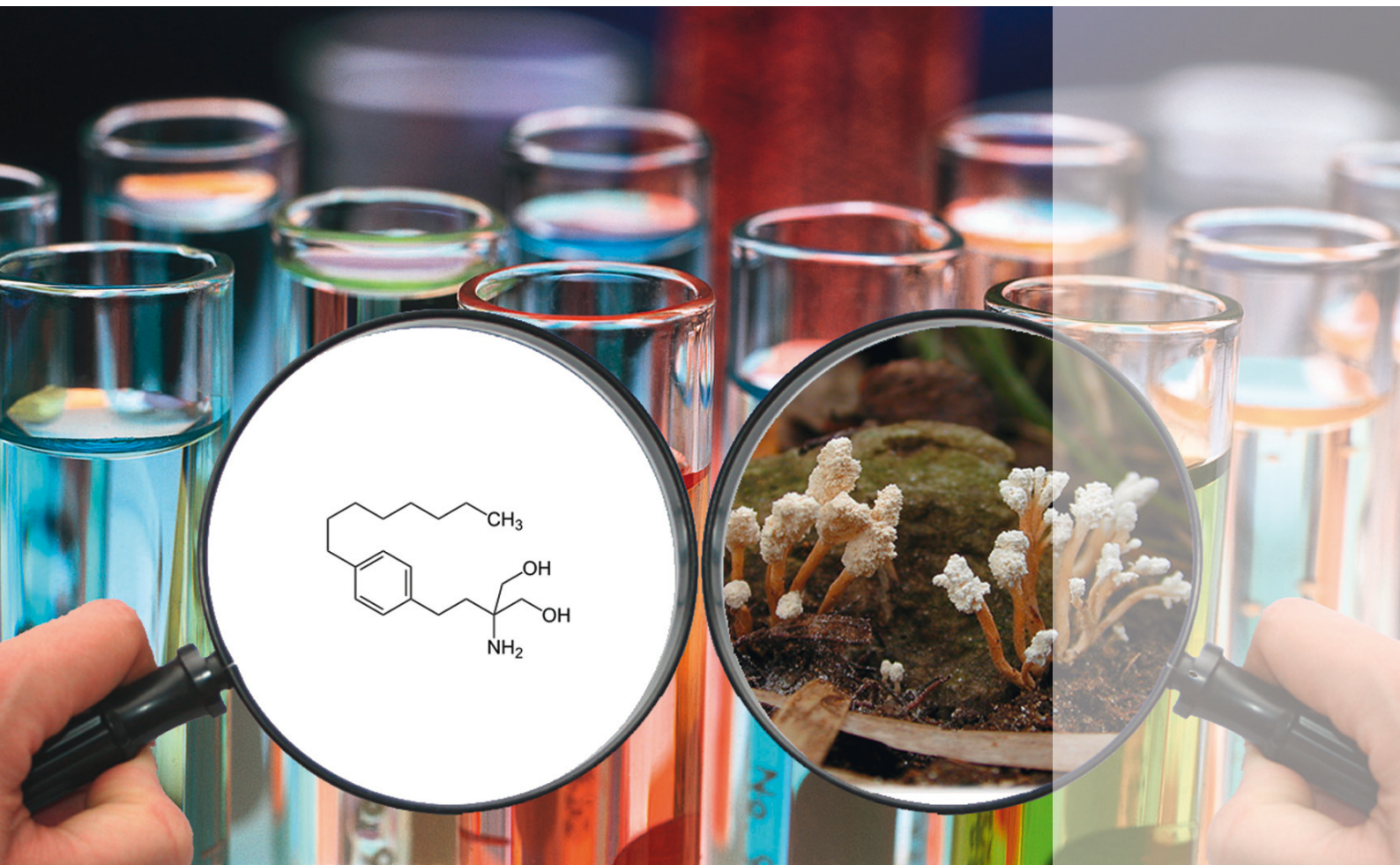


Klinik für Neurologie

Newsletter der Multiple Sklerose Ambulanz

QII / 2011

Nachrichten rund um die MS



Die Erforschung neuer Therapiestrategien zur Behandlung der Multiplen Sklerose ist in vollem Gange. Aus den Studien gelangen jedoch nur wenige Therapien in die klinische Erprobung und schliesslich auf den Markt. Aktuell hat ein neues Medikament die Marktzulassung in der Schweiz erhalten. Weitere werden in den nächsten Jahren folgen und die therapeutischen Optionen erweitern. In der obigen Abbildung sind die Strukturformel der neuen Substanz Fingolimod und der Pilz dargestellt, in dem diese Substanz natürlicherweise vorkommt (Isaria sinclairii).

Kantonsspital
St.Gallen



Vorwort

Wir freuen uns, Ihnen eine neue Ausgabe unseres Newsletters präsentieren zu können.

In der aktuellen Ausgabe widmen wir uns schwerpunktmässig den neuen medikamentösen Therapieoptionen zur Verlaufsbeeinflussung der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose. Darüber hinaus werden weitere Themen rund um die MS behandelt.

Impressum

Herausgeber: Klinik für Neurologie,
Kantonsspital St.Gallen
Prof. Dr. med. Barbara Tettenborn
Med. pract. Stefanie Müller
Dr. med. Jochen Vehoff

Auflage:
300 Exemplare

Mit freundlicher finanzieller Unterstützung von Biogen Dompé, Merck Serono, Novartis und Teva Pharma.
(Die Sponsoren haben keinen Einfluss auf den Inhalt des Newsletters.)

Wir stellen uns vor

An der Versorgung von MS-Patienten sind neben der MS-Ambulanz die neurologischen Stationen, die Zentrale Notaufnahme und die Tagesklinik beteiligt. Neben der Versorgung von MS-Patienten halten wir auch Forschung, die unseren Patienten zugute kommt, für ein wichtiges Element unserer Arbeit.

MS-Ambulanz

Das Team der MS-Ambulanz besteht aus Frau med. pract. Stefanie Müller (Leitung), Herrn Dr. Jochen Vehoff, Herrn Dr. Murat Yildiz, sowie Frau Tania Markiewiz und Gabi Sonderegger (Studienschwestern).

Als Spezialambulanz der Klinik für Neurologie am Kantonsspital St.Gallen bieten wir täglich eine Sprechstunde für MS-Patienten an.

Wenn notwendig werden Zusatzuntersuchungen wie die Lumbalpunktion, evozierte Potentiale (Messung verschiedener Nervenbahnen), oder Magnetresonanztomographien des Gehirns und Rückenmarkes (MRT) veranlasst. Als Teil des neurologischen Ambulatoriums bieten wir natürlich auch alle anderen, nicht MS-spezifischen, neurologischen Zusatzuntersuchungen an.

Notfallversorgung

Die Notfallversorgung unserer MS-Patienten übernimmt die Zentrale Notaufnahme des Kantonsspitals St.Gallen. Hier steht für Sie im Notfall ein neurologischer Assistenzarzt und Oberarzt rund um die Uhr zur Verfügung, die dann entscheiden, ob eine stationäre Aufnahme notwendig ist oder nicht.

Stationäre Versorgung

Unsere neurologischen Stationen befinden sich im Haus 04 des Kantonsspitals auf den Stockwerken 7, 8 und 9. Hier werden alle notwendigen Abklärungen bei Verdacht auf MS durchgeführt. Zudem werden hier Schubbehandlungen (Kortisonstosstherapien) durchgeführt.

Tagesklinik

In unserer Tagesklinik (Haus 04, Stock 10) werden ebenfalls MS-Patienten behandelt. Hier erfolgen regelmässige intravenöse Behandlungen. Es kann auch eine Liquorpunktion durchgeführt werden.

Klinische Studien und Forschung

Die MS-Ambulanz ist ein ostschweizerisches Zentrum für klinische Phase II+III-Studien. Phase III-Studien sind Wirksamkeitsuntersuchungen eines neuen Medikamentes, das kurz vor der Zulassung steht.

Auswahl laufender Projekte

1. Der neuroprotektive Effekt von Lamotrigin bei schubförmig verlaufender MS (Phase II-Studie).
Status: Rekrutierung läuft.
2. Multiple Sklerose Datenbank
Status: laufend.
3. ENDORSE-Studie: Fumarsäureester oral (BG12) in der Behandlung der schubförmigen MS (Phase III-Studie).
Status: Rekrutierung abgeschlossen.
4. TENERE-Studie: Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid und Beta-Interferon 1a bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose.
Status: Rekrutierung abgeschlossen, Verlängerungsstudie geplant.
5. FTY720: Untersuchung der Verträglichkeit und Sicherheit bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (Phase III-B-Studie).
Status: Rekrutierung abgeschlossen, Verlängerungsstudie laufend.
6. SOLAR: Vitamin D Studie als Zusatz zur Immunmodulations-Therapie mit Interferon beta 1a bei schubförmiger MS.
Status: Rekrutierung läuft.
7. Screening auf Hirnleistungsstörungen bei MS
8. Diverse Anwendungsbeobachtungen für Avoject®, Copaxone® und Rebismart®.
Status: Rekrutierung läuft.

Kontaktaufnahme

MS-Ambulanz:
Kantonsspital St.Gallen
Rorschacher Str. 95
9007 St.Gallen
Telefon 071 494 16 69.

Notfälle:

Zentrale Notaufnahme über die Zentrale
071 494 11 11



Stefanie Müller hat an der Universität Zürich Medizin studiert. Die Weiterbildungszeit absolvierte sie zunächst im Psychiatrie-Zentrum Hard in Embrach und in der Abteilung für Innere Medizin am Kantonsspital Winterthur. Seit 2002 arbeitet sie in der Klinik für Neurologie am Kantonsspital St.Gallen, wo sie als Assistenzärztin die gesamte neurologische Weiterbildung absolvierte. 2007 erwarb sie den Facharztstitel für Neurologie und ist seit 2007 als Oberärztin tätig. Sie spezialisierte sich in den Bereichen Multiple Sklerose und der Spastikbehandlung mit Botulinumtoxin. Seit August 2010 leitet sie die MS-Ambulanz des Kantonsspitals St.Gallen. Forschungsschwerpunkte sind epidemiologische Daten und MS-Therapiestudien.

Die zukünftigen oralen MS-Medikamente

Die bisher zur Verfügung stehenden Medikamente in der Basistherapie müssen entweder als Eigeninjektion oder als intravenöse Infusion angewandt werden. Die Nachteile einer solchen Therapie liegen auf der Hand und viele Patienten wünschen sich eine Therapie in Tablettenform, also eine orale Therapie. Erst vor kurzem erhielt das erste Medikament in Tablettenform in der Schweiz die Marktzulassung zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose. Der Wirkstoff heisst Fingolimod, der Handelsname ist Gilenya® (mehr dazu im Heft). Weitere Medikamente sind in der Erprobung und die bisherigen Studienresultate sind vielversprechend. Wir können also erwarten, dass weitere Medikamente in Tablettenform in den nächsten Jahren auf den Markt kommen werden. Dieser Abschnitt soll sie über die Wirkungsweisen dieser Präparate aufklären.

Cladribin

Cladribin der Firma Merck Serono ist ein Wirkstoff, der das Immunsystem unterdrückt. Cladribin wird in die Erbanlagen von bestimmten weissen Blutkörperchen (Lymphozyten) eingebaut, wo es zu einem Ablesefehler der Erbsubstanz und damit zu einem Absterben der Abwehrzellen führt. Cladribin verursacht entsprechend eine beabsichtigte, lang anhaltende und gezielte Verminderung der Zahl dieser Abwehrzellen. Cladribin wird bereits zur Behandlung von bestimmten Formen von Blutkrebs und Lymphknotenkrebs als Infusion verwendet. Das Medikament wurde in der CLARITY-Studie an über 1300 MS-Patienten getestet. Dabei wurde eine Tablette Cladribin an wenigen Tagen (also zyklisch) pro Jahr verabreicht. Die Schubrate reduzierte sich bei den Testpersonen um über 50% (verglichen mit Placebo). Ausserdem war die Behinderungszunahme um 33% geringer. Eine dauerhafte Unterdrückung des Immunsystems birgt aber theoretisch die Gefahr von schwerwiegenden Infekten und bösartigen Tumoren. Dies konnte in der Studie allerdings nur für die Gürtelrose und Infekte der oberen Luftwege gezeigt werden. Es traten aber 6 Krebsfälle auf. Die Firma Merck-Serono hat kürzlich entschieden, den Zulassungsprozess für das Medikament nicht weiter zu verfolgen. In Australien und Russland, wo das Medikament bereits zugelassen ist, soll es wieder vom Markt genommen werden.

Teriflunomid

Teriflunomid ist eine Weiterentwicklung der Substanz Leflunomid und wird von der Firma Sanofi-Aventis erforscht. Leflunomid ist bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis bereits seit Jahren zugelassen. Es wirkt hemmend auf die Vermehrung der weissen Blutkörperchen und wird einmal täglich als Tablette eingenommen. Im Oktober 2010 wurden die Ergebnisse der zweijährigen TEMSO-Studie zu Teriflunomid bekannt gegeben. In dieser Studie, an der etwas über 1000 MS-Patienten teilnahmen, konnte Teriflunomid in beiden untersuchten Dosierungen (7 und 14 mg) die jährliche Schubrate um ca. 30% gegenüber Placebo senken. Teriflunomid hatte einen dosisabhängigen Effekt auf die Zahl an Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen im MRT. Teriflunomid war gut verträglich, unerwünschte Ereignisse waren in der Gruppe der mit Teriflunomid behandelten Patienten nicht häufiger als unter Placebo. Eine Reihe weiterer klinischer Studien untersucht die Wirksamkeit von Teriflunomid bei sehr früher MS und in Kombination mit Interferon.

Laquinimod

Laquinimod ist eine Weiterentwicklung der Substanz Linomid, welche bereits früher bei MS getestet wurde. Laquinimod verringert entzündungsfördernde Botenstoffe im Immunsystem. Die Substanz wird derzeit in zwei Phase-III Studien von der Firma Teva untersucht und wird zum ei-

nen gegen Placebo, zum anderen gegen Avonex® getestet. Definitive Ergebnisse sind 2011 zu erwarten, wobei die ersten Zwischenergebnisse im April bekannt gemacht wurden. Dabei zeigte Laquinimod in der ALLEGRO Studie eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 23% gegenüber Placebo, aber eine deutlichere Verringerung der Behinderungszunahme um 36% bei guter Verträglichkeit.

Fumarsäureester

Fumarsäure ist eine Substanz, die bereits in Deutschland zur Behandlung bestimmter Formen der Schuppenflechte (Psoriasis) zugelassen ist. Die Schuppenflechte ist, wenn man das Immunsystem analysiert, eine mit MS verwandte Erkrankung. Die Fumarsäure erhielt ihren Namen vom Gewöhnlichen Erdrauch (*Fumaria officinalis*), einer Pflanze, die grössere Mengen der Säure enthält. Die Wirkung von Fumarsäure soll sowohl entzündungshemmend sein, als auch die Nervenzellen schützen. Die Phase-II Ergebnisse der Firma Biogen Dompé zeigten eine Verringerung der MS-Läsionen im Gehirn bei den Patienten, die Fumarsäure einnahmen. Fumarsäure, in Studien auch als BG12 bekannt, wird zwei- bis dreimal täglich als Tablette eingenommen. Es sind 2 Phase-III Studien im Gange, die Fumarsäure mit Glatirameracetat (Copaxone®) und Placebo vergleichen. Ausführliche Ergebnisse sind noch in diesem Jahr zu erwarten.

BAF312

BAF312 von der Firma Novartis ist eine Nachfolgesubstanz von Fingolimod und wirkt ebenfalls über das Zurückhalten von Lymphozyten in Lymphknoten, wodurch die Entzündungsaktivität im zentralen Nervensystem gehemmt wird. Derzeit laufen Phase-II Studien, d.h. Studien, um die Verträglichkeit der Substanz zu testen und die bestwirksame Dosis zu finden.

ACT-128800

Dieses Medikament der Firma Actelion ist ein selektiver Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor (S1P1)-Agonist – ähnlich wie das Fingolimod und BAF312. Die Phase-II Studie wurde 2010 abgeschlossen, Ergebnisse

werden demnächst erwartet. Das Medikament wird aktuell auch in der Behandlung der Schuppenflechte (Psoriasis) untersucht.

Firategrast

Firategrast hemmt mit einem ähnlichen Mechanismus wie Tysabri® das Einwandern von Immunzellen in das zentrale Nervensystem, wird aber im Unterschied zu Tysabri® als Tablette eingenommen. Die ersten positiven Daten aus der Phase-II Studie wurden am MS Kongress im Oktober 2010 in Göteborg, Schweden, vorgestellt. Es bedarf aber noch weiterer Studien mit grösseren Patientenzahlen, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit zu überprüfen.



Gabi Sonderegger hat ihre Fachausbildung zur dipl. Medizinischen Praxisassistentin (MPA) 1982 in Zürich abgeschlossen. Anschliessend hat sie als MPA in verschiedenen Arztpraxen und Fachbereichen gearbeitet. Als Mutter von vier Kindern im Alter zwischen 22 und 14 Jahren, ist sie als Wiedereinsteigerin seit November 2008 am Kantonsspital St.Gallen im Ambulatorium der Klinik für Neurologie tätig. Im November 2010 ergab sich die Gelegenheit, einen Einblick in die Arbeit einer Studienkoordinatorin zu bekommen. Seitdem unterstützt sie neben ihrer organisatorischen Arbeit im Ambulatorium das MS-Studienteam.

Fingolimod (Gilenya®)

Wie Sie vielleicht aus der Presse erfahren haben, wurde im Januar 2011 die Marktzulassung für die erste orale Therapie der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose in der Schweiz erteilt. Es handelt sich um den Wirkstoff Fingolimod. Das Präparat heisst Gilenya® und wird von der Firma Novartis vertrieben. Bei uns in der Schweiz, in den USA, Australien und in Russland hat Gilenya® die Zulassung zur Erstlinientherapie (d.h. ohne Einschränkungen) erhalten. In Europa ist es als Zweitlinientherapie (d.h. nur bei sehr aktivem Krankheitsverlauf oder Versagen der Standardtherapie) zugelassen. Es wird einmal täglich in einer Dosis von 0.5mg als Kapsel oral eingenommen.

Fingolimod ist ein synthetisch hergestelltes Medikament, welches natürlich als Stoffwechselprodukt eines Pilzes vorkommt. In der traditionellen chinesischen Medizin wird dieser Pilz ebenfalls verwendet. Fingolimod besitzt ein völlig anderes Wirkprinzip als die bisher verfügbaren Medikamente und ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, den sogenannten S1P-Rezeptor-Modulatoren. Die Substanz bindet an den sogenannten Sphingosin-1-Phosphatrezeptor, der für den Austritt von aktivierten weissen Blutkörperchen (Lymphozyten) aus dem Lymphknoten verantwortlich ist. Fingolimod hindert so einen grossen Teil der Lymphozyten daran, die Lymphknoten zu verlassen und in die Blutbahn zu gelangen. Die Idee ist, dass hierdurch die gegen das Nervensystem gerichteten Blutkörperchen im Lymphknoten festgehalten werden und so die Entzündungsaktivität bei MS verringert wird. Gilenya® hat möglicherweise auch einen direkten und günstigen Einfluss auf bestimmte Hirnzellen, welche an der Behebung oder Verlangsamung der MS-bedingten Schädigungen beteiligt sind. Gilenya® bewirkt, wie die anderen Medikamente, keine Heilung der MS.

In zwei Phase-III-Studien konnte die Wirksamkeit von Fingolimod bei schubförmiger Multipler Sklerose nachgewiesen werden.

In der FREEDOMS-Studie, die 24 Monate dauerte und an der 1272 Patienten teilnahmen, wurde die Wirksamkeit von Fingolimod in zwei unterschiedlichen Dosierungen (1.25 und 0.5 mg) gegenüber Placebo untersucht.

An der TRANSFORMS-Studie nahmen weltweit 1292 Patienten teil. Diese Studie verglich über 12 Monate die zwei Dosierungen mit einmal wöchentlich intramuskulär verabreichtem Interferon beta-1a.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass die Schubhäufigkeit um über 50 Prozent im Vergleich zu Placebo vermindert wurde. Auch eine Verschlechterung der MS-bedingten Behinderung konnte um rund 30 Prozent verringert werden. Mittels MRI konnte gezeigt werden, dass die Zahl der entzündlichen Herde abnahm und sich der Abbau von Hirngewebe verzögerte.

Häufigste Nebenwirkungen von Bedeutung waren Leberwerterhöhungen und ein Makulaödem (Schwellung im zentralen Sehbereich des Augenhintergrunds in 0,3%). Infekte der unteren Atemwege waren unter Fingolimod etwas häufiger als unter Placebo. Nach der ersten Einnahme von Fingolimod kann ein Abfall der Herzfrequenz um etwa 10 Schläge pro Minute beobachtet werden. Diese Wirkung bildet sich nach einigen Stunden zurück und tritt bei kontinuierlicher Einnahme des Medikamentes nicht erneut auf. Bei dauerhafter Behandlung kann es zu einem moderaten Anstieg des Blutdrucks kommen.

In der Studie kam es zu 2 Todesfällen bei Patienten, welche die höhere Dosis von 1.25mg eingenommen hatten. Eine MS-Patientin verstarb an einer Varizella-Zoster-Virus-Infektion (Erreger der Windpocken und Gürtelrose), während ein zweiter Patient an einer Herpesentzündung

des Gehirnes verstarb. In beiden Fällen gab es Begleitumstände, die den Verlauf der Infektionen möglicherweise ungünstig beeinflusst haben: Die erste Patientin wurde zeitgleich mit hohen Kortison-Dosen behandelt, während die virushemmende Behandlung für den zweiten Patienten nur mit Verzug begonnen wurde.

Auch wenn die Ergebnisse der Studien vielversprechend sind, können seltene, schwerwiegende Nebenwirkungen erst durch die breitere Anwendung nach der Zulassung abgeschätzt werden. Deshalb sind Folgestudien nach Markteinführung äusserst wichtig.

Grundsätzlich können alle erwachsenen Patienten mit einer schubförmigen Verlaufsform der Multiplen Sklerose damit behandelt werden, ausser Patienten mit schweren Herzrhythmusstörungen, chronischen Lebererkrankungen und verschiedenen vorbestehenden Erkrankungen der Augen. Gilenya® darf nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden.

Es gibt sehr viele Patienten, die spritzenmüde sind. Ebenso gibt es Patienten, die unter Nebenwirkungen der Spritzen Therapie leiden, sei es in Form von Grippe-Nebenwirkungen, oder Hautproblemen. Dazu kommen Patienten, die nicht gut genug auf die vorhandenen Therapien ansprechen und weiterhin Schübe haben oder neue Läsionen im MRI zeigen. Hier kommt eine Umstellung durchaus in Betracht. Bei Patienten, die auf ihre jetzige Therapie gut ansprechen und diese gut vertragen, sehen wir zum jetzigen Zeit-

punkt keinen zwingenden Grund für eine Umstellung. Einige Patienten leiden unter einer derart rasch fortschreitenden MS, dass eine hochwirksame Antikörpertherapie (Natalizumab (Tysabri®) in Betracht gezogen werden muss.

Um zu prüfen, ob das Medikament eingenommen werden darf, sind zwingend einige Voruntersuchungen notwendig. So ist eine augenärztliche Untersuchung zu Beginn und dann im Verlauf nach 3–4 Monaten nötig. Die Blut- und Leberwerte müssen zu Beginn und im Verlauf nach 1, 3 und 6 Monaten, anschliessend zweimal jährlich überprüft werden. Ein EKG muss bei Risikopatienten durchgeführt werden. Ebenso sollte eine Hautuntersuchung bei hellhäutigen Patienten erfolgen. Schliesslich muss eine Blutuntersuchung auf den Erreger der Windpocken erfolgen, falls die Erkrankung nicht durchgemacht wurde und diese Untersuchung nicht bereits im Rahmen der Abklärung der Multiplen Sklerose erfolgte. Die Untersuchungen werden entweder vom Hausarzt oder von uns veranlasst. Zwingend muss die erste Medikamenteneinnahme im Spital oder in der Arztpraxis erfolgen. Hier wird eine sechsstündige Überwachung durchgeführt, da, wie erwähnt, bei der ersten Gabe Veränderungen des Herzrhythmus, aber auch ein Abfall des Pulses um 10 Schläge pro Minute auftreten können. Wird die Einnahme des Medikamentes für zwei Wochen oder länger unterbrochen, muss zwingend eine erneute Gabe unter Überwachung erfolgen.

Während der Behandlung müssen Nebenwirkungen und Infektionssymptome dem Arzt gemeldet werden. Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollten vermieden werden. Die Wirkung von Impfungen kann eingeschränkt sein. Es sollten regelmässige Hautuntersuchungen durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Schwangerschaftsverhütung durchführen, auch noch während 2 Monaten nach Absetzen des Medikamentes.

Da noch nicht alle Details der Behandlung und Kostenübernahme geklärt sind, kann

eine Behandlung zum aktuellen Zeitpunkt erst nach Einholen einer Kostengutsprache bei der Krankenkasse erfolgen. Wir rechnen damit, dass bis zum Sommer die Kassenzulässigkeit gegeben ist.

Nachtrag vom 15.07.2011:

Mit dem heutigen Tag hat Gilenya® die Kassenzulassung in der Schweiz erhalten.



Tania Markiewicz hat ihre Ausbildung in allgemeiner Krankenpflege am Theodosianum, Spital Limmattal in Schlieren absolviert. Sie hat 16 Jahre als Pflegefachfrau auf verschiedenen Abteilungen der Kardiologie am Kantonsspital St.Gallen gearbeitet, davon zwei Jahre als Studienkoordinatorin im Kardiologischen Ambulatorium. Anschliessend hat sie mehrere Jahre bei Adecco Medical and Science vielfältige Einsätze in Spitälern, Kurhäusern und Pflegeheimen geleistet. Seit Oktober 2010 arbeitet sie als Studienkoordinatorin der Klinik für Neurologie am Kantonsspital St.Gallen, wo sie als Mitglied des MS-Teams die MS-Studien betreut.

Kleine Einführung in klinische Studien

Bis ein Medikament einem Patienten verabreicht werden kann, hat es bereits einen langen Weg hinter sich. Es muss nachgewiesen werden, dass es einerseits wirksam ist, aber auch unbedenklich, oder zumindest der Nutzen grösser als die Risiken sind. Um dies zu überprüfen werden Medikamentenstudien in allen medizinischen Teilbereichen durchgeführt. Kontrollbehörden wie die Swissmedic, die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) oder die Food and Drug Administration (FDA) in den USA haben zur Aufgabe, Richtlinien für die Durchführung von Medikamentenstudien aufzustellen und ihre Einhaltung zu überwachen.

Wird ein neuer Wirkstoff als viel versprechend betrachtet, wird das Medikament in der so genannten präklinischen Forschung zunächst «in-vitro» (das heisst im Labor, zum Beispiel an Zellkulturen) und anschliessend «in-vivo» an Labortieren getestet, da es ethisch nicht vertretbar ist, die Substanz direkt am Menschen zu prüfen.

Liegen positive Testergebnisse vor, beginnen nun die klinischen Studien am Menschen, die in drei Phasen ablaufen. Die Art und der Umfang einer klinischen Arzneimittelstudie zur Erprobung eines neuen Medikamentes wird von der Herstellerfirma unter der Kontrolle des Gesetzgebers festgelegt. Diese unterliegen den im internationalen Sprachgebrauch verwendeten Regeln der «Good clinical practice» (den üblichen Patientenbehandlungsempfehlungen), denen alle medizinische Einrichtungen und Ärzte sowie das medizinische Hilfspersonal verpflichtet sind. Für jede einzelne Phase muss ein Antrag eingereicht werden, welcher strengste Kriterien zu erfüllen hat. Die Bewilligungen werden von der Ethikkommission und den zuständigen Behörden erteilt.

In Phase I der klinischen Studien wird das Medikament zum ersten Mal am Menschen getestet und zwar an einer kleinen Anzahl gesunder Probanden. Das vorrangige Ziel der Phase I besteht darin, die Verträglichkeit eines Wirkstoffes und die Auswirkungen auf den menschlichen Stoffwechsel zu prüfen. So interessieren z.B. die Geschwindigkeit, mit der das Medikament vom menschlichen Körper aufgenommen, verteilt, verstoffwechselt und ausgeschieden wird, aber auch die Dosierung und möglicherweise auftretende Nebenwirkungen. Die Wirksamkeit des Wirkstoffes steht in dieser Phase nicht im

Vordergrund. Von 10 untersuchten Wirkstoffen schafft es nur noch eine Substanz zur Weiterentwicklung.

Wenn die Resultate aus der Phase I die Verträglichkeit eines Arzneimittels bestätigen, kann die Phase II klinischer Entwicklungen beginnen. In dieser Phase werden die neuen Substanzen gegen ein Scheinmedikament bei mehreren hundert Patienten angewendet, die an der Krankheit leiden, die das Medikament behandeln soll. Erst jetzt geht es darum, die therapeutische Wirksamkeit zu erforschen und die optimale Dosierung zu finden. Diese Phase dauert bei MS Studien meist 6 Monate. Dabei wird die Wirksamkeit im Hinblick auf das MRI aufgezeigt.

In Phase III der klinischen Studien wird das Medikament an einer grösseren Gruppe von Patienten getestet. Sie kann sich auf mehrere Jahre erstrecken und mehrere tausend Patienten einschliessen. Untersucht wird, welchen therapeutischen Nutzen ein neues Arzneimittel bietet. Es gilt aber auch, die Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments im grossen Rahmen zu bestätigen. Wenn für das untersuchte Krankheitsbild schon eine bewährte Therapieform existiert, wird der neue Wirkstoff im Vergleich dazu getestet und bewertet. Ansonsten wird ein Vergleich mit einem Placebo (Scheinmedikament) durchgeführt. Meist sind mehrere Kliniken in verschiedenen Ländern an einer Phase-III-Studie beteiligt. Allen Medikamentenstudien gemeinsam ist eine hohe Behandlungssicherheit durch vergleichsweise häufige ärztliche Kontrolluntersuchungen mit den verschiedensten, meist nicht besonders belastenden, Untersuchungsmethoden. Die Teilnahme an einer Medikamentenstudie kann vom Patienten zu

jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen unterbrochen werden.

Nach Abschluss dieser Phase beantragt das pharmazeutische Unternehmen bei der zuständigen Arzneimittelbehörde (FDA, EMA, Swissmedic, etc.) die Marktzulassung. In Abhängigkeit von den Studienergebnissen der Phasen I bis III kann die Kontrollbehörde entweder die Zulassung erteilen, den Antrag ablehnen, oder zusätzliche Untersuchungen anfordern. Alle bereits heute verfügbaren Medikamente haben diesen Prozess bis zur endgültigen Zulassung durchlaufen.

Auch nach erfolgter Zulassung werden weitere Studien durchgeführt, um noch mehr über das Arzneimittel zu erfahren, beispielsweise in Kombination mit anderen Therapieformen oder in einer anderen Dosis.

Hirnleistung bei MS-Patienten

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung von Gehirn und Rückenmark. Sie betrifft vor allem Menschen im frühen und mittleren Erwachsenenalter. In der Schweiz leben rund 10 000 Menschen mit MS, etwa täglich wird eine Neudiagnose gestellt. Während man früher dachte, die MS würde nur die Markscheiden der Nerven betreffen und nur in Spätstadien zum Nervenzelluntergang führen, weiss man heute, dass die Entzündung bereits in Frühstadium die Nervenzellen angreift und zerstört. Dieser Nervenzelluntergang führt nicht nur zu bleibenden neurologischen Ausfällen wie Lähmungen, Gefühlsstörungen oder Sehstörungen, sondern auch zu Hirnleistungsstörungen. Hirnleistungsstörungen sind eine der wichtigsten Faktoren für frühzeitiges Ausscheiden aus dem Berufsleben von MS-Patienten. Aber auch das soziale Leben leidet unter den Hirnleistungsstörungen. Hirnleistungsstörungen kommen bei 40 bis 65% der MS Patienten vor. Im Widerspruch zu früheren Annahmen treten Hirnleistungsstörungen bereits in frühen Stadien der Erkrankung auf.

Neben dem Volumen der MS-Entzündungsherde im Gehirn ist auch die Verteilung der Entzündungsherde dafür entscheidend, ob bei Patienten vermehrt die Gedächtnisfunktionen, die Aufmerksamkeit oder das strategische Denken ungünstig beeinflusst werden.

Momentan führen wir in unserem Spital eine Studie mit einem Screening Verfahren (Sieb-Verfahren) auf Hirnleistungsstörungen durch. Ziel dieser Studie ist es, klinisch tätigen Neurologen zu ermöglichen, mit Hilfe eines ökonomischen Screening-Bogens in Kombination mit MRT-Befunden Patienten mit Hirnleistungsstörungen zu erkennen, die ausführlicher neuropsychologisch getestet werden sollten. Dabei wenden wir hauptsächlich das Multiple Sklerose Inventarium Cognition (MUSIC) an. MUSIC ist ein Screening-Verfahren zur Entdeckung von Hirnleistungsstörungen bei MS. Dieser Test wurde am Universitätsspital Basel speziell für MS-Patienten

entwickelt. Der Test erfasst Kernbereiche, die bei MS Patienten am häufigsten beeinträchtigt sind: Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Flexibilität, Planung und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Screening Verfahren für Hirnleistungsstörungen werden momentan in der Schweiz nicht regelmässig in neurologischen Arztpraxen und MS-Ambulatorien eingesetzt. Umfangreiche Hirnleistungs-Tests werden erst dann eingeleitet, wenn Patienten ihren Arzt auf die Problematik aufmerksam machen, oder der Arzt im Rahmen eines Gesprächs bemerkt, dass ein schwerwiegendes Problem vorliegt. Das liegt daran, dass ein vollständiges neuropsychologisches Testverfahren zeitlich und finanziell sehr aufwendig ist. Als Folge werden Patienten meist erst spät Therapien zur Behandlung von Hirnleistungsstörungen angeboten. Da bereits in den frühen Phasen der MS-Erkrankung Hirnleistungsstörungen auftreten können, ist es besonders wichtig, Patienten mit Hirnleistungsproblemen möglichst frühzeitig zu entdecken und zu behandeln.



Dr. med. Murat Yildiz hat an der Universität Würzburg das Medizinstudium abgeschlossen. Die Weiterbildungszeit absolvierte er an den Universitätskliniken Münster, Basel und Frankfurt.

Nach Forschungstätigkeiten am Institut für Immunologie der LMU, München (DE) und Auslandsaufenthalt an einem Lehrkrankenhaus der London University (England) arbeitet Dr. Yildiz nun seit 09/2009 im Kantonsspital St.Gallen.

Seine Forschungsschwerpunkte sind Untersuchungen zu Fatigue bei MS und MS-Therapiestudien.



Dr. med. Jochen Vehoff stammt gebürtig aus Arnsberg, das in Nordrhein-Westfalen in Deutschland liegt. Sein Medizinstudium absolvierte er an der Rheinisch-Westfälisch Technischen Hochschule in Aachen. Dort wurde er auch zum Dr. med. promoviert. Seit 2004 lebt er in der Schweiz. Zunächst arbeitete er in der internistischen Abteilung des Spitals Zimmerberg in Wädenswil, ZH, bevor er im November 2005 in die neurologische Klinik des Kantonsspitals St. Gallen wechselte. Dort durchlief er die gesamte neurologische Weiterbildung und spezialisierte sich in den Bereichen Multiple Sklerose und Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems. Im November 2010 erwarb er den Facharzttitel für Neurologie und arbeitet momentan ausschliesslich in der MS-Ambulanz der Klinik.

Fragen aus der Praxis

Die neurologische Untersuchung

Die körperliche neurologische Untersuchung ist neben der genauen Befragung des Patienten über seine Beschwerden (Anamnese) das zentrale Element in der Erkennung und Beurteilung einer Erkrankung des Nervensystems. Bei der neurologischen Untersuchung werden dabei gezielt die verschiedenen Funktionen des Nervensystems überprüft. Fehlfunktionen geben Hinweise auf den Ort einer möglichen Schädigung. Dies ermöglicht zusammen mit der Krankengeschichte die Stellung von Verdachtsdiagnosen und häufig bereits auch schon einer Diagnose.

Früher, als es noch keine Möglichkeiten gab, die Funktion des Nervensystems mit technischen Untersuchungsverfahren zu untersuchen (Nervenmessungen, Röntgenuntersuchungen, etc.), stellte die körperliche Untersuchung die einzige Möglichkeit dar, eine Erkrankung des Nervensystems zu diagnostizieren. Heute stehen neben der Anamnese und der körperlichen neurologischen Untersuchung eine Vielzahl von anderen, zumeist technischen/apparativen Untersuchungsmethoden zur Verfügung, eine solche Erkrankung zu diagnostizieren.

Für die Diagnose und Verlaufsbeobachtung der Multiple Sklerose (MS) hat die körperliche neurologische Untersuchung auch heute noch einen hohen Stellenwert. Dennoch muss man sich gerade bei einer beginnenden MS oder bei bestimmten Symptomen darüber klar sein, dass diese Untersuchung auch Grenzen hat. Subjektiv empfundene Krankheitszeichen lassen sich nicht immer durch Untersuchungen objektivieren. Das heisst nicht, dass es sich um eingebilddete Symptome handelt. Viele Betroffene merken und wissen schon lange ganz genau, dass etwas in ihrem Nervensystem zumindest zeitweise nicht richtig funktioniert, ohne dass dies aber bei einer – durchaus sorgfältigen – klinisch-neurologischen Untersuchung auffallen muss. Auch weiss man, dass nur die wenigsten Entzündungsherde auch direkt ein fassbares Symptom in der Untersuchung verursachen. Daher, und zur Abgrenzung von ver-

wandten Erkrankungen, kommen zur Diagnose einer MS zusätzlich Blutuntersuchungen, die Untersuchung des Nervenwassers (Liquor), Untersuchungen des Gehirns und Rückenmarks mittels Kernspintomographie und Nervenmessungen, die sogenannten evozierten Potentiale, zum Einsatz.

Wie läuft nun eine körperliche neurologische Untersuchung ab?

Die körperliche Untersuchung erfolgt systematisch, wobei nacheinander die verschiedenen Funktionssysteme des Nervensystems untersucht werden. Zumeist wird zu Beginn und bereits im Gespräch überprüft, ob der Patient sich in einem wachen und aufmerksamen Zustand befindet und ob die sprachlichen Funktionen intakt sind. Anschliessend werden die Funktion der Nerven überprüft, die die Riechfunktion, die Augen, das Empfinden im Gesicht, die Gesichts- und Kaumuskeln, das Hören, das Gleichgewichtsorgan im Innenohr, das Schlucken, Kauen und Schmecken steuern. Die Untersuchung schreitet mit der Untersuchung der motorischen Funktionen fort. Die Reflexe werden geprüft. Das Gefühlsempfinden wird getestet und die Koordination, d.h. das richtige Zusammenspiel von Bewegungen, analysiert. Dazu gehört auch die Beobachtung des Gangbildes und des Stehens.

Diese Grunduntersuchung kann für spezielle Fragestellungen noch erheblich erweitert werden. Bei Verlaufsuntersuchungen und klaren Fragestellungen kann auch eine eingeschränkte Untersuchung, konzentriert auf eine bestimmte Funktion erfolgen. Die Untersuchung von Patienten mit einer Multiplen Sklerose erfolgt in der Regel vollständig, da grundsätzlich sehr viele Funktionen des Nervensystems in unterschiedlicher Kombination von der Erkrankung betroffen werden können. Der Befund wird dann zusammenfassend beschrieben und zusätzlich mit einem Wertungssystem in einem Punktwert ausgedrückt. Dieser Wert fällt umso höher aus, je mehr und je stärker die Funktionen des Nervensystems gestört sind.

Multiple Sklerose Ambulanz:

Kantonsspital St.Gallen
Klinik für Neurologie
MS Ambulanz
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St.Gallen
Tel. 071 494 16 69
www.neurologie-sg.ch

Notfälle:

Zentrale Notaufnahme
Kantonsspital St.Gallen
Klinik für Neurologie
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St.Gallen
Tel. 071 494 11 11

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler. St.Gallen Rorschach Flawil

