

# Gier frisst Hirn

## Der laxer Umgang mit dem Gefahrenpotential immunsuppressiver Medikamente am Beispiel PML

Unser Immunsystem ist zu komplex, um es an dieser Stelle darstellen zu können. Ganz vereinfacht kann man sagen, dass es dazu dient, Körperfremdes abzuwehren und körpereigenes zu schützen. Viele verschiedene Mechanismen greifen ineinander und ob überhaupt alle Interaktionen aufgeklärt sind, ist zweifelhaft. Eingriffe von außen in unser Immunsystem sind grundsätzlich mit Risiken behaftet, denn man weiß vorher nie, welchen schlafenden Hund man damit wecken könnte. Manchmal ist es jedoch unumgänglich, genau das zu tun, entweder, weil die normale Immunreaktion Patienten gefährden würde - beispielsweise nach einer Organtransplantation zur Verhinderung der Abstoßungsreaktion -, oder weil das Immunsystem fälschlich körpereigenes Gewebe angreift, wie es bei einigen chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Fall ist. Oder die Immunschwäche ist eine unvermeidbare Nebenwirkung einer notwendigen Therapie, etwa bei Chemo- oder Strahlentherapien in der Onkologie. In allen Fällen können als Komplikationen so genannte „opportunistische Infektionen“ auftreten. Je nach Ziel der immunsupprimierenden Therapie sind verschiedene Aspekte der Abwehr gefährdet und das Spektrum der möglichen opportunistischen Infektionen variiert von Substanz zu Substanz.

Immunsuppression bei Multiple Sklerose zielt meist auf T-Lymphozyten, die für die Abwehr von Virusinfektionen unabdingbar sind. Die „Progressive multifokale Leukoencephalopathie“ (PML) ist eine opportunistische Virusinfektion, die immer dann entstehen kann, wenn bestimmte T-Lymphozyten-Untertypen erheblich vermindert sind: CD4+ oder CD8+. Das krankmachende Virus heißt JC-Virus, schlummert, ohne Probleme zu verursachen, bei mindestens 60 Prozent der Erwachsenen mit funktionierendem Immunsystem und kann erst dann eine schwere Gehirninfection verursachen, wenn CD4+ oder CD8+ T-Lymphozyten im Gehirn so

stark vermindert sind, dass sie das Virus nicht mehr in Schach halten können.<sup>1</sup> Die Infektion lässt sich nicht mittels antiviraler Medikamente behandeln, einzig mögliches Vorgehen bisher ist ein frühzeitiges Erkennen der PML, ein sofortiges Absetzen des immunsuppressiven Medikamentes gefolgt von einer Blutwäsche und Hoffen auf die Rehabilitation. Schwerste Behinderung und Todesfälle kommen jedoch vor.

### ***Bekannte PML-Risikogruppen***

PML kam als Rarität schon früher bei hämatologischen Erkrankungen vor, aber entwickelte sich vor allem bei AIDS-Patienten zu einer häufigen und schnell zum Tode führenden Komplikation. Mit Verfügbarkeit der antiretroviralen Medikamente verbesserte sich die Prognose HIV-Infizierter und PML trat danach erheblich seltener auf. Außerhalb der AIDS-Medizin war diese Komplikation jedoch kaum bekannt, auch wenn immer wieder Einzelfälle bei Einnahme verschiedener immunsuppressiver Medikamente beschrieben wurden.<sup>2</sup> Die Neuroimmunologen, die sich mit MS beschäftigten, hatten die Gefahr der PML ebenso wenig bedacht wie die Pharmafirma, als sie begannen, mit Tysabri® ein Medikament zu entwickeln, das T-Lymphozyten vom Gehirn fern halten sollte. Die frühen PML-Fälle mussten das mit ihrem Leben oder schwerster Behinderung bezahlen, aber auch heute noch treten schwere PML-Verläufe auf.

### ***Hätte man das PML-Risiko für MS-Betroffene unter Tysabri® voraussehen können?***

Natürlich kann ein Medikament wie Tysabri, das alle T-Lymphozyten daran hindert, ins Gehirn zu gelangen, dazu führen, dass JC-Viren sich unkontrolliert im Gehirn vermehren und eine PML auslösen können, weil es offenbar schon ausreichend ist, wenn nur eine einzige Untergruppe der T-Lymphozyten, wie bei AIDS, im Körper und damit auch im Gehirn stark ver-

mindert ist. Man wusste Anfang der 2000er, als Tysabri in der Entwicklungsphase war, zwar noch wenig über die Pathogenese der PML, aber theoretisch hätte man das schon in Erwägung ziehen sollen. Mittlerweile ist die PML-Entstehung sehr viel besser erforscht, so ist man der Frage nachgegangen, warum eigentlich nicht alle Tysabri-Patienten, die JC-positiv sind, eine PML bekommen. Das liegt wohl daran, dass das JC-Virus selbst eine Veränderung durchlaufen muss, bevor es überhaupt das Gehirn infizieren kann. In seiner Ursprungsform liegt es vermutlich ruhend im Nierengewebe vor.<sup>3</sup> Die Häufung der PML-Fälle unter Tysabri ab dem Jahr 2005 war das Alarmsignal, das die PML ins Bewusstsein der Neurologen und der MS-Patienten brachte.

***Hätte man das PML-Risiko für MS- und Psoriasis-Patienten unter Fumaraten nach den Vorerfahrungen mit Tysabri nicht voraussehen müssen?***

Jetzt sollte man meinen, den MS-Spezialisten und demselben Pharmaunternehmen würde ein solcher Fehler bestimmt nicht noch einmal unterlaufen. Wer ab 2011 die zunehmenden Marketingaktivitäten bezüglich des Einsatzes von Dimethylfumarat bei MS, Markenname Tecfidera®, verfolgt hat, wird sich erinnern, dass es als „sicher“ und besser verträglich als das bei Schuppenflechte eingesetzte Präparat Fumaderm® vorgestellt wurde. Es sei speziell für MS verbessert worden, bestünde also nur noch aus der Reinsubstanz, während Fumaderm ein Gemisch sei. Und auch die Lymphopenie, die als Nebenwirkung bei Fumaderm bekannt war, sei unter Tecfidera sehr viel seltener und von grundsätzlich anderer Qualität. Die angebliche Sicherheit wurde damit untermauert, dass Fumaderm schon im jahrelangen Einsatz gewesen sei, ohne schwerwiegende Komplikationen nach sich zu ziehen. Mittlerweile weiß man, dass Tecfidera keineswegs für MS entwickelt worden war, im Gegenteil war es ursprünglich nur für Schuppenflechte-Patienten vorgesehen, aber dieses Programm wurde bei Übernahme der Firma Fumapharm durch den jetzigen pharmazeutischen Hersteller gestoppt. In den letzten Jahren hat sich dann auch noch herausgestellt, dass es schon eine Reihe von PML-Fällen bei Psoriasis-Patienten unter Fumaderm gegeben hatte.

Dennoch wurde weiter beschwichtigt: PML-Fälle seien nur bei Fehlbehandlungen vorgekommen, diese Patienten seien jahrelang fahrlässig trotz schwerer Lymphopenie weiter behandelt worden, bei weniger ausgeprägter Lymphopenie sei die Therapie weiterhin sicher. Und überhaupt sei Tecfidera ja etwas ganz anderes als Fumaderm. Aber schnell wurden auch diese Behauptungen durch die Realität widerlegt. Es gibt mittlerweile MS-

Patienten, die unter Tecfidera eine PML bekamen, und es gab unter allen verfügbaren Fumaraten PML-Fälle ohne vorangegangene schwere Lymphopenie, sowohl mit MS als auch mit Schuppenflechte.<sup>1,4,5,6</sup> Gerade die PML mit mäßiger Lymphopenie verläuft offenbar untypisch und ist schwer diagnostizierbar, im MRT nicht leicht als PML zu erkennen und auch im Nervenwasser nicht immer nachweisbar, weswegen man teils erst eine Gewebebiopsie durchführen musste, um zur PML-Diagnose zu kommen. Dies führte bei zumindest einem Patienten mit dieser untypischen PML zur Verzögerung der Diagnose und schwererer Behinderung, was bei schnellerer Diagnose nicht der Fall gewesen wäre.<sup>1</sup>

***Die Häufung der PML-Fälle unter Tysabri ab dem Jahr 2005 war das Alarmsignal, das die PML ins Bewusstsein der Neurologen und der MS-Patienten brachte***

Zögerlich erfolgten offizielle Reaktionen erst etwa ein Jahr nach dem Bekanntwerden des ersten PML-Falles unter Tecfidera: Roter-Hand-Brief des Herstellers, Änderung der Sicherheitsempfehlungen der europäischen Arzneimittelbehörde EMA, Änderung der Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie Änderung der Therapierichtlinien des deutschen Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS). Nun wurde eine Bestimmung der Gesamtlymphozytenzahl gefordert, bei der alle Arten von Lymphozyten zusammen erfasst werden, und man beharrte auf einer fixen Untergrenze von 500/Mikroliter. Diese Grenze markiert per definitionem den Übergang zu einer schweren Lymphopenie und muss nach Einschätzung der oben genannten Stellen erst unterschritten sein, bevor das Absetzen des Medikaments nötig wird. Die PML-Fälle mit nur mäßiger Lymphopenie (Gesamtlymphozytenzahl über 500/Mikroliter) werden bislang nicht offiziell in die Überlegungen der MS-Spezialisten in puncto Arzneimitteltherapiesicherheit einbezogen. Völlig unberücksichtigt bleibt deshalb in der Therapieüberwachung, dass es eigentlich bestimmte T-Lymphozyten-Subtypen sind, CD4+ und CD8+, die für das In-Schach-Halten des JC-Virus am wichtigsten sind. An dieser Stelle müsste

man Vorsicht walten lassen und eine Bestimmung dieser T-Lymphozyten-Untergruppen obligatorisch in die Verlaufskontrollen mit aufnehmen, aber das passiert nicht. Und das, obwohl eine Untersuchung der Bochumer Dermatologen bereits 1998 den Nachweis erbrachte, dass das Fumarsäuregemisch, das in Fumaderm enthalten ist, immunsuppressiv auf CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten wirkt.<sup>7</sup>

Solange immer neue MS-Medikamente mit ungeahntem Gefährdungspotential auf den Markt drängen, sollten wir darauf bestehen, dass in jedem einzelnen Patientenfall sehr genau geprüft wird, ob, wann und wie lange eine immunsuppressive Therapie wirklich notwendig ist. Und wenn sie denn notwendig ist, sollten wir uns versichern, dass unsere Behandler in ihre Sicherheitserwägungen alles verfügbare Wissen, auch aus anderen Fachdisziplinen, mit einbezogen haben, im Zweifel lieber mehr als weniger kontrollieren und uns nicht mit unangebrachten Beschwichtigungen und Verharmlosungen à la „Therapiefolgen sind gut behandelbar“ abspeisen. Wir sollten bei Behandlern, die immunsuppressive Medikamente einsetzen, Expertise in der Beherrschung ihrer Nebenwirkungen fordern, nachzuweisen durch entsprechende Fortbildungen und klinische hämatologische und immunologische Erfahrung. Das wäre so eine Art der fachlichen Expertise, die im Rahmen der Anerkennung von MS-Zentren überprüft werden müsste. Zur Zeit wird in der neuroimmunologischen MS-Behandlung ja das Rad neu erfunden, an dem die Onkologen und Transplantationsmediziner schon lange drehen. Wir sollten nicht vergessen, dass alle Therapien, die in unser Immunsystem eingreifen, auch noch Jahre später Folgen bringen können, die wir infolge immer kürzerer Zeiten der Medikamentenentwicklung zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht absehen können. Therapie so viel wie nötig und so wenig wie möglich!

*Jutta Scheiderbauer*

