300 mg i.v. Infusion, alle 4 Wochen	68	67	Keine Angabe	42

*gegen Placebo

Tabelle 14: Wirksamkeit von Natalizumab bei RR-MS⁷⁷

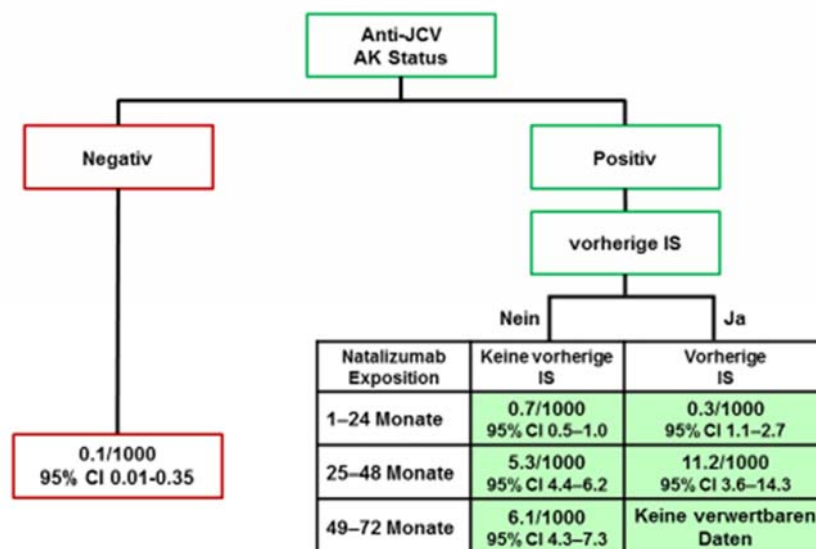
3.8.3 Unerwünschte Ereignisse

In klinischen Studien zeigte sich Natalizumab als gut verträglich. Die häufigsten berichteten Ereignisse waren Schwindelgefühl, Übelkeit, Nesselsucht und Rigor in Verbindung mit den Infusionen. Bei bis zu 4 % der Patienten zeigten sich Überempfindlichkeitsreaktionen, jedoch traten bei weniger als 1 % anaphylaktische Reaktionen auf. Die berichteten Symptome waren niedriger Blutdruck, Bluthochdruck, Brustschmerzen, Beschwerden in der Brust, Dyspnoe und Angioödem.

Ereignis	Natalizumab (%)	Plazebo (%)
Allgemein		
Kopfschmerzen	38	33
Fatigue	27	21*
Arthralgie	19	14
Harndrang und Häufigkeit der Blasenentleerung	9	7
Allergische Reaktion	9	4*
Beschwerden in der Brust	5	3
Lokale Blutung	3	2
Rigor	3	1
Synkope	3	3
Infektionen		
Hartrakt	20	17
Untere Atemwege	17	16
Gastroenteritis	11	9
Vaginitis	10	6
Tonsillitis	7	5
Depression	19	16
Magen-Darm-Erkrankung		
Abdominelle Beschwerden	11	10
Abnorme Werte der Leberfunktionstests	5	4
Haut		
Hautausschlag	11	9
Dermatitis	7	4
Juckreiz	4	2
Menstruationsstörung		
Unregelmäßige Menstruation/Dysmenorrhoe	7	4
Amenorrhoe	2	1
Neurologische Erkrankung		
Vertigo	6	5
Tremor	3	3
Schwerwiegende Ereignisse		
Schub	6	13*
Cholelithiasis	<1	<1
Rehabilitationstherapie erforderlich	<1	,2
Harnwegsinfektion	<1	0
Depression	<1	<1
Anaphylaktische Reaktion	<1	0
Überempfindlichkeit	<1	0
Sturz	<1	<1
Brustkrebs	<1	0
Anaphylaktoide Reaktion	<1	0
Krampf	<1	<1
Gastritis	<1	0
Zervixdysplasie	<1	0
Alkoholvergiftung	<1	<1
Kopfverletzung	<1	<1
Verbrennung	<1	0

Tabelle 15: Unerwünschte Ereignisse der Natalizumab-Therapie bei RR-MS

Unter der Therapie mit Natalizumab kam es zu Fällen von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML). PML ist eine durch den **JC-Virus** (John Cunningham Virus) verursachte opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu schweren Behinderungen führen kann. Vor der Einführung von Natalizumab wurde PML primär bei immungeschwächten Patienten beobachtet, wie HIV-Infizierte oder Patienten, die sich einer immunsuppressiven Therapie unterzogen. Die Symptome der PML sind vielfältig und bauen sich über Tage oder Wochen hinweg auf. Häufig sind Wesensänderungen und andere neuropsychologische Auffälligkeiten sowie epileptische Anfälle Initialsymptome gefolgt von motorischen Defiziten (Hemiparesen) und anderen fokalen neurologischen Auffälligkeiten. Die Erkrankung kann binnen Wochen oder Monaten zum Tod oder zu schweren Behinderungen führen (Mortalitätsrate ca. 20 %). Eine aktuelle Studie ergab, dass bei MS-Patienten, die mit Natalizumab behandelt werden, die Kombination aus drei Risikofaktoren die Entwicklung einer PML am stärksten begünstigt: frühere Positivität für JC-Virus-Antikörper, frühere Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten und Dauer der Natalizumab-Therapie.



Risiko Stratifizierung: Nachweis von anti-JCV AK, vorhergehende Immunsuppression, Behandlungsdauer

Abb. 13: Risiko Stratifizierung

Immunsuppressiva schließen in diesem Zusammenhang auch Wirkstoffe ein, die off-label zur Behandlung schwerer MS-Krankheitsverläufe verwendet werden. Dies sind Mitoxantron, Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid und Mycophenolat-Mofetil.

JC-Virus

Mit dem JCV-Antikörpertest wird ermittelt, ob ein MS-Erkrankter dem JC-Virus ausgesetzt war. Hierfür wird der Patient auf entsprechende Antikörper untersucht. Patienten mit Antikörpern gegen das JC-Virus haben ein erhöhtes Risiko für eine PML-Erkrankung, wogegen das Risiko sehr gering ist, sollte der JCV-Antikörpertest negativ ausfallen. 2011 wurde ein kommerzieller Test für Antikörper gegen JC-Viren eingeführt. In der offiziellen Produktinformation von Natalizumab wird jetzt empfohlen, die Patienten vor Therapiebeginn und regelmäßig während der Therapie zu testen, um neue Infektionen schnell erkennen zu können. Der Test ist jetzt bei Patienten, die eine Natalizumab-Therapie beginnen, Bestandteil der Routineuntersuchungen. Mit diesem Test kann das Risiko einer PML-Erkrankung erheblich verringert werden. Der Test gibt nicht Aufschluss darüber, ob jemand an PML erkranken wird oder nicht. Der Test zeigt jedoch, wie hoch das relative Risiko des Betroffenen ist. Anhand dieser Information kann eine Entscheidung über die weitere Behandlung getroffen werden. Fällt der Test positiv aus, so muss der Gesundheitszustand des Patienten während der Natalizumab-Behandlung sorgfältig und genau überwacht werden.

3.8.4 Betrachtungen zur Patientenbetreuung

Der Patient muss außerdem über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden, die zwischen den Infusionen auftreten können, und er sollte über derartige Nebenwirkungen umgehend berichten. Insbesondere müssen die mit Natalizumab behandelten Patienten und ihre Bezugspersonen über frühzeitige Anzeichen und Symptome einer PML informiert werden (z. B. zunehmende Halbseitenlähmungen, Sehstörungen, Veränderungen des Denkens, Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrheitszuständen und Persönlichkeitsveränderungen führen, kognitive oder psychiatrische Symptome, epileptische Anfälle)²¹.



Die i.v. Verabreichung von Natalizumab alle 4 Wochen hat eine signifikante Verbesserung der RR-MS verglichen mit Plazebo gezeigt und ist generell gut verträglich. Die von der EMA für diesen Arzneistoff zugelassenen Indikationen sind Patienten mit schnell fortschreitender RR-MS und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einer KMT.

3.9 Mitoxantron

3.9.1 Einführung

Das Immunsuppressivum Mitoxantron wurde an MS-Erkrankten erprobt. Auch wenn es in vielen Ländern nicht zugelassen ist, so wurde dennoch in den Vereinigten Staaten und anderen Ländern eine Zulassung für den Einsatz bei Patienten erteilt, die an einer RR-MS, PR-MS oder SP-MS mit rascher Progredienz leiden. Es darf auch in anderen Anwendungsbereichen eingesetzt werden.

Mitoxantron wird generell alle drei Monate als intravenöse Injektion in einer Dosis von 12 mg/m² verabreicht (siehe Tabelle 16).

Wirkstoff-bezeichnung	Handelsname(n)	Verabreichungsweg	Dosis	Häufigkeit der Verabreichung
Mitoxantron	Novantron, Generika	i.v.	10-12 mg/m ²	Alle 3 Monate

Tabelle 16: Mitoxantron für MS

3.9.2 Wirksamkeit

Eine Studie mit Patienten, die an einer RR-MS oder SP-MS mit rascher Progredienz leiden ergab, dass Mitoxantron das Fortschreiten der Behinderung im Vergleich zu Plazebo bremst. Auch wenn sich die Analyse des primären Endpunkts der Studie von der in anderen KMT-Studien verwendeten unterscheidet, ergab die Beurteilung der jährlichen Schubrate eine Verringerung gegen Plazebo um 63 % im 1. Jahr und um 68 % im 2. Jahr (für 1. und 2. Jahr zusammen eine Verringerung um 66 %). Über die Hälfte der Patienten blieben bis zum Ende des 2. Jahres schubfrei (57 %), verglichen mit 37 % bei Plazebo.

Weitere kleinere Studien haben die Wirksamkeit der Behandlung bei diesen Populationen bestätigt.

3.9.3 Unerwünschte Ereignisse

Bei bis zu 75 % der Patienten, denen Mitoxantron verabreicht wird, treten Übelkeit und Erbrechen auf. Neben einer Knochenmarksuppression (Leukopenie) wird Mitoxantron auch mit Kardiotoxizität in Verbindung gebracht (Herzinsuffizienz, verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion). Daher wird von der Anwendung bei MS-Patienten, deren linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter dem unteren Normalwerte liegt abgeraten. Vor und während der Therapie muss eine entsprechende

Überwachung erfolgen. Hierfür sind die LVEF und ein EKG auszuwerten. Vor jeder Verabreichung muss das Blutbild kontrolliert und mindestens vor jeder 2. Mitoxantron-Gabe eine Echokardiographie durchgeführt werden.

Bei MS-Patienten darf die verabreichte Gesamtdosis 140 mg/m² nicht überschreiten. Dies entspricht 11 Dosen über den empfohlenen Behandlungszeitraum (12 mg/m²) bzw. für eine Therapie über 3 Jahre.

Bei einer Kontrolluntersuchung von über 800 MS-Patienten, denen Mitoxantron verabreicht wurde, hat ein Patient über Herzinsuffizienz berichtet, und bei 5 % der Patienten trat eine asymptomatische Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion auf, die bei 11 Patienten anhielt. Außerdem wurden im Zusammenhang mit der Behandlung zwei Fälle von Leukämie berichtet. Diese Probleme und Unsicherheiten und insbesondere die Zulassung von Fingolimod und Natalizumab führten dazu, dass Mitoxantron nicht mehr als die 1. Wahl für die Behandlung der RR-MS gilt.

3.9.4 Betrachtungen zur Patientenbetreuung

Mitoxantron ist ein Immunsuppressivum. Es wird empfohlen, bei der Vorbereitung und Verabreichung genauso wie bei einer zytotoxischen Chemotherapie vorzugehen. Dem Arzt muss der Umgang mit Zytostatika vertraut sein. Mitoxantron sollte als langsame i.v. Infusion verabreicht werden, um das Risiko einer Kardiotoxizität zu verringern. Patienten, bei denen Übelkeit und Erbrechen auftreten, kann durch die sofortige Gabe eines Antiemetikums geholfen werden. In einigen Zentren wird dies bereits prophylaktisch vor der ersten Dosis verabreicht. Wie in Abschnitt 3.9.3 erläutert, müssen bei den Patienten vor der Gabe der ersten Dosis Mitoxantron eine Echokardiographie erfolgen, die EKG-Werte und das komplette Blutbild kontrolliert werden. Weiterhin ist es wichtig, während der Infusion auf Anzeichen von Paravasaten zu achten, da diese in schweren Fällen zu einer Gewebenekrose führen können. Deshalb ist die Anlage eines Portsystems empfehlenswert.



Mitoxantron ist ein Immunsuppressivum, das für Patienten mit RR-MS oder PR-MS oder auch für Patienten mit RR-MS mit rascher Progredienz verwendet werden kann. Aufgrund des kumulativen Risikos von Kardiotoxizität und Leukämie ist die Therapie auf eine Dauer von 3 Jahren begrenzt.



Wie würden Sie einen MS-Patienten unterstützen, damit dieser angemessene, realistische Erwartungen an die vorgeschlagenen Therapien stellt?

Der MS-Patient muss verstehen, dass KMTs die Schubrate um etwa ein Drittel verringern. Schübe können aber dennoch weiterhin beim MS-Patienten auftreten. Es gibt keine Therapie, die bei allen Patienten wirkt. Es ist schwer vorherzusagen, ob der einzelne Patient auf ein bestimmtes Medikament ansprechen wird oder nicht.

KMTs sind langfristige Behandlungen, deren Wirksamkeit nicht sofort sondern erst im Laufe der Therapie eintritt. Dies muss von MS-Erkrankten verstanden werden. Sie müssen bei jedem Kontrolltermin erneut darauf hingewiesen werden. Die Krankenschwester kann eine Parallele zu einer langfristigen Investition ziehen. Es gibt keinen schnellen Gewinn, aber auf lange Sicht zahlt sie sich aus.

MS-Patienten sind häufig sehr instabil und anfällig und informieren sich bei ihrer Suche nach „Heilung“ auch auf fragwürdigen Websites. Daher ist es wichtig, MS-Patienten evidenzbasierte, exakte Informationen über die Behandlungsmöglichkeiten zu liefern und sie mit Internet-Adressen von seriösen Websites zu versorgen.

3.10 Teriflunomid

Teriflunomid, ein orales DMT, wurde im September 2013 zur Behandlung von RR-MS zugelassen. Teriflunomid ist der aktive Metabolit von Leflunomid, einer Substanz, die bereits seit 1998 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wird. Als Hauptwirkmechanismus gilt die nichtkompetitive und reversible Blockade des für die De-novo-Synthese von Pyrimidin wichtigen mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH). Letztlich wird über deren Blockade die DNA-Synthese insbesondere von proliferierenden Immunzellen (B- und T-Zellen, Granulozyten, Makrophagen) gestört und darüber ein proliferationshemmender Effekt vermittelt. Die WHO sieht vor, die Substanz als selektives Immunsuppressivum einzuordnen, so wie auch Fingolimod und Natalizumab. Die Blockade der DHODH betrifft weniger ruhende oder homöostatisch proliferierende Zellen, da diese ihren Bedarf an Pyrimidin auch über einen DHODH-unabhängigen Weg („salvage pathway“) von Pyrimidinnukleotiden zu decken vermögen (Abb. 13).

Die Einnahme von Teriflunomid bewirkt innerhalb von 6 Wochen eine anhaltende Abnahme der mittleren Leukozytenzahlen um etwa 15 % (überwiegend neutrophile Granulozyten und Lymphozyten betreffend) sowie eine Abnahme der Thrombozytenzahlen um etwa 10 %.

Neben der Blockade der DHODH werden jedoch auch zahlreiche zusätzliche Wirkmechanismen diskutiert, unter anderem mit Effekten auf die Expression von Oberflächenmolekülen und die Zytokinsynthese.

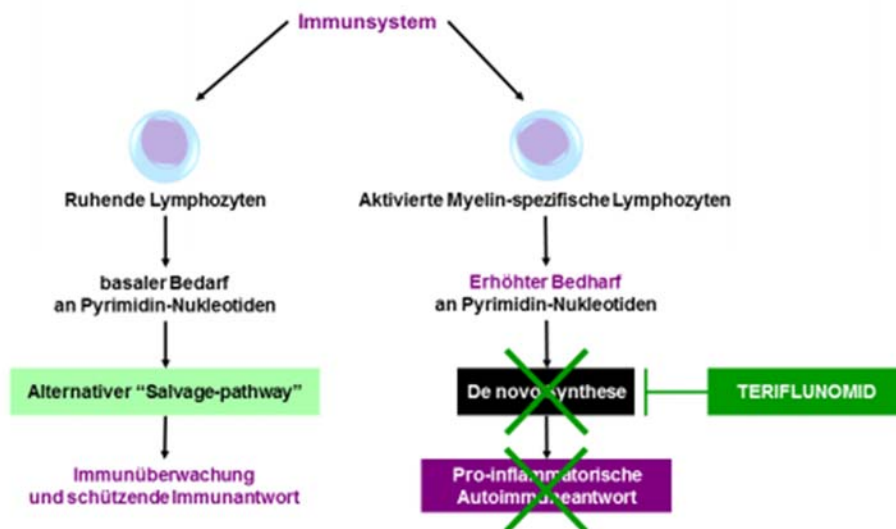


Abb. 14: Wirkmechanismus von Teriflunomid

Wirkstoff	Handelsname	Verabreichungsform	Dosis	Anwendungshäufigkeit
Teriflunomid	Aubagio®	Oral	14 mg	1 x Täglich

Tabelle 17

Die Ergebnisse der TEMSO-Studie zeigten eine signifikante Verringerung der annualisierten Schubrate und eine dauerhafte Verlangsamung der Behinderungsprogression bei Tagesdosen von 7 mg beziehungsweise 14 mg im Vergleich zu Placebo (O'Connor et al, 2011). Beide Teriflunomid-Dosierungen verringerten die jährliche Schubrate um etwa 31 % im Vergleich zu Placebo. Die höhere Dosis (14 mg täglich) verringerte das Risiko einer fortschreitenden Behinderung (12 Wochen lang) um 30 %.

Im Rahmen einer zweiten Phase-3-Studie mit der Bezeichnung TENERE wurden bei einer Population von 324 Teilnehmern innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren zwei Teriflunomid-Dosierungen mit Interferon beta 1a verglichen (Vermersch et al, 2013). Teriflunomid zeigte keinen statistisch signifikant verbesserten Wirkungsgrad im Vergleich zum Interferon, was die Verringerung des Risikos eines Behandlungsversagens (der primäre kombinierte Endpunkt der Studie) betrifft. Bei der höheren Teriflunomid-Dosis (14 mg) erlitten 37,8 % der Patienten innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren einen bestätigten Krankheitsschub beziehungsweise kam es zum Behandlungsabbruch - im Vergleich zu 42,3 % der mit Interferon behandelten Patienten.

Eine dritte Studie mit der Bezeichnung TOWER ergab eine signifikante Verringerung der annualisierten Schubraten und eine dauerhafte Verringerung der Behinderungsprogression bei der 14-mg-Dosis im Vergleich zu Placebo (Miller et al, 2013). Die höhere Dosis verringerte die Schubrate um 36 % im Vergleich zu Placebo und reduzierte das Risiko eines Fortschreitens der Behinderung (12 Wochen lang) um 31,5 %.

Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen der Behandlung zählen erhöhte Alanin-Aminotransferasewerte, Haarausfall, Durchfall, Grippe, Übelkeit und Empfindungsstörungen. Teriflunomid ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, nachdem im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Leflunomid behandelt worden waren, schwere Nebenwirkungen auf die Leber gemeldet wurden, einschließlich tödlicher Leberinsuffizienz.

	Placebo (n=363)	Teriflunomid 14 mg (n=358)
Alle Ereignisse		
Mindestens ein unerwünschtes Ereignis	315 (87,5)	325 (90,8)
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch führten	29 (8,1)	39 (10,9)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	46 (12,8)	57 (15,9)
Ereignis mit Todesfolge	0	0
Die häufigsten unerwünschten Ereignisse*		
Nasopharyngitis	98 (27,2)	93 (26,0)
Kopfschmerzen	64 (17,8)	67 (18,7)
Durchfall	32 (8,9)	64 (17,9)
Fatigue	51 (14,2)	52 (14,5)
Erhöhte ALT (Alanin-Aminotransferase)	24 (6,7)	51 (14,2)
Übelkeit	26 (7,2)	49 (13,7)
Verminderte Haardichte	12 (3,3)	47 (13,1)
Grippe	36 (10,0)	43 (12,0)
Rückenschmerzen	47 (13,1)	41 (11,5)
Harnwegsinfektion	35 (9,7)	37 (10,3)
Gliederschmerzen	47 (13,1)	33 (9,2)

Tab. 18: Unerwünschte Ereignisse

	Vor der Therapie	Während der Therapie
ALT (SGPT)	<input checked="" type="checkbox"/>	Alle 2 Wochen für 6 Monate, danach alle 8 Wochen
Blutdruck	<input checked="" type="checkbox"/>	Regelmäßige Kontrollen
Großes Blutbild mit Differenzialblutbild	<input checked="" type="checkbox"/>	Kontrolle bei Anzeichen oder Symptomen z.B. von Infektionen
Schwangerschaftsstatus	<input checked="" type="checkbox"/>	

Tab. 19: Risikomanagement

Zusammenfassung: Teriflunomid ist ein orales Basistherapeutikum, dessen Vorläufersubstanz Leflunomid bereits langfristig in der Therapie rheumatischer Erkrankungen eingesetzt wird. Vorteile sind hohe Adhärenz, gute Verträglichkeit sowie das relativ robuste Wissen um das Sicherheitsprofil. Nachteilig sind die lange enterohepatische Rezirkulation, reversible Haarwachstumsstörungen sowie die potenzielle Teratogenität.

3.11 Alemtuzumab

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der im September 2013 zur Behandlung erwachsener RR-MS-Patienten zugelassen wurde, bei denen die aktive Erkrankung durch klinische Methoden oder Imaging-Verfahren bestätigt wurde. Alemtuzumab hat ein neues Dosierungs- und Verabreichungsschema mit zwei Behandlungsphasen im Jahr. In der ersten Phase erfolgt eine intravenöse Infusion an 5 aufeinander folgenden Tagen, und die zweite Phase umfasst eine dreitägige Behandlung, die 12 Monate später durchgeführt wird.

Wirkstoff	Handelsname(n)	Verabreichungsform	Dosis	Anwendungshäufigkeit
Alemtuzumab	Lemtrada	IV	Während der ersten Behandlungsphase 5 Tage lang je 12 mg/Tag und 3 Tage lang während der zweiten Behandlungsphase ein Jahr später.	Jährlich – bisherige Behandlung beschränkt sich auf 2 Zyklen innerhalb von 12 Monaten; über den Einsatz weiterer Behandlungszyklen gibt es keine belastbaren Daten

Tabelle 20

In zwei pivotalen randomisierten Phase-3-Studien wurde die Behandlung mit Alemtuzumab mit einer hochdosierten subkutanen Interferon beta-1a-Therapie bei Patienten mit RR-MS verglichen, die an einer aktiven Erkrankung litten und entweder ihre Erstbehandlung erhielten (CARE-MS I) oder im Lauf einer vorherigen Behandlung einen Krankheitsschub erlitten hatten (CARE-MS II). Im Rahmen der CARE-MS I-Studie zeigte Alemtuzumab in Bezug auf die Verringerung der annualisierten Schubraten eine signifikant höhere therapeutische Wirksamkeit als Interferon beta-1a; der beobachtete Unterschied in Bezug auf die Verringerung der Behinderungsprogression war jedoch statistisch nicht signifikant (Cohen et al 2012). Im Rahmen der CARE-MS II-Studie zeigte Alemtuzumab in Bezug auf die Verringerung der jährlichen Schubraten eine signifikant höhere therapeutische Wirksamkeit als Interferon beta-1a. Der Fortschritt der Behinderung wurde bei den Patienten, die Alemtuzumab erhielten, signifikant verlangsamt im Vergleich zu den Patienten, die mit Interferon beta-1a therapiert wurden (Coles et al, 2012).

Zu den häufigsten schädlichen Nebenwirkungen von Alemtuzumab zählen infusionsbedingte Reaktionen, Infektionen (der oberen Atemwege und Harnwege), Lymphopenie und Leukopenie. Bei Patienten, die mit Alemtuzumab behandelt werden, können schwere Autoimmunerkrankungen auftreten, einschließlich Schilddrüsenfunktionsstörungen und der immunvermittelten thrombozytopenischen Purpura (ITP); beide erfordern ein sorgfältiges Risiko- Management. Für alle Patienten, die mit Alemtuzumab behandelt werden, wurde ein entsprechendes Programm mit umfassender Überwachung eingeführt, um die frühzeitige Erkennung und das gute Management solcher Autoimmunereignisse zu gewährleisten. Problem dabei ist, dass bei nur 2-maliger Applikation

des Medikaments kontinuierlich Laborkontrollen in 4-wöchigen Abständen über 48 Monate erforderlich sind.

	IFN β -1a SC 44 μ g (n=187)	Alemtuzumab 12 mg (n=376)
Schilddrüsenerkrankungen	unerwünschte Ereignisse (UE), n (%)	
Alle Ereignisse	12 (6)	68 (18)
Hyperthyroidismus	3 (2)	28 (7)
Hypothyroidismus	4 (2)	18 (5)
Struma	0	6 (2)
Thyroiditis	2 (1)	11 (3)
Schilddrüsentumor	0	1 (<1)
Thyreotoxische Krise	0	1 (<1)
Schwerwiegende UEs	0	12 (3)
Basedow-Krankheit	0	2 (1)
Struma	0	4 (1)
Hyperthyroidismus	0	1 (<1)
Thyreotoxische Krise	0	1 (<1)

Tab. 21: Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse in der CARE MS I – Studie

	IFN β -1a SC 44 μ g (n=187)	Alemtuzumab 12 mg (n=376)
Infektionen	unerwünschte Ereignisse (UE), n (%)	
Alle Ereignisse	85 (45)	253 (67)
Ereignisse bei >10% in einer Gruppe		
Nasopharyngitis	25 (13)	74 (20)
Harnwegsinfektion	8 (4)	64 (17)
Infektion der oberen Atemwege	25 (13)	57 (15)
Schwerwiegende UEs	2 (1)	7 (2)
Appendizitis	0	2 (1)
Disseminierte Tuberkulose	0	1 (<1)
Herpes zoster	0	1 (<1)
Herpes-Meningitis	0	1 (<1)
Postoperative Wundinfektion	0	1 (<1)
Zahninfektion	0	1 (<1)
Uterusinfektion	0	1 (<1)
Hepatitis A	1 (1)	0

Tab. 22: Infektionen in der CARE MS I – Studie

<div> <div>IFNβ-1a SC 44 µg (n=187)</div> <div>Alemtuzumab 12 mg (n=376)</div> </div>		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	unerwünschte Ereignisse (UE), n (%)	
Alle Ereignisse	36 (19)	66 (18)
Schwerwiegende UEs	0	5 (1)
Immunthrombozytopenische Purpura	0	3 (1)
Agranulozytose	0	2 (1)
Maligne Erkrankungen		
Schilddrüsenkrebs	0	2 (1)
Lebertoxizität		
Alle Ereignisse	32 (17)	15 (4)
Schwerwiegende UEs	1 (1)	0
Reaktionen an der Verreichungsstelle		
Alle Ereignisse	87 (47)	19 (5)
Andere Ereignisse bei >10% der Patienten in einer Gruppe		
Allgemeine Erkrankungen		
Ermüdung	16 (9)	50 (13)
Grippeähnliche Symptome	43 (23)	11 (3)
Erythem an der Injektionsstelle	46 (25)	0
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	35 (19)	86 (23)
Multiple-Sklerose-Schub	73 (39)	80 (21)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Hautausschlag	7 (4)	44 (12)

Tab. 23: Inzidenz anderer unerwünschter Ereignisse in der CARE – MS I – Studie

	Häufigkeit	Schweregrad	Behandelbar
Infusionsreaktionen	>90 %	Meist mild bis moderat	Ja
Infektionen	ca. 71 %	Meist mild bis moderat	Ja
Schilddrüsenerkrankung	ca. 36 %	Meist mild bis moderat	Ja
Idiopathische thrombozytopenische Purpura	ca. 1 %	Hohes Risiko ohne Behandlung	Behandelbar bei rechtzeitiger Diagnose
Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom	0.3 %	Hohes Risiko ohne Behandlung	Behandelbar bei rechtzeitiger Diagnose

Tab. 24: Übersicht über relevante Nebenwirkungen

Erkrankung	Maßnahme	Zeitpunkt	
Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)	Vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild	Vor Beginn der Behandlung mit LEMTRADA®	Monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion
Nephropathien, einschließlich anti-glomeruläre Basalmembrankrankheit (Goodpasture-Syndrom)	Serumkreatinin	Vor Beginn der Behandlung mit LEMTRADA®	Monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion
Nephropathien, einschließlich anti-glomeruläre Basalmembrankrankheit (Goodpasture-Syndrom)	Urinanalyse mit Mikroskopie	Vor Beginn der Behandlung mit LEMTRADA®	Monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion
Schilddrüsenerkrankung	Schilddrüsenfunktionstests (z.B. TSH)	Vor Beginn der Behandlung mit LEMTRADA®	Alle 3 Monate bis 48 Monate nach der letzten Infusion

Tab. 25: Risiko-Management bei Therapie mit Alemtuzumab

Zusammenfassung: Mit Alemtuzumab steht ein hochaktiver monoklonaler Antikörper für die Therapie der hochaktiven schubförmig remittierenden MS zur Verfügung. Seine Bedeutung liegt bei den Patienten, die nicht ausreichend mit Basistherapeutika stabilisiert bzw. die primär hochaktiv sind. Die Substanz führt zu einer nachhaltigen und über Monate andauernden Elimination von T- und B-Zellanteilen des Immunsystems. Vorteile sind Behandlungszyklen von 5 bzw. 3 Infusionen im 1. bzw. 2. Jahr und ggf. Wiederholung im 3. Jahr und eine bei vielen Patienten sehr nachhaltige Wirkung auf die MS-Aktivität. Nachteile sind eine leichte Erhöhung der Infektneigung in den Monaten nach den Infusionen, die Entwicklung sekundärer, B-zellvermittelter Autoimmunitätsphänomene oder auch -krankheiten (Bildung von Autoantikörpern, ITP sowie Glomerulonephritis). Dies erfordert 48-monatige Labor- und Urinkontrollen im 4-Wochen-Zyklus nach der letzten Verabreichung von Alemtuzumab.

Alemtuzumab ist im Vergleich zu hochdosiertem Beta-Interferon (Rebif®) getestet worden und in den meisten Endpunkten dieser Substanz signifikant überlegen. Die amerikanische FDA kritisierte als

Einschränkungen im Studiendesign, dass Patienten ihre Zuordnung zur Therapiegruppe potenziell vorab erfahren konnten mit der Folge eines möglichen Bias während des Studienverlaufs. Alemtuzumab ist in Nordamerika nicht zugelassen.

3.12 Dimethylfumarat (Tecfidera®)

Dimethylfumarat (DMF) ist der Diester der Fumarsäure mit dem Alkohol Methanol. Dieser und andere Ester der Fumarsäure werden in der Behandlung der MS und der Psoriasis eingesetzt. DMF werden immunmodulatorische und antioxidative Eigenschaften zugeschrieben.

Wirkstoff	Handelsname	Verabreichungsweg	Dosierung
Dimethylfumarat	Tecfidera®	Oral	2 x 240 mg/Tag Zu Beginn der Therapie: 2 x 120 mg/Tag

Tab. 26: Seit Februar 2014 ist die Substanz in Europa zugelassen

In Bezug auf die therapeutischen Effekte bei MS wird angenommen, dass DMF den so genannten Nrf2-Signalweg aktiviert. Dadurch werden die oben genannten immunmodulatorischen und entzündungshemmenden Prozesse angestoßen. Zudem werden antioxidative Gene hochreguliert. Der Nuclear-Related-Factor 2 (Nrf2) ist ein Transkriptionsfaktor, der bei seiner Aktivierung zur Transkription von Genen führt, die unter anderem für antiinflammatorisch und antioxidativ wirksame Genprodukte kodieren. Der Nrf2-Signalweg ist das Hauptabwehrsystem der Zellen, mit dem sie auf toxische Einflüsse wie Entzündung und oxidativen Stress reagieren und deren schädliche Effekte abwehren können. Dieses endogene Abwehrsystem kann den oxidativen Stress in den MS-Läsionen wahrscheinlich nicht ausreichend verhindern. DMF ist bisher der einzige in klinischen Studien geprüfte Wirkstoff für die Behandlung der MS, für den angenommen wird, dass er den Nrf2-Signalweg aktiviert und damit die Krankheitsaktivität vermindert.

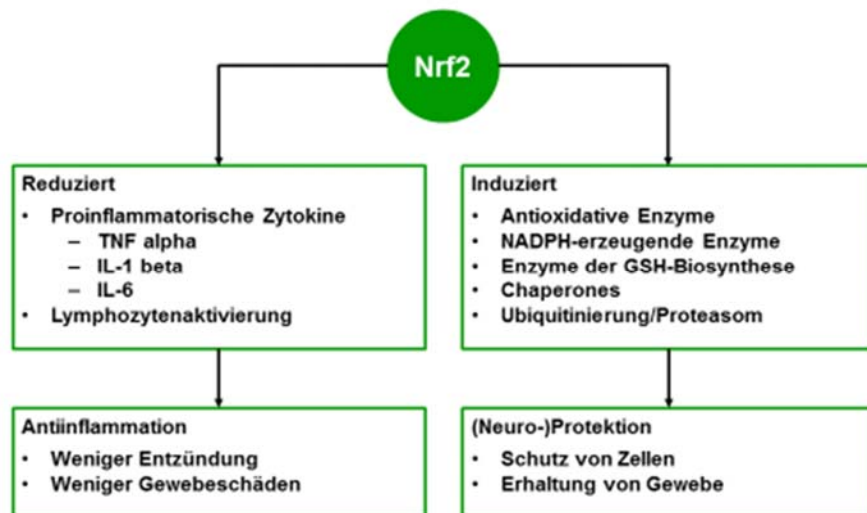


Abb. 15: Effekte der Aktivierung von Nrf2

Die Zulassung der Substanz basiert auf 2 Phase 3 Studien: DEFINE (Determination of the Efficacy and safety of oral Fumarate IN fElapsing-remitting MS) und CONFIRM (COMparator and aN oral Fumarate In Relapsing-remitting MS).

Die DEFINE Studie war eine weltweite, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosisvergleichstudie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat (240 mg, zwei- oder dreimal täglich), in die 1237 Patienten mit schubförmig verlaufender remittierender MS (RR-MS) eingeschlossen wurden. Primärer Studienendpunkt war zu klären, ob DMF den Anteil der Patienten mit einem erneuten Schub nach 2 Jahren wirksam senken konnte. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Verringerung der Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen und neuer Gd+-Läsionen im MRT, der jährlichen Schubrate und der Behinderungsprogression nach EDSS. Weitere Endpunkte waren die Sicherheit und Verträglichkeit von DMF.

Die CONFIRM Studie war eine weltweite, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosisvergleichstudie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von DMF, in die 1430 Patienten mit schubförmig remittierender MS eingeschlossen wurden. Die Studie prüfte 2 Dosierungen von DMF, 240 mg zwei- und dreimal täglich, sowie Glatirameracetat (GA, 20 mg subcutan täglich) als Referenzvergleichsstoff. Alle DMF- und GA-Gruppen wurden mit einer Placebobehandlung verglichen. Primärer Studienendpunkt war die Schubreduktion im Verlauf von 2 Jahren. Zu den sekundären Endpunkten nach 2 Jahren gehörten die Senkung der Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen und der Anzahl der nicht Kontrastmittel aufnehmenden T1-hypointensen Läsionen, des Anteils der Patienten mit einem erneuten Schub und der Behinderungsprogression nach EDSS. Die Sicherheit und Verträglichkeit von DMF wurde ebenfalls geprüft.

In einer Analyse von integrierten bzw. gepoolten Daten der Phase 3 Studien DEFINE und CONFIRM zeigte DMF statistisch signifikante und klinisch relevante Wirkungen im Sinne einer Reduktion der MS-Schübe und der Behinderungsprogression sowie einer Verringerung der MRT-Zeichen von Krankheitsaktivität. Außerdem weisen die sicherheitsbezogenen Zwischenergebnisse einer Phase 3-Verlängerungsstudie (ENDORSE) darauf hin, dass eine beständige Exposition gegenüber DMF nicht zu neuen oder verschlechterten Sicherheitssignalen führte und dass die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile im Einklang mit denen früherer Studien waren.

Die Analyse der gepoolten Ergebnisse der DEFINE- und CONFIRM-Studie zeigten, dass die Behandlung mit DMF zu einer signifikanten Verringerung der MS-Schübe und der Krankheitsprogression führte. Nach 2 Jahren senkte DMF im Vergleich zu Placebo signifikant:

- Die jährliche Schubrate (ARR) um 49 % bei zwei- und dreimaliger täglicher Gabe ($p < 0.0001$ für beide Dosierungen)
- Den Anteil der Patienten mit einem erneuten Schub um 43 % bei zwei- und 47 % bei dreimaliger täglicher Gabe ($p < 0.0001$ für beide Dosierungen)
- Das Risiko der 12-wöchigen bestätigten Behinderungsprogression nach EDSS um 32 % bei zwei- ($p = 0.0034$) und 30 % bei dreimaliger täglicher Gabe ($p = 0.0059$)

In den MRT-Kohorten der DEFINE- und CONFIRM-Studie führte die Behandlung mit DMF zu einer signifikanten Verbesserung der MRT-Ergebnisse über 2 Jahre im Vergleich zu Placebo durch Senkung:

- Der mittleren Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen um 78 % bei zwei- und 73 % bei dreimal täglicher Gabe ($p < 0.0001$ für beide Dosierungen)

- Der mittleren Anzahl der neuen nicht Kontrastmittel aufnehmenden T1-hypointensen Läsionen um 65 % bei zwei- und 64 % bei dreimal täglicher Gabe ($p < 0.0001$ für beide Dosierungen)
- Der Wahrscheinlichkeit, eine größere Anzahl von Gd+-Läsionen zu haben, um 83 % bei zwei- und 70 % bei dreimal täglicher Gabe ($p < 0.0001$ für beide Dosierungen).

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit von 3 placebokontrollierten Studien (DEFINE, CONFIRM und einer Phase-2-Dosisfindungsstudie) mit insgesamt über 2400 Patienten wurden gepoolt. Die Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen (92 % Placebo, 95 % 2 x täglich, 93 % 3 x täglich) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (21 % Placebo, 18 % 2 x täglich, 15 % 3 x täglich) war in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Als häufigste unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der DMF-Behandlung fanden sich plötzliche Hitzewallungen (Flushs) und gastrointestinale Ereignisse, insbesondere Durchfälle – am häufigsten traten diese Ereignisse innerhalb des ersten Monats auf. Dem kann mit einer langsamen Eindosierung der Therapie begegnet werden.

Die mittlere Lymphozytenzahl fiel im ersten Jahr der Behandlung mit DMF ab und stabilisierte sich dann auf einem niedrigeren Niveau, wobei während des gesamten Behandlungszeitraums die untere Normgrenze nicht unterschritten wurde. Die Rate des Auftretens von Leber- und Nierenereignissen war in allen Gruppen vergleichbar. Die Inzidenz schwerer Infektionen (≤ 2 %) und bösartiger Neubildungen (< 1 %) war niedrig und zwischen den Studiengruppen ausgewogen. Opportunistische Infektionen traten nicht auf. Allerdings wurde in anderer Indikation bei Behandlung mit Fumarat über 5 Fälle einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) berichtet. Allerdings wurden diese Patienten auch mit anderen Medikamenten behandelt, so dass ein Zusammenhang mit Fumarat nicht gesichert ist.

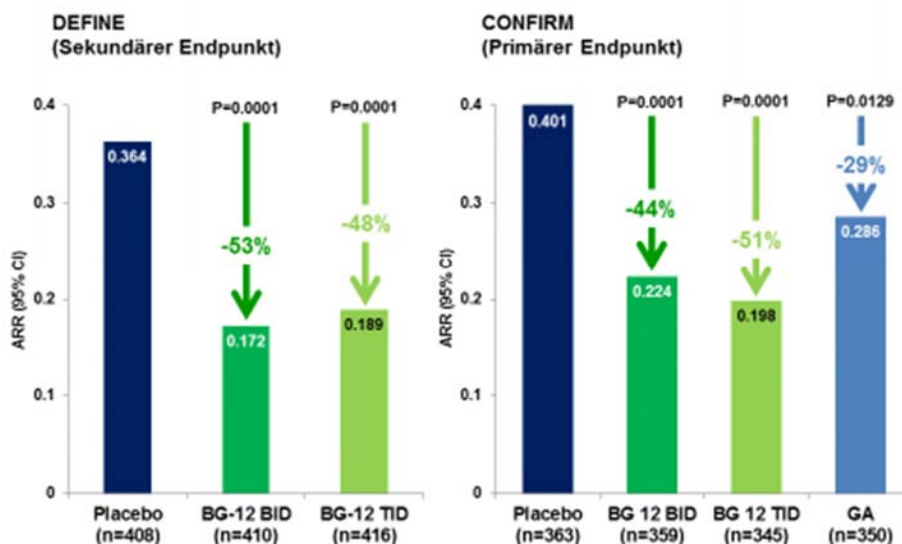


Abb. 16:: Reduzierte Jährliche Schubrate

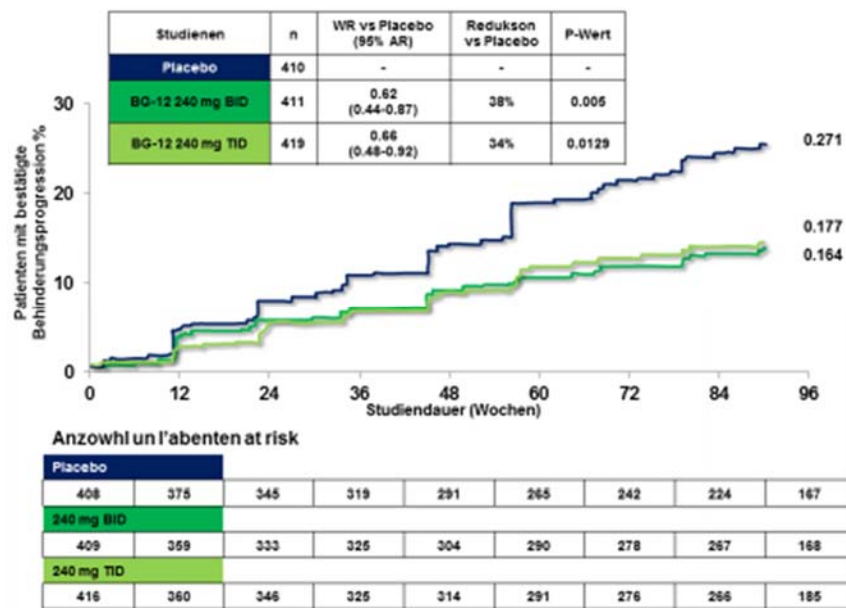


Abb. 17: DEFINE – bestätigte Behinderungsprogression nach 12 Wochen

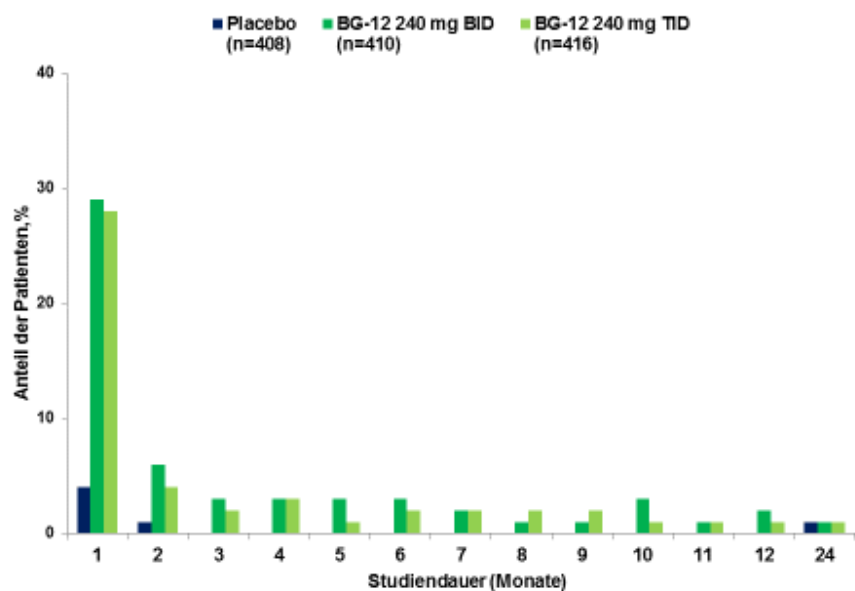


Abb. 18: DEFINE – Häufigkeit von Flush

- **DMF zeigte eingünstiges Sicherheitsprofil**
 - Ähnliche Häufigkeiten in den drei Studienarmen von
 - unerwünschten Ereignissen
 - schwerwiegenden UE
 - Therapieabbrüchen
 - Studienabbrüchen
- **Kein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen oder maligne Erkrankungen**
- **In DMF-Armen häufiger als unter Placebo**
 - Flush
 - gastrointestinale Symptome
 - Infektionen (DMF-Gruppen 56% vs Placebo 50%)
 - Erhöhte Leberwerte (AST: DMF 2x/d)
 - Pruritus, Erythem
 - Proteinurie
 - Therapieabbrüche wegen Flush und Diarrhoe
- **Leukozyten-/Lymphozytenzahlen**
 - Rückgang unter DMF, jedoch im Normalbereich
 - Keine schweren Infektionen bei Lymphozytenzahlen unter $0.5 \times 10^9/L$

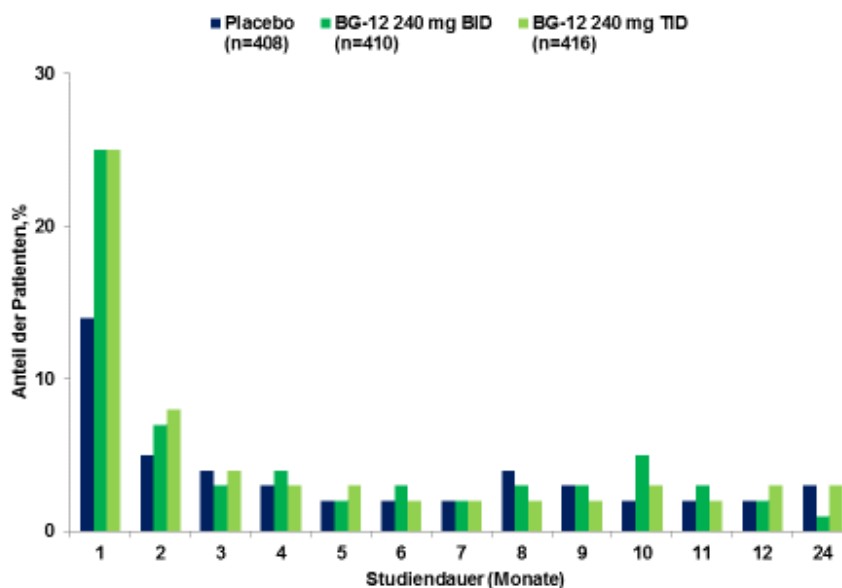


Abb. 19: DEFINE – Häufigkeit gastrointestinaler Ereignisse

Zusammenfassung: Dimethylfumarat ist ein orales Basistherapeutikum, mit dessen Vorläufer gute Daten zur Langzeitsicherheit bei der Behandlung der Psoriasis vorliegen. Bei Therapiebeginn stellen sich häufig gastrointestinale Unverträglichkeit und Flush-Phänomene ein. Auch bei Langzeitgabe sollten regelmäßige Kontrollen des Differenzialblutbilds erfolgen, um opportunistische Infektionen zu vermeiden.

3.13 Zukünftige Therapieoptionen

Dank der rasanten Entwicklungen bei der Behandlung von MS befinden sich etliche neue Substanzen in der Entwicklungsphase, die möglicherweise zur zukünftigen klinischen Verwendung geeignet sind. Dazu zählen oral einzunehmende Arzneimittel wie Laquinimod und Siponimod sowie parenterale Wirkstoffe wie Daclizumab, Ocrelizumab und Ofatumumab⁸⁵. Die meisten dieser Wirkstoffe werden im Zusammenhang mit RR-MS getestet; weiterhin ist ein signifikanter Bedarf für eine Behandlungsmöglichkeit zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bei progressiver MS⁸⁵ zu verzeichnen.



3.14 Zusammenfassung

- Für Patienten mit RR-MS sind verschiedene KMTs verfügbar. Diese sind geeignet für Patienten mit KIS oder leichter Krankheitsaktivität, für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und für Patienten, die nicht auf die Erstlinientherapie angesprochen haben.
- Bei den meisten Patienten mit RR-MS wird als erste Therapie IFN β oder Glatiramer gewählt. Diese werden als s.c. oder i.m. Injektion verabreicht. Die MS-Schwester spielt hier eine wichtige Rolle, denn sie muss den Patienten zeigen, wie sie sich ihre KMT entweder mit einer Spritze mit Nadel oder einem Autoinjektor selbst spritzen können.
- Mittlerweile stehen für die Behandlung der RR-MS alternativ zu IFN β und Glatiramer die oralen Wirkstoffe Dimethylfumarat, Teriflunomid und Fingolimod zur Verfügung. Auch hier sollte jedoch durch die MS-Schwester auf die Therapie-Adhärenz der Patienten geachtet werden, zumal auch bei diesen Therapien Nebenwirkungen die Motivation der Patienten, die Therapie fortzusetzen, negativ beeinflussen können.
- Weiterhin stehen die monoklonalen Antikörper Natalizumab und Alemtuzumab für die Behandlung der RR-MS zur Verfügung, beide werden als Infusionen verabreicht – diese beiden Substanzen stellen eine besondere Herausforderung für die begleitende Betreuung durch die MS-Schwester dar: Natalizumab aufgrund des Risikos, eine PML zu erleiden; Alemtuzumab aufgrund der Tatsache, dass diese Therapie nur 2 Infusionen erfordert (Erstgabe mit 5 Infusionen und nach 12 Monaten weitere 3 Infusionen), aber für 48 Monate 4-wöchentliche Laboruntersuchungen erforderlich sind.
- Für die Behandlung der SP-MS ist Beta-Interferon und Mitoxantron zugelassen. Bei der Behandlung mit Mitoxantron besteht eine zeitliche Limitation der Behandlung aufgrund der Lebensmaximaldosis von 140 mg/m² Körperoberfläche. Studien zur Behandlung der SPMS mit Natalizumab, Ocrelizumab und Siponimod sind unterwegs, da die aktuell zur Verfügung stehenden Substanzen in ihrer Wirksamkeit eher beschränkt sind (IFN β) bzw. ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil besitzen (Mitoxantron). Die Patienten müssen unbedingt darüber informiert werden, welche Nebenwirkungen möglicherweise auftreten können, wie bei den häufigsten Nebenwirkungen vorzugehen ist und in welchen Fällen die Patienten spezifische Nebenwirkungen ihrem MS-Zentrum oder behandelnden Arzt mitteilen sollen.
- Ferner sind bei jeder KMT unterschiedliche Routineuntersuchungen und -tests durchzuführen. Die Patienten müssen unbedingt entsprechend informiert werden und es ist sicherzustellen, dass diese Untersuchungen wie gefordert vorgenommen werden.
- Durch die Zulassung von 2 oralen Substanzen und einem monoklonalen Antikörper sind für die Basis- und Eskalationstherapie für die Behandlung der MS deutlich mehr Optionen vorhanden. Mit Ausnahme von Alemtuzumab liegen für die neu eingeführten Medikamente keine wissenschaftlich belastbaren direkt vergleichenden Daten zur Wirksamkeit in Relation zu etablierten Immuntherapeutika vor. Entweder waren die Vergleichsgruppen nicht ausreichend groß für statistische Vergleiche oder das Studiendesign war nicht doppelt geblindet.

4 Symptome der MS behandeln



4.1 Lernziele

Dieser Abschnitt befasst sich mit dem Management von Symptomen der MS. Nach dem Durcharbeiten dieses Abschnitts sollten Sie in der Lage sein:

- die Symptome zusammenzufassen, die bei MS-Erkrankten auftreten können.
- die Behandlung dieser Symptome zu beschreiben.



4.2 Einführung: Die Bedeutung des Symptommanagements

Bei MS-Erkrankten treten vielfältigste Symptome auf, die mit der Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen und sich teilweise aus der Lokalisation von Läsionen ableiten lassen (siehe Abb. 20).

Es muss betont werden, dass diese Symptome nicht immer ausschließlich mithilfe einer KMT gelindert werden können. Um bereits nach kurzer Zeit eine Verbesserung in Bezug auf Symptommanagement und Lebensqualität zu erzielen, ist eine individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmte Therapie unter Berücksichtigung der jeweils vorhandenen Symptome erforderlich². Durch eine Linderung der Symptome kann die Lebensqualität erhalten bleiben, und der Patient kann weiterhin seine alltäglichen Aktivitäten verfolgen und ggf. auch berufstätig bleiben.

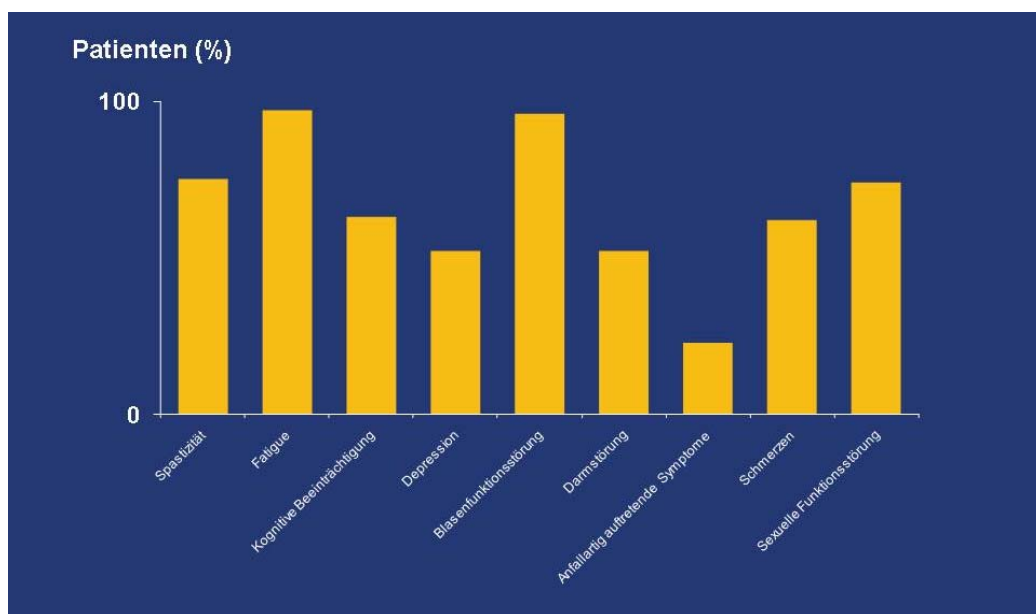


Abb. 20: Symptome der MS

Das Symptommanagement ist ein wichtiger Eckpfeiler der Betreuung von MS-Erkrankten. Bleiben Symptome unbehandelt, können diese erheblich die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen und die Patienten können nicht mehr in vollem Umfang am Alltagsleben teilnehmen und ihrer Arbeit nachgehen. Weiterhin können Symptome auch die Entwicklung weiterer Symptome begünstigen. Beispielsweise führt eine Fatigue häufig zu Bewegungsmangel, was wiederum Spastizität, Konstipation und auch Depressionen verursachen kann¹. Die bei MS-Erkrankten häufig auftretende Blasenfunktionsstörung kann sich auf den Schlafrhythmus auswirken, was wiederum die Kognition beeinflussen und Depressionen verschlimmern kann.

Um den sogenannten Symptomzyklus zu durchbrechen, ist eine individuell auf den Patienten abgestimmte Vorgehensweise erforderlich, bei der die Bedürfnisse des Patienten im Mittelpunkt stehen und die eine medikamentöse und/oder nicht-medikamentöse Therapie sowie eine effektive Kommunikation mit dem Patienten umfassen kann. Deshalb ist die MS-Schwester ein wichtiges Mitglied des multidisziplinären Teams (MDT). Sie kann dabei helfen, dass die Bedürfnisse des einzelnen Patienten zuverlässig erfasst und effektiv berücksichtigt werden können.



Die MS-Schwester ist ein wichtiges Mitglied des MDT. Sie kann dabei helfen, dass die Bedürfnisse des einzelnen Patienten zuverlässig erfasst und effektiv berücksichtigt werden können.

Um Patienten, die über MS-typische Symptome berichten, eine optimale Unterstützung und Beratung bieten zu können, muss die MS-Schwester über die Behandlungsoptionen informiert sein. In Bezug auf die medikamentösen Therapien müssen ihr der voraussichtliche Nutzen der Therapie, die üblichen Dosierungen sowie mögliche Nebenwirkungen, die beim Patienten auftreten können, bekannt sein.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die gängigen Therapien für die am häufigsten berichteten Symptome, die bei MS-Patienten auftreten können, zusammenfassend erläutert.



Reflektierendes Lernziel

Wie beurteilen Sie bei MS-Patienten den Schweregrad von Symptomen und wie entscheiden Sie, ob eine medikamentöse Intervention zu empfehlen ist?

4.3 Gehen

4.3.1 Hintergrund

Gangstörungen zählen zu den stärksten Beeinträchtigungen der MS und sie können über drei Viertel der MS-Erkrankten betreffen. Wenn MS-Erkrankte nicht mehr eigenständig laufen können, benötigen sie eine Gehhilfe oder einen Rollstuhl als Hilfsmittel, was wiederum zu Problemen bei den Alltagsaktivitäten und zu Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten führt. Darüber hinaus hat dies auch erhebliche Auswirkungen auf das soziale Umfeld des Patienten.



Gangstörungen zählen zu den gravierendsten Beeinträchtigungen der MS.

4.3.2 Behandlung

Üblicherweise erfolgen eine Physiotherapie und eine Kräftigung der Muskulatur. Eine mit Gangstörungen einhergehende Spastizität wird dabei ebenfalls behandelt. Die Behandlung der Spastizität kann zu einem besseren Gangbild führen, indem der Muskeltonus gestärkt wird. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf die zugrunde liegende Gangstörung. Im fortgeschrittenen Stadium der MS kann die Verwendung von Rollstühlen oder Elektromobilen unvermeidlich werden.

4.3.3 Fampridin

Eine neue von der EMA zur Verbesserung der Gehfähigkeit von Patienten mit RR-MS oder SP-MS zugelassene Therapie ist Fampridin. In zwei klinischen Studien haben 35 % bzw. 43 % der Patienten auf die Therapie angesprochen. Diese Patienten werden als Responder bezeichnet. Bei diesen Patienten verbesserte sich die Gehgeschwindigkeit über eine Strecke von 25 Fuß (7,62 m) um etwa 25 % (etwa 15,5 cm/Sek.). Diese Retardtablette wird zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden eingenommen.

Verbesserung der Gehfähigkeit Fampridin.

Die Wirksamkeit von Fampridin wurde mithilfe des T25FW-Tests (Timed 25-foot Walk, Gehstrecke von 7,62 m auf Zeit gehen) gemessen. Die Gehgeschwindigkeit der Patienten wurde über eine Strecke von 25 Fuß (7,62 m) mit zeitlicher Begrenzung gemessen. Als Responder wurden die Patienten bezeichnet, die während der Therapie bei mindestens drei der vier Kontrolltermine gegenüber Placebo mit einer schnelleren Gehgeschwindigkeit gelaufen sind. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie fielen sehr ähnlich aus. Der Anteil der Responder wurde mit Fampridin gesteigert (34,8 % gegen 8,3 % und 42,9 % gegen 9,3 %, $p < 0,001$ in beiden Studien). Bei den Respondern stieg in beiden Studien die Gehgeschwindigkeit um etwa 25 % an, was einem Anstieg auf etwa 0,51 ft/Sek. (etwa 15,5 cm/Sek.) entspricht. Der 12 Punkte umfassende Patientenfragebogen MSWS-12 (MS Walking Scale-12) wurde ebenfalls herangezogen, um die Einschätzung des Patienten auszuwerten. Auch diese Auswertung fiel bei den mit Fampridin behandelten Patienten besser aus, was auch mit dem „Ansprechen“ gemäß der Definition über den primären Endpunkt des T25FW-Tests korreliert.

Der Wirkmechanismus von Fampridin basiert darauf, die Signalübertragung von Neuronen zu verbessern und somit die durch die Demyelinisierung verursachten neurologischen Defizite auszugleichen.

Der Wirkmechanismus von

Fampridin ist ein Kaliumkanalblocker, der die Dauer des Natriumeinstroms und somit das Aktionspotential der Nerven verlängert und auf diese Weise die Reizweiterleitung auch bei geringerer Signalstärke ermöglicht. Außerdem wird auch der Kalziumeinstrom an den Nervenenden erhöht, wodurch die Signalweiterleitung an andere Nerven oder Muskeln verbessert wird.

Fampridin wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Auch wenn ein Risiko für Interaktionen mit Medikamenten, die über die Leber metabolisiert werden, nicht belegt werden konnte, besteht

dennoch für Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung die Gefahr erhöhter Werte. Fampridin darf nicht bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <80 ml/Min. angewendet werden. Bei älteren Patienten sollte vor Therapiebeginn die Nierenfunktion überprüft werden.

Obwohl Fampridin normalerweise als gut verträglich gilt, kann der Wirkmechanismus von Fampridin Krämpfe bzw. Krampfanfälle verursachen. Während der Anwendung von Fampridin wurde bereits über Krämpfe berichtet. Dies betraf besonders die ersten Studien mit höheren Dosen (z. B. 20 mg). Die klinischen Studien mit der zweimal täglich verabreichten Dosis von 10 mg des zugelassenen Retardpräparats von Fampridin konnten dieses Risikoausmaß nicht bestätigen. Patienten mit Krämpfen in der Anamnese darf Fampridin nicht verabreicht werden.

Die meisten Nebenwirkungen von Fampridin sind leicht und klingen ohne weitere Behandlung wieder ab. Häufig berichtete Nebenwirkungen sind Schwindelgefühl/Gleichgewichtsstörungen, Tremor, Insomnie, Angst, Fatigue, Rückenschmerzen und Magen-Darm-Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Konstipation).

Es gibt keine Berichte von schwangeren Patientinnen, die während der Schwangerschaft Fampridin eingenommen haben. Tierversuchsstudien haben jedoch Nebenwirkungen am Fötus ergeben. Daher sollte während der Schwangerschaft die Einnahme von Fampridin vermieden werden.

4.4 Spastizität

4.4.1 Hintergrund

Bis zu drei Viertel der MS-Patienten leiden an Spastizität. Welche Muskeln hiervon betroffen sind, ist von der Lokalisation der MS-typischen Läsionen abhängig. Spastizität ist mit einer Anzahl weiterer Symptome verbunden, wie Schmerzen, Darm- und Blasenfunktionsstörung. Außerdem beeinträchtigt sie massiv die Alltagsaktivitäten der Betroffenen^{1,98}. Bei MS-Patienten kann die Spastizität eine Muskelschwäche ausgleichen, sodass erst bei Behandlung der Spastizität die Muskelschwäche erkannt wird. Hier ist eine sorgfältige Abwägung der Dosis in Bezug auf die Stabilität erforderlich, am besten in Abstimmung mit den Physiotherapeuten.

4.4.2 Behandlung

Bei betroffenen Patienten mit Spastizität können eine Physiotherapie und sorgfältig ausgewählte Übungen hilfreich sein. Die Übungen sollen Dehnungsübungen, Aerobic-Übungen und Entspannungstechniken umfassen.

Die medikamentöse Erstlinientherapie ist normalerweise Baclofen oder Tizanidin ([siehe Tabelle 27](#)).

Wirkstoff	Dosis	Unerwünschte Ereignisse	Hinweise
Baclofen	Anfängliche Dosis: 5 mg oral 2–3 mal täglich Titration: höchstens alle drei Tage Übliche effektive Dosis: 20 mg 3 x täglich Höchstdosis: 100 mg, wenn sich der Patient nicht in einem Krankenhaus unter ständiger Beobachtung befindet ¹⁰⁰ . Bis zu 200 mg täglich können notwendig sein.	Die meisten treten zu Beginn der Behandlung auf: Sedierung Schläfrigkeit Übelkeit Weniger häufig: Mundtrockenheit Schwindelgefühl Müdigkeit Verwirrung Selten: Parästhesie	Die Einnahme zu den Mahlzeiten oder mit Milch lindert die Übelkeit. Die Wirkung von Baclofen auf den Blutdruck kann sich bei zeitgleicher blutdrucksenkender Behandlung verstärken. Bei Patienten, die eine Behandlung gegen Bluthochdruck erhalten, muss daher die Einnahme mit größter Vorsicht erfolgen.

		<p>Depression</p> <p>Es kann zu einem Herabsetzen der Reizschwelle für Muskelkrämpfe kommen, insbesondere bei Epileptikern.</p> <p>Verstärkung von psychiatrischen Störungen möglich. Patienten mit bereits vorhandenen psychiatrischen Erkrankungen müssen mit Vorsicht behandelt werden und unter ständiger Beobachtung bleiben.</p>	
Tizanidin	<p>3 oder 4 mal täglich</p> <p>Anfängliche Dosis: 1 mg oder 2 mg vor dem Schlafengehen (aufgrund des Risikos für Benommenheit), drei- oder viermal täglich</p> <p>Titration: je nach Ansprechen nicht öfter als halbwohentlich</p> <p>Höchstosis: 12 mg (Einzeldosis) und höchsten 32 mg täglich</p>	<p>Sedierung</p> <p>Niedriger Blutdruck</p> <p>Schwindelgefühl</p> <p>Müdigkeit</p> <p>Übelkeit und Magen-Darm-Störungen (Konstipation)</p> <p>Eher selten: Halluzinationen und Kraftlosigkeit</p>	<p>Patienten sind dahingehend aufzuklären, dass Alkohol die sedierende Wirkung von Tizanidin verstärken kann.</p> <p>Die Wirkung von Tizanidin auf den Blutdruck kann sich bei zeitgleicher blutdrucksenkender Behandlung verstärken. Hier ist mit entsprechender Vorsicht vorzugehen.</p> <p>Aufgrund des (seltenen) Risikos einer Leberfunktionsstörung sind vor und während einer Therapie, bei der eine Dosis von mehr als 12 mg täglich verabreicht wird, Leberfunktionstests durchzuführen.</p> <p>Bei Abbruch der Tizanidin-Therapie ist Vorsicht geboten, da in diesem Zusammenhang über erneut auftretenden Bluthochdruck berichtet wurde.</p>

Tabelle 27: Erstlinienwirkstoffe für Spastizität

Die oralen Therapien mit Baclofen und Tizanidin erzielen bei Spastizität vergleichbare Wirkungen. In einer systematischen Überprüfung wurden die Ergebnisdaten für Baclofen als begrenzt bezeichnet. Jedoch wurden in einigen Studien Verbesserungen bei der Spastizität berichtet.

Bei nicht mehr gehfähigen Patienten, die nicht auf Baclofen oder Tizanidin angesprochen haben, könnte die Spastizität mit Dantrolen gelindert werden. Die Daten sind jedoch begrenzt. Die häufigen Nebenwirkungen (Kraftlosigkeit und Magen-Darm-Symptome) schränken die Anwendungsmöglichkeiten von Dantrolen ein, und aufgrund des Risikos für Leberfunktionsstörungen muss bei den Patienten die Leberfunktion regelmäßig überprüft werden. Diazepam kann ebenfalls zur Behandlung von Spastizität eingesetzt werden. Es hat die gleiche Wirksamkeit wie Baclofen und Tizanidin, ist aber mit mehr Nebenwirkungen verbunden, wie Sedierung und Kraftlosigkeit. Patienten, denen Diazepam verschrieben wird, müssen über die sedierende Wirkung aufgeklärt werden.

Delta-9-THC/Cannabidiol (Sativex®) ist ein Cannabisextrakt, das auf die Cannabinoid-Rezeptoren im Gehirn und Rückenmark wirkt. Es ist als zusätzliche Behandlung von MS-Patienten zugelassen, die nicht ausreichend auf eine andere antispastische Therapie angesprochen haben. Es ist als Mundspray verfügbar. Mögliche Nebenwirkungen sind Schwindelgefühl, Schläfrigkeit und leichte Benommenheit. Gelegentlich können durch das Spray oberflächliche Wunden im Mund entstehen. Daher ist es wichtig, bei jedem Sprühen eine andere Stelle im Mund zu wählen. Etwa die Hälfte der MS-Patienten sprechen auf diese Therapie an. Das Ansprechen kann nach einer vierwöchigen Gabe des Medikaments überprüft werden. Die Dosis kann dann durch Variieren der Anzahl der täglichen Sprühstöße gesteuert werden.

Eine Kombinationstherapie kann dabei helfen, die Dosen der einzelnen angewendeten Arzneistoffe und somit auch die Schwere möglicher Nebenwirkungen zu minimieren. Die Patienten müssen bei der Planung ihrer Medikation unterstützt werden, da die verwendeten Medikamente zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu verabreichen sind.

Für Patienten, die nicht mehr auf eine orale Medikation ansprechen oder die eine Therapie nicht vertragen, kann eine intrathekale Baclofen-Therapie in Betracht gezogen werden. Bei der Baclofen-Pumpe handelt es sich um eine operativ implantierte, programmierbare Pumpe mit Katheter, die das Baclofen direkt in den intrathekalen Raum, in dem Flüssigkeit das Rückenmark umgibt, abgibt. Die meisten Patienten berichten, dass die programmierbare Pumpe kein unangenehmes Gefühl verursacht und die Bewegungsfreiheit nicht einschränkt. Nach einer Testinjektion zur Überprüfung der Wirkung kann eine Pumpe implantiert werden, die eine kontinuierliche Gabe ermöglicht¹. Intrathekales Baclofen lindert Muskelsteifheit und Spasmen und wirkt besonders bei einer Spastizität beider Beine.

Eine abrupte Unterbrechung der intrathekalen Baclofen-Therapie kann zu Entzugserscheinungen wie hohem Fieber, Bewusstseinsveränderung, erneuter Spastizität und Muskelsteifheit und in seltenen Fällen zu einer Rhabdomyolyse, einem Multiorganversagen und zum Tod führen. Den Patienten und Pflegern gegenüber muss betont werden, wie wichtig die Einhaltung der festgelegten Auffülltermine ist. Außerdem müssen sie über die frühen Anzeichen einer Baclofen-Entzugssymptomatik aufgeklärt werden. Besondere Aufmerksamkeit ist Patienten mit offensichtlichem Risiko zu widmen (z. B. Rückenmarksverletzungen bei T6 oder höher, Kommunikationsschwierigkeiten, frühere Entzugserscheinungen bei oraler oder intrathekaler Baclofen-Therapie).

Seit vielen Jahren wird Botulinumtoxin für die Behandlung der Spastizität bei MS-Patienten off-label eingesetzt. Ausgangspunkt hierfür waren die Ergebnisse von Untersuchungen von Patienten nach einem Schlaganfall, bei denen eine entsprechende Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. In einigen Ländern sind bestimmte Formulierungen für die Behandlung einer Spastizität bzw. einer spezifischen Spastizität in Verbindung mit einer MS-Erkrankung zugelassen. Generell wird die Behandlung mit Botulinumtoxin als Salvage-Therapie (Zweitlinientherapie) nach Versagen der Erstlinientherapie in Betracht gezogen. Als unerwünschte Wirkungen wurden Schwierigkeiten beim Schlucken, Sprechen oder Atmen sowie Fatigue und Kraftlosigkeit gemeldet, wobei Letztere bei MS-Patienten ein besonders großes Problem darstellt.

4.5 Fatigue

4.5.1 Hintergrund

Fatigue tritt bei den meisten MS-Patienten auf. Sie beeinträchtigt erheblich die Lebensqualität und kann sich auch auf die weitere Berufsausübung auswirken. Bis zu einem Drittel der MS-Patienten bezeichnen Fatigue als das Symptom, das die meisten Einschränkungen mit sich bringt. Fatigue kann weitere Symptome auslösen oder zu einer Verschlechterung bereits vorhandener Symptome wie Depressionen und kognitiven Beeinträchtigungen führen und negative Auswirkungen auf körperliche Betätigung und Muskelschwäche haben.



Bis zu einem Drittel der MS-Patienten bezeichnen Fatigue als das Symptom, das die meisten Einschränkungen mit sich bringt. Fatigue kann weitere Symptome auslösen oder zu einer Verschlechterung bereits vorhandener Symptome wie Depressionen und kognitiven Beeinträchtigungen führen und negative Auswirkungen auf körperliche Betätigung und Muskelschwäche haben.

4.5.2 Behandlung

Als nicht-medikamentöse Therapien für Fatigue kommen eine Kühlweste, klimatisierte Räume und kaltes Duschen oder kalte Getränke in Betracht. Außerdem können bei Patienten mit Fatigue Aerobic-Übungen und Ergotherapie helfen (siehe Abb. 21).



Abb. 21: Behandlung von Fatigue

Medikamentöse Therapien zur Linderung der Fatigue sind ZNS-Stimulanzien, wie Methylphenidat, Modafinil, Amantadin und, wenn auch in vielen Ländern nicht erhältlich, Dextroamphetamin¹ (siehe [Tabelle 28](#)).

Tabelle 28: Medikamentöse Therapie für Fatigue

Wirkstoff	Dosis	Unerwünschte Ereignisse	Hinweise
Amantadin	100 mg zweimal täglich Baut sich eine Toleranz auf, sollte eine Therapiepause von 2 bis 3 Wochen eingelegt werden, um den therapeutischen Nutzen zu verlängern.	Im Allgemeinen gut verträglich (in klinischen Studien haben weniger als 10 % der Patienten die Therapie abgebrochen). Generell leicht: Lebhafte Träume Übelkeit Hyperaktivität Angstgefühle	Übliche Erstlinientherapie

		Schlafstörungen Konstipation Hautausschlag Weniger häufig: Halluzinationen	
Modafinil	100–200 mg täglich (normalerweise wird die zweite Dosis vor 14.00 Uhr eingenommen, um Schlafstörungen zu vermeiden)	Generell gut verträglich Sehr häufig: Übelkeit Konstipation Nervosität Unruhe Appetitlosigkeit. Schlafstörungen können auftreten, wurden jedoch in den Studien zur MS nicht berichtet. Seltene, jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen sind Hautreaktionen, psychiatrische Nebenwirkungen und Bluthochdruck.	

Tabelle 28: Medikamentöse Therapie für Fatigue

Keiner dieser Wirkstoffe ist für die Behandlung von Fatigue bei MS-Patienten zugelassen. Methylphenidat ist beispielsweise für die Behandlung von ADHS indiziert, Modafinil wird bei exzessiver Schläfrigkeit bei Patienten mit Narkolepsie angewendet, und Amantadin wird zur Prophylaxe und Behandlung von Grippe-symptomen eingesetzt.

Amantadin wird bei Fatigue am häufigsten als Erstlinientherapie gewählt. In vier klinischen Kurzzeitstudien für Amantadin wurde über die Wirkung dieses Arzneistoffes berichtet. Es konnte eine Linderung der Fatigue und eine Präferenz der Patienten von Amantadin gegen Placebo festgestellt werden. Die Gabe von Amantadin zeigte bei 20 bis 40 % der MS-Patienten mit leichter bis mäßiger Fatigue eine kurzfristige Linderung dieses Symptoms.

In den drei großen Studien für Modafinil wurde eine Linderung der Fatigue nachgewiesen. In zwei weiteren Studien konnte jedoch im Vergleich zu Placebo kein Nutzen festgestellt werden. Laut Risikobewertung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Modafinil nur bei Narkolepsie als günstig anzusehen. Insgesamt ist der Effekt medikamentöser Behandlung des Fatigue-Syndroms eher gering.

4.6 Blasenfunktionsstörung

4.6.1 Hintergrund

Viele MS-Patienten leiden an einer Blasenfunktionsstörung. MS-Läsionen können zu Funktionsstörungen des Destrusors und Sphinkters führen, wodurch Symptome einer überaktiven Blase (Harndrang, Inkontinenz) oder Harnverhaltung auftreten können. Etwa 60 % der MS-Patienten haben über eine überaktive Blase bzw. Funktionsstörung des Destrusors berichtet¹¹⁵.

4.6.2 Beurteilung: Rolle der MS-Schwester

Patienten ist es mitunter peinlich, über Inkontinenz und andere Blasenprobleme zu berichten. Daher ist es umso wichtiger, dass die MS-Schwester dieses Thema bei ihren Patienten zur Sprache bringt

und sich darüber Gedanken macht, wie sie derartige Gespräche umsichtig und besonnen führen kann. Einfache Fragen können die Patienten ermutigen, in einer offenen und vertrauensvollen Umgebung über ihre Symptome zu sprechen.



Patienten ist es mitunter peinlich, über Inkontinenz und andere Blasenprobleme zu berichten. Es ist wichtig, dass die MS-Schwester dieses Thema bei ihren Patienten zur Sprache bringt.

4.6.3 Behandlung

Die Behandlung von Blasen- und Darmproblemen erfordert einen umfassenden und ganzheitlichen Ansatz, der eine schrittweise Erweiterung der Interventionen vorsieht. Auch wenn eine Verhaltenstherapie und ein Blasentraining (z. B. **Kegel-Übungen**) bei Patienten mit überaktiver Blase hilfreich sein können, so ist doch bei den meisten Patienten eine medikamentöse Therapie erforderlich. Die tragende Säule einer solchen Therapie sind anticholinerge Wirkstoffe, wie Oxybutynin, Tolterodin, Solifenacin, Trospium oder trizyklische Antidepressiva. Auch wenn die Wirkung dieser Wirkstoffe bei der Behandlung einer überaktiven Blase oft nachgewiesen wurde, gibt es dennoch wenig Informationen über deren Anwendung bei MS-Patienten. Bei einer systematischen Überprüfung wurden nur fünf Studien ermittelt, wobei nur eine Studie für Oxybutynin über eine signifikante Wirkung auf den Harndrang berichtete.

Die anticholinerge Therapie ist mit typischen Nebenwirkungen verbunden, wie Mundtrockenheit, verschwommenes Sehen und Konstipation, wobei es Hinweise darauf gibt, dass neuere Wirkstoffe (z. B. Tolterodin, Fesoterodin, Darifenacin, Trospium und Solifenacin) weniger häufig mit beschwerlichen anticholinergischen Symptomen verbunden sind. Einige dieser Wirkstoffe erlauben eine Dosisanpassung, um eine akzeptable Balance zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit zu erreichen. Die älteren Antimuskarinika wurden mit kognitiven Veränderungen in Verbindung gebracht. Dies wird bei den neueren Wirkstoffen weniger häufig berichtet, was insbesondere auf Trospium zutrifft.

Kegel-Übungen

Kegel-Übungen können sowohl bei Männern als auch Frauen helfen, die beim Wasserlassen oder Stuhlgang Probleme haben. Ziel der Kegel-Übungen ist es, den Muskeltonus durch Kräftigung des Schambein-Steißbein-Muskels (Musculus pubococcygeus) am Beckenboden zu verbessern. Kegel-Übungen können jederzeit und an jedem beliebigen Ort durchgeführt werden. Die meisten bevorzugen es, dabei zu liegen oder in einem Stuhl zu sitzen. Nach 4 bis 6 Wochen bemerken die meisten Personen bereits eine spürbare Verbesserung. Bis jedoch ein klinischer Nutzen erkennbar ist, können bis zu 3 Monate vergehen. Anweisungen für die Kegel-Übungen:

- Ziehen oder pressen Sie die Beckenbodenmuskulatur zusammen, als würden Sie versuchen, den Harnabfluss zu stoppen.
- Warten Sie mehrere Sekunden.
- Entspannen Sie und wiederholen Sie den Vorgang.
- Führen Sie mindestens dreimal täglich jeweils 10 Kontraktionen durch.

Patienten, die nicht auf die Erstlinientherapie ansprechen oder die wiederholt an einer Harnwegsinfektion leiden, müssen bei Bedarf an einen Urologen überwiesen werden. Für Patienten, die nicht auf eine anticholinerge Therapie ansprechen, kann eine **„Transkutane Stimulation des Nervus tibialis posterior“ (PTNS/TPTNS)** in Betracht gezogen werden. Sie wird von einigen Urologen angeboten und bietet die Möglichkeit einer langfristigen Besserung der OAB-Symptome ohne die Nebenwirkungen einer anticholinergen Therapie¹¹⁹. Eine Studie für die TPTNS mit 70 MS-Patienten ergab bei täglicher TPTNS-Therapie über einen Zeitraum von 3 Monaten bei über 80 % der Patienten eine Verbesserung der klinischen OAB-Symptome. Es ist jedoch nicht möglich, die angemessene Rolle dieser Therapie abschließend zu beurteilen, vor allem aufgrund einiger Schwachpunkte des Studiendesigns, das keine strenge Intention-to-treat-Analyse zuließ.

„Transkutane Stimulation des Nervus tibialis posterior“ (PTNS/TPTNS)

Bei der „Perkutanen Stimulation des Nervus Tibialis Posterior“ (PTNS) zur Behandlung einer überaktiven Blase wird unmittelbar über dem Knöchel eine feine Nadel in einen Nerv eingeführt. Durch die Nadel wird ein geringer elektrischer Strom geleitet und an die Nerven übertragen, die für die Steuerung der Blasenfunktion zuständig sind.

Bei Patienten mit refraktärer OAB wird immer häufiger **Botulinumtoxin eingesetzt**, um eine Linderung zu erreichen. Dies betrifft auch MS-Patienten. In einer Studie mit MS-Patienten haben drei Viertel der Patienten eine klinische Verbesserung berichtet und die Hälfte gab an, wieder uneingeschränkt kontinent zu sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener MS war die Wahrscheinlichkeit höher, dass die Therapie nicht angesprochen hat. In dieser Studie wurden keine therapiebezogenen Komplikationen berichtet. Mögliche Komplikationen sind jedoch Schmerzen, Harnwegsinfektionen und Hämaturie.

Botulinumtoxin eingesetzt.

Für die Behandlung von OAB-Symptomen wird Botulinumtoxin in einer Kochsalzlösung verdünnt und bei einer Zystoskopie in kleinen Mengen in den Detrusormuskel injiziert, nicht jedoch in den Trigonumbereich. Die Analgesie erfolgt durch Inhalation von Narkosemitteln wie z. B. Distickstoffoxid. Außerdem muss den Patienten der Selbstkatheterismus gezeigt werden, da es zu einem Anstieg der Restharmenge kommen kann.

Nächtliche Inkontinenz und häufiger Harndrang in der Nacht sind die zwei schwerwiegendsten Probleme in Verbindung mit Blasenfunktionsstörungen. Bei den meisten MS-Patienten können die Symptome durch die orale Einnahme von Antimuskarinika vor dem Schlafengehen erheblich gelindert werden. In einigen Fällen hilft auch das nicht. Dann kann eventuell mit Desmopressin für die Nacht eine Besserung erzielt werden, da es die nachts von den Nieren produzierte Harnmenge verringert. In der Nacht arbeiten die Nieren am meisten. Die Wirkung hält 3 bis 6 Stunden an. Die Einnahme ist sicher, wenn sie exakt wie vorgeschrieben erfolgt. Desmopressin wird normalerweise als Spray verabreicht. Es kann auch tagsüber angewendet werden. Jedoch muss sich der Patient der möglichen Gefahr bewusst sein, dass zu viel Wasser im Körper bleibt, wenn das Medikament mehr als einmal in 24 Stunden angewendet wird. Patienten über 65 sollte es nicht verschrieben werden.

Patienten mit Harnverhaltung muss der Selbstkatheterismus gezeigt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass α -adrenerge Antagonisten eine Besserung bewirken können.

4.7 Darmstörung

4.7.1 Hintergrund

Darmsymptome bei MS sind Konstipation, Stuhldrang und Stuhlinkontinenz. Breiiger Stuhl, der nicht auf eine Infektion oder Medikation zurückzuführen ist, wird normalerweise durch Stuhlimpaktion oder Kotstauung verursacht, bei der der breiige Stuhl von weiter oben im Verdauungstrakt an der stehenden Kotsäule vorbeigekommen kann und ausgeschieden wird. Konstipation ist das häufigste Darmsymptom. Sie wird als nicht regelmäßiger, unvollständiger oder schwieriger Stuhlgang definiert.

4.7.2 Beurteilung: Rolle der MS-Schwester

Die Behandlung einer Dysfunktion beginnt mit der Beurteilung durch einen erfahrenen Arzt. Dabei wird mit den Patienten zusammen eine Vorgehensweise entwickelt, bei der die speziellen Bedürfnisse der Patienten berücksichtigt werden. Faktoren, die eine Konstipation auslösen können, sind schlechte Mobilität, eine bewusst niedrige Flüssigkeitszufuhr zur Minimierung der Harninkontinenz, anticholinerge Medikamente zur Behandlung einer begleitenden Blasenfunktionsstörung sowie schlechte Ernährungsgewohnheiten. Stuhlinkontinenz kann verursacht

werden durch perineale und rektale Empfindungsstörungen, schwache Muskelkraft des Sphinkters, Fäkalom mit Darmverschluss oder Darmperforation oder eine Kombination dieser Faktoren.

4.7.3 Behandlung

Für die Behandlung von Darmstörungen bei MS werden im Allgemeinen eine ballaststoffreiche Ernährung, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, regelmäßige Stuhlgangzeiten sowie Einläufe und Laxantien empfohlen. Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen ist jedoch umstritten. Eine langfristige medikamentöse Behandlung zur Verhinderung von Darmstörungen wird nicht empfohlen. Sie kann außerdem einen Gewöhnungseffekt bewirken. Jedoch ist eine medikamentöse Behandlung nicht grundsätzlich zu verneinen.

Zur Behandlung der Stuhlinkontinenz wurde die sakrale Nervenstimulation angewendet. Die Wirksamkeit dieser Behandlung bei MS wurde noch nicht in Studien systematisch ausgewertet. Sie kann aber bei einigen Patienten einen erheblichen Nutzen zeigen.

4.8 Sexuelle Funktionsstörung

4.8.1 Hintergrund

Die normale Sexualfunktion basiert auf einem komplexen Zusammenspiel physischer und psychischer Faktoren, die bei einer chronischen Erkrankung wie der MS sehr schnell gestört werden können. Probleme mit der Sexualität sind nicht nur belastend, sondern können auch die Lebensqualität der Patienten und ihrer Partner stark beeinträchtigen. Bei Männern ist das häufigste Problem mit der Sexualität die erektile Dysfunktion (ED). Schätzungen zufolge sind bis zu 70 % der Patienten betroffen.

4.8.2 Beurteilung: Rolle der MS-Schwester

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, wie die MS-Schwester Informationen über die sexuelle Gesundheit und das sexuelle Wohlbefinden erfragen kann. In einem ersten Schritt kann mit einer offen gestellten Frage klargestellt werden, dass es sich um ein normales Gesprächsthema handelt. *Beispiel:* „Viele MS-Patienten haben das Gefühl, dass sie gewisse Probleme mit ihrer Sexualität haben, und das ist ein weit verbreitetes Problem. Sind bei Ihnen irgendwelche Schwierigkeiten aufgetreten?“ Dies gibt dem Patienten Gelegenheit, sofort ein Gespräch über Probleme mit sexuellen und privaten Beziehungen zu beginnen. Der Patient erhält jedoch durch die Frage auch die Möglichkeit, auf dieses Thema zurückzukommen, sobald aus seiner Sicht hierfür der richtige Zeitpunkt gekommen ist. Es können auch Informationen über örtliche Beratungsstellen vermittelt werden. Die Patienten und ihr Partner bzw. ihre Partnerin sollten Gelegenheit erhalten, eine Sexualtherapeutin bzw. einen Sexualtherapeuten aufzusuchen, um sich über Gleitmittel und die Verwendung von sexuellen Hilfsmitteln beraten zu lassen und um allgemeine Informationen über sexuelle Beziehungen zu erhalten.

4.8.3 Behandlung

Die Behandlung von MS-Patienten mit einer sexuellen Dysfunktion unterscheidet sich im Allgemeinen nicht von der für die Allgemeinbevölkerung. Sie ist überwiegend von der Ätiologie des Problems abhängig. Patienten mit erektiler Dysfunktion können orale Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren) verschrieben werden. Es gibt Hinweise darauf, dass Sildenafil sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit Dosen von bis zu 100 mg wirkt, wenngleich die Daten für Männer zuverlässiger sind¹³². Tadalafil hat den Vorteil, dass es bis zu 36 Stunden lang wirkt, was die zeitliche Planung vereinfacht und den Druck nimmt, den Geschlechtsverkehr auf einen festgelegten

Zeitpunkt legen zu müssen. Eine italienische Studie ergab, dass 78 % der an MS erkrankten Männer auf eine Dosis von 10 bis 20 mg Tadalafil angesprochen haben und dadurch statistisch signifikante Verbesserungen der erektilen Funktion und der sexuellen Befriedigung erzielt wurden.

Bei vaginaler Trockenheit können verschiedene topisch anwendbare Gleitmittel, Gels und Cremes benutzt werden. Zur Steigerung der Libido kann eine Androgentherapie mit Präparaten wie Methyltestosteron oder Dehydroepiandrosteron durchgeführt werden, die besonders bei Frauen mit niedrigen Androgenkonzentrationen eine Verbesserung bewirken. Aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils sollten die letztgenannten Präparate jedoch nicht über einen zu langen Zeitraum verabreicht werden.

4.9 Depression

4.9.1 Hintergrund

Bei über der Hälfte der MS-Patienten tritt eine Depression auf¹. Ursachen für eine Depression können sein ein primäres MS-Symptom, die durch das Leben mit MS entstehenden Herausforderungen, eine KMT oder eine Kombination dieser Faktoren.

4.9.2 Beurteilung: Rolle der MS-Schwester

MS-Patienten sind bei ihren klinischen Routineterminen auf Depression zu untersuchen. Sie müssen darauf hingewiesen werden, dass sie entsprechende Symptome ihrer MS-Schwester bzw. ihrem behandelnden Arzt mitteilen¹. Es gibt spezifische Hilfsmittel bzw. Skalen, mit denen Depressionen erkannt und deren Schwere und Therapiebedarf beurteilt werden können. Angstzustände sind als wichtiges Anzeichen für das Risiko einer Depression zu werten. Dieses Risiko ist in den ersten 5 Jahren nach der Diagnosestellung am höchsten. Studien haben positive Korrelationen zwischen Angst- und Depressionswerten ergeben, die darauf hinweisen, dass diese beiden Erkrankungen miteinander in Beziehung stehen. Angstzustände treten sehr stark in der Zeit unmittelbar nach der Mitteilung der Diagnose MS auf. Dies trifft besonders auf Frauen zu.



MS-Patienten sind bei ihren klinischen Routineterminen auf Depression zu untersuchen. Sie müssen darauf hingewiesen werden, dass sie entsprechende Symptome ihrer MS-Schwester bzw. ihrem behandelnden Arzt mitteilen.

4.9.3 Behandlung

Sofern notwendig, ist bei Depression mit einer medikamentösen Therapie zu beginnen. Dabei werden häufig Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI) oder trizyklische Antidepressiva verwendet.

Unerwünschte Ereignisse einer Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern sind verminderter Appetit, Schläfrigkeit oder Schlafstörungen, Schwindelgefühl und Tremor, Übelkeit, Mundtrockenheit, Konstipation, Durchfall, Asthenie, Gewichtszunahme und sexuelle Dysfunktion.

Die trizyklischen Antidepressiva sind mit anticholinergen Nebenwirkungen verbunden wie Mundtrockenheit, erweiterten Pupillen, Hyperpyrexie, Harnverhaltung und Konstipation. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Schwindelgefühl, Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Angstzustände und Schlafstörungen.

4.10 Kognition

4.10.1 Hintergrund

Bei etwa 45 bis 65 % der MS-Patienten treten kognitive Beeinträchtigungen auf. Die Beeinträchtigungen können sich bereits im Frühstadium der Erkrankung zeigen, wobei sich die Kognition mit fortschreitender Krankheit verschlechtern kann. Die Hauptsymptome dieser Defizite sind Konzentrationsschwierigkeiten, Aufmerksamkeitsdefizite, Störungen der Handlungsplanung und Gedächtnisstörungen.

4.10.2 Behandlung

Für die Behandlung von kognitiven Defiziten bei MS-Patienten gibt es keine zugelassenen Medikamente. Der Off-Label-Einsatz von Donepezil bei 69 MS-Patienten zeigte positive Wirkungen, jedoch konnte dies nicht in einer größeren Studie bestätigt werden. Eine Studie mit Memantin wurde frühzeitig abgebrochen, nachdem sich in Verbindung mit der Behandlung eine Verschlechterung der neurologischen Symptome gezeigt hatte. In kleineren Studien hat Rivastigmin keine signifikante Wirkung bei den kognitiven Problemen von MS-Patienten gezeigt. Es wird jedoch derzeit in einer größeren multizentrischen Studie mit 200 Patienten näher untersucht.

4.11 Schmerzen

4.11.1 Hintergrund

Schmerzen treten bei mehr MS-Patienten auf als man bisher angenommen hatte. Jüngsten Schätzungen zufolge wird vermutet, dass bei etwa der Hälfte der MS-Patienten verschiedene Schmerzsymptome auftreten¹⁴² (siehe Tabelle 29).

Typ	Beispiele und Häufigkeit	Medikamentöse Behandlung
Akut	Anfallsartig auftretende Schmerzen	Antikonvulsiva
	Trigeminusneuralgie (1,9 bis 3 %)	Antikonvulsiva oder Antispasmodika
	Lhermitte-Zeichen (>25 %)	Chirurgische Eingriffe
	Dystonische Spasmen (10 bis 20 %)	Antispasmodika
Chronisch	Schmerzen im unteren Rücken	Antikonvulsiva
	Dysästhetische Schmerzen in den Gliedmaßen	Nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente
	Spasmen, Krämpfe (häufig)	Opiate
	Komplexes regionales Schmerzsyndrom (selten)	Trizyklische Antidepressiva

Tabelle 29: Schmerzsyndrome der Multiplen Sklerose

Im Verlauf der MS-Erkrankung können sich akute Schmerzen noch weiter verschlechtern oder häufiger auftreten. Anfallsartig auftretende Schmerzen können abhängig von den betroffenen Nerven überall auftreten. **Trigeminusneuralgie** kann bei bis zu 3 % der Patienten vorkommen¹.

Trigeminusneuralgie

Die Trigeminusneuralgie ist gekennzeichnet durch elektrisierende, einschießende Gesichtsschmerzen die von wenigen Sekunden bis zu Minuten andauern können und mehrmals täglich auftreten.

4.11.2 Behandlung

Viele Schmerztherapien für MS-Patienten basieren mehr auf klinischen Erfahrungen als auf den Nachweisen groß angelegter klinischer Studien. Bei den Therapien werden verschiedene Wirkstoffe angewendet (siehe Tabelle 30).

Wirkstoff	Üblicher Einsatz bei Multipler Sklerose*	Häufige Nebenwirkungen
<i>Antikonvulsiva</i>		
Carbamazepin	Trigeminusneuralgie Lhermitte-Zeichen Anfallsartig auftretende Schmerzen‡	Veränderter Geschmack Ataxie Knochenmarkdepression Konstipation Diplopie Schwindelgefühl Dysarthrie Magen-Darm-Störung Hyponatriämie Beeinträchtigte Wachsamkeit Sedierung
Lamotrigin	Trigeminusneuralgie	Ataxie Verschwommenes Sehen Diplopie Schwindelgefühl Kopfschmerzen Schlafstörungen Reizbarkeit
Pregabalin	Zentrale neuropathische Schmerzen Anfallsartig auftretende Schmerzen Trigeminusneuralgie	Verschwommenes Sehen und verminderte Sehschärfe Schwindelgefühl Vertigo Schläfrigkeit/Fatigue Gemütsschwankungen Ataxie/Tremor Magen-Darm-Störung
Gabapentin	Zentrale neuropathische Schmerzen Lhermitte-Zeichen Anfallsartig auftretende Schmerzen Trigeminusneuralgie	Ataxie Diplopie Fatigue Magen-Darm-Störung Nystagmus Sedierung Tremor
Clonazepam	Anfallsartig auftretende Schmerzen	Ataxie Schwindelgefühl Antriebslosigkeit Sedierung
<i>Trizyklische Antidepressiva</i>		
Amitriptylin	Zentrale neuropathische Schmerzen	Verschwommenes Sehen Konstipation Schläfrigkeit Mundtrockenheit Sedierung Harnverhaltung
<i>Muskelrelaxantien</i>		
Baclofen	Schmerzhafte tonische Krämpfe	Schwindelgefühl

	Trigeminusneuralgie	Fatigue Magen-Darm-Störung Krämpfe Vorübergehende Schläfrigkeit Kraftlosigkeit
<p>* Nicht alle Medikamente sind in allen Ländern erhältlich. Angaben basieren nicht immer auf veröffentlichten Studien.</p> <p>‡ Anfallsartig auftretende Schmerzen sind kurzzeitige, häufige und stereotype Schmerzen, die plötzlich auftreten (Lhermitte-Zeichen oder anfallsartig auftretende Beckenschmerzen).</p>		

Tabelle 30: Medikamente, die bei der Schmerzbehandlung von MS-Patienten häufig eingesetzt werden¹⁴²

Bei akuten, anfallsartig auftretenden Schmerzen sind für die Erstlinientherapie Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin, **Levetiracetam oder Lamotrigin**¹⁴⁴ geeignet.

Carbamazepin kann Leukopenie, Thrombozytopenie und in seltenen Fällen Agranulozytose und Anämie verursachen. Daher sollte vor Therapiebeginn das Blutbild kontrolliert werden¹⁴⁵. Außerdem sind die Patienten aufzufordern, Anzeichen oder Symptome einer Infektion (z. B. Fieber, Halsschmerzen) oder Blutergüsse und Hautreaktionen ihrem Arzt zu berichten. Aufgrund des Risikos für Leberfunktionsstörungen werden vor Therapiebeginn üblicherweise Leberfunktionstests durchgeführt und die Elektrolyte im Blut überprüft. Während einer Carbamazepin-Therapie kann eine schwere Form der Hyponatriämie auftreten. Bei Patienten, die mit Carbamazepin behandelt werden, können schwerere Nebenwirkungen auftreten als bei den Patienten, denen Gabapentin oder Lamotrigin verabreicht wird. Dies führt auch häufiger zum Abbruch der Therapie.

Pregabalin ist für die Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen zugelassen. Die übliche Dosis beträgt 150 mg täglich, die über den Tag verteilt in zwei oder drei Gaben eingenommen wird und nach 3 bis 7 Tagen auf 300 mg täglich erhöht werden kann. Sofern eine weitere Aufdosierung erforderlich ist, darf nach weiteren 7 Tagen eine Erhöhung auf die Höchstdosis von 600 mg erfolgen. Die Nebenwirkungen von Pregabalin sind denen von Gabapentin ähnlich. Bei MS-Patienten, denen Pregabalin verabreicht wird, ist unbedingt darauf zu achten, ob Sehstörungen als Nebenwirkungen der Therapie oder als Symptom der MS auftreten.

Levetiracetam oder Lamotrigin

Andere verwendete Wirkstoffe (wenn auch für die Behandlung neuropathischer Schmerzen nicht zugelassen) haben abweichende Nebenwirkungsprofile. Levetiracetam wird mit Nasopharyngitis, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Fatigue und Schwindelgefühl in Verbindung gebracht. Außerdem können Anorexie, Gemütsschwankungen (Depression, Angstzustände, Schlafstörungen und Reizbarkeit), Tremor, Magen-Darm-Störungen und Krämpfe auftreten. Leberfunktionstests sind normalerweise weder vor noch während der Therapie notwendig. Gleichermaßen kann es unter Lamotrigin zu Aggression oder Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit und Fatigue, Hautausschlägen und Magen-Darm-Störungen kommen.

Die Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei MS-Patienten erfolgt individuell¹. Bei akuten, anfallsartig auftretenden Schmerzen kann eine Kombinationstherapie erforderlich sein. Kleinere Studien für die Behandlungsmöglichkeiten einer Trigeminusneuralgie lassen vermuten, dass der Großteil der Patienten von einer Therapie (Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin) profitieren kann. Trizyklische Antidepressiva können auch bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden, wenngleich dies vielfältige und erhebliche Nebenwirkungen mit sich bringen kann (siehe Abschnitt *Depression*).

Im Allgemeinen wird angenommen, dass etwa 50 % der MS-Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen auf eine Erstlinientherapie mit Antikonvulsiva ansprechen. Die Patienten sprechen jedoch höchst unterschiedlich auf das Medikament an, sodass eine laufende Kontrolle und Beurteilung erforderlich ist.



Etwa 50 % der MS-Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen sprechen auf eine Erstlinientherapie mit Antikonvulsiva an.

Das Lhermitte-Zeichen ist ein elektrisierendes Gefühl, das wie ein elektrisierendes Kribbeln im ganzen Körper empfunden wird und häufig vom Nacken ausstrahlt, wenn der Patient seinen Kopf nach vorne beugt¹. Ein Viertel bis ein Drittel der MS-Patienten berichten darüber.



Reflektierendes Lernziel

Welche Faktoren beeinflussen Ihre Wahl der Behandlung von MS-typischen Symptomen?

4.12 Die Rolle der Komplementärmedizin und der Alternativmedizin

Als Komplementär- und Alternativmedizin (Complementary and Alternative Medicine, CAM) werden die Behandlungsformen bezeichnet, die aus schulmedizinischer Sicht keine oder kaum Anwendung finden. Der Begriff „komplementär“ (ergänzend) bezeichnet die Behandlungen, die ergänzend zur wissenschaftlich begründeten Schulmedizin angewendet werden. Der Begriff „alternativ“ bezeichnet die Behandlungen, die anstelle der konventionellen, naturwissenschaftlich orientierten Ansätze angewendet werden.

Ein bis zwei Drittel der MS-Patienten greifen auf die Komplementär- und Alternativmedizin zurück. Hierfür gibt es vielfältigste Gründe. Häufig wird die Komplementär- und Alternativmedizin zusätzlich zur konventionellen Therapie in Anspruch genommen¹⁵⁰. Viele der Patienten, die die Komplementär- und Alternativmedizin nutzen, behaupten, dass ihnen diese Therapien von Nutzen seien. Dies betrifft Ernährung, Omega-3-Fettsäuren und Antioxidantien.

Für derartige Komponenten gibt es nur wenige Untersuchungen. Für einige konnte jedoch eine Interaktion mit konventionellen Therapien nachgewiesen werden. Beispielsweise kann die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern einen Serotoninschock verursachen (siehe Tabelle 31). Patienten sind mit evidenzbasierten Informationen zur Komplementär- und Alternativmedizin zu versorgen, sodass sie sich über die Möglichkeiten informieren können. Sie müssen zudem aufgefordert werden, ihre MS-Schwester oder ihren Arzt über die Anwendung von Komplementärtherapien zu informieren, um Risiken zu vermeiden und mögliche gefährliche Interaktionen zu verhindern.



Ein bis zwei Drittel der MS-Patienten greifen auf die Komplementär- und Alternativmedizin zurück. Die betroffenen Patienten müssen aufgefordert werden, ihre MS-Schwester oder ihren Arzt über derartige Therapien zu informieren.

Wirkstoff	Ursprung	Hinweise
Omega-3-Fettsäuren	Essentielle Fettsäure, die über die Ernährung aufgenommen wird (z. B. Flachs, Soja, Fisch und Fischöle wie Makrele und Lachs)	Eine klinische Studie lässt eine Besserung des EDSS-Grads vermuten, jedoch unterlag die Studie einigen Einschränkungen. Erscheint sicher, wobei leichte Verdauungsbeschwerden und Magen-Darm-Störungen berichtet wurden.
Liponsäure	Antioxidans und Nahrungsergänzungsmittel	Zeigte in einer kleinen Studie bei MS-Patienten eine Verbesserung der Entzündungsmarker. Die häufigsten Nebenwirkungen waren leichte Magen-Darm-Störungen und Kopfschmerzen.
Ginkgo biloba	Traditionelles chinesisches pflanzliches Arzneimittel	Wenn auch die vermutete positive Wirkung auf die Kognition umstritten ist, so gibt es doch begrenzte Beweise für eine Wirkung bei MS-Patienten. Gut verträglich
Ginseng	Traditionelles chinesisches pflanzliches Arzneimittel	Soll Fatigue lindern, wenngleich die Wirkung bei MS-Patienten nicht bewiesen ist. Hohe Dosen können Nebenwirkungen hervorrufen (Bluthochdruck, Nervosität, Reizbarkeit und Schlafstörungen).
Grüner Tee	Soll eine immunmodulierende Wirkung haben.	Nur begrenzt klinische Studien mit MS-Patienten, jedoch wurde bereits mit neuen Studien begonnen. Im Allgemeinen gut verträglich, wenngleich hohe Dosen in Krebsstudien eine Leberfunktionsstörung verursacht haben.
Vitamin D	Vitamin, das durch die Einwirkung von UV-Licht in der Haut produziert wird In epidemiologischen Studien werden niedrige Werte (sowohl Aufnahme als auch Serum) mit einer erhöhten MS-Prävalenz in Verbindung gebracht.	Derzeit werden klinische Studien zur Beurteilung der Wirkung bei MS-Patienten durchgeführt. Einige Zentren befürworten eine Vitaminergänzung mit 1000 iu täglich, insbesondere in den Wintermonaten.

Cannabis	Kann Schmerzen und Spastizität lindern. In einigen Ländern ist die Abgabe von Medikamenten mit dem Wirkstoff THC geregelt (z. B. um den Appetit von AIDS-Patienten zu fördern und als Antiemetikum für Krebspatienten).	Wurde in verschiedenen randomisierten Studien für die MS-typische Spastizität untersucht. Insgesamt war die Therapie gut verträglich und die Patienten haben über eine Linderung der Spastizität berichtet, jedoch zeigten objektive Messkriterien keine Besserung.
Johanniskraut	Soll eine antidepressive Wirkung haben. In einer Meta-Analyse wurde über eine höhere Wirksamkeit gegenüber Placebo und eine gleichwertige Wirkung wie bei konventionellen Antidepressiva berichtet ¹⁵¹ .	Im Allgemeinen gut verträglich, kann jedoch Lichtempfindlichkeit verursachen und mit anderen Medikationen durch Cytochrome P450 interagieren
Ernährung	Es gibt viele MS-Diäten, die üblicherweise eine fettarme Ernährung mit viel Fisch empfehlen.	Beweise für einen Effekt sind beschränkt, und es ist unbedingt sicherzustellen, dass die Diät nicht den gesamten Nährstoffhaushalt beeinträchtigt.

Tabelle 31: Verbreitete Präparate der Komplementär- und Alternativmedizin¹⁵⁰



Reflektierendes Lernziel

Welche Strategien wenden Sie an, um sicherzustellen, dass Ihre Patienten Ihnen über all ihre Symptome und deren Schweregrad berichten?



4.13 Zusammenfassung

- Ergänzend zur KMT benötigen MS-Patienten eventuell eine weitere Therapie zur Linderung der MS-typischen Symptome. Diese Therapien sind zwar verbreitet, aber dennoch nicht unproblematisch.
- Bleiben Symptome unbehandelt, können sie die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen und die Patienten können nicht mehr in vollem Umfang am Alltagsleben teilnehmen.

- Die Behandlungsmöglichkeiten für das Symptommanagement bei MS basieren häufig mehr auf klinischen Erfahrungen als auf den Nachweisen großer klinischer Studien.
- In komplexen Fällen sind weitere Spezialisten hinzuzuziehen, wie z. B. ein Urologe bei Problemen mit der Blase.

Symptome	Behandlung		Betrachtungen zur Patientenbetreuung
Fatigue	<ul style="list-style-type: none"> • ZNS-Stimulanzien (Pemolin, Modafinil) • Amantadin • Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), z. B. Fluoxetin 		<ul style="list-style-type: none"> • Unruhe oder Schlafstörungen können auftreten • Patienten bei der Dosierungsplanung auf Aufdosierung helfen
Blasenfunktionsstörung	<ul style="list-style-type: none"> • Anticholinergika (z. B. Oxybutynin) • Antimuskarinika (z. B. Tolterodin) • Alpha-Blocker (z. B. Terazosin) 		<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchen, ob Infektion des Harntrakts vorliegt • Harnverhaltung überwachen • Flüssigkeitshaushalt überwachen • Nach dem Ausschlussprinzip weitere Medikationen in Betracht ziehen • Strategien anbieten, um Nebenwirkungen, wie z. B. Mundtrockenheit, zu vermeiden
Darmstörung	Konstipation <ul style="list-style-type: none"> • Stuhlweichmacher • Stuhl andickende Mittel • Mini-Einläufe • Stimulanzien • Suppositorien 	Drang/Durchfall <ul style="list-style-type: none"> • Stuhl andickende Mittel • Anticholinergika • Antimuskarinika 	<ul style="list-style-type: none"> • Training zur täglichen Stuhlentleerung erläutern. Die meisten Medikationen dürfen nicht langfristig angewendet werden. • Begleitwirkungen der Medikationen (Steroide oder Antibiotika) berücksichtigen • Lebensweise berücksichtigen • Körperliche Übungen anregen • Ernährungsberatung anbieten
Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • Antikonvulsiva (Phenytoin, Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin) • Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Nortriptylin) • Duloxetine-Hydrochlorid 		<ul style="list-style-type: none"> • Auf Sedierung achten • Mit niedriger Dosis beginnen und dann auftitrieren • Fortschritte überwachen, Behandlung bei Bedarf wechseln, unterstützende Maßnahmen können helfen
Spastizität	<ul style="list-style-type: none"> • GABA-Antagonisten (orales oder intrathekales Baclofen) • Alpha-Agonisten (Tizanidin) • Antikonvulsiva (Diazepam, Clonazepam, Gabapentin) • Botulinumtoxin 		<ul style="list-style-type: none"> • Dosen zeitlich so einteilen, dass der therapeutische Bereich der Blutwerte eingehalten wird • Dosis auftitrieren (besonders bei Baclofen) • Auf Sedierung und kognitive Symptome achten, Änderung der Dosierung oder Medikation ggf. erforderlich • Kombinationsbehandlungen können helfen. • Intrathekales Baclofen erfordert chirurgischen Eingriff für das Implantieren einer programmierbaren Pumpe

Depression	<ul style="list-style-type: none"> • SSRIs und SNPIs (z. B. Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Citalopram, Duloxetin-Hydrochlorid) • Trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Nortriptylin) • Atypische Antidepressiva (z. B. Venlafaxin, Bupropion) 	<ul style="list-style-type: none"> • Art und Schwere der Depression beurteilen • Wirkung von Medikationen berücksichtigen (z. B. Interferone) • Familiäre Situation bzw. unterstützendes Netzwerk beurteilen • Suizidrisiko berücksichtigen • Inanspruchnahme psychologischer Betreuung anregen • Patienten aufklären, dass mehrere Wochen vergehen können, bis eine Medikation ihre Wirkung zeigt • Patienten anweisen, die Medikation nicht abrupt abzusetzen • Patienten regelmäßig neu beurteilen • Paroxetin kann morgens oder abends eingenommen werden und bei Angstzuständen helfen. • Blasenfunktion bei Einnahme von Venlafaxin überwachen (kann Harnverhalten verursachen)
------------	---	---

Tabelle 32: Therapien für das Symptommanagement

- Die MS-Schwester muss die Symptome kennen, die bei Patienten auftreten können. Sie muss in der Lage sein, mögliche intime Probleme zu erfragen, die Patienten aus Scham nicht selbst zur Sprache bringen.
- Hierfür muss die Krankenschwester ein Vertrauensverhältnis zum Patienten aufbauen und mit den möglichen Behandlungsalternativen vertraut sein.
- In einigen Fällen entscheiden sich Patienten auch für komplementäre oder alternative Behandlungsformen. Es ist wichtig, dass die MS-Schwester und die behandelnden Ärzte über diese Therapien informiert werden, um den Patienten bei Bedarf auf entsprechende Zusammenhänge hinweisen zu können.



Modul-Zusammenfassung

- Bei der Behandlung eines akuten Schubs liegt der Schwerpunkt auf der Einleitung einer Therapie, um die Symptome nach Bedarf zu beseitigen.
- Dies kann das Symptommanagement bzw. bei akuten Schüben und Exazerbationen eine hochdosierte Steroidtherapie (i.v. oder oral) umfassen.
- Bei den meisten Patienten mit RR-MS wird als erste Therapie IFN β oder Glatiramer gewählt. Diese werden als s.c. oder i.m. Injektion verabreicht. Die MS-Schwester spielt hier eine wichtige Rolle, denn sie muss den Patienten zeigen, wie sie sich ihre KMT entweder mit einer Spritze mit Nadel oder einem Autoinjektor selbst spritzen können.
- Zur Behandlung der RR-MS stehen mittlerweile alternativ zu IFN β und Glatiramer die oralen Wirkstoffe Fingolimod, Dimethylfumarat und Teriflunomid zur Verfügung. Auch hier sollte die MS-Schwester besonders auf die Therapie-Adhärenz der Patienten achten, da auch hier erhebliche Nebenwirkungen auftreten, die die Motivation der Patienten, die Therapie fortzusetzen, beeinträchtigen können. Weiterhin stehen die monoklonalen Antikörper Natalizumab und Alemtuzumab für die Behandlung der RRMS zur Verfügung, beide werden als Infusion verabreicht – diese beiden Substanzen stellen eine besondere Herausforderung für die begleitende Betreuung durch die MS-Schwester dar: Natalizumab aufgrund des Risikos, eine PML zu erleiden; Alemtuzumab aufgrund der Tatsache, dass diese Therapie nur 2 Infusionen erfordert (Erstgabe mit 5 Infusionen und nach 12 Monaten weitere 3 Infusionen) aber für 48 Monate 4-wöchentliche Laboruntersuchungen erforderlich sind.
- Für die Behandlung der SP-MS sind Beta-Interferon und Mitoxantron zugelassen. Bei der Behandlung mit Mitoxantron besteht eine zeitliche Limitation der Behandlung aufgrund der Lebensmaximaldosis von 140mg/m² Körperoberfläche. Studien zur Behandlung der SP-MS mit Natalizumab, Ocrelizumab und Siponimod sind unterwegs, da die aktuell zur Verfügung stehenden Substanzen in ihrer Wirksamkeit eher beschränkt sind (IFN β) bzw. ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil besitzen (Mitoxantron).
- Die Patienten müssen unbedingt darüber informiert werden, welche Nebenwirkungen möglicherweise auftreten können, wie bei den häufigsten Nebenwirkungen vorzugehen ist und in welchen Fällen die Patienten spezifische Nebenwirkungen ihrem MS-Zentrum oder behandelnden Arzt mitteilen sollen.
- Ferner sind bei jeder KMT unterschiedliche Routineuntersuchungen und -tests durchzuführen. Die Patienten müssen unbedingt entsprechend informiert werden und es ist sicherzustellen, dass diese Untersuchungen wie gefordert vorgenommen werden.
- Ergänzend zur KMT benötigen MS-Patienten eventuell eine weitere Therapie zur Linderung der MS-typischen Symptome. Diese Therapien sind zwar verbreitet, aber dennoch nicht unproblematisch.
- Bleiben Symptome unbehandelt, können sie die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen und die Patienten können nicht mehr in vollem Umfang am Alltagsleben teilnehmen.
- Die Behandlungsmöglichkeiten für das Symptommanagement bei MS basieren häufig mehr auf klinischen Erfahrungen als auf den Nachweisen großer klinischer Studien.
- In komplexen Fällen sind weitere Spezialisten hinzuzuziehen, wie z. B. ein Urologe bei Problemen mit der Blase.
- Die MS-Schwester muss die Symptome kennen, die bei Patienten auftreten können. Sie muss in der Lage sein, mögliche persönliche Symptome bzw. intime Probleme zu erfragen, die Patienten aus Scham nicht selbst zur Sprache bringen.

- Hierfür muss die Krankenschwester ein Vertrauensverhältnis zum Patienten aufbauen und mit den möglichen Behandlungsalternativen vertraut sein.
- In einigen Fällen entscheiden sich Patienten auch für komplementäre oder alternative Behandlungsformen. Es ist wichtig, dass die MS-Schwester und die behandelnden Ärzte über diese Therapien informiert werden, um den Patienten bei Bedarf auf entsprechende Zusammenhänge hinweisen zu können.