

# STELLENWERT VON DIMETHYLFUMARAT IN DER THERAPIE DER MULTIPLLEN SKLEROSE



**2**  
**CME-Punkte**  
zertifiziert von der  
Ärztammer  
Nordrhein

## Einleitung und Zielsetzung der Fortbildung

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die aufgrund ihrer vielfältigen Symptome häufig als „Krankheit der 1.000 Gesichter“ bezeichnet wird. Sie gehört z. B. zu den häufigsten Ursachen für eine Behinderung im jungen Erwachsenenalter in den USA.<sup>1</sup>

Die Therapie der MS ist im stetigen Wandel, da insbesondere zur verlaufsmodifizierenden Therapie in den letzten Jahren einige neue Medikamente zugelassen wurden und auch in Zukunft mit Neuerungen zu rechnen ist. Einer der bewährten Wirkstoffe zur verlaufsmodifizierenden Therapie ist Dimethylfumarat (DMF). DMF ist sowohl in der Behandlung von schweren bis mittelschweren Formen der Psoriasis vulgaris als auch der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) seit Langem etabliert. Bei der Behandlung der RRMS kann es den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen – insbesondere durch eine Reduktion der jährlichen Schubrate und der Anzahl der Entzündungsherde im MRT.<sup>2,3</sup>

In der vorliegenden Fortbildung sollen Grundkenntnisse zu den Verlaufsformen, der Symptomatik und den aktuellen Therapieoptionen der Multiplen Sklerose sowie zur Behandlung mit DMF vermittelt werden.

Autor: Prof. Dr. med. Markus Weih, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie

Gutachter: Dr. Wei-Chi Liu, Fachärztin für Neurologie, und Dr. med. Martin Groneick, Facharzt für Neurologie

VNR: 2760512022151150010

Erstellungsdatum: 11/2022

Gültigkeitsdauer: bis 18. Dezember 2023

# 1. Grundlagen zur Multiplen Sklerose

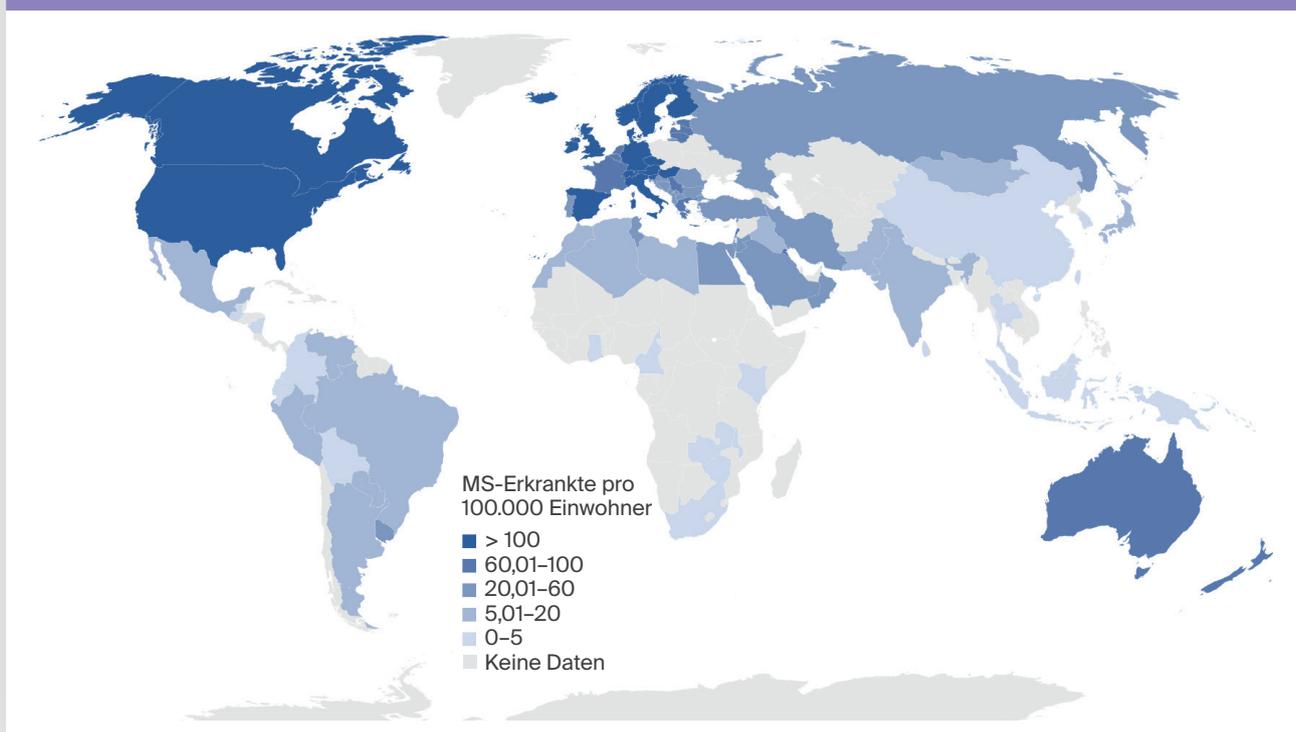
## Definition und Epidemiologie

MS ist eine autoimmun vermittelte Erkrankung, die multifokale Läsionen des zentralen Nervensystems (ZNS) hervorruft. Diese Läsionen führen zu Defiziten in allen neurologischen Funktionssystemen und entwickeln sich in Schüben oder fortschreitend.<sup>4</sup>

MS ist die häufigste autoimmun vermittelte Erkrankung des ZNS. Weltweit sind mehr als 2 Millionen Menschen von einer MS betroffen; in Deutschland waren es im Jahr 2015 ca. 220.000 bis 230.000 Menschen.<sup>4</sup>

Die Diagnose wird üblicherweise zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr gestellt, wobei in der häufigsten Verlaufsform (RRMS) Frauen zwei- bis dreimal häufiger betroffen sind als Männer.<sup>4</sup> Zudem zeigen sich geografische Unterschiede (Abb. 1). Die weltweite Verteilung der MS nimmt im Allgemeinen mit dem Abstand vom Äquator zu, wobei es auch einige Ausnahmen gibt.<sup>5</sup>

Abb. 1: Geografische Verteilung der MS-Prävalenz im Jahr 2013; modifiziert nach Thompson et al.<sup>5</sup>



## Stadien, Verlaufsformen und Prognose

Bei der MS gibt es verschiedene Frühmanifestationen und Verlaufsformen:<sup>4</sup>

- Radiologisch isoliertes Syndrom (RIS)
- Klinisch isoliertes Syndrom (KIS)
- Schubförmig remittierende MS (relapsing-remitting MS; RRMS)
- Sekundär progrediente MS (SPMS)
- Primär progrediente MS (PPMS)

**RIS:** Beim RIS liegen MRT-Befunde vor, die für eine MS charakteristisch sind, ohne dass entsprechen-

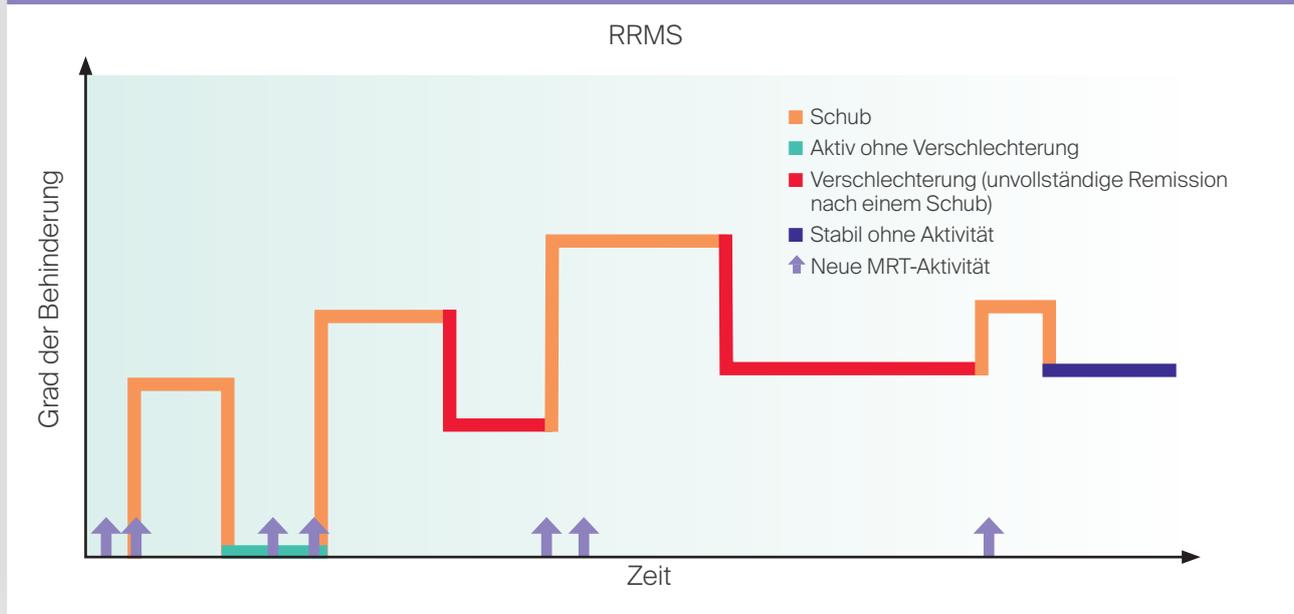
de Symptome auftreten. Das RIS ist per definitionem keine Form der MS.<sup>4</sup>

**KIS:** Beim KIS handelt es sich um einen Schub mit neurologischen Symptomen, die auf eine MS hinweisen. Die Diagnose kann zu diesem Zeitpunkt aber noch nicht gestellt werden, da das Kriterium der zeitlichen Dissemination nicht erfüllt ist.<sup>4,6,7</sup>

**RRMS:** Die RRMS äußert sich durch Schübe mit vollständiger oder unvollständiger Remission der Symptome (Abb. 2). Sie ist die häufigste Verlaufsform der MS.<sup>4,6</sup>

**SPMS:** Die SPMS entwickelt sich aus einer RRMS und ist charakterisiert durch eine fortschreitende

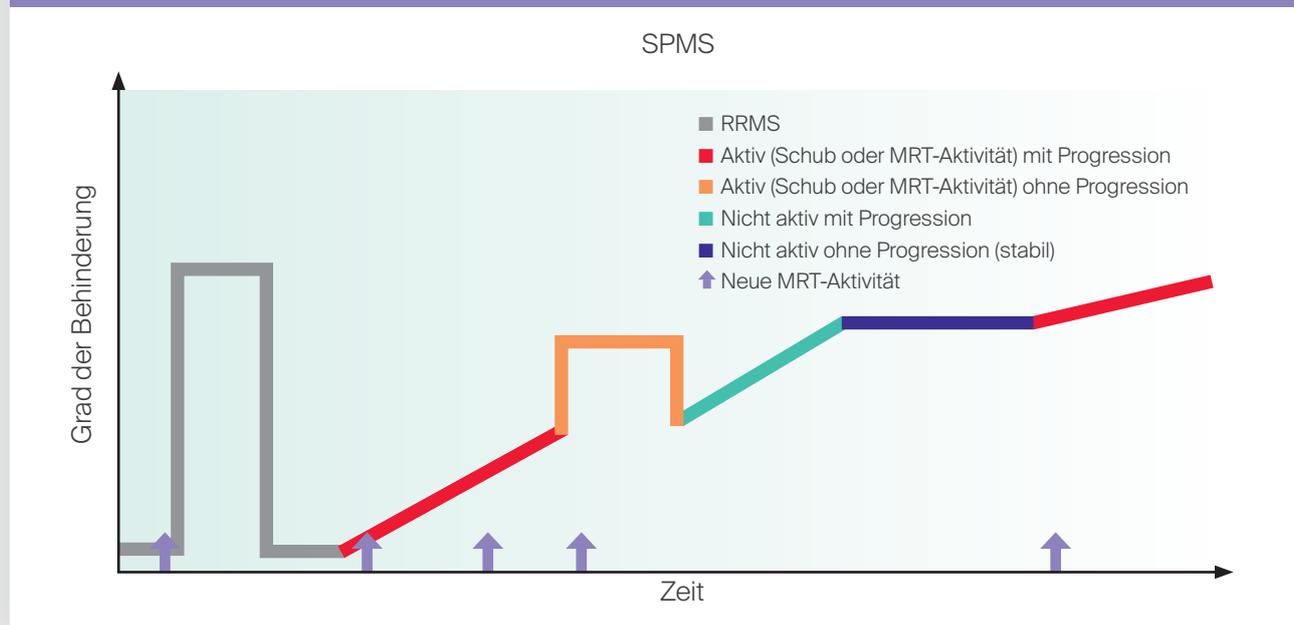
Abb. 2: Krankheitsverlauf der RRMS; modifiziert nach Klineova et al.<sup>6</sup>



Behinderung mit oder ohne Schübe (Abb. 3).<sup>4,6</sup>

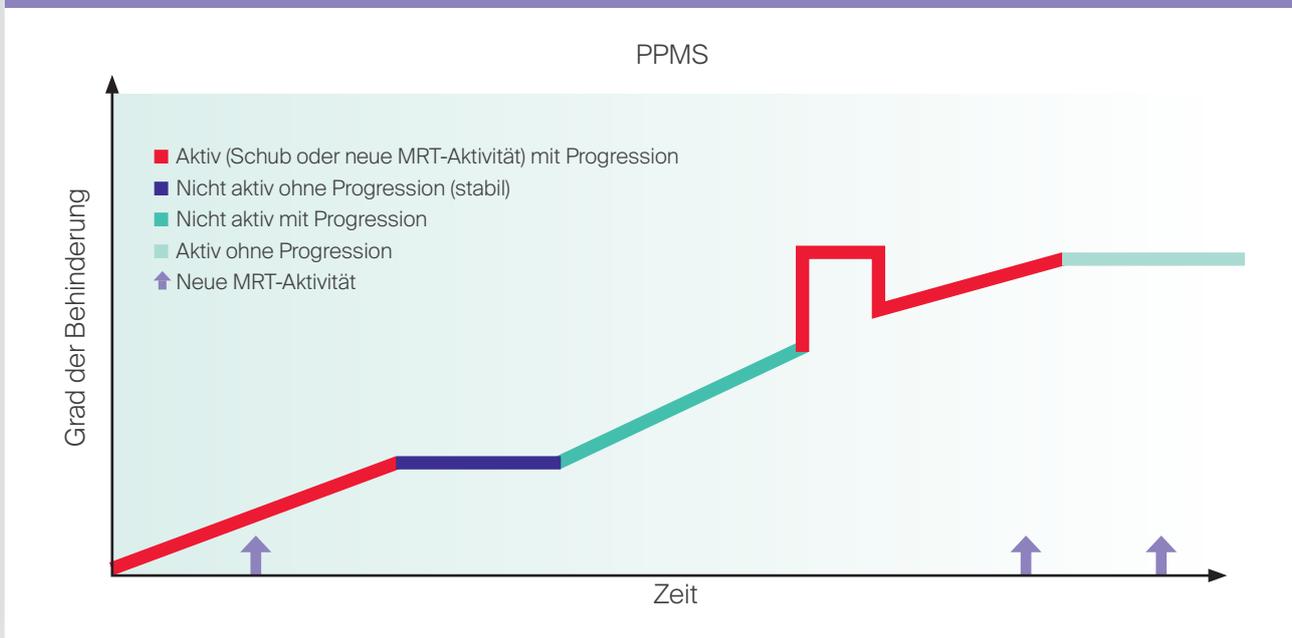
**PPMS:** Bei der PPMS gibt es keine initiale Phase mit Schüben. Es besteht von Beginn an eine schub-

Abb. 3: Krankheitsverlauf der SPMS; modifiziert nach Klineova et al.<sup>5</sup>



unabhängige Behinderungsprogression. Einzelne Schübe können dennoch auftreten (Abb. 4).<sup>4,6</sup> Mehr als drei Viertel der Patienten\* und dabei vorrangig jüngere Patienten leiden unter einer RRMS,

Abb. 4: Krankheitsverlauf der PPMS; modifiziert nach Klineova et al.<sup>5</sup>



aus der sich später bei 25–40 % eine SPMS entwickelt. Nur etwa 10–20 % der Patienten – insbesondere Patienten, die bei Erkrankungsbeginn 45 Jahre oder älter waren – leiden unter einer PPMS.<sup>1</sup>

Die Prognose der MS hat sich mittlerweile deutlich verbessert: Während in den 1980er-Jahren noch etwa 50 % aller Patienten nach 15 Jahren einen Behinderungsgrad von mind. 6,0 (EDSS)\*\* aufwiesen, war dies in Studien aus den 2010er-Jahren bei weniger als 40 % der Patienten nach 30 Jahren der Fall.<sup>4</sup>

\*\* **EDSS (Expanded Disability Status Scale):** Die EDSS ermöglicht eine Einteilung des Behinderungsgrades bei MS von 0 (= normale neurologische Untersuchung) bis 10 (= Tod infolge MS). Dabei werden acht funktionelle Systeme einbezogen:<sup>8-10</sup>

- Pyramidales System
- Zerebrales System
- Zerebelläres System
- Sensorisches System
- Visuelles System
- Darm und Blase
- Hirnstamm
- Andere

## Ätiologie

MS ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei deren Entstehung genetische, epigenetische, geografische sowie Umweltfaktoren eine Rolle spielen. So werden Adipositas, niedrige Vitamin-D-Spiegel, salzreiche Ernährung, Rauchen und eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) mit einem höheren Risiko, an MS zu erkranken, in Verbindung gebracht.<sup>5</sup>

Eine familiäre Häufung der Erkrankung weist auf die genetische Komponente hin. Bisher ist bekannt,

\* Zur Vereinfachung und besseren Lesbarkeit werden in dieser Fortbildung unter dem Begriff „Patienten“ alle Geschlechtsidentitäten zusammengefasst.

dass Träger des HLA(human leukocyte antigen)-DR2-Allels ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besitzen. Weitere HLA-Allele, aber auch andere genetische Varianten scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen.<sup>5</sup> Zudem ist die Prävalenz in weiter vom Äquator entfernten Regionen höher, was auf niedrigere Vitamin-D-Spiegel zurückzuführen sein könnte.<sup>1</sup>

## Symptomatik

Eine der häufigsten Frühmanifestationen der MS ist eine einseitige Optikusneuritis, die sich durch Schleiersehen oder vollständigen Visusverlust äußert. Zudem kann eine MS durch folgende Symptome gekennzeichnet sein:<sup>4</sup>

- Sensible Missempfindungen einzelner Extremitäten oder einer Körperhälfte
- Motorische Störungen
  - Beispiele: Gangstörungen und Mobilitätseinschränkungen, Schwäche einzelner Extremitäten
  - Später Spastik und Paresen, Ataxie, Tremor
- Probleme beim Sprechen (Dysarthrie/Dysarthrophonie)
- Kognitive Störungen (Reaktionsvermögen, Gedächtnisfunktion, räumliche Orientierung)
- Schmerzen
  - Hervorgerufen durch Läsionen im somatosensorischen System
  - Muskuloskelettale Schmerzen (z. B. durch Spastik)
- Fatigue
- Störungen der Sexualfunktionen
- Neurogene Blasenfunktionsstörungen
- Neurogene Darmfunktionsstörungen
- Augenbewegungsstörungen (z. B. Doppelbilder durch Augenmuskelparesen, Nystagmus, Verschwommensehen)
- Persönlichkeitsveränderungen
- Dysphagie
- Depression
- Paroxysmale Symptome (z. B. Neuralgien, Parästhesien)

## Definition eines MS-Schubes

Bei einem Schub treten entweder neue neurologische Defizite auf oder zuvor aufgetretene neurologische Defizite werden reaktiviert. Diese werden entweder subjektiv beschrieben oder können anhand einer Untersuchung nachgewiesen werden. Zudem müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:<sup>4</sup>

### Definition eines MS-Schubes

- Dauer von mindestens 24 Stunden
- Intervall von > 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe
- Ursache liegt nicht in anderen physischen oder organischen Ursachen (z. B. Änderung der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen\*), Infektionen)

Ein Schub äußert sich häufig als Optikusneuritis, als fokal supratentorielles oder zerebelläres oder Hirnstammsyndrom oder in Form einer inkompletten Myelitis. Er kann sich aber auch atypisch äußern, wie z. B. durch neuropsychiatrische Symptome, isolierte neurokognitive Symptome einschließlich einer isolierten Fatigue, epileptischen Anfällen oder unspezifischen Enzephalopathien/Kopfschmerzen.<sup>4,5</sup>

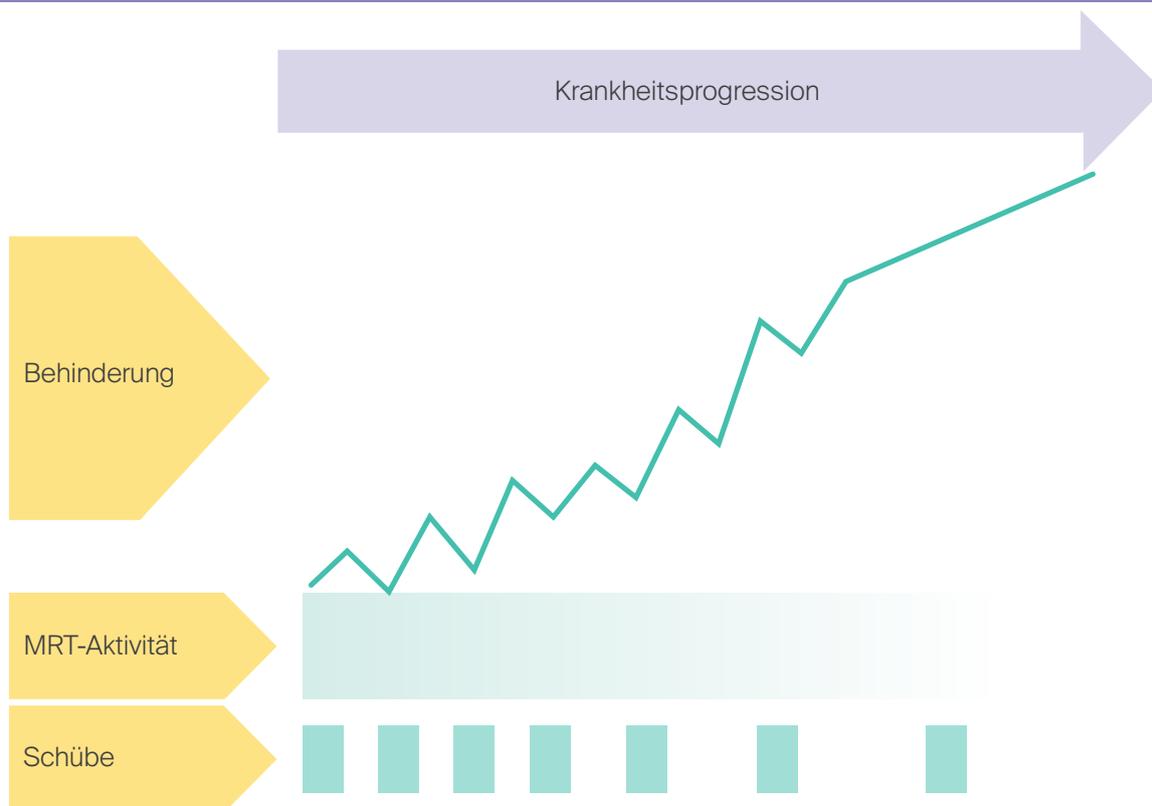
Pathologisch lassen sich bei einem Schub Entzündungsherde nachweisen, die durch eine starke Ein-

\* **Uhthoff-Phänomen:** vorübergehende Verschlechterung neurologischer Symptome durch Erhöhung der Körpertemperatur

wanderung von Lymphozyten und eine anschließende Demyelinisierung und Schädigung von Axonen gekennzeichnet sind.<sup>6</sup>

Ein Schub kann einige Tage oder Wochen andauern, bevor eine Besserung eintritt. Häufig kommt es jedoch nicht zur vollständigen Remission, sodass mit jedem Schub die Behinderung voranschreitet. Bei einem Großteil der Betroffenen entwickelt sich nach 15–20 Jahren aus der RRMS eine SPMS. Diese ist durch eine fortschreitende Schädigung der Axone gekennzeichnet, bei der jedoch das Entzündungsgeschehen und damit die Schübe und die MRT-Aktivität abnehmen (Abb. 5).<sup>9</sup>

Abb. 5: Behinderungsprogression, MRT-Aktivität und Schubrate im Verlauf der RRMS bis zur SPMS; modifiziert nach Doshi et al.<sup>8</sup>



## 2. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose

### Diagnostik

Um eine MS zu diagnostizieren, ist neben der klinischen Symptomatik der Nachweis von Läsionen im ZNS mittels MRT notwendig. Bei der MS handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose, d. h., sie wird diagnostiziert, wenn sich die Symptomatik und die klinischen Befunde durch keine andere Erkrankung besser erklären lassen.<sup>4</sup>

Zur Diagnosestellung kommen die sogenannten McDonald-Kriterien zum Einsatz. Diese basieren auf dem Nachweis zeitlicher und räumlicher Streuung (Dissemination) der Entzündungsherde im MRT. Zur Diagnose der MS ist demnach der Nachweis von entzündlich-demyelinisierenden Herden an mehr als einem Ort (räumliche Dissemination) und zu mehreren Zeitpunkten (zeitliche Dissemination) nötig.<sup>4,7</sup>

Zudem kann der Nachweis oligoklonaler Banden bei der Liquoruntersuchung die Diagnostik unterstützen und den MRT-basierten Nachweis der zeitlichen Dissemination ersetzen. Oligoklonale Banden entstehen bei der Elektrophorese des Liquors durch verschiedene klonale Immunglobuline des Typs IgG oder IgM.<sup>4,7</sup> Sie sind bei bis zu 90 % der MS-Patienten nachweisbar.<sup>8</sup>

### Therapie

Die Therapie der MS basiert auf drei Säulen:

- Schubtherapie
- Verlaufsmodifizierende (immunmodulatorische) Therapie
- Symptombezogene Therapie

### Therapie des akuten Schubes

Die Behandlung eines akuten Schubes erfolgt mit hochdosierten Glukokortikosteroiden. Dazu kommen üblicherweise 500–1.000 mg Methylprednisolon pro Tag intravenös für 3–5 Tage zum Einsatz. Auch eine orale Therapie mit Methylprednisolon ist möglich. Bei unzureichender Wirkung erfolgt eine Eskalation der Schubtherapie mit bis zu 2.000 mg Methylprednisolon pro Tag für 3–5 Tage. Alternativ kann als Therapieeskalation eine Plasmapherese oder Immunadsorption durchgeführt werden.<sup>4,9</sup>

### Verlaufsmodifizierende Therapie

Zur verlaufsmodifizierenden Therapie der RRMS als häufigste Form der MS sind in den letzten Jahren stetig neue Medikamente zugelassen worden. Für die progredienten Formen der MS gibt es hingegen nur wenige Therapieoptionen, wobei in den letzten Jahren in diesem Bereich Fortschritte zu verzeichnen sind.<sup>4</sup>

In der verlaufsmodifizierenden Therapie kommen vor allem Immuntherapeutika zum Einsatz. Ihre Effekte auf die entzündlichen Vorgänge sind in der Regel größer, je früher sie im Krankheitsverlauf eingesetzt werden. Darüber hinaus zeigen Studien, dass ihre Wirksamkeit mit zunehmendem Alter des Patienten abnimmt.<sup>4</sup>

Ziel der verlaufsmodifizierenden Therapie sind die Verhinderung bzw. Reduktion von Schüben sowie der Krankheitsprogression. Zudem soll die Lebensqualität möglichst lange erhalten werden. Die Arzneimittel zur verlaufsmodifizierenden Therapie der MS werden gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in drei Gruppen unterteilt:<sup>4</sup>

**Wirksamkeitskategorie 1** (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30–50 %):

- Beta-Interferone einschließlich Peginterferon (subkutan (s.c.) oder intramuskulär (i.m.))
- Dimethylfumarat (oral)
- Diroximelfumarat (oral)
- Glatirameride (s.c.)
- Teriflunomid (oral)

**Wirksamkeitskategorie 2** (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50–60 %):

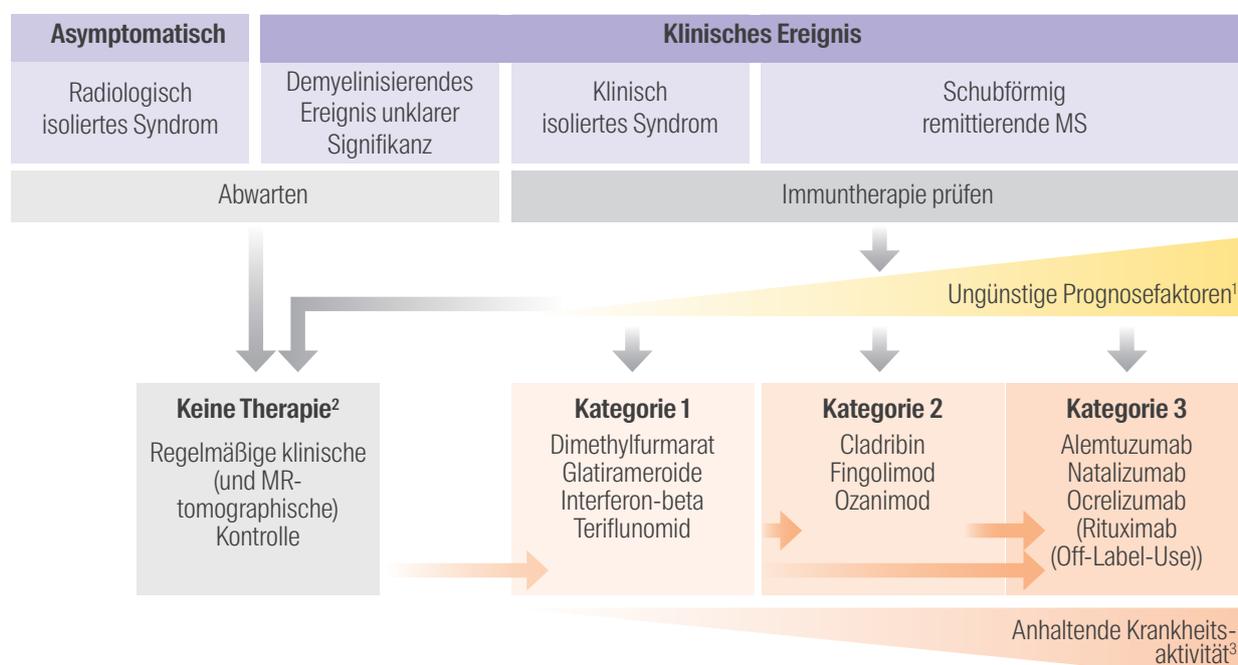
- Cladribin (oral)
- Fingolimod (oral)
- Ozanimod (oral)

**Wirksamkeitskategorie 3** (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von > 60 % oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1):

- Alemtuzumab (i.v.)
- CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab (Off-Label-Use) i.v.; Ofatumumab s.c.)
- Natalizumab (i.v. und s.c.)

Gemäß der S2k-Leitlinie kommen zu Beginn der Immuntherapie in der Regel Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 zum Einsatz, gefolgt von Wirksamkeitskategorie 2 und 3.<sup>4</sup> Wenn bei therapienaiven Patienten ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt, wird hingegen mit der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 begonnen (Abb. 6). Dies muss individuell abgewogen werden, da die wirksamsten Medikamente auch mit dem höchsten Risiko schwerer Nebenwirkungen verbunden sind.<sup>4</sup>

Abb. 6: Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalation; modifiziert nach der S2k-Leitlinie<sup>4</sup>



1 Junges Lebensalter und/oder (u./o.) polysymptomatischer Beginn u./o. schlechte Rückbildung des Schubs u./o. hohe Läsionslast u./o. spinale/infratentorielle Läsionen u./o. quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar. Therapienaive Patienten sind als wahrscheinlich hochaktiv einzustufen, wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat u./o. bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben u./o. bei hoher Schubfrequenz ( $\geq 3$  in den ersten 2 Jahren oder  $\geq 2$  im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn) u./o. bei EDSS  $\geq 3,0$  im ersten Jahr u./o. bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr. Die MRT allein ist nicht ausreichend, um einen wahrscheinlich hochaktiven Verlauf zu definieren. Bei Vorliegen eines klinischen Kriteriums kann eine MRT mit hoher T2-Läsionslast u./o.  $\geq 2$  Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen u./o. infratentoriellen/spinalen Läsionen jedoch ein wichtiges zusätzliches Kriterium bei der Auswahl der Primärtherapie sein.

2 Argumente für eine Immuntherapie bei RIS sind: OKB(oligoklonale Banden)-Positivität und wiederholte entzündliche Aktivität in der MRT.

3 Als Zeichen von anhaltender Krankheitsaktivität unter Immuntherapie können folgende Faktoren gelten:  $\geq 1$  klinisch objektivierbarer Schub oder 1 Schub und  $\geq 1$  neue MS-typische Läsion im MRT oder zu  $\geq 2$  Zeitpunkten  $\geq 1$  neue MS-typische Läsion im MRT.

Hinweis: Medikamente in den Kategorien 1–3 sind alphabetisch gelistet, nicht nach Priorität.

### Immuntherapeutika der Wirksamkeitskategorie 1

Sofern kein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf der MS vorliegt, wird die immunmodulatorische Therapie gemäß der S2k-Leitlinie mit Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 1 begonnen.<sup>4</sup> Bei diesen Substanzen kann im Allgemeinen von geringeren Langzeitsicherheitsrisiken als bei Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorien 2 und 3 ausgegangen werden.<sup>4</sup>

### Immuntherapeutika der Wirksamkeitskategorie 2

Bei Arzneimitteln der Wirksamkeitskategorie 2 sind gemäß der S2k-Leitlinie besondere Sicherheitsaspekte hinsichtlich der Verhütung und Familienplanung zu berücksichtigen.<sup>4</sup> Zudem weist Cladribin eine lange biologische Wirksamkeit auf, während diese bei S1P(Sphingosin-1-Phosphat)-Rezeptor-Modulatoren (Fingolimod und Ozanimod) kurz ist. Letztere bergen die Gefahr einer überschießenden Rückkehr der Erkrankungsaktivität („Rebound“) nach Einstellung der Therapie, die in Einzelfällen sogar das Erkrankungsniveau vor Therapiebeginn übersteigen kann.<sup>4</sup>

### Immuntherapeutika der Wirksamkeitskategorie 3

Weitere Sicherheitsaspekte sind gemäß der S2k-Leitlinie bei Arzneimitteln der Wirksamkeitskategorie 3 zu beachten.<sup>4</sup> So besteht bei der Behandlung mit Natalizumab die Gefahr einer PML sowie beim Absetzen der Therapie das Risiko einer überschießenden Wiederkehr der Erkrankungsaktivität (ähnlich wie bei S1P-Rezeptor-Modulatoren). Bei der Therapie mit CD20-Antikörpern (Ocrelizumab, Rituximab (Off-Label-Use), Ofatumumab) steigt das Risiko für Infektionen. Alemtuzumab birgt die Gefahr zerebrovaskulärer Komplikationen, sekundärer Autoimmunerkrankungen und von Infektionen. Aus diesem Grund ist eine genaue Überwachung während der Therapie mit Alemtuzumab sowie mindestens vier Jahre nach der letzten Verabreichung notwendig.<sup>4</sup>

### Therapiedauer und Therapieende

Die Studienlage zur Beendigung von Immuntherapien ist bisher leider sehr begrenzt, sodass es keine genauen Empfehlungen zu diesem Thema gibt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Erkrankungsaktivität mit zunehmendem Alter der Patienten sowie der Dauer der Erkrankung abnimmt und damit die Wirkung der Immuntherapeutika sinkt. Entsprechend ist die Entscheidung zur Beendigung der Therapie anhand der individuellen Krankheitsaktivität zu treffen. Für einige Medikamente (z. B. Alemtuzumab, Cladribin) ist zudem eine Maximaldauer der Therapie vorgegeben. Diese liegt für Alemtuzumab bei vier und für Cladribin bei zwei Therapiezyklen.<sup>4</sup>

### Symptombezogene Therapie

Viele Patienten leiden unter einer Vielzahl von Begleitsymptomen, die die Lebensqualität erheblich einschränken können. Zu diesen Symptomen gehören u. a. chronische Schmerzen, Fatigue, Spastik, Depressionen und neurogene Störungen der Blasen- und Darmfunktion.

Neben der medikamentösen Therapie nehmen nicht medikamentöse Maßnahmen, wie z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie und Psychotherapie, einen hohen Stellenwert in der Behandlung der Begleitsymptome ein. Im Folgenden sind einige Begleitsymptome und Beispiele für ihre medikamentöse Therapie aus der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aufgeführt:<sup>4</sup>

**Schmerzen:** Behandlung je nach Schmerzursache (siehe Abschnitt „Symptomatik“ in Kapitel 1 dieser Fortbildung)

**Fatigue:** in Einzelfällen Therapieversuche mit Amantadin oder Modafinil (Off-Label-Use), bei gleichzeitiger oder alleiniger depressiver Verstimmung Antidepressiva (v. a. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)

**Spastik:** Baclofen, Tizanidin, bei unzureichender Wirksamkeit Sativex®-Spray (aus dem Dickextrakt von *Cannabis sativa* hergestellt), bei paroxysmaler Spastik Gabapentin

**Neurogene Störungen der Blasenfunktion:** anticholinerge (z. B. Trosipiumchlorid) und antispastische Arzneimittel (Baclofen), lokale Gabe von Botulinumtoxin in die Blasenmuskulatur sowie Medikamente zur Behandlung von Harnwegsinfekten

**Neurogene Störungen der Darmfunktion:** bei Obstipation: Lactulose oder Macrogol, Glycerinzäpfchen, ggf. Klistiere, ggf. stimulierende Laxanzien, bei schmerzhafter Sphinkterspastik Botulinumtoxin, bei starkem Meteorismus Dimeticon; bei Inkontinenz ggf. Loperamid nach jeder Diarrhö oder Anticholinergika

**Gangstörung und eingeschränkte Mobilität:** Fampridin

**Tremor:** bei beeinträchtigendem Tremor Propanolol, Primidon, Topiramal

**Augenbewegungsstörungen:** bei Nystagmus Gabapentin, Memantin (Off-Label-Use), Baclofen, ggf. auch Fampridin

**Paroxysmale Symptome:** Carbamazepin oder andere Antikonvulsiva

**Depression:** Behandlung wie bei einer Depression als Primärdiagnose (z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Monoaminoxidase-Inhibitoren)

## Therapie besonderer Patientengruppen

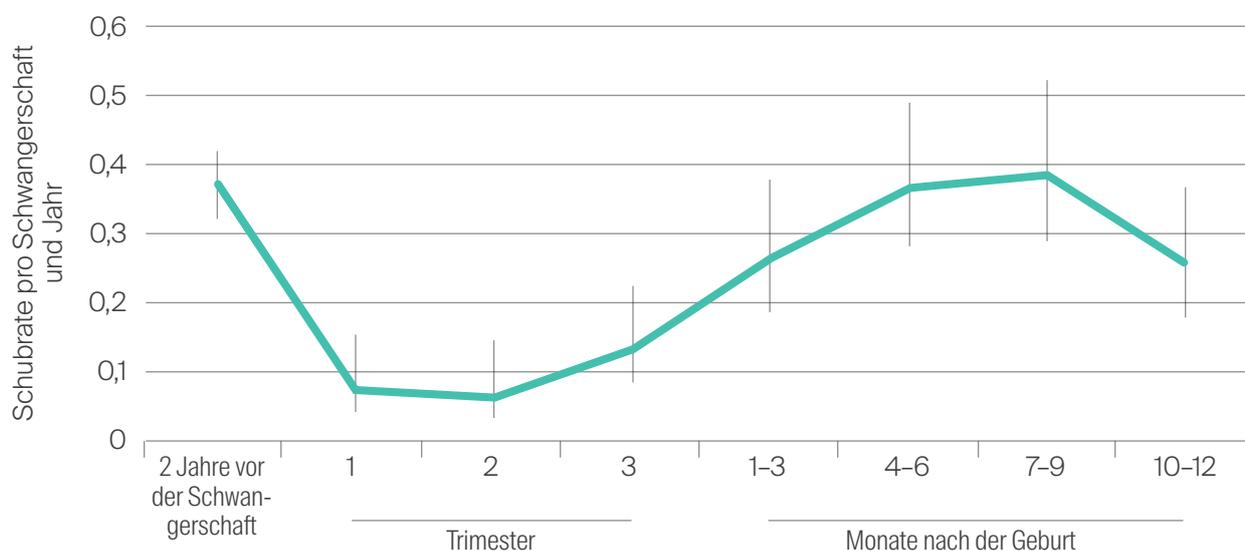
### MS-Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit



Die bisherige Studienlage deutet daraufhin, dass sich die MS nicht negativ auf den Schwangerschaftsverlauf (einschließlich des Auftretens von Spontanaborten) oder die Geburt auswirkt.<sup>11-13</sup> Auch der Krankheitsverlauf der MS wird nach aktuellem Kenntnisstand nicht negativ von einer Schwangerschaft beeinflusst.<sup>14</sup> Jedoch weisen Studiendaten auf ein leicht erhöhtes Risiko für Frühgeburten sowie Infektionen bei Schwangeren mit MS hin.<sup>12</sup> Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko für Erkrankungsschübe nach reproduktionsmedizinischen Behandlungen.<sup>4</sup>

Es konnte gezeigt werden, dass die Schubrate während der Schwangerschaft kontinuierlich abnimmt und nach der Geburt wieder schrittweise auf das Ausgangsniveau ansteigt.<sup>4,15</sup> Dies ist auch das Ergebnis einer aktuellen Studie, in der 466 Schwangerschaften untersucht wurden (Abb. 7).<sup>15</sup>

Abb. 7: Durchschnittliche jährliche Schubrate zwei Jahre vor der Schwangerschaft bis 10–12 Monate nach der Geburt bei 466 untersuchten Schwangerschaften; modifiziert nach Langer-Gould et al.<sup>15</sup>



Die Ergebnisse dieser Studie deuten zudem darauf hin, dass ausschließliches Stillen das Risiko für Schübe kurz nach der Geburt reduzieren kann. Frauen, die ausschließlich stillten, erlitten in den sechs Monaten nach der Geburt signifikant weniger Schübe als Frauen, die nur teilweise oder gar nicht stillten.<sup>15</sup>

Bei bestehendem Kinderwunsch sollte eine Schwangerschaft in einer stabilen Phase der Erkrankung geplant werden. Hinsichtlich der MS-Therapie ist zu beachten, dass die Datenlage zur Sicherheit der meisten zur Verfügung stehenden Arzneimittel bisher nicht ausreicht. Entsprechend gilt es Folgendes zu beachten:<sup>4</sup>

#### MS-Therapie in der Schwangerschaft<sup>4</sup>

- Beim Auftreten eines Schubes kann nach dem ersten Trimenon (in Ausnahmefällen auch früher) eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden erfolgen.
- Bei hoher Krankheitsaktivität kann eine Therapie mit Beta-Interferonen oder Glatirameroiden während der Schwangerschaft fortgesetzt werden.
- Eine Behandlung mit DMF kann bis zum Schwangerschaftseintritt erwogen, sollte jedoch nicht in der Schwangerschaft fortgesetzt werden.
- Teriflunomid sollte bei Frauen mit kurz- bis mittelfristigem Kinderwunsch nicht eingesetzt werden. Auch Männern mit Kinderwunsch wird ein Auswaschen von Teriflunomid empfohlen.
- S1P-Rezeptor-Modulatoren wie Fingolimod sind in der Schwangerschaft aufgrund ihrer Reproduktionstoxizität kontraindiziert.
- Cladribin ist während der Schwangerschaft streng kontraindiziert. Bei der Behandlung von Frauen und Männern sollte eine Schwangerschaft während der Therapie mit Cladribin und mindestens sechs Monate danach zuverlässig verhindert werden.
- In Einzelfällen kann Natalizumab nach strenger Risiko-Nutzen-Abwägung bei Kinderwunsch bis zum Eintreten der Schwangerschaft und auch während der Schwangerschaft eingesetzt werden. Vier bis sechs Monate nach Absetzen der Therapie besteht das Risiko für schwere Schübe.
- Vor der Gabe von Alemtuzumab oder CD20-Antikörpern sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Frühestens vier Monate nach der Behandlung sollte eine Schwangerschaft geplant werden.
- Bei der Behandlung mit Mitoxantron sollen Frauen frühestens vier Monate nach der letzten Gabe schwanger werden und Männer bis sechs Monate nach der letzten Behandlung keine Kinder zeugen. Zudem sollte über die Gefahr einer verringerten Fertilität nach Mitoxantron-Therapie und die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Eizellen bzw. Spermien aufgeklärt werden.

Während der Stillzeit kann eine Therapie mit Beta-Interferonen oder Glatirameroiden in Betracht gezogen werden. Schübe können mit hochdosierten Glukokortikoiden behandelt werden, jedoch wird eine Stillpause von ein bis vier Stunden empfohlen, um die Konzentration in der Milch zu senken.<sup>4</sup>

#### MS-Therapie bei älteren Personen



Bei etwa 5–10 % der Patienten tritt die MS erst im späteren Lebensalter ab 50 Jahren auf. Diese Patienten leiden häufiger an einer PPMS, für die weniger Therapieoptionen zur Verfügung stehen.<sup>4</sup>

Aufgrund der besseren medizinischen Versorgung werden MS-Patienten mittlerweile älter. Studien zufolge sind Immuntherapien jedoch bei älteren Patienten nicht mehr so wirksam wie bei jüngeren. Darüber hinaus muss bei älteren Patienten aufgrund von Veränderungen des Immunsystems sowie einer veränderten Pharmakokinetik und -dynamik verstärkt auf Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen geachtet werden.<sup>4</sup>

### MS-Therapie bei Kindern und Jugendlichen



Etwa 3–7 % aller MS-Patienten sind bereits im Alter unter 18 Jahren von der Erkrankung betroffen. Bei ihnen ist die Schubrate in den ersten sechs Jahren höher, hingegen ist die Zeit bis zu einer relevanten Behinderung länger.<sup>4</sup>

Die Therapie eines akuten Schubes erfolgt wie bei Erwachsenen, jedoch an das Gewicht des Patienten angepasst. Für die verlaufsmodifizierende Therapie sind Beta-Interferone und Glatirameracetat zugelassen. Zudem darf Fingolimod zur Behandlung von Kindern ab 10 Jahren mit hochaktiver schubförmiger MS oder schnell fortschreitender schubförmiger MS eingesetzt werden.<sup>4</sup> Auch Teriflunomid ist zur Behandlung von Kindern ab 10 Jahren mit RRMS zugelassen.<sup>16</sup>

## 3. Grundlagen zum Wirkstoff DMF

### Indikation

DMF ist ein Fumarsäurederivat, das bereits seit 1994 zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zum Einsatz kommt.<sup>17</sup> Seit 2014 ist es zudem zur Behandlung von Erwachsenen mit RRMS zugelassen.<sup>18</sup>

### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von DMF ist noch nicht vollständig geklärt.<sup>4,18</sup> Aufgrund der Ergebnisse aus präklinischen Studien wird davon ausgegangen, dass DMF seine Wirkungen hauptsächlich über den Transkriptionsfaktor Nrf2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2) vermittelt.<sup>18</sup> Es konnte gezeigt werden, dass DMF Nrf2-abhängige antioxidative Gene bei Patienten hochreguliert.<sup>18</sup>

Darüber hinaus hat DMF entzündungshemmende und immunmodulatorische Eigenschaften.<sup>18,19</sup> DMF und sein Hauptmetabolit Monomethylfumarat (MMF) reduzieren sowohl die Immunzellaktivierung als auch die Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine.<sup>18</sup>

### Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von DMF bei RRMS wurde anhand der beiden Phase-III-Studien CONFIRM und DEFINE belegt.<sup>2,3</sup> In die randomisierte, placebokontrollierte CONFIRM-Studie wurden 1.417 Patienten eingeschlossen, die entweder zweimal täglich 240 mg DMF, dreimal täglich 240 mg DMF, Placebo oder eine tägliche, subkutane Injektion von 20 mg Glatirameracetat erhielten. Nach zwei Jahren war die jährliche Schubrate in allen Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert (Abb. 8).<sup>2</sup>

Darüber hinaus konnte in allen Behandlungsgruppen die Anzahl neuer oder sich vergrößernder Entzündungsherde im MRT im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert werden. Auch die Behinderungsprogression war in den Behandlungsgruppen geringer als in der Placebo-Gruppe, jedoch nicht signifikant.<sup>2</sup>

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie DEFINE erhielten die Patienten entweder zweimal täglich 240 mg DMF, dreimal täglich 240 mg DMF oder Placebo. In beiden Behandlungsgruppen konnten im Vergleich zu Placebo nach zwei Jahren die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Schub (Abb. 9), die jährliche Schubrate (Abb. 10), die Behinderungsprogression sowie die Anzahl der Läsionen im MRT signifikant reduziert werden.<sup>3</sup>

Abb. 8: Jährliche Schubrate in der CONFIRM-Studie (Angabe zur Reduktion entspricht der relativen Risikoreduktion); modifiziert nach Fox et al.<sup>2</sup>

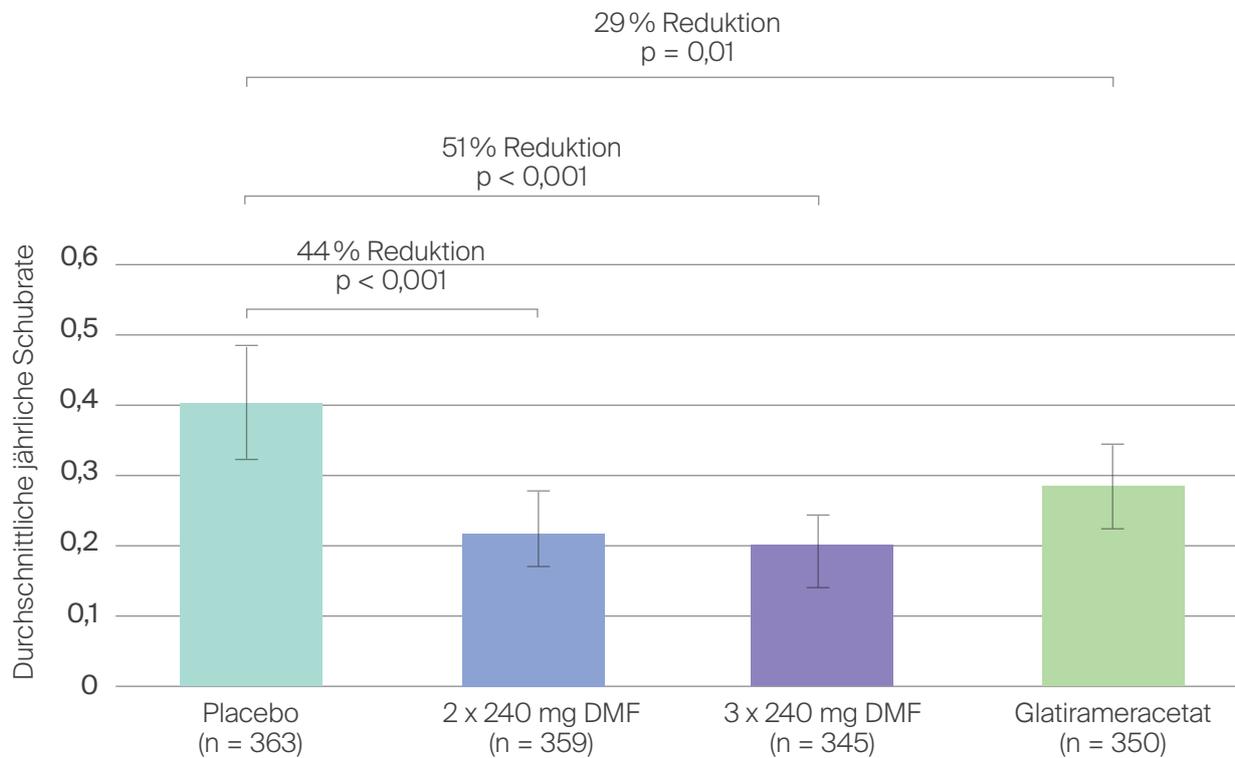


Abb. 9: Anteil der Patienten mit mindestens einem Schub innerhalb von zwei Jahren in der DEFINE-Studie<sup>3</sup>

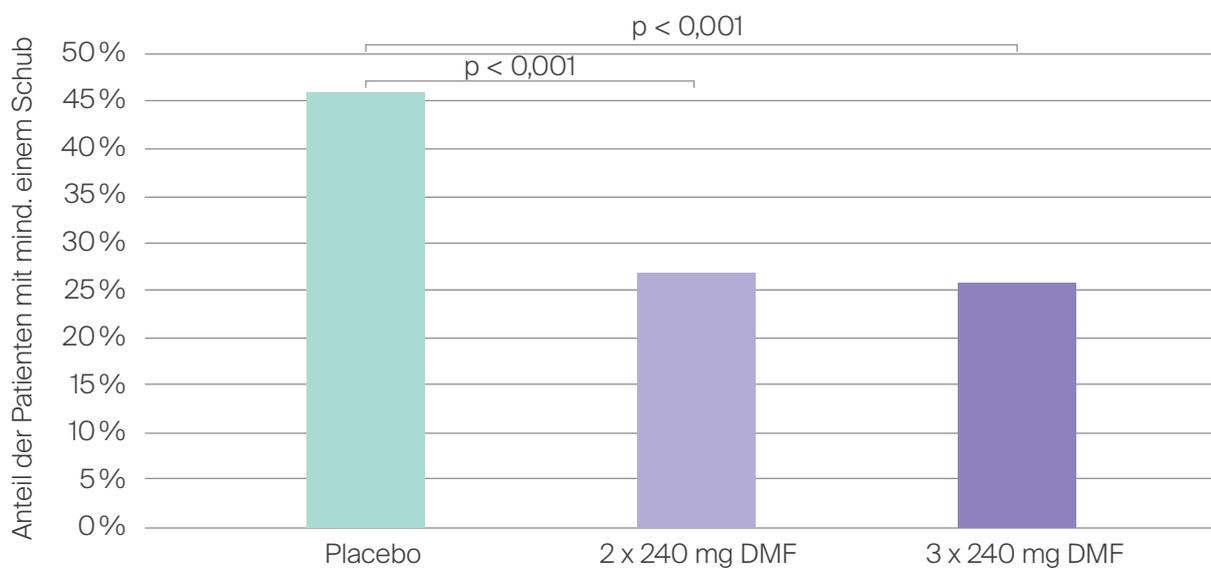
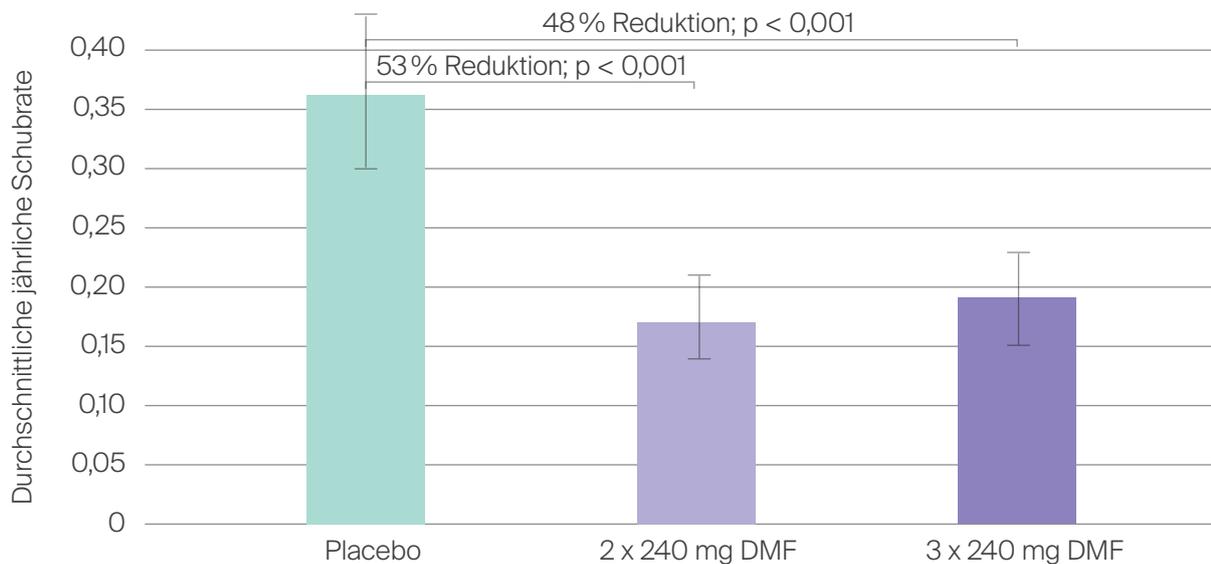


Abb. 10: Jährliche Schubrate in der DEFINE-Studie<sup>3</sup> (Angabe zur Reduktion entspricht der relativen Risikoreduktion)



Das Risiko der Behinderungsprogression war in der Gruppe der zweimal täglichen Anwendung signifikant um 38 % und in der Gruppe der dreimal täglichen Anwendung signifikant um 34 % geringer als in der Placebo-Gruppe. Die Anzahl neuer oder sich vergrößernder Läsionen im MRT konnte ebenfalls signifikant reduziert werden: Die Reduktion betrug in der Gruppe der zweimal täglichen Anwendung 85 % und in der Gruppe der dreimal täglichen Anwendung 74 % im Vergleich zu Placebo (relative Risikoreduktion).<sup>3</sup>

Im Anschluss an die Zulassungsstudien CONFIRM und DEFINE wurden ca. 1.700 Patienten in die unverblindete Verlängerungsstudie ENDORSE eingeschlossen. Anhand dieser Studie, in der die Patienten für bis zu 13 Jahre beobachtet wurden, konnten die langfristige Wirksamkeit und das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von DMF bestätigt werden.<sup>20</sup>

### Sicherheit

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ( $\geq 1/10$  Patienten) bei einer Therapie mit DMF gehören Flushing, Ketonkörper im Urin und gastrointestinale Beschwerden, wie z. B. Diarrhö, Übelkeit und Schmerzen im Oberbauch. Darüber hinaus treten häufig ( $\geq 1/100$  Patienten) folgende unerwünschte Wirkungen auf:<sup>18</sup>

- Leukopenie oder Lymphopenie
- Gastroenteritis
- Hitzewallung
- Brennen (als Erkrankung des Nervensystems)
- Erbrechen
- Dyspepsie
- Gastritis
- Gastrointestinale Erkrankung
- Pruritus
- Ausschlag
- Erythem
- Proteinurie

- Erhöhte Leberwerte (AST und ALT)
- Wärmegefühl
- Alopezie

Die durch eine Behandlung mit DMF häufig auftretende Lymphopenie kann eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) begünstigen. Bei der PML handelt es sich um eine durch das John-Cunningham-Virus verursachte schwerwiegende Infektion, die sich ähnlich wie ein MS-Schub äußert und tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann.<sup>21</sup> Zum Zeitpunkt eines Rote-Hand-Briefes zu diesem Thema im November 2020 waren unter den mehr als 475.000 mit DMF behandelten Patienten 11 Fälle mit PML aufgetreten.<sup>21</sup>

Die Symptomatik einer PML kann vielfältig sein und einem MS-Schub ähneln. Folgende Symptome können auf eine PML hinweisen:<sup>18</sup>

- Verwirrtheit, Persönlichkeitsveränderungen sowie Gedächtnis- oder Orientierungsstörungen
- Sprachstörungen
- Fortschreitende Schwäche einer Körperhälfte
- Schwerfälligkeit von Gliedmaßen
- Sehstörungen

Darüber hinaus wurde bei der Anwendung von DMF über Herpes-Zoster-Infektionen berichtet.<sup>18</sup>

### Besonderheiten bei der Therapie mit DMF

DMF ist bei Patienten mit vermuteter oder bestätigter PML kontraindiziert. Zudem darf DMF bei schwerer Lymphopenie aufgrund des Risikos einer PML nicht eingesetzt werden. Aus diesem Grund sollte bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn und danach jeweils im Abstand von drei Monaten ein großes Blutbild einschließlich der Lymphozytenzahlen bestimmt werden.<sup>18,21</sup>

DMF ist auch bei Schwangeren und Stillenden kontraindiziert. Darüber hinaus sollte es bei Überempfindlichkeit oder Allergien gegen DMF oder einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels nicht eingesetzt werden.<sup>18</sup>

Zur Verringerung von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen wird die Einnahme von DMF zusammen mit einer Mahlzeit empfohlen. Darüber hinaus erfolgt zu Beginn der Therapie eine langsame Aufdosierung. Dazu wird mit 120 mg zweimal täglich begonnen und die Dosis nach sieben Tagen auf die empfohlene Erhaltungsdosis von 240 mg zweimal täglich erhöht. Ein nicht tolerierbares Hitzegefühl kann zudem kurzfristig mit Acetylsalicylsäure behandelt werden.<sup>18</sup>

### Fazit

DMF gehört zu den bewährten Wirkstoffen in der verlaufsmodifizierenden Therapie der MS. Es zeichnet sich durch eine klinisch bestätigte, langfristige Wirksamkeit und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aus. Dennoch sollte bei einer Behandlung mit DMF das Risiko einer PML berücksichtigt werden. Um dieses zu verringern, ist eine regelmäßige Bestimmung der Lymphozytenzahlen erforderlich. Zudem ist DMF bei Schwangeren, Stillenden sowie vermuteter oder bestätigter PML kontraindiziert.

## Quellen

- 1 Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav* 2015; 5(9): e00362.
- 2 Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087-97.
- 3 Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098-107.
- 4 S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/050; Stand: 17.02.2021.
- 5 Thompson AJ, Baranzini S, Geurts J, et al. Multiple Sclerosis. *Lancet* 2018; 391(10130): 1622-1636.
- 6 Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8(9): a028928.
- 7 Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162-173.
- 8 [www.neurologienetz.de/fachliches/skalen-scores/edss/](http://www.neurologienetz.de/fachliches/skalen-scores/edss/); abgerufen am 01.03.2022.
- 9 Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)* 2016; 16(Suppl 6): s53-s59.
- 10 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-52.
- 11 Dahl J, Myhr KM, Daltveit A, et al. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255(5): 623-7.
- 12 MacDonald SC, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Pregnancy outcomes in women with multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 2019; 188(1): 57-66.
- 13 Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A, et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 92(13): e1507-e1516.
- 14 D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag, BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(1): 38-41.
- 15 Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology* 2020; 94(18): e1939-e1949.
- 16 Fachinformation Aubagio®; Stand: Juli 2021.
- 17 Fachinformation Fumaderm®; Stand: Oktober 2020.
- 18 Fachinformation Dimethylfumarat HEXAL®; Stand: Mai 2022.
- 19 Wilms R, Sievers J, Rickert U, et al. Dimethylfumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 in an in-vitro model of brain inflammation. *J Neuroinflammation* 2010; 7: 30.
- 20 Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler* 2021; 13524585211037909.
- 21 Rote-Hand-Brief: Tecfidera® (Dimethylfumarat): Aktualisierte Empfehlungen im Zusammenhang mit Fällen von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei leichter Lymphopenie. Stand: 09.11.2020.

## Impressum

**Autor:** Prof. Dr. med. Markus Weih, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie

**Gutachter:** Dr. Wei-Chi Liu, Fachärztin für Neurologie  
Dr. med. Martin Groneick, Facharzt für Neurologie

DAP Networks ist für die technische Realisierung und Zertifizierung der CME bei der zuständigen Ärztekammer sowie für die Veröffentlichung und Betreuung sowie die Bewerbung während der Laufzeit von 12 Monaten verantwortlich. Die Hexal AG unterstützt die CME mit 17.500 €. M. Weih gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. Nichtfinanzielle Interessen: M. Weih ist im Berufsverband der bayerischen Nervenärzte (BVDN) Mitglied des Vorstands.

**Redaktion und Veranstalter:** DAP Networks GmbH, Köln

Mit freundlicher Unterstützung der Hexal AG