

## **Dimethylfumarat bei Multipler Sklerose Blutbild alle sechs bis acht Wochen kontrollieren**

Berlin (24. Oktober 2014) - Vor wenigen Tagen ist eine Patientin mit Multipler Sklerose (MS) verstorben, die im Rahmen einer klinischen Studie mehrere Jahre lang ein Medikament mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat eingenommen hatte. Die Ursache war eine Virusinfektion aufgrund des geschwächten Immunsystems als Folge der Behandlung. „Dieser bedauerliche Todesfall darf nicht dazu führen, dass Patienten nun das Medikament als Kurzschlussreaktion absetzen“, warnt Prof. Dr. med. Ralf Gold von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN).

„Der Fall zeigt, dass eine Blutbildkontrolle alle sechs bis acht Wochen bei Dimethylfumarat, so wie bei anderen MS-Medikamenten auch, unverzichtbar ist“, so Professor Gold. Diese Empfehlung gilt seit Einführung des Arzneimittels. „Der Nutzen des neuen Wirkstoffs für die Patienten ist unbestritten. Die Infektion mit ihren tödlichen Folgen zeigt jedoch, dass stärkeres Augenmerk auf eine Virusinfektion als mögliche schwerwiegende Nebenwirkung gelegt werden muss“, so der Koordinator der Leitliniengruppe Multiple Sklerose und Direktor des Neurologischen Universitätsklinikums in Bochum.

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS), ein vom Bundesforschungsministerium geförderter Expertenkreis, hat heute ebenfalls eine eigene Stellungnahme veröffentlicht. Das KKNMS weist darauf hin, dass Patienten, die mit dem seit Januar 2014 in

Europa zugelassenen Wirkstoff Dimethylfumarat (DMF, Handelsname: Tecfidera) behandelt werden, strenger überwacht werden müssen, als in der Fachinformation des Herstellers Biogen Idec angegeben. Damit können schwere Nebenwirkungen des neuen Medikaments frühzeitig erkannt werden. Als Richtlinie für die Behandlung dienen das KKNMS-Qualitätshandbuch Dimethylfumarat sowie die DGN-Leitlinie zur Therapie der Multiplen Sklerose.

## **Das Risiko von Infektionen identifizieren**

„Dimethylfumarat ist eine interessante neue orale Therapieoption bei MS. Allerdings sind noch nicht alle Aspekte der Langzeitanwendung bekannt. Daher geben KKNMS und DGN den Neurologen Behandlungsrichtlinien zur Anwendung des Medikamentes und zur Einschätzung des Risiko-Nutzen-Profiles an die Hand“, betont Professor Ralf Gold, Mitglied des Vorstands von DGN und KKNMS. Das KKNMS empfehle bereits seit Einführung des Medikaments während des ersten Behandlungsjahrs eine Bestimmung der Leukozyten- und Lymphozytenzahl im Blut alle sechs bis acht Wochen – also eine deutlich strengere Überwachung als die in der Fachinformation des Herstellers angegebene sechstmonatliche Kontrolle der Leukozytenzahl, so Gold, Koordinator der Leitliniengruppe MS und einer der federführenden Autoren des Qualitätshandbuches Dimethylfumarat. Ziel der engmaschigen Überwachung sei es, hämatologische Veränderungen zu identifizieren, die das Risiko für opportunistische Infektionen wie etwa die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) erhöhen. Werden bei den Untersuchungen Leukopenien unter 3000/ $\mu$ l und Lymphopenien unter 500/ $\mu$ l festgestellt, sei ein Aussetzen der Medikation anzuraten.

## **Erste PML-Infektion mit dem neuen Medikament**

Anlass für die neuerliche dringliche Empfehlung ist der Fall einer vor wenigen Tagen verstorbenen, deutschen MS-Patientin, die im Rahmen von Studien 4,5 Jahre lang mit Dimethylfumarat behandelt worden war. Dabei entwickelte sich eine schwerwiegende und 3,5 Jahre lang anhaltende Lymphopenie, die aber trotz niedriger Leukozyten- und Lymphozytenwerte als klinisch nicht bedeutsam eingestuft wurde. Außer der Behandlung mit dem Dimethylfumarat-Medikament gab es keine weiteren Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML wie Vortherapie mit Natalizumab, Fingolimod oder Immunsuppressiva und auch keine HIV-Infektion. Nach neuerlichen neurologischen Symptomen im August 2014, die zunächst als MS-Schub eingeordnet wurden, zeigten Labortests das Vorliegen einer PML. Die Patientin verstarb nach Zunahme der neurologischen Defizite im Oktober 2014 an einer Aspirationspneumonie.

Die Zulassungsstudien zu Dimethylfumarat hatten nicht auf das Risiko einer PML hingedeutet, obwohl PML-Fälle unter der Therapie mit anderen Medikamenten aus der Klasse der Fumarate beobachtet worden waren. Fumarate werden seit längerer Zeit bei der Behandlung der Schuppenflechte eingesetzt. Mit Dimethylfumarat gegen Multiple Sklerose ist dies nach Angaben des Herstellers der erste Fall. Weltweit werden bereits etwa 100.000 Patienten mit diesem Medikament behandelt.

## Sicherheitsforschung neu ausrichten

Die Herstellerfirma des Dimethylfumarats führt derzeit eine Erweiterungsstudie (ENDORSE) zur Erforschung der Langzeittherapie mit dem Wirkstoff durch. Allerdings wurden dabei die in der Zulassungsstudie definierten Untergrenzen für Lymphozytenwerte nicht mehr näher betrachtet. „Der Nutzen des Methylfumarats für die Patienten ist unbestritten. Die Infektion mit ihren tödlichen Folgen zeigt jedoch, dass stärkeres Augenmerk auf eine Virusinfektion als mögliche schwerwiegende Nebenwirkung gelegt werden muss“, so Professor Ralf Gold.

## Referenzen

- KKNMS: Engmaschige Blutbildkontrollen unter Dimethylfumarat unverzichtbar:

<http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/de/presse/291-blutbildkontrollen-fumarat>

- Qualitätshandbuch Dimethylfumarat:

<http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/de/basistherapie/fuer-experten-basistherapie-fumarat>

- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie:

<http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose.html>

## **Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)**

sieht sich als neurologische Fachgesellschaft in der gesellschaftlichen Verantwortung, mit ihren mehr als 7500 Mitgliedern die neurologische Krankenversorgung in Deutschland zu sichern. Dafür fördert die DGN Wissenschaft und Forschung sowie Lehre, Fort- und Weiterbildung in der Neurologie. Sie beteiligt sich an der gesundheitspolitischen Diskussion. Die DGN wurde im Jahr 1907 in Dresden gegründet. Sitz der Geschäftsstelle ist seit 2008 die Bundeshauptstadt Berlin.

## **Weitere Informationen**

- <http://www.dgn.org>

Quelle: [Deutsche Gesellschaft f&uuml;r Neurologie](#), 24.10.2014 (tB).