

# Qualitätshandbuch MS / NMOSD

Empfehlungen zur Therapie  
der Multiplen Sklerose / Neuro-  
myelitis-optica-Spektrum-  
Erkrankungen für Ärzte

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz  
Multiple Sklerose e. V. – Ausgabe 2018



[www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de](http://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de)



Dieses Qualitätshandbuch sowie weitere Informationen zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose finden Sie immer aktuell auch in der KKNMS-App:



**KKNMS-App**  
jetzt kostenlos  
herunterladen

# Qualitätshandbuch MS / NMOSD

## Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose / Neuromyelitis-optica-Spektrum- Erkrankungen für Ärzte

### 3. überarbeitete und erweiterte Auflage Juli 2018

Ergänzt um Therapieempfehlungen zu Cladribin, Ocrelizumab und Mycophenolat Mofetil.

Herausgeber: Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V.

Redaktion: Lisa Hochmair, Geschäftsstelle des KKNMS

Layout: [www.dietrabanten.de](http://www.dietrabanten.de)

#### Wichtiger Hinweis:

Die Empfehlungen basieren auf dem Wissensstand und der Datenlage vom Juli 2018. Die Autoren haben die Inhalte mit größter Sorgfalt erarbeitet bzw. aktualisiert. Änderungen und Abweichungen sind in Abhängigkeit von der Entwicklung der weiteren Datenlage bzw. bei Entscheidungsänderungen der Behörden möglich. Für eventuell auftretende Druckfehler übernehmen die Herausgeber keine Gewähr. Die Anwender sind daher darauf hingewiesen, dass jede Applikation oder Dosierung in ihrer eigenen Verantwortung liegt. Sie sind angehalten, alle hier getroffenen Angaben anhand der Beipackzettel der verwendeten Präparate zu überprüfen. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.



## Vorwort

Die ersten Qualitätshandbücher zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose wurden im Jahr 2012 vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose entwickelt, als sich durch die Zulassung neuer Medikamente eine Entwicklung abzeichnete, die bis heute anhält: Die medikamentöse Therapie der MS wird vielfältiger, besser, aber auch potentiell risikoreicher. Insbesondere Therapiewechsel stellen im Hinblick auf Wirkung und das Vermeiden von Nebenwirkungen eine zunehmend größere Herausforderung dar.

Ein guter Zugang zu unabhängigen und anwendungsnahen Praxisleitlinien ist uns daher ein besonderes Anliegen. Wir unterstützen das Kompetenznetz, das mit dem Qualitätshandbuch Multiple Sklerose und Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen einen wichtigen Beitrag zur Qualitätssicherung bei der Versorgung von Patienten leistet. Das Handbuch und die zugehörigen Patientenaufklärungen werden von erfahrenen Praktikern und Wissenschaftlern verfasst, jährlich aktualisiert und sorgfältig in unseren Gremien abgestimmt.

Wir empfehlen es jedem behandelnden Neurologen und Nervenarzt.



Prof. Dr. med. Gereon R. Fink  
(Präsident der Deutschen Gesellschaft für Neurologie)



Prof. Dr. med. Reinhard Hohlfeld  
(Vorsitzender des Ärztlichen Beirats der DMSG)



Dr. med. Uwe Meier  
(1. Vorsitzender des BDN, Vorstandsmitglied des BVDN)

## Danksagung

Allen Autoren, die unentgeltlich und zusätzlich zu ihren vielfältigen Aufgaben die federführende Erarbeitung und jährliche Aktualisierung eines Kapitels übernommen haben, gilt unser allererster Dank.

Den Kollegen, die in den beratenden Gremien mitwirken, danken wir für ihre wichtigen Impulse und Anmerkungen aus den verschiedensten Blickwinkeln.

Realisiert werden kann diese Initiative zur Qualitätssicherung in der Versorgung nur durch die finanzielle Unterstützung unserer Spender. Besonders danken wir den immer zahlreicher werdenden privaten Spendern, die uns in unserer Arbeit bestätigen. Eine Auflistung der Firmenspenden ist in den Jahresberichten des KKNMS e. V. zu finden:

[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/verein](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/verein)

Um das Qualitätshandbuch und die App auch weiterhin kostenfrei zur Verfügung stellen zu können, bitten wir die Nutzer um eine Spende von 25 Euro an den gemeinnützigen Verein KKNMS e. V. (IBAN: DE46 7002 0500 0009 8026 00).



Prof. Dr. med Ralf Gold  
(Vorstandssprecher des KKNMS)



Claudia Borsanyi  
(Leiterin der Geschäftsstelle des KKNMS)

# Inhaltsverzeichnis

## Multiple Sklerose

Stufentherapieschema 6

### CIS & mild / moderat RRMS

Glatirameracetat 9

Interferon-beta 25

### Mild / moderat schubförmig verlaufende MS

Dimethylfumarat 43

Teriflunomid 61

### Hochaktive Verläufe

Alemtuzumab 81

Cladribin 107

Fingolimod 129

Mitoxantron 153

Natalizumab 173

Ocrelizumab 197

Schubtherapie 219

Spezialsituationen 241

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen 273

Rituximab 289

Azathioprin 307

Mycophenolat Mofetil (MMF) 321

Mitwirkende 334

Glatirameracetat

Interferon-beta

Dimethylfumarat

Teriflunomid

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

Schubtherapie

Spezialsituationen

NMOSD

Rituximab

Azathioprin

Mycophenolat Mofetil (MMF)

# Stufentherapieschema

## Übersichtstabelle

Indikation		CIS <sup>1</sup>		RRMS <sup>1</sup>
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-)aktive Verlaufsform		1. Wahl » Alemtuzumab » Cladribin » Fingolimod » Natalizumab » Ocrelizumab	2. Wahl » Mitoxantron (» Cyclophosphamid) <sup>4</sup>
	Milde / moderate Verlaufsform	» Glatirameracetat » Interferon-β 1a im » Interferon-β 1a sc » Interferon-β 1b sc	» Dimethylfumarat » Glatirameracetat » Interferon-β 1a im » Interferon-β 1a sc » Interferon-β 1b sc » PEG-IFN-β 1a sc » Teriflunomid (» Azathioprin) <sup>2</sup> (» IVIg) <sup>3</sup>	
Schubtherapie	2. Wahl	» <b>Plasmaseparation</b>		
	1. Wahl	» <b>Methylprednisolonpuls</b>		

Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder / moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt.

<sup>1</sup> Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens)

<sup>2</sup> Zugelassen, wenn Interferon-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht

<sup>3</sup> Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

<sup>4</sup> Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren

	SPMS <sup>1</sup>		PPMS
3. Wahl	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe	
» Experimentelle Verfahren			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Interferon-β 1a sc</li> <li>» Interferon-β 1b sc</li> <li>» Mitoxantron (» Cyclophosphamid)<sup>4</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Mitoxantron (» Cyclophosphamid)<sup>4</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Ocrelizumab</li> </ul>

Quelle: DGN / KKNMS: Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (August 2014), Stufentherapieschema aktualisiert und ergänzt Juli 2018.

Glatirameracetat	Schubtherapie
Interferon-beta	Spezialsituationen
Dimethylfumarat	NMOSD
Terrflunomid	Rituximab
Alemtuzumab	Azathioprin
Cladribin	Mycophenolat Mofetil (MMF)
Fingolimod	
Mitoxantron	
Natalizumab	
Ocrelizumab	





# Glatirameracetat

Praktische Aspekte der  
Therapie mit Glatirameracetat

*Stand: Juli 2018*

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Alemtuzumab

Terriflunomid

Dimethylfumarat

Interferon-beta

Glatirameracetat

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schultherapie



Autoren	11
Indikation	11
Kontraindikationen	12
Dosierung	12
Pharmakokinetik	13
Pharmakodynamik	14
Diagnostik vor Beginn mit Glatirameracetat	14
Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien	16
Monitoring und Maßnahmen unter Glatirameracetat	19
Während der Glatirameracetat-Therapie	19
Besondere Hinweise	20
Dauer der Therapie	21
Workflow-Tabelle	22

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Glatirameracetat finden Sie auf der KKNMS-Website.



[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

# Praktische Aspekte der Therapie mit Glatirameracetat

## Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Ralf Linker**  
Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg,  
Bezirksklinikum Regensburg
- ▶ **Prof. Dr. med. Martin S. Weber**  
Institut für Neuropathologie und Klinik für Neurologie,  
Universitätsmedizin der Georg-August-Universität Göttingen

## Indikation

Glatirameracetat ist in Deutschland zur Therapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) zugelassen. Die Zulassung der Substanz für die schubförmige MS beruht vorrangig auf einer signifikanten Reduktion der Schubfrequenz.

Das KKNMS empfiehlt den Einsatz von Glatirameracetat bei Patienten mit milder / moderater Verlaufsform einer schubförmigen MS.

Die Zulassung schließt Patienten nach einem ersten demyelinisierenden Ereignis und mit einem hohen Risiko für weitere Schübe entsprechend den 2010 revidierten McDonald Kriterien ein. Das Präparat wurde in der Dosierung von 20 mg täglich s. c. im Rahmen der PreCISe Studie auch für das klinisch isolierte Syndrom erfolgreich getestet.

Glatirameracetat ist dagegen nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt.

## Kontraindikationen

### Glatirameracetat ist kontraindiziert bei ...

- ▶ ... Überempfindlichkeit gegen die Substanz oder einen der sonstigen Bestandteile.

---

### Eine relative Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... Kindern unter zwölf Jahren. Für diese Altersgruppe bestehen nicht genügend Informationen, um die Behandlung mit Glatirameracetat zu empfehlen; daher sollte Glatirameracetat bei Kindern unter zwölf Jahren nicht angewendet werden. Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von zwölf bis 18 Jahren ist dagegen offensichtlich mit dem von Erwachsenen vergleichbar.
- ▶ ... Schwangerschaft. Bislang liegen keine relevanten epidemiologischen Daten vor. Glatirameracetat kann bis zum Eintritt der Schwangerschaft verabreicht werden. Nach Eintritt einer Schwangerschaft kann die Behandlung in Einzelfällen nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung bei Frauen mit hohem Risiko für einen Erkrankungsschub während der Schwangerschaft fortgeführt werden.
- ▶ ... Stillzeit. Derzeit liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Glatirameracetat während der Stillzeit vor. Daher sollte die Glatirameracetat-Gabe während des Stillens vermieden werden bzw. nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.

## Dosierung

Glatirameracetat wird als parenterale Therapie mit 20 mg einmal täglich oder 40 mg dreimal pro Woche subkutan injiziert. Dosisanpassungen nach Gewicht, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit werden nicht vorgenommen. Bei leichter oder moderater Leberinsuffizienz sowie Niereninsuffizienz sind keine Anpassungen der Dosis notwendig.

Glatirameracetat darf nicht intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Die Einleitung der Therapie ist von einem Neurologen oder einem in der Behandlung der MS erfahrenen Arzt zu überwachen.

*Kommentar: In einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass eine Verdopplung der täglichen Dosis die Wirksamkeit der Substanz, gemessen an klinischen und MRT-Endpunkten, nicht verbessert. In Deutschland ist seit 2015, basierend auf einer vergleichbaren Schubratenreduktion und einem vergleichbaren Effekt auf MRT-Endpunkte, zusätzlich eine höhere Dosis (40 mg) in einer niedrigeren Applikationsfrequenz (3x / Woche) zugelassen. Copaxone® 40 mg dreimal pro Woche zeigt signifikant weniger Nebenwirkungen als Copaxone® 20 mg einmal täglich. Neben dem mit dem Handelsnamen Copaxone® zugelassenen Glatirameracetat wurde 2016 erstmals ein weiteres Glatirameroid mit dem Handelsnamen Clift® in der Dosierung von 20 mg einmal täglich zugelassen. Die Zulassung erfolgte, nachdem eine Vergleichsstudie eine ähnliche Wirksamkeit von Copaxone® 20 mg und Clift® auf den primären MRT-Endpunkt gezeigt hatte. Als nicht-biologische komplexe Wirkstoffe können einzelne Glatirameroide (generisches Glatirameracetat) Unterschiede hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften aufweisen.*

## Pharmakokinetik

- ▶ Glatirameracetat ist eine Mischung synthetischer Polypeptide, die aus vier Aminosäuren in festem molarem Verhältnis zusammengesetzt ist und im Mittel aus 45 bis 100 Aminosäuren besteht.
- ▶ Die subkutan applizierte Gesamtdosis von 20 / 40 mg wird rasch in kleinere Fragmente und freie Aminosäuren abgebaut, sodass bereits eine Stunde nach Injektion nur noch 10 % der Ausgangskonzentration nachweisbar sind.
- ▶ Glatirameracetat kann in Blut, Urin und Fäzes nicht nachgewiesen werden, wodurch unklar bleibt, ob und wenn ja wie die Abbauprodukte der Substanz ausgeschieden werden.

- ▶ Der Wirkmechanismus von Glatirameracetat ist bisher nicht vollständig geklärt. Die Substanz besitzt immunmodulierende Eigenschaften, eine unspezifische immunsuppressive Wirkung besteht nicht. Diskutiert werden unter anderem eine Wirkung als alterierter Peptidligand mit Effekten auf Antigen präsentierende Zellen, die Induktion regulatorischer T-Zellen und ein Th1 / Th2-Shift. Inwieweit die Regulation von Wachstumsfaktoren für neuroprotektive Effekte beim Menschen relevant ist, ist nicht letztgültig gesichert.
- 

## Diagnostik vor Beginn mit Glatirameracetat

### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

Die sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollte gezielt vor Therapieinitiation mögliche Kontraindikationen bzw. Situationen mit erhöhten Sicherheitsbedenken ausschließen. Dieser Untersuchungsbe- fund ist auch als Ausgangsbefund zur späteren Evaluation des Thera- pieerfolgs unerlässlich. Anamnese und Untersuchung sowie die Indikati- onskriterien müssen detailliert dokumentiert werden (**obligat**).

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Die Bestimmung von Blutbild plus Differenti- alblutbild, Leberwerten (GOT, GPT, GGT, Bilirubin) und Nierenwerten (Kreatinin und geschätzte Kreatininclearance / GFR) ist **obligat**.
  - ▶ Entzündungsparameter: Vor Beginn der Therapie mit Glatirameracetat muss eine akute Entzündung durch die Erhebung des Urinstatus ausge- schlossen werden (**obligat**).
  - ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wird ein negativer Schwangerschaftstest empfohlen (**fakultativ**).
-

### 3. Radiologische Diagnostik

Ein Ausgangs-MRT des Schädels mit Kontrastmittel und ggf. des Rückenmarks muss vor Behandlungsbeginn mit Glatirameracetat für eine korrekte Indikationsstellung und als Ausgangsbefund für den weiteren Therapieverlauf vorliegen (nicht älter als zwölf Monate) (**obligat**).

*Kommentar: Verschiedene Publikationen beschreiben Ablagerungen bzw. Signalveränderungen in speziellen Hirnarealen nach mehrmaligen Kontrastmittelgaben. Ein Krankheitsbild oder Symptome sind auf diese jedoch bislang nicht zurückzuführen. Das KKNMS empfiehlt, bei der Diagnosestellung weiterhin gadoliniumhaltige Kontrastmittel einzusetzen, um die Diagnose nicht zu verzögern und ein aussagekräftiges, standardisiertes Ausgangs-MRT zu erzielen. Im Krankheitsverlauf kann dann auf die Kontrastmittelgabe verzichtet werden, solange kein klinischer Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress vorliegt und wenn leitliniengerechte MRT-Kontrollen unter Therapie routinemäßig durchgeführt werden.*

### 4. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

Eine standardisierte Aufklärung mit schriftlicher Einwilligungserklärung zur Therapie ist ratsam (**fakultativ**). Über mögliche Glatirameracetat-spezifische Nebenwirkungen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen muss aufgeklärt werden. Hierbei muss insbesondere auf folgende Aspekte eingegangen werden:

- ▶ Die häufigste Nebenwirkung ist eine lokale Reaktion der Injektionsstelle. Diese kann von Erythem, Schmerz, Quaddelbildung, Pruritus mit lokaler Entzündung bis hin zu einer kutanen Allergie reichen. Lokale Hautreaktionen traten mindestens einmal bei 70 % der mit Glatirameracetat behandelten Patienten versus 30 % bei placebobehandelten Patienten auf. Seltener kann es zu einer kosmetisch beeinträchtigenden, lokalen Lipotrophie kommen. Eine suffiziente Desinfektion der Einstichstelle kann das Auftreten und das Ausmaß lokaler Injektionsreaktionen reduzieren.

- 
- ▶ Unmittelbar nach der Injektion kann eine sogenannte Postinjektionsreaktion mit mindestens einem der folgenden Symptome auftreten: Gefäß-erweiterung, Brustschmerzen, Dyspnoe, Palpitationen oder Tachykardie. Diese Reaktionen können innerhalb von Minuten nach einer Glatirameracetat-Injektion auftreten und gehen in der Regel spontan und ohne weitere Folgen zurück. In klinischen Studien berichteten 31 % der Patienten mindestens einmal über eines oder mehrere der Symptome dieser Sofortreaktionen nach einer Glatirameracetat-Injektion gegenüber 13 % der Patienten, die Placebo erhielten. Es gibt keine Hinweise darauf, dass bestimmte Patientengruppen hinsichtlich dieser unerwünschten Reaktionen ein erhöhtes Risiko haben. Ernsthafte Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zur Anaphylaxie treten dagegen äußerst selten auf.
  - ▶ Weitere potenzielle, aber nach unserer Erfahrung eher seltene Nebenwirkungen umfassen Infektionen (Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Candida-Mykosen), Lymphadenopathie, Dermatitis und Panniculitis, anaphylaktoide Reaktionen, abnormale Leberfunktions-tests, Doppelbilder, Erbrechen, Tremor und Gewichtszunahme.

## Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien

1. **Behandlungsnaive Patienten:** Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
2. Patienten, die mit **Interferon-beta** vorbehandelt waren: Es ist kein besonderer Sicherheitsabstand notwendig. Eventuelle Effekte jener Therapie auf das Immunsystem sollten weitgehend abgeklungen sein. Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
3. Patienten, die mit **Dimethylfumarat** vorbehandelt waren: Es ist kein besonderer Sicherheitsabstand notwendig. Eventuelle Effekte von Dimethylfumarat auf Blutbild und Leberwerte sollten jedoch abgeklungen sein.

4. Patienten, die mit **Teriflunomid** vorbehandelt waren: Effekte jener Therapie müssen durch ein Blutbild plus Differentialblutbild ausgeschlossen werden (**obligat**). Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit ist eine beschleunigte Auswaschung vor Umstellung möglich, aber aufgrund der vorliegenden Phase-II-Studienerfahrungen in der Kombinationstherapie mit Teriflunomid und Glatirameracetat nicht obligat. Es ist ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen einzuhalten.

5. Patienten, die mit **Fingolimod** vorbehandelt waren: Bei Umstellung von Fingolimod auf Glatirameracetat muss vor Beginn der Therapie ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden. Zum Ausschluss einer relevanten Lymphopenie ist ein Blutbild plus Differentialblutbild durchzuführen (**obligat**).

*Kommentar: Beim Absetzen von Fingolimod ist zu beachten, dass es bei ca. 10 % der mit Fingolimod behandelten Patienten zu einem Rebound-Phänomen mit teils fulminant verlaufenden Schüben kommen kann. In der Regel tritt das Rebound-Phänomen zwei bis vier Monate nach Absetzen von Fingolimod auf. Patienten mit hochaktiver Verlaufsform ihrer MS vor Beginn mit Fingolimod, aber auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Fingolimod scheinen eher zu einem Rebound zu neigen.*

6. Patienten, die mit **Natalizumab** vorbehandelt waren: Es ist ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis acht Wochen notwendig. Vor Therapiebeginn mit Glatirameracetat müssen ein Differentialblutbild und eine Untersuchung der Leberwerte durchgeführt werden (**obligat**).
7. Patienten, die mit **Azathioprin, Ciclosporin A, Mitoxantron oder Methotrexat** vorbehandelt waren: Bei Wechsel auf Glatirameracetat ist ein Sicherheitsabstand von mindestens drei Monaten notwendig. Vor Beginn sollte zum Ausschluss einer relevanten Lymphopenie ein Blutbild plus Differentialblutbild durchgeführt werden (**fakultativ**).
8. Patienten, die mit **Cladribin** vorbehandelt waren: Wenn aufgrund von Nebenwirkungen oder nicht ausreichender Wirksamkeit der Cladribin-Behandlung auf eine andere Immuntherapie umgestellt wird, ist ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs Monaten nach dem letzten



Behandlungszyklus einzuhalten. Vor Beginn einer anderen Immuntherapie muss ein Differentialblutbild einschließlich einer Lymphozytentypisierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) erstellt werden (**obligat**). Regelmäßige Blutbildkontrollen sollten auch nach Therapieende über mindestens fünf Jahre erfolgen (**fakultativ**). Therapiespezifische Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

Bei Umstellung aufgrund von hoher Krankheitsaktivität unter Cladribin-Behandlung muss im Einzelfall über die Wartezeit entschieden werden, und es sollte eine zeitnahe Vorstellung an einem für MS spezialisierten Zentrum erfolgen.

9. Patienten, die mit **Ocrelizumab**, **Rituximab** oder anderen B-Zell-depletierenden Therapien vorbehandelt waren: Hier sollte der Sicherheitsabstand vor Beginn der Therapie mit Glatirameracetat mindestens sechs bis zwölf Monate betragen und ein Differentialblutbild muss erhoben werden (**obligat**). Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.
10. Patienten, die mit **Alemtuzumab** vorbehandelt waren: Die Umstellung von Alemtuzumab auf Glatirameracetat sollte frühestens sechs bis zwölf Monate nach der letzten Infusion mit Alemtuzumab erfolgen. Vor Beginn der Therapie müssen ein Blutbild plus Differentialblutbild erstellt werden (**obligat**). Eine durchflusszytometrische Zellphänotypisierung kann durchgeführt werden (**fakultativ**).
11. Patienten, die mit **Studienmedikamenten** vorbehandelt waren: Hier kann kein fester Sicherheitsabstand angegeben werden. Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) bzw. weitere Organsysteme (z. B. Autoimmunerkrankungen) sollten abgeklungen sein. Es sollte eine Rücksprache mit dem MS-Zentrum erfolgen, welches den Patienten während der Studie betreut hat. In jedem Fall sollte die jeweilige fünffache Eliminationshalbwertszeit des Studienpräparats abgewartet werden und ein normaler Immunstatus (Differentialblutbild) vorliegen (**obligat**).

## Monitoring und Maßnahmen unter Glatirameracetat

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Regelmäßige neurologische Kontrolluntersuchungen in vierteljährlichen Abständen sollten durch MS-erfahrene Behandler erfolgen. Die Anamnese und Untersuchung müssen schriftlich dokumentiert werden (**obligat**).

### 2. Labor-Basisprogramm

Routinelaborparameter: Die Bestimmung eines Differentialblutbilds sowie von Leber- und Nierenwerten ist zumindest im ersten Therapiejahr in dreimonatlichen Intervallen ratsam (**fakultativ**). In der Folge kann bei unauffälligen Laborwerten eine Streckung der Kontrollintervalle z. B. auf ein- bis zweimal jährlich erwogen werden.

*Kommentar: Unter Glatirameracetat sind abnorme Leberfunktionstests und etwas seltener Blutbildveränderungen (Leukozytose bzw. Leukopenie, Thrombopenie) beschrieben, die Laborkontrollen in Analogie zu anderen dauerhaft gegebenen Immuntherapeutika für die milde/moderate Verlaufsform einer schubförmigen MS sinnvoll erscheinen lassen.*

### 3. Radiologische Kontrolle

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie zur Abschätzung der notwendigen Dauer der Therapie soll zumindest in den ersten beiden Therapiejahren jährlich ein MRT des Schädels und ggf. des Myelons durchgeführt werden (**fakultativ**). Auf die Kontrastmittelgabe sollte verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress gibt und ein standardisiertes Ausgangs-MRT vorliegt.

## Während der Glatirameracetat-Therapie

Schübe, die unter Glatirameracetat auftreten, können nach Standardvorgaben mit Kortikosteroiden bzw. mittels einer Plasmapherese therapiert werden.

Die zusätzliche Gabe von Immuntherapeutika ist streng kontraindiziert.

### 1. Schwangerschaft, Stillzeit, Fertilität

- ▶ Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die derzeitigen Daten über die Anwendung von Glatirameracetat 20 mg / ml an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale / neonatale Toxizität von Glatirameracetat hin. Daten aus der Anwendung von Glatirameracetat 40 mg / ml an schwangeren Frauen sind übereinstimmend mit diesen Ergebnissen. Bislang liegen keine relevanten epidemiologischen Daten vor. Glatirameracetat kann bis zum Eintritt der Schwangerschaft verabreicht werden. Nach Eintritt einer Schwangerschaft kann die Behandlung in Einzelfällen nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung bei Frauen mit hohem Risiko für einen Erkrankungsschub während der Schwangerschaft fortgeführt werden.

---

- ▶ Ausreichende Daten zur Anwendung von Glatirameracetat während der Stillzeit liegen nicht vor. In dieser Situation ist daher eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung geboten, zu einer generellen Anwendung während des Stillens wird nicht geraten.

### 2. Impfungen

Umfassende Untersuchungen zu Impfungen und Glatirameracetat liegen nicht vor. Aus den vorhandenen Daten lässt sich aber kein Hinweis darauf finden, dass Glatirameracetat einen Impferfolg einschränkt. Ggf. ist der Impferfolg mittels Titerkontrolle zu überprüfen. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Glatirameracetat streng zu stellen (**fakultativ**). Ausdrücklich empfohlen wird eine Gripeschutzimpfung auch für mit Glatirameracetat behandelte Patienten. Diese ist ggf. zu wiederholen, falls nach der ersten Impfung kein wirksamer Titer aufgebaut wurde (**fakultativ**).

## Dauer der Therapie

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine Erkenntnisse über die notwendige Mindest- oder Maximalbehandlungsdauer vor. Studiendaten über 20 Jahre sprechen dafür, dass sich auch in der Langzeitanwendung das Sicherheitsprofil der Substanz nicht von den Daten der Zulassungsstudien unterscheidet.

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Alemtuzumab

Teriflunomid

Dimethylfumarat

Interferon-beta

Glatirameracetat

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie

# Die Therapie mit Glatirameracetat

## Workflow-Tabelle

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

<sup>1</sup> Bzw. bis zur Remission therapiespezifischer Effekte

<sup>2</sup> 1 Monat, wenn Teriflunomid aktiv durch Colestyramin eliminiert wurde

<sup>3</sup> Regelmäßige Blutbildkontrollen über mindestens 5 Jahre nach Beendigung der Therapie mit Cladribin

<sup>4</sup> Pflichtkontrolle Thrombozyten bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion

<sup>5</sup> Nach einem Jahr alle 6 – 12 Monate

<sup>6</sup> CD4-T-Zellen, CD8 T-Zellen, CD19-B-Zellen

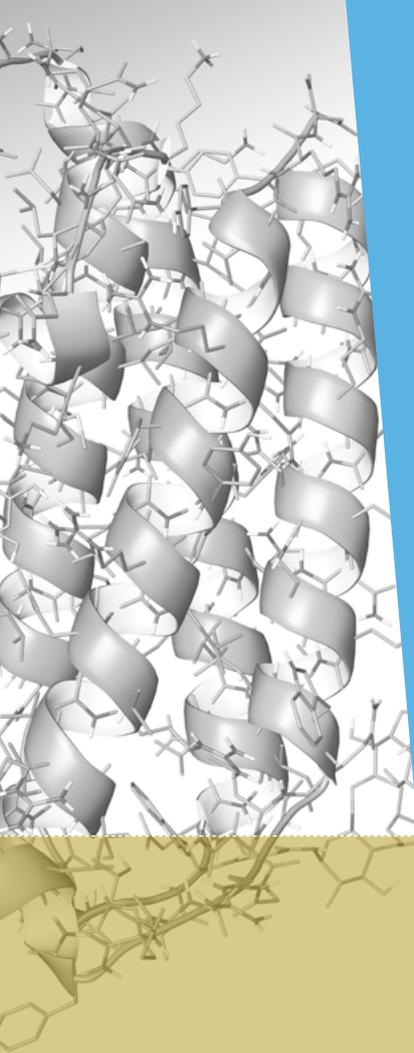
<sup>7</sup> Pflichtkontrolle Kreatinin bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion

	Vor Therapiestart			
	Vorbereitung mit			
	Naive Patienten, Beta-Interferone, Dimethylfumarat	Teriflunomid	Fingolimod	Natalizumab
Wartezeiten	keine <sup>1</sup>	≥ 4 Wo <sup>1,2</sup>	≥ 4 Wo <sup>1</sup>	≥ 6 – 8 Wo <sup>1</sup>
Klinische Untersuchung	✓	✓	✓	✓
» <b>Labor</b>				
Blutbild mit Differentialblutbild	✓	✓	✓	✓
Leukozyten-Subpopulationen <sup>6</sup>				
GOT, GPT, GGT, Bilirubin	✓	✓	✓	✓
Kreatinin	✓	✓	✓	✓
GFR	✓	✓	✓	✓
Urinstatus	✓	✓	✓	✓
Schwangerschaftstest (F)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
» <b>Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>				
MRT des Schädels	✓	✓	✓	✓
Auswaschung		(✓)		
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)

					Während der Therapie	
					vierteljährlich	jährlich
Azathioprin, Ciclosporin A, Mitoxantron, Methotrexat	Cladribin	Alemtuzumab, Ocrelizumab, Rituximab	Studien- medikation		Zusätzliche Gabe von Immuntherapeutika neben Glatirameracetat streng kontraindiziert. Behandlung von Schüben leitliniengerecht (inklusive eventuell notwendiger Schubescalationstherapie, z. B. Plasmapherese)	
≥ 3 Mo <sup>1</sup>	≥ 6 Mo <sup>1</sup>	≥ 6 – 12 Mo <sup>1</sup>	n. d. <sup>1</sup>			
✓	✓	✓	✓	✓		
✓	✓ <sup>3</sup>	✓ <sup>4</sup>	✓	(✓) <sup>5</sup>		
✓	✓	(✓)	✓	(✓) <sup>5</sup>		
✓	✓	✓	✓	(✓) <sup>5</sup>		
✓	✓	✓	✓	(✓) <sup>5</sup>		
(✓)	(✓)	(✓)	(✓)			
✓	✓	✓	✓			(✓)
(✓)	(✓)	(✓)	(✓)			

Ocrelizumab	Natalizumab	Mitoxantron	Fingolimod	Cladribin	Alemtuzumab	Terriflunomid	Dimethylfumarat	Interferon-beta	Glatirameracetat
				Mycophenolat Mofetil (MMF)	Azathioprin	Rituximab	NMOSD	Spezialsituationen	Schubtherapie





# Interferon-beta

Praktische Aspekte der  
Therapie mit Interferon-beta

Stand: Juli 2018

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Alemtuzumab

Terrflunomid

Dimethylfumarat

Interferon-beta

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

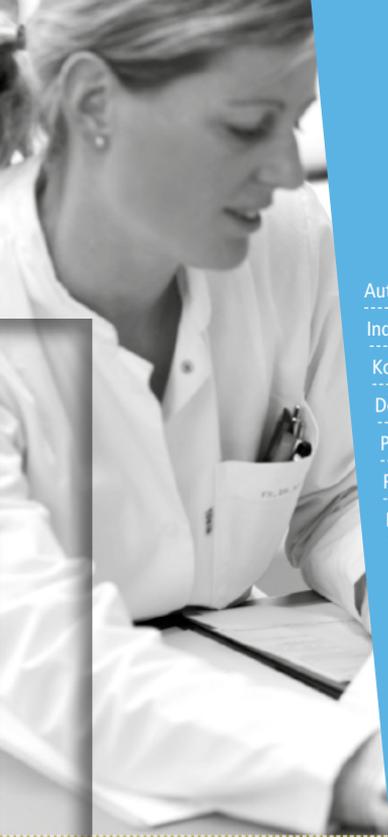
Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie



Autoren	27
Indikation	27
Kontraindikationen	28
Dosierung	30
Pharmakokinetik	30
Pharmakodynamik	31
Diagnostik vor Beginn mit Interferon-beta	31
Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien	34
Monitoring und Maßnahmen unter Interferon-beta	37
Während der Interferon-beta-Therapie	38
Besondere Hinweise	38
Dauer der Therapie	39
Workflow-Tabelle	40

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Interferon-beta finden Sie auf der KKNMS-Website.



[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

## Praktische Aspekte der Therapie mit Interferon-beta

### Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Hayrettin Tumani**  
Neurologische Uniklinik im RKU, Ulm und Fachklinik für Neurologie  
Dietenbronn, Schwendi
- ▶ **PD Dr. med. Clemens Warnke**  
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinik Köln

### Indikation

Interferon-beta ist in Deutschland zur verlaufsmodifizierenden Therapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (MS) zugelassen. Das KKNMS empfiehlt den Einsatz von Interferon-beta bei Patienten mit milder/moderater Verlaufsform einer schubförmigen MS. Es liegt in Varianten und verschiedenen Darreichungsformen mit unterschiedlichen Applikationsfrequenzen und -routen vor:

- ▶ **Interferon-beta 1a (Avonex®) 30 µg; 1x wöchentlich, i. m.**
- ▶ **Interferon-beta 1a (Rebif®) 22 µg bzw. 44 µg; 3x wöchentlich, s. c.**
- ▶ **Peginterferon-beta 1a (Plegridy®) 125 µg; 2x monatlich, s. c.**
- ▶ **Interferon-beta 1b (Betaferon® / Extavia® jeweils 250 µg); jeden zweiten Tag, s. c.**

Interferon-beta

Dimethylfumarat

Teriflunomid

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

NMOSD

Rituximab

Azathioprin

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Des Weiteren ist Interferon-beta bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (KIS) und einem hohen Risiko, eine MS zu entwickeln, zugelassen (Indikation für Avonex®, Rebif®, Betaferon®/Extavia®). Die Kriterien für ein hohes Risiko sind seitens der Zulassungsbehörden nicht näher definiert. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit einer Konversion von einem KIS zu einer klinisch gesicherten MS steigt, je mehr zerebrospinale T2-Läsionen im MRT vorhanden sind. Der Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor erhöht dieses Risiko um das Zweifache, unabhängig von der Anzahl der im MRT sichtbaren zerebralen Läsionen. Weitere eher ungünstige Faktoren für den Krankheitsverlauf sind ein polysymptomatischer Beginn mit früher Beteiligung pyramidaler oder zerebellärer Funktionssysteme und anhaltenden Defiziten sowie pathologische somatosensibel evozierte Potenziale und motorisch evozierte Potenziale.

Die Zulassung der Substanz für diese beiden Patientengruppen beruht vorrangig auf einer signifikanten Reduktion der Schubfrequenz gegenüber Placebo.

Einzelne Präparate haben auch eine Zulassung zur Therapie der sekundär chronisch progredienten MS bei nachweisbaren aufgesetzten Schüben (Rebif®, Betaferon®/Extavia®). Interferon-beta ist dagegen nicht zur Therapie der primär progredienten MS zugelassen.

## Kontraindikationen

### Interferon-beta ist kontraindiziert bei ...

- ▶ ... Überempfindlichkeit gegen die Substanz oder einen der sonstigen Bestandteile.

---

- ▶ ... Therapiebeginn in der Schwangerschaft.

---

- ▶ ... schwerer akuter Depression oder Suizidalität.

---

### Eine relative Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... Kindern unter zwölf bzw. unter zwei Jahren. Für diese Altersgruppen bestehen nicht genügend Informationen, um die Behandlung mit Interferon-beta zu empfehlen; daher sollte Interferon-beta bei Kindern unter zwölf bzw. zwei Jahren nicht angewendet werden. Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von zwölf bis 18 Jahren ist dagegen nach den vorliegenden Daten mit dem von Erwachsenen vergleichbar, entsprechend liegt eine Zulassung für Interferon-beta zur Behandlung MS-Krankter in dieser Altersgruppe vor. Für Kinder zwischen zwei und elf Jahren liegen zu Rebif® Sicherheitsdaten vor, die aus Patientenakten von Kindern (n=52) erhoben wurden. Das Sicherheitsprofil bei Kindern dieser Altersgruppe, die Rebif® 22 µg oder 44 µg subkutan dreimal wöchentlich erhalten, ähnelt dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen. Ähnliche limitierte Daten weisen darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen im Alter von zwölf bis 16 Jahren, die einmal wöchentlich 30 µg Avonex® i. m. erhalten, dem von Erwachsenen vergleichbar ist. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern im Alter von weniger als zwei Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

---

- ▶ ... Epilepsie, die sich medikamentös nicht kontrollieren lässt.

---

- ▶ ... Leberfunktionsstörungen.

---

- ▶ ... Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (Nephrotisches Syndrom, schwere Nierenfunktionsstörungen).

---

- ▶ ... abnormen Laborwerten.

---

- ▶ ... verminderten peripheren zellulären Bestandteilen.

---

- ▶ ... thrombotischer Mikroangiopathie (TMA).

---

- ▶ ... Herzerkrankungen.

---

- ▶ ... Depression.

---

Interferon-beta

Dimethylfumarat

Teriflunomid

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

NMOSD

Rituximab

Azathioprin

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

## Dosierung

Interferon-beta wird als parenterale Therapie in Form der o. g. verschiedenen Präparate subkutan bzw. intramuskulär injiziert. Dosisanpassungen nach Gewicht, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit werden nicht vorgenommen. Bei leichter oder moderater Leberinsuffizienz sowie Niereninsuffizienz sind keine Anpassungen der Dosis notwendig.

*Kommentar: Kontrollierte Studien für einzelne Präparate deuten darauf hin, dass Dosis und /oder Applikationsfrequenz zu unterschiedlichen Effekten hinsichtlich Schubrate und Behinderungsprogression verschiedener Interferon-beta-Präparate führen können. In einem weiterhin wachsenden Umfeld therapeutischer Möglichkeiten zur Behandlung der MS erscheinen diese Effekte jedoch von geringerer Bedeutung als die Akzeptanz der gewählten Therapie durch den Patienten.*

## Pharmakokinetik

- ▶ Daten zur Pharmakokinetik von Interferonen stammen vorwiegend aus Untersuchungen von gesunden Probanden, nicht von Multiple-Sklerose-Patienten.
- ▶ Interferon-beta wird hauptsächlich von der Leber und den Nieren metabolisiert und ausgeschieden.
- ▶ Unter einer Therapie mit Interferon-beta können sich persistierende neutralisierende Antikörper (NABs) gegen das Medikament entwickeln, die mit einem Verlust an Wirksamkeit assoziiert sind. Dabei unterscheidet sich die Prävalenz zwischen den verschiedenen Präparaten (Betaferon® / Extavia® > Rebif® > Avonex® > Plegridy®). NABs sind kreuzreaktiv, sodass ein Wechsel innerhalb der Klasse der Interferone bei sekundärem Therapieversagen aufgrund von NABs nicht sinnvoll erscheint.

- ▶ Interferone gehören zu den Zytokinen, somit natürlich vorkommenden Proteinen, denen über Wechselwirkungen mit spezifischen Zellrezeptoren auf der Oberfläche menschlicher Zellen sowohl antivirale wie auch immunregulatorische Wirkungen zugeschrieben werden.
- ▶ Die exakte Wirkungsweise von Interferon-beta bei Multipler Sklerose ist nicht genau geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass die Bindung von Interferon-beta an seine Rezeptoren zur Bildung einer Reihe von Genprodukten (wie z. B. 2'-5'-Oligoadenylsynthetase, Beta-2-Mikroglobulin, Neopterin oder MxA-Protein) führt, die als Mediatoren der biologischen Wirkungen von Interferon-beta betrachtet werden.
- ▶ Die oben aufgeführte differentielle Indikation (für RRMS, SPMS, KIS) für die verschiedenen Interferon-beta Varianten leitet sich aus den Ergebnissen der klinischen Phase III-Studien ab, in denen jeweils insbesondere eine klinische Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion der Schubhäufigkeit (primärer Studienendpunkt) gezeigt wurde.

## Diagnostik vor Beginn mit Interferon-beta

### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollten gezielt vor Therapieinitiierung mögliche Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Der Untersuchungsbefund ist auch als Ausgangsbefund zur späteren Evaluation des Therapieerfolgs unerlässlich. Anamnese und Untersuchung sowie die Indikationskriterien müssen detailliert dokumentiert werden (**obligat**).

## 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Die Bestimmung von Blutbild plus Differentialblutbild, Leberwerten (GOT, GPT, GGT, Bilirubin) und Nierenwerten (Kreatinin und geschätzte Kreatininclearance / GFR), insbesondere auch als Ausgangsbefunde, sind **obligat**.
- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Vor Beginn der Therapie mit Interferon-beta müssen akute Entzündungen (Urinstatus) ausgeschlossen werden (**obligat**).
- ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen (**obligat**).

## 3. Radiologische Diagnostik

Ein Ausgangs-MRT des Schädels mit Kontrastmittel und ggf. des Rückenmarks muss vor Behandlungsbeginn mit Interferon-beta vorliegen (nicht älter als zwölf Monate), um für den weiteren Therapieverlauf als Ausgangsbefund zu dienen (**obligat**).

*Kommentar: Verschiedene Publikationen beschreiben Ablagerungen bzw. Signalveränderungen in speziellen Hirnarealen nach mehrmaligen Kontrastmitteldosen. Ein Krankheitsbild oder Symptome sind auf diese jedoch bislang nicht zurückzuführen. Das KKNMS empfiehlt, bei der Diagnosestellung weiterhin gadoliniumhaltige Kontrastmittel einzusetzen, um die Diagnose nicht zu verzögern und ein aussagekräftiges, standardisiertes Ausgangs-MRT zu erzielen. Im Krankheitsverlauf kann dann auf die Kontrastmitteldosis verzichtet werden, solange kein klinischer Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress vorliegt und wenn leitliniengerechte MRT-Kontrollen unter Therapie routinemäßig durchgeführt werden.*

#### 4. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

Eine standardisierte Aufklärung mit schriftlicher Einwilligungserklärung zur Therapie ist ratsam (**fakultativ**). Über mögliche Interferon-beta-spezifische Nebenwirkungen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen muss aufgeklärt werden. Hierbei muss insbesondere auf folgende Aspekte eingegangen werden:

- ▶ Die häufigste Nebenwirkung (mind. 1 von 10 Menschen) ist das Auftreten grippeähnlicher Symptome wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost oder Fieber. Diese Beschwerden finden sich zu Beginn der Therapie mit Interferon-beta häufiger und nehmen in der Regel mit Fortsetzung der Injektionen ab. Zu Therapiebeginn kann eine Dositration helfen, grippeähnliche Symptome zu mindern. Eine prophylaktische und begleitende Behandlung mit Entzündungshemmern, Analgetika und / oder Antipyretika kann grippeähnliche Symptome verhindern oder mindern. Die Einnahme ca. 30 Minuten vor der Injektion bei nicht pegyliertem Interferon-beta kann diese Symptome reduzieren.

---

- ▶ Bei subkutaner Applikation kann es zu einer lokalen Reaktion an der Injektionsstelle kommen. Diese kann von Erythem, Schmerz und Pruritus bis zu lokaler Entzündung reichen. Eine suffiziente Desinfektion der Einstichstelle sowie Kühlung können das Auftreten und das Ausmaß lokaler Injektionsreaktionen reduzieren. Die Injektionen sollten in wechselnde Areale stattfinden, wobei die Injektionslösung zuvor Raumtemperatur angenommen haben sollte.

---

- ▶ Weitere seltene Nebenwirkungen umfassen: **weniger als 1 von 10 Menschen betroffen (häufig):** Appetitverlust, Schwächegefühl, Schlafstörungen, Depression, Hitzewallungen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Taubheitsgefühle, vermehrtes Schwitzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen an der Injektionsstelle, Blutbildveränderungen, Abnahme der Leukozyten und / oder Lymphozyten, Muskelspastik / -krämpfe / -steifheit, Hypoästhesie, Rhinorrhoe, Ausschlag, Schwitzen, Kontusion, Müdigkeit.

---

Interferon-beta

Dimethylfumarat

Teriflunomid

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

NMOSD

Rituximab

Azathioprin

Mycophenolat Mofetil (MMF)

**weniger als 1 von 100 Menschen betroffen (gelegentlich):** Haar-  
ausfall, Veränderungen der Regelblutung (Metrorrhagie, Menorrhagie),  
Thrombozytopenie, Brennen der Injektionsstelle.

---

**weniger als 1 von 1000 Menschen betroffen (selten):** Atemnot,  
thrombotische Mikroangiopathie, die mit einer Thrombozytopenie, Neu-  
auftreten einer Hypertonie und eingeschränkter Nierenfunktion oder  
einschließlich einer thrombotischen thrombozytopenischen Purpura oder  
einem hämolytisch-urämisches Syndrom einhergehen kann, nephrotisches  
Syndrom, Glomerulosklerose, Nekrose an der Injektionsstelle.

---

### Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vorthapien

1. **Behandlungsnaive Patienten:** Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
2. Patienten, die mit **Glatirameracetat** vorbehandelt waren: Es ist kein besonderer Sicherheitsabstand notwendig und keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
3. Patienten, die mit **Dimethylfumarat** vorbehandelt waren: Es ist kein besonderer Sicherheitsabstand notwendig. Eventuelle Effekte von Dimethylfumarat auf Blutbild und Leberwerte sollten jedoch abgeklungen sein.
4. Patienten, die mit **Teriflunomid** vorbehandelt waren: Es sollte vor Therapiewechsel zum Ausschluss einer relevanten Leukopenie ein Blutbild plus Differentialblutbild erfolgen. Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit ist eine beschleunigte Auswaschung vor Umstellung möglich, aber aufgrund der vorliegenden Phase-II-Studienenerfahrungen in der Kombinationstherapie mit Teriflunomid und Interferon-beta nicht obligat. Ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen sollte eingehalten werden.

5. Patienten, die mit **Fingolimod** vorbehandelt waren: Bei Umstellung von Fingolimod auf Interferon-beta muss vor Beginn der Therapie ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden. Zum Ausschluss einer relevanten Lymphopenie ist ein Blutbild plus Differentialblutbild durchzuführen (**obligat**).

*Kommentar: Beim Absetzen von Fingolimod ist zu beachten, dass es bei ca. 10 % der mit Fingolimod behandelten Patienten zu einem Rebound-Phänomen mit teils fulminant verlaufenden Schüben kommen kann. In der Regel tritt das Rebound-Phänomen zwei bis vier Monate nach Absetzen von Fingolimod auf. Patienten mit hochaktiver Verlaufsform ihrer MS vor Beginn mit Fingolimod, aber auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Fingolimod scheinen eher zu einem Rebound zu neigen.*

6. Patienten, die mit **Natalizumab** vorbehandelt waren: Ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis acht Wochen sollte eingehalten werden. Vor Therapiebeginn mit Interferon-beta sollten ein Differentialblutbild und eine Untersuchung der Leberwerte durchgeführt werden (**obligat**).
7. Patienten, die mit **Azathioprin**, **Ciclosporin A**, **Mitoxantron** oder **Methotrexat** vorbehandelt waren: Bei Wechsel auf Interferon-beta ist ein Sicherheitsabstand von mindestens drei Monaten notwendig. Vor Beginn sollte zum Ausschluss einer relevanten Lymphopenie ein Blutbild plus Differentialblutbild durchgeführt werden (**fakultativ**).
8. Patienten, die mit **Cladribin** vorbehandelt waren: Wenn aufgrund von Nebenwirkungen oder nicht ausreichender Wirksamkeit der Cladribin-Behandlung auf eine andere Immuntherapie umgestellt wird, ist ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs Monaten nach dem letzten Behandlungszyklus einzuhalten. Vor Beginn einer anderen Immuntherapie muss ein Differentialblutbild einschließlich einer Lymphozytentypisierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) erstellt werden (**obligat**). Regelmäßige Blutbildkontrollen sollten auch nach Therapieende über mindestens fünf Jahre erfolgen (**fakultativ**). Therapiespezifische Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

Interferon-beta

Dimethylfumarat

Teriflunomid

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

NMOSD

Rituximab

Azathioprin

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Bei Umstellung aufgrund von hoher Krankheitsaktivität unter Cladribin-Behandlung muss im Einzelfall über die Wartezeit entschieden werden, und es sollte eine zeitnahe Vorstellung an einem für MS spezialisierten Zentrum erfolgen.

9. Patienten, die mit **Ocrelizumab**, **Rituximab** oder anderen B-Zell-depletierenden Therapien (z. B. Ofatumumab) vorbehandelt waren: Hier sollte der Sicherheitsabstand vor Beginn der Therapie mit Interferon-beta mindestens sechs bis zwölf Monate betragen. Ein Differentialblutbild muss (**obligat**), eine durchflusszytometrische Zellphänotypisierung kann erhoben werden (**fakultativ**). Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.
10. Patienten, die mit **Alemtuzumab** vorbehandelt waren: Die Umstellung von Alemtuzumab auf Interferon-beta sollte frühestens sechs bis zwölf Monate nach der letzten Infusion mit Alemtuzumab erfolgen. Vor Beginn der Therapie sollte ein Blutbild plus Differentialblutbild durchgeführt werden (**obligat**). Eine durchflusszytometrische Zellphänotypisierung kann **fakultativ** erstellt werden.
11. Patienten, die mit **Studienmedikamenten** vorbehandelt waren: Hier kann kein fester Sicherheitsabstand angegeben werden. Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) bzw. weitere Organsysteme (z. B. Autoimmunerkrankungen) sollten abgeklungen sein. Es sollte eine Rücksprache mit dem MS-Zentrum erfolgen, welches den Patienten während der Studie betreut hat. In jedem Fall sollte die jeweilige fünffache Eliminationshalbwertszeit des Studienpräparats abgewartet werden und ein normaler Immunstatus (Differentialblutbild) vorliegen (**obligat**).

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Regelmäßige neurologische Kontrolluntersuchungen in vierteljährlichen Abständen sollten durch MS-erfahrene Behandler erfolgen. Die Anamnese und Untersuchung müssen schriftlich dokumentiert werden (**obligat**).

### 2. Labor-Basisprogramm

Routinelaborparameter: Die Bestimmung eines Differentialblutbilds sowie von Leber- und Nierenwerten sind einen Monat nach Therapiebeginn und danach zumindest im ersten Therapiejahr in dreimonatlichen Intervallen ratsam (**fakultativ**). In der Folge kann bei unauffälligen Laborwerten eine Streckung der Kontrollintervalle z. B. auf ein- bis zweimal jährlich erwogen werden.

*Kommentar: Unter Interferon-beta sind abnorme Leberfunktionstests, Nierenwerte, Schilddrüsenunter- und -überfunktion sowie Blutbildveränderungen (Leukozytose bzw. Leukopenie, Thrombopenie) und seltener auch thrombotische Mikroangiopathien, nephrotisches Syndrom und hämolytisch-urämisches Syndrom beschrieben, die Laborkontrollen in Analogie zu anderen dauerhaft gegebenen Immuntherapeutika für die milde / moderate Verlaufsform einer schubförmigen MS sinnvoll erscheinen lassen.*

### 3. Radiologische Kontrolle

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie zur Abschätzung der notwendigen Dauer der Therapie soll vor Beginn der Therapie und anschließend zumindest in den ersten beiden Therapiejahren jährlich ein MRT des Schädels und ggf. des Myelons durchgeführt werden (**fakultativ**). Auf die Kontrastmittelgabe sollte verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress gibt und ein standardisiertes Ausgangs-MRT vorliegt.

Interferon-beta

Dimethylfumarat

Teriflunomid

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

NMOSD

Rituximab

Azathioprin

Mycophenolat Mofetil (MMF)

## Während der Interferon-beta-Therapie

Interferon-beta wird subkutan oder intramuskulär verabreicht. Die Einleitung der Therapie ist von einem Neurologen oder einem in der Behandlung der MS erfahrenen Arzt zu überwachen.

Schübe, die unter Interferon-beta auftreten, können nach Standardvorgaben mit Kortikosteroiden bzw. mittels einer Plasmapherese behandelt werden.

Eine Kombination von Interferon-beta mit anderen Immuntherapien ist außerhalb von Studien kontraindiziert.

## Besondere Hinweise

### 1. Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

- ▶ Ein Therapiebeginn mit Interferon-beta ist während der Schwangerschaft grundsätzlich kontraindiziert. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird eine zuverlässige Empfängnisverhütung empfohlen. Hinsichtlich eines potenziellen Risikos für Schwangerschaft, Embryo- und Fetalentwicklung sowie Geburt und postnatale Entwicklung existieren keine ausreichenden Daten. Die praktische Erfahrung im klinischen Einsatz zeigt aber, dass der Eintritt einer Schwangerschaft unter dieser Substanz generell unproblematisch ist. Hinweise auf ein erhöhtes Malformationsrisiko oder eine erhöhte Frühabortrate bei Beenden der Therapie nach Eintritt einer Schwangerschaft gibt es nicht. Daher ist es häufig geübte Praxis, eine laufende Therapie mit Interferon-beta erst bei Eintritt einer Schwangerschaft abzusetzen.
- ▶ Ausreichende Daten zur Anwendung von Interferon-beta während der Stillzeit liegen nicht vor. In dieser Situation ist daher eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung geboten, eine generelle Anwendung während des Stillens wird nicht geraten.

*Kommentar: Das in der Fachinformation aufgeführte Fehlgeburtsrisiko, welches in Tierversuchen unter hoher IFN-Dosis beschrieben wurde, hat sich auch in großen Fallsammlungen bei schwangeren Frauen nicht bestätigen lassen. Es liegen genügend Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang vor, so dass ein Absetzen vor der Schwangerschaft nicht empfohlen werden muss.*

## 2. Impfungen

Umfassende Untersuchungen zu Impfungen und Interferon-beta liegen nicht vor. Aus den vorhandenen Daten lässt sich aber kein Hinweis darauf finden, dass Interferon-beta einen Impferfolg einschränkt. Ggf. ist der Impferfolg mittels Titerkontrolle zu überprüfen (**fakultativ**). Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen (z. B. VZV, MMR) ist unter der Therapie mit Interferon-beta streng zu stellen (**fakultativ**). Ausdrücklich empfohlen wird eine Gripeschutzimpfung für mit Interferon-beta behandelte Patienten. Diese ist ggf. zu wiederholen, falls nach der ersten Impfung kein wirksamer Titer aufgebaut wurde (**fakultativ**).

## Dauer der Therapie

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine Erkenntnisse über die notwendige Mindest- oder Maximalbehandlungsdauer vor. Studiendaten über mehr als 20 Jahre sprechen dafür, dass sich auch in der Langzeitanwendung das Sicherheitsprofil der Substanz nicht von den Daten der Zulassungsstudien unterscheidet.

Interferon-beta

Dimethylfumarat

Teriflunomid

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

NMOSD

Rituximab

Azathioprin

Mycophenolat Mofetil (MMF)

# Die Therapie mit Interferon-beta

## Workflow-Tabelle

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

<sup>1</sup> Bzw. bis zur Remission therapiespezifischer Effekte

<sup>2</sup> 1 Monat, wenn Teriflunomid aktiv durch Colestyramin eliminiert wurde

<sup>3</sup> Regelmäßige Blutbildkontrollen über mindestens 5 Jahre nach Beendigung der Therapie mit Cladribin

<sup>4</sup> Pflichtkontrolle Thrombozyten bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion

<sup>5</sup> Nach einem Jahr alle 6-12 Monate

<sup>6</sup> CD4-T-Zellen, CD-8-T-Zellen, CD19-B-Zellen

<sup>7</sup> Pflichtkontrolle Kreatinin bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion

	Vor Therapiestart			
	Vorbehandlung mit			
	Naive Patienten, Glatirameracetat, Dimethylfumarat	Teriflunomid	Fingolimod	Natalizumab
Wartezeiten	keine <sup>1</sup>	≥ 4 Wo <sup>1,2</sup>	≥ 4 Wo <sup>1</sup>	≥ 6-8 Wo <sup>1</sup>
Klinische Untersuchung	✓	✓	✓	✓
» <b>Labor</b>				
Blutbild mit Differentialblutbild	✓	✓	✓	✓
Leukozyten-Subpopulationen <sup>6</sup>				
GOT, GPT, GGT, Bilirubin	✓	✓	✓	✓
Kreatinin	✓	✓	✓	✓
GFR	✓	✓	✓	✓
Urinstatus	✓	✓	✓	✓
Schwangerschaftstest (F)	✓	✓	✓	✓
» <b>Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>				
MRT des Schädels	✓	✓	✓	✓
Auswaschung		(✓)		
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)

				Während der Therapie		
				nach einem Monat	vierteljährlich	jährlich
Azathioprin, Ciclosporin A, Mithoxantron, Methotrexat	Cladribin	Alemtuzumab, Ocrelizumab, Rituximab	Studienmedikation	Zusätzliche Gabe von Immuntherapeutika neben Interferon-beta streng kontraindiziert. Behandlung von Schüben leitliniengerecht (inklusive eventuell notwendiger Schubeskalationstherapie, z. B. Plasmapherese)		
≥ 3 Mo <sup>1</sup>	≥ 6 Mo <sup>1</sup>	≥ 6 – 12 Mo <sup>1</sup>	n. d. <sup>1</sup>			
✓	✓	✓	✓		✓	
✓	✓ <sup>3</sup>	✓ <sup>4</sup>	✓	(✓)	(✓) <sup>5</sup>	
✓	✓	(✓)	✓	(✓)	(✓) <sup>5</sup>	
✓	✓	✓	✓	(✓)	(✓) <sup>5</sup>	
✓	✓	✓	✓	(✓)	(✓) <sup>5</sup>	
✓	✓	✓	✓			
✓	✓	✓	✓			
✓	✓	✓	✓			
✓	✓	✓	✓			
(✓)	(✓)	(✓)	(✓)			(✓)

Ocrelizumab	Natalizumab	Mithoxantron	Fingolimod	Cladribin	Alemtuzumab	Terriflunomid	Dimethylfumarat	Interferon-beta
				Mycophenolat Mofetil (MMF)	Azathioprin	Rituximab	NMOSD	
								Spezialsituationen
								Schubtherapie





# Dimethyl- fumarat

Praktische Aspekte der  
Therapie mit Dimethylfumarat

Stand: Juli 2018

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Alemtuzumab

Teriflunomid

Dimethylfumarat

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie



Autoren	45
Indikation	45
Kontraindikationen	45
Dosierung	46
Pharmakokinetik	47
Pharmakodynamik	48
Diagnostik vor Beginn mit Dimethylfumarat	48
Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien	50
Monitoring und Maßnahmen unter Dimethylfumarat	52
Während der Dimethylfumarat-Therapie	54
Besondere Hinweise	54
Dauer der Therapie	57
Workflow-Tabelle	58

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Dimethylfumarat finden Sie auf der KKNMS-Website.



[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

# Praktische Aspekte der Therapie mit Dimethylfumarat

## Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Ralf Gold**  
Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum
- ▶ **Prof. Dr. med. Aiden Haghikia**  
Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum

## Indikation

Dimethylfumarat ist in Deutschland zur Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose zugelassen. Das KKNMS empfiehlt den Einsatz von Dimethylfumarat bei Patienten mit milder / moderater Verlaufsform einer schubförmigen MS.

## Kontraindikationen

### Dimethylfumarat ist kontraindiziert bei ...

- ▶ ... Kindern unter 18 Jahren. Es sind zwar keine Nebenwirkungen bekannt, die spezifisch Kinder in der Entwicklung betreffen, trotzdem sollte Dimethylfumarat zunächst nicht bei pädiatrischen MS-Patienten angewandt werden, da in den Zulassungsstudien nur Personen über 18 Jahren untersucht wurden.
- ▶ ... Schwangerschaft und während der Stillzeit, da mögliche embryotoxische Wirkungen nicht ausreichend untersucht worden sind und nicht gänzlich ausgeschlossen werden können.

Dimethylfumarat

Teriflunomid

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

NMOSD

Rituximab

Azathioprin

Mycophenolat Mofetil (MMF)

*Kommentar: Daten aus exponierten Tieren ergaben keinen Anhaltspunkt für Teratogenität von Dimethylfumarat. Auch 35 exponierte Schwangerschaften aus den Zulassungsstudien verliefen komplikationslos und ohne Nebenwirkungen für die Neugeborenen während des beschriebenen Beobachtungszeitraums. Die Abortraten entsprechen denen der Normalbevölkerung. Ein zentrales Schwangerschaftsregister für Dimethylfumarat ist in Deutschland etabliert (Frau PD Dr. Kerstin Hellwig, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital).*

- ▶ ... Überempfindlichkeit oder Allergien gegen Dimethylfumarat oder sonstige Bestandteile des Präparats.

---

- ▶ ... schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Geschwüren des Magens und Zwölffingerdarms oder bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Darms, u. a. M. Crohn oder Colitis ulcerosa.

---

- ▶ ... schweren Leberfunktions- und Nierenerkrankungen.

---

- ▶ ... chronischen Infektionskrankheiten wie HIV, Hepatitis B und C, da ein negativer Effekt auf die Immunkompetenz im Rahmen dieser Erkrankungen nicht auszuschließen ist.

---

## Dosierung

Dimethylfumarat wird als Hartkapsel (240 mg) zweimal täglich oral eingenommen. Zu Beginn der Therapie ist auf eine langsam aufdosierende Dimethylfumarat-Gabe zu achten (**obligat**), da sich dadurch eine Reduktion der gastrointestinalen Nebenwirkungen und des *Flushings* erzielen lässt und die Gesamtverträglichkeit deutlich steigt. Aufgrund der Erfahrungen und Gepflogenheiten aus der Dermatologie schlagen wir eine Aufdosierung nach folgendem Schema vor:

Woche	1	2	3	4
Dosierung in mg morgens	120	120	240	240
Dosierung in mg abends	(bis 120)	120 (bis 240)	120 (bis 240)	240

*Kommentar:* Aus klinischer Erfahrung ist anzumerken, dass die Verträglichkeit von Dimethylfumarat zu den Mahlzeiten und v. a. nach Einnahme von Milchprodukten besser ist.

In den Zulassungsstudien wurde Dimethylfumarat in den Dosierungen 480 mg (2x 240 mg) und 720 mg (3x 240 mg) täglich untersucht. Dabei zeigte sich in den meisten Untersuchungsparametern keine Überlegenheit der höheren Dosis, sodass die Zulassung für 480 mg täglich beantragt wurde.

Dimethylfumarat

NMOSD

## Pharmakokinetik

- ▶ Es ist bekannt, dass die Absorption des aktiven Metaboliten, Monomethylfumarat, fast vollständig im Duodenum erfolgt; Dimethylfumarat wird größtenteils bereits sehr früh im Darm vollständig mittels Esterasen zu Monomethylfumarat hydrolysiert und gelangt so nicht in den systemischen Kreislauf.
- ▶ 210 Minuten nach Aufnahme erreicht Monomethylfumarat die höchste Plasmakonzentration und hat eine Plasma-Halbwertszeit von ca. 30 – 60 Minuten.
- ▶ Monomethylfumarat wird hauptsächlich über die Atemluft, in geringeren Mengen aber auch über den Urin und Stuhl ausgeschieden.

*Kommentar:* Nach der Aufnahme konnte Dimethylfumarat in den bisherigen Untersuchungen nicht im Plasma nachgewiesen werden. Dabei ist noch nicht vollständig geklärt, ob und wann Dimethylfumarat u. a. mit dem Immunsystem interagiert.

Teriflunomid

Rituximab

Alemtuzumab

Azathioprin

Cladribin

Mycophenolat Mofetil (MMF)

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

## Pharmakodynamik

Der Wirkmechanismus von Dimethylfumarat bei MS ist nicht vollständig geklärt. Während ältere Studien aus der Dermatologie die Lymphopenie als eine Hauptwirkung unter dem Fumarsäureester-Gemisch vermuteten, zeigen Folgearbeiten eine Reihe pleiotroper Wirkungen, auch unabhängig von der häufig beobachteten Lymphopenie. Hierzu gehören:

- ▶ der Anstieg immunmodulatorischer (T-Helfer 2 vermittelt durch Aktivierung von Typ2 dendritischer Zellen) und regulatorischer T-Zellen
- ▶ die Reduktion proinflammatorischer (T-Helfer 1) T-Zellen und zytotoxischer (CD8+) T-Zellen
- ▶ nicht-immunologische Wirkung im zentralen Nervensystem über die Aktivierung anti-oxidativer Gene (Nrf2)

## Diagnostik vor Beginn mit Dimethylfumarat

### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollte vor Beginn der Behandlung gezielt nach möglichen Kontraindikationen, wie z. B. gastrointestinalen Vorerkrankungen, Immundefekten und durchgemachte PML, gesucht werden. Anamnese und Untersuchung müssen detailliert dokumentiert werden (**obligat**).

*Kommentar: Tecfidera® besteht im Gegensatz zu den zuvor verwendeten Fumarsäureester-Gemischen ausschließlich aus Dimethylfumarat. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen von Dimethylfumarat waren gastrointestinaler Art (u. a. Magenbeschwerden, Übelkeit und Durchfälle), die in den meisten Fällen vorübergehend, zumeist eingangs, auftraten.*

## 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Vor Beginn der Therapie sollten ein Differenti-  
alblutbild und die Leber- bzw. Nierenfunktionswerte bestimmt werden  
(GGT, GOT, GPT, Kreatinin und Proteinurie) (**obligat**). Aufgrund möglicher  
(schwerer) Diarrhoen besonders zu Anfang der Therapie sollten die Elek-  
trolyte (K, Na, Cl) bestimmt werden (**obligat**). Die Elektrolyte sowie Le-  
berenzyme sollten im Normbereich des im jeweiligen Labor gemessenen  
Messbereichs liegen.

---

- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Vor Beginn der Therapie mit Di-  
methylfumarat sollten bei allen Patienten eine akute Entzündung (CRP,  
Urinstatus) und chronische Infektionskrankheiten, wie Hepatitis B und C  
bzw. HIV, nach Aufklärung ausgeschlossen werden (**fakultativ**).

---

- ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte vor  
Therapiebeginn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen (**obligat**).

## 3. Radiologische Diagnostik

Ein Ausgangs-MRT des Schädels mit Kontrastmittel muss vor Behand-  
lungsbeginn mit Dimethylfumarat für eine korrekte Indikationsstellung  
und als Ausgangsbefund für den weiteren Therapieverlauf vorliegen  
(nicht älter als drei Monate) (**obligat**).

*Kommentar: Verschiedene Publikationen beschreiben Ablagerungen  
bzw. Signalveränderungen in speziellen Hirnarealen nach mehrmali-  
gen Kontrastmitteldosen. Ein Krankheitsbild oder Symptome sind auf  
diese jedoch bislang nicht zurückzuführen. Das KKNMS empfiehlt,  
bei der Diagnosestellung weiterhin gadoliniumhaltige Kontrastmittel  
einzusetzen, um die Diagnose nicht zu verzögern und ein aussage-  
kräftiges, standardisiertes Ausgangs-MRT zu erzielen. Im Krankheits-  
verlauf kann dann auf die Kontrastmitteldosis verzichtet werden,  
solange kein klinischer Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress  
vorliegt und wenn leitliniengerechte MRT-Kontrollen unter Therapie  
routinemäßig durchgeführt werden.*

4. **Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken**  
Eine standardisierte Aufklärung mit schriftlicher Einwilligungserklärung zur Therapie muss vorliegen (**obligat**).

## Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vorthapien

1. **Behandlungsnaive Patienten:** keine weitere Zusatzdiagnostik.
2. Patienten, die mit **Glatirameracetat** oder **Interferon-beta** vorbehandelt waren: Es ist kein besonderer Sicherheitsabstand notwendig. Eventuelle Effekte jener Therapien auf Blutbild und Leberwerte sollten abgeklungen sein. Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.

*Kommentar: Eine Umstellung von anderen Therapien für milde Verlaufsformen wie **Glatirameracetat** oder **Interferon-beta-Präparaten** auf Dimethylfumarat kann notwendig sein, wenn u. a. die Injektionstherapie nicht vertragen wird.*

3. Patienten, die mit **Teriflunomid** vorbehandelt waren: Es liegen zwar keine evidenzbasierten Daten hierfür vor, jedoch sollte ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen bzw. eine Normalisierung des Differentialblutbilds nach letzter Gabe eingehalten werden (**obligat**). Zusätzlich sollten die oben im Detail aufgeführten Sicherheitsuntersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dimethylfumarat durchgeführt werden (**obligat**). Unter Umständen kann eine forcierte Elimination des zirkulierenden Teriflunomid mittels Colestyramin durchgeführt werden.
4. Patienten, die mit **Fingolimod** vorbehandelt waren: Es liegen zwar keine evidenzbasierten Daten hierfür vor, jedoch sollte im Fall einer Umstellung von Fingolimod auf Dimethylfumarat ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen nach letzter Gabe eingehalten werden (**obligat**). Zusätzlich sollten die oben im Detail aufgeführten Sicherheitsuntersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dimethylfumarat durchgeführt werden (**obligat**).

*Kommentar: Beim Absetzen von Fingolimod ist zu beachten, dass es bei ca. 10 % der mit Fingolimod behandelten Patienten zu einem Rebound-Phänomen mit teils fulminant verlaufenden Schüben kommen kann. In der Regel tritt das Rebound-Phänomen zwei bis vier Monate nach Absetzen von Fingolimod auf. Patienten mit hochaktiver Verlaufsform ihrer MS vor Beginn mit Fingolimod, aber auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Fingolimod scheinen eher zu einem Rebound zu neigen.*

5. Patienten, die mit **Natalizumab** vorbehandelt waren: Es liegen zwar keine evidenzbasierten Daten hierfür vor, jedoch sollte im Fall einer Umstellung von Natalizumab auf Dimethylfumarat ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis acht Wochen nach letzter Gabe eingehalten werden (**obligat**). Zusätzlich sollten die oben im Detail aufgeführten Sicherheitsuntersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dimethylfumarat durchgeführt werden (**obligat**).
6. Patienten, die mit Immunsuppressiva wie **Azathioprin, Methotrexat, Mitoxantron, Ciclosporin A, Mycophenolat-Mofetil** oder **Cyclophosphamid** vorbehandelt waren: Es ist ein mindestens dreimonatiger Sicherheitsabstand nach letzter Gabe vor Umstellung auf Dimethylfumarat einzuhalten (**obligat**). Ein Differentialblutbild vor Therapiebeginn ist auch hier **obligat** und sollte im Normbereich liegen. Zusätzlich sollten die oben im Detail aufgeführten Sicherheitsuntersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dimethylfumarat durchgeführt werden (**obligat**).
7. Patienten, die mit **Cladribin** vorbehandelt waren: Wenn aufgrund von Nebenwirkungen oder nicht ausreichender Wirksamkeit der Cladribin-Behandlung auf eine andere Immuntherapie umgestellt wird, ist ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs Monaten nach dem letzten Behandlungszyklus einzuhalten. Vor Beginn einer anderen Immuntherapie muss ein Differentialblutbild einschließlich einer Lymphozytenspezifizierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) erstellt werden (**obligat**). Regelmäßige Blutbildkontrollen sollten auch nach Therapieende über mindestens fünf Jahre erfolgen (**fakultativ**). Therapiespezifische Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

Dimethylfumarat

Teriflunomid

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

NMOSD

Rituximab

Azathioprin

Mycophenolat Mofetil (MMF)

Bei Umstellung aufgrund von hoher Krankheitsaktivität unter Cladribin-Behandlung muss im Einzelfall über die Wartezeit entschieden werden, und es sollte eine zeitnahe Vorstellung an einem für MS spezialisierten Zentrum erfolgen.

8. Patienten, die mit **Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab** oder **Alemtuzumab** vorbehandelt waren: Es muss ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis zwölf Monaten eingehalten werden (**obligat**). Entscheidend für die Therapiepause vor Umstellung auf Dimethylfumarat sind allerdings ausführliche Laboruntersuchungen inkl. Differentialblutbild (**obligat**) und Immunphänotypisierung (**fakultativ**) vor Therapiebeginn, die im Normbereich liegen sollten. Zusätzlich sollten die oben im Detail aufgeführten Sicherheitsuntersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dimethylfumarat durchgeführt werden (**obligat**).

## Monitoring und Maßnahmen unter Dimethylfumarat

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Patienten unter Dimethylfumarat sollten halbjährlich klinisch-neurologischen Kontrolluntersuchungen zur Beurteilung des Therapieerfolgs unterzogen werden (**obligat**). Gastrointestinale Nebenwirkungen sind am häufigsten unter Dimethylfumarat: In den Zulassungsstudien hatten 14 % der Patienten Durchfälle (im Vergleich 10 % unter Placebo), 12 % Übelkeit (9 % unter Placebo) und 10 % abdominelle Schmerzen (6 % unter Placebo). In der Regel klingen die Beschwerden in den ersten vier bis sechs Wochen ab. Während in den ersten vier Wochen der Zulassungsstudie bei 22 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten gastrointestinale Beschwerden verzeichnet wurden (13 % unter Placebo), waren es nach vier Wochen noch 6 % (4 % unter Placebo) und nach 24 Monaten noch 1 % (2 % unter Placebo). Dennoch wird empfohlen, zu Beginn der Therapie die Verträglichkeit zu überwachen und ggf. eine Dosisanpassung (nur 240–360 mg Dimethylfumarat täglich) vorzunehmen.

## 2. Labor-Basisprogramm

Routinelaborparameter: Nach Therapiebeginn muss alle sechs bis acht Wochen eine Blutbilduntersuchung durchgeführt werden (**obligat**), da mit einer Reduktion der Lymphozytenzahl (um ca. 15 – 30 %) zu rechnen ist, die allerdings nach zwölf Monaten stabil bleibt. Bei ca. 6 % der in den Zulassungsstudien mit Dimethylfumarat behandelten Patienten wurden höhergradige Lymphopenien Grad 3 ( $< 500$  Lymphozyten/ $\mu\text{l}$ ) beobachtet, im Vergleich dazu sind Lymphopenien bei 1 % der mit Placebo behandelten Patienten aufgetreten. Bei Leukopenien unter  $3.000/\mu\text{l}$  oder absoluten Lymphozytenwerten unter  $500/\mu\text{l}$  ist ein Aussetzen der Medikation angezeigt. Bei Grad-2-Lymphopenien im Bereich von  $500 - 800/\mu\text{l}$  sollten engmaschige Blutbildkontrollen erfolgen und es ist eine vermehrte Vigilanz im Hinblick auf PML angezeigt. Danach sollten Kontrolluntersuchungen bis zur Normalisierung des Blutbilds erfolgen. Sollten nach einem Jahr dauerhafter Therapie die Werte unauffällig sein, so ist danach eine drei- bis sechsmonatliche Kontrolle ausreichend (**obligat**).

*Kommentar: Im Einzelfall kann eine PML unter Dimethylfumarat auch ohne ausgeprägte Lymphopenie auftreten, sodass auch Grad 2-Lymphopenien im Bereich von  $500 - 800/\mu\text{l}$  aufmerksam verfolgt werden müssen.*

## 3. Radiologische Kontrolle

Zur paraklinischen Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie zur möglichen Einschätzung differentialdiagnostisch relevanter Komplikationen der Therapie sollte zwölf und 24 Monate nach Beginn der Dimethylfumarat-Therapie ein MRT des Schädels durchgeführt werden (**fakultativ**). Auf die Kontrastmittelgabe sollte verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress gibt und ein standardisiertes Ausgangs-MRT vorliegt.

Dimethylfumarat

Teriflunomid

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

NMOSD

Rituximab

Azathioprin

Mycophenolat Mofetil (MMF)

## Während der Dimethylfumarat-Therapie

Schübe, die unter Dimethylfumarat auftreten, können nach Standardvorgaben mit einer Methylprednisolon-Pulstherapie und ggf. einer eskalierenden Schubtherapie mit höheren Cortison-Dosen bzw. Plasmapherese behandelt werden. Die Dimethylfumarat-Therapie kann im Fall eines Schubs fortgesetzt werden, allerdings ist bei Schubereignissen die Indikation zur Eskalation der Therapie (z. B. auf Therapien für hochaktive MS wie Natalizumab oder Fingolimod) sorgfältig zu prüfen.

Eine Kombination von Dimethylfumarat mit anderen Immuntherapien ist außerhalb von Studien momentan nicht indiziert.

## Besondere Hinweise

### 1. Schwangerschaft und Stillzeit

▶ Dimethylfumarat ist während der Schwangerschaft/Stillzeit kontraindiziert. Aus den Zulassungsstudien und tierexperimentellen Daten sind keine teratogenen Wirkungen von Dimethylfumarat bekannt. Es besteht daher kein Anlass für einen Schwangerschaftsabbruch, wenn unter Dimethylfumarat Schwangerschaften eintreten. Dennoch sollte die Therapie mit dem Versuch, schwanger zu werden, oder spätestens bei Bekanntwerden der Schwangerschaft abgesetzt werden.

▶ Unter Dimethylfumarat sollte nicht gestillt werden, da es sich um ein kleines Molekül mit hoher oraler Bioverfügbarkeit handelt.

### 2. Impfungen

Es sind keine negativen Auswirkungen von Dimethylfumarat auf den Impferfolg bekannt – in einer klinischen Studie des Herstellers konnten Patienten eine effektive Impfantwort auf Tetanus-, Pneumokokken- und Meningokokken-Antigene entwickeln. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Dimethylfumarat streng zu stellen (**fakultativ**).

### 3. Infektionen

Sofern keine **Lymphopenie** oder laborchemischen Hinweise auf **Leber-** bzw. **Nierenfunktionsstörungen** bestehen, ist ein vorzeitiges Absetzen von Dimethylfumarat bei Infekten (**Ausnahme chronische Infektionen wie HIV oder Hepatitis B / C**) oder operativen Eingriffen nicht notwendig (engmaschige perioperative Laborkontrollen in diesen Fällen **obligat**).

### 4. Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Dimethylfumarat senkt die Anzahl von Leukozyten im peripheren Blut. In 6% der Fälle wurde in den Zulassungsstudien für Tecfidera® eine höhergradige Lymphopenie ( $< 500/\mu\text{l}$ ) beobachtet. Bei langdauernden Leuko- bzw. Lymphopenien ist von einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen auszugehen. So wurden bei unsachgemäßem Einsatz des Kombinationspräparats Fumaderm® bzw. gleichzeitigem Einsatz von anderen Immunsuppressiva bei Psoriasis zehn Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) beobachtet (Stand Juli 2016). In zwei Fällen ging jeweils eine ausgeprägte Leukopenie von zwei bzw. fünf Jahren Dauer voraus, ohne dass eine Dosierungspause eingelegt wurde; in einem dritten Fall war eine Behandlung mit Efalizumab für ein Jahr durchgeführt worden, bevor sich nach zweijähriger Fumaderm®-Therapie die PML manifestierte. Nach nunmehr ca. 280.000 behandelten Patienten (Stand Januar 2018) ist inzwischen ein fatal verlaufender Fall von PML bei einer Patientin unter Tecfidera® beschrieben worden. Die Patientin wurde vor der Therapie mit Tecfidera® nicht mit einer immunsuppressiven Substanz vorbehandelt. Auch hier hat nach den verfügbaren Informationen in einem Gesamt-Therapiezeitraum von 54 Monaten eine Lymphopenie über 3,5 Jahre bestanden (fluktuierend zwischen 290 und 580 Zellen/ $\mu\text{l}$ ); insgesamt sind inzwischen fünf Fälle von PML unter Tecfidera® berichtet (Stand Mai 2018).

Dimethylfumarat

Teriflunomid

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

NMOSD

Rituximab

Azathioprin

Mycophenolat Mofetil (MMF)

Grundsätzlich empfehlen wir weiterhin in den ersten Jahren nach Zulassung von Tecfidera® engmaschige Blutbildkontrollen und bei Auftreten von Leuko- bzw. Lymphopenien ggf. eine Therapiepause. Ausgehend von der Annahme, dass eine Leukopenie/Lymphopenie das Hauptrisiko für die Entwicklung der PML darstellt, sind im ersten Jahr Blutbildkontrollen alle sechs bis acht Wochen obligat, um ggf. rechtzeitig eine Intervention einleiten zu können, z. B. Therapiepause (siehe Seite 53, 2. Labor-Basisprogramm).

Um die Sicherheit dem aktuellen Kenntnisstand weiter anzupassen, müssen auch Grad-2-Lymphopenien im Bereich von 500 – 800/μl aufmerksam verfolgt werden. Hier sind ein vermehrtes, vierwöchentliches Monitoring des Differentialblutbilds und enge klinische Vigilanz sinnvoll, d. h. alle drei Monate neurologische Untersuchungen. Die Schwelle für die Erhebung von Zusatzinformationen mittels MRT-Bildgebung sollte niedrig sein.

Möglicherweise spielen das Alter der Patienten und die Dauer der MS-Erkrankung eine Rolle bei der Entwicklung einer PML. Alle fünf PML-Fälle unter Tecfidera® sind bei Patienten im Alter zwischen 50 und 70 Jahren aufgetreten. Besonders achtsam sollte daher mit Patienten über 50 Jahren umgegangen werden.

## 5. Flushing

In den ersten vier Wochen traten bei bis zu 31 % der Patienten vorübergehende Hautrötungen (sog. *Flushing*) auf. Bei regelmäßiger Einnahme bessern sich diese nach einem Monat bei den meisten Patienten, sodass nur noch etwa 5 % davon betroffen sind. Eine vorherige Therapie mit ASS (Dosierung einmalig 200 bis 400 mg ca. 30 Minuten vor jeder Einnahme des Dimethylfumarat) kann das *Flushing* mindern, wie eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte. Da in aller Regel mit einem Rückgang bzw. Sistieren des *Flushing* nach ca. vier bis sechs Wochen gerechnet werden kann, sollte dann auch das ASS wieder abgesetzt werden. Alternativ können vorübergehend auch Antihistaminika, bevorzugt ohne sedierende Komponente, eingesetzt werden.

## Dauer der Therapie

Die Dauer der Dimethylfumarat-Therapie ist derzeit nicht begrenzt. Die Indikation der Therapiefortführung sollte im Rahmen von regelmäßigen klinischen und paraklinischen Untersuchungen sorgfältig überprüft werden. Dabei ist selbstverständlich die Verträglichkeit zu berücksichtigen und eine rigorose Risiko-Nutzen-Abwägung vorzunehmen.

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Alemtuzumab

Teriflunomid

Dimethylfumarat

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie

# Die Therapie mit Dimethylfumarat

## Workflow-Tabelle

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

<sup>1</sup> Bzw. bis zur Remission therapiespezifischer Effekte

<sup>2</sup> 1 Monat, sofern Teriflunomid aktiv durch Colestyramin eliminiert wurde

<sup>3</sup> Regelmäßige Blutbildkontrollen über mindestens 5 Jahre nach Beendigung der Therapie mit Cladribin

<sup>4</sup> Pflichtkontrolle Thrombozyten bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion

<sup>5</sup> Nach einem Jahr alle drei bis sechs Monate

<sup>6</sup> CD4-T-Zellen, CD8-T-Zellen, CD19-B-Zellen

<sup>7</sup> Pflichtkontrolle Kreatinin bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion

<sup>8</sup> Separate schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich

	Vor Therapiestart			
	Vorbehandlung mit			
	Naive Patienten, Beta-Interferone, Glatirameracetat	Teriflunomid	Fingolimod	Natalizumab
Wartezeiten	keine <sup>1</sup>	≥ 4 Wo <sup>1,2</sup>	≥ 4 Wo <sup>1</sup>	≥ 6 – 8 Wo <sup>1</sup>
Klinische Untersuchung und Anamnese	✓	✓	✓	✓
» <b>Labor</b>				
Blutbild mit Differentialblutbild	✓	✓	✓	✓
Leukozyten-Subpopulationen <sup>6</sup>				
GOT, GPT, GGT	✓	✓	✓	✓
Kreatinin	✓	✓	✓	✓
Elektrolyte (K, Na, Cl)	✓	✓	✓	✓
Proteinurie	✓	✓	✓	✓
CRP	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
Urinstatus	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
Schwangerschaftstest (F)	✓	✓	✓	✓
» <b>Infektiologie</b>				
Hepatitis B- und C-Serologie	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
HIV-Serologie <sup>8</sup>	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
» <b>Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>				
MRT des Schädels	✓	✓	✓	✓
Auswaschung		(✓)		
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓	✓	✓	✓

				Während der Therapie				
				alle 6 – 8 Wochen	halbjährlich	jährlich		
Azathioprin, Methotrexat, Mitoxantron, Ciclosporin A, Mycophenolat-Mofetil, Cyclophosphamid	≥ 3 Mo <sup>1</sup>	≥ 6 Mo <sup>1</sup>	≥ 6 – 12 Mo <sup>1</sup>	<p>Zusätzliche Gabe von Immuntherapeutika neben Dimethylfumarat außerhalb von Studien kontraindiziert. Behandlung von Schüben leitliniengerecht (inklusive eventuell notwendiger Schubeskalationstherapie, z. B. Plasmapherese) unter Fortführung der Dosierung. Die Indikation zur Therapieumstellung (z. B. auf Therapien für hochaktive MS wie Natalizumab oder Fingolimod) ist bei Schubereignissen sorgfältig zu prüfen</p>				
Cladribin	✓	✓	✓					
Rituximab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Ofatumumab	✓	✓	✓					
	✓	✓ <sup>3</sup>	✓ <sup>4</sup>				✓ <sup>5</sup>	✓
	✓	✓	⊘					
	✓	✓	✓					
	✓	✓	✓					
	✓	✓	✓					
	⊘	⊘	⊘					
	✓	✓	✓					
	✓	✓	✓					⊘

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Alemtuzumab

Teriflunomid

Dimethylfumarat

Schubtherapie

Spezialsituationen

NMOSD

Azathioprin

Rituximab

Mycophenolat Mofetil (MMF)





# Teriflunomid

Praktische Aspekte der  
Therapie mit Teriflunomid

*Stand: Juli 2018*

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Alemtuzumab

Teriflunomid

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Alemtuzumab

Teriflunomid

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie



Autoren	63
Indikation	63
Kontraindikationen	63
Dosierung	64
Pharmakokinetik	64
Pharmakodynamik	66
Diagnostik vor Beginn mit Teriflunomid	66
Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien	68
Monitoring und Maßnahmen unter Teriflunomid	70
Während der Teriflunomid-Therapie	73
Besondere Hinweise	73
Dauer der Therapie	77
Workflow-Tabelle	78

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Teriflunomid finden Sie auf der KKNMS-Website.



[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

## Praktische Aspekte der Therapie mit Teriflunomid

### Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Luisa Klotz**  
Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie,  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
- ▶ **Prof. Prof. h. c. Dr. med. Heinz Wiendl**  
Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie,  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

### Indikation

Teriflunomid ist in Deutschland zur verlaufsmodifizierenden Therapie Erwachsener mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose zugelassen. Das KKNMS empfiehlt den Einsatz von Teriflunomid bei Patienten mit milder / moderater Verlaufsform einer schubförmigen MS.

### Kontraindikationen

#### Teriflunomid ist kontraindiziert bei ...

- ▶ ... schwerer Leberfunktionsstörung sowie akuter Hepatitis.
- ▶ ... Patienten mit schweren aktiven Infektionen.
- ▶ ... immundefizienten Patienten (einschließlich HIV-Infektion) und bei Patienten mit chronischen Infektionen (insbesondere chronische Virushepatitis und Tuberkulose).
- ▶ ... einer deutlichen Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion oder einer

signifikanten Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombopenie.

- ▶ ... schwerer Hypoproteinämie.
- ▶ ... schwerer dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.
- ▶ ... Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.
- ▶ ... Vorliegen oder positiver Anamnese eines Stevens-Johnson-Syndroms, eines Erythema multiforme oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse.
- ▶ ... Schwangerschaft und während der Stillzeit. Bei Kinderwunsch muss eine effiziente Kontrazeption nach Absetzen von Teriflunomid bis zum Abfall der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten unter 0,02mg/l oder bis zur erfolgreichen, ggf. beschleunigten Elimination fortgeführt werden (siehe Seite 76).

## Dosierung

Teriflunomid wird als Filmtablette mit 14 mg einmal täglich oral verabreicht. Die Tablette kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Dosisanpassungen nach Gewicht, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit werden nicht vorgenommen. Bei leichter oder moderater Leberinsuffizienz sowie Niereninsuffizienz sind keine Anpassungen der Dosis notwendig.

## Pharmakokinetik

- ▶ Teriflunomid erreicht bei wiederholter Gabe innerhalb von ein bis vier Stunden seinen maximalen Plasmaspiegel und besitzt eine hohe Bioverfügbarkeit (ca. 100 %).
- ▶ Bei täglicher Gabe werden nach ca. 100 Tagen die Steady-State-Konzentrationen im Plasma erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit von Teriflunomid beträgt ca. 19 Tage.

- ▶ Teriflunomid ist zu über 99 % an Plasmaproteine gebunden.

---

- ▶ Teriflunomid wird primär hydrolysiert, weitere Metabolisierungswege umfassen Oxidation, N-Acetylierung und Sulfat-Konjugierung.

---

- ▶ Teriflunomid wird über die Galle ausgeschieden und unterliegt einer ausgeprägten enterohepatischen Rezirkulation.

---

- ▶ Teriflunomid wird durch Dialyse nicht aus dem Körper eliminiert.

---

- ▶ Potente Cytochrom-P450-(CYP-)Induktoren oder Induktoren von P-gp oder BCRP können den Teriflunomid-Spiegel verringern. Substanzen wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut sollten während der Behandlung mit Teriflunomid daher mit Vorsicht angewendet werden.

---

- ▶ Teriflunomid ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C8. Arzneimittel, die durch CYP2C8 verstoffwechselt werden, sollten mit Vorsicht angewendet werden, da deren Plasmaspiegel gesteigert werden können. Hierzu gehören u. a. die Antidiabetika Repaglinid und Pioglitazon.

---

- ▶ Teriflunomid ist ein schwacher Induktor von CYP1A2. Die Wirksamkeit hierüber verstoffwechselter Arzneimittel, wie z. B. des Antidepressivums Duloxetine und des Antispastikums Tizanidin, kann dadurch sinken.

---

- ▶ Teriflunomid hemmt OAT3. Besonders vorsichtig sollten wegen einer möglichen Konzentrationssteigerung folgende Antibiotika, Schmerzmittel u. a. angewendet werden: Cefaclor, Benzylpenicillin, Ciprofloxacin, Indomethacin, Ketoprofen, Furosemid, Cimetidin, Zidovudin.

---

- ▶ Teriflunomid kann die Plasmakonzentration cholesterinsenkender Statine erhöhen. Für Rosuvastatin wird bei Kotherapie mit Teriflunomid eine Halbierung der Dosis empfohlen.

---

- ▶ Die Blutspiegel östrogen- und gestagenhaltiger Kontrazeptiva können durch Teriflunomid erhöht werden, was von gynäkologischer Seite berücksichtigt werden sollte. Es gibt keinen Anhalt für eine verringerte Wirkung hormoneller Kontrazeptiva während der Therapie mit Teriflunomid.

---

- ▶ Koadministration von Teriflunomid und Warfarin führte zu einer 25 %igen Reduktion des International-Normalized-Ratio-(INR-)Werts im Vergleich zur alleinigen Einnahme von Warfarin. Bei gleichzeitiger Anwendung wird daher eine engmaschige Überwachung der INR empfohlen.

---

Teriflunomid

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

- ▶ Teriflunomid ist ein selektiver und reversibler Inhibitor des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH), welches insbesondere in Lymphozytenpopulationen exprimiert wird. Die Inhibition der DHODH führt zu einer Hemmung der de novo Pyrimidinsynthese, welche essenzielle Bausteine im Rahmen der DNA-Synthese bei der Lymphozytenproliferation nach Aktivierung zur Verfügung stellt. Die homöostatische Proliferation von ruhenden Lymphozyten wird hingegen nicht beeinträchtigt. Dem Wirkmechanismus entsprechend kann man ein leichtes Absinken der Lymphozytenzahlen im peripheren Blut um ca. 15 % beobachten.
- 

### Diagnostik vor Beginn mit Teriflunomid

#### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

Durch Anamnese und klinische Untersuchung sollte die Indikation geprüft und nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen gesucht werden (**obligat**).

#### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Die Bestimmung von Blutbild plus Differentialblutbild, Leberwerten (GOT, GPT, GGT, Bilirubin), Pankreaswerten (Lipase, Amylase), Gesamtprotein und Kreatinin ist **obligat**.
  - ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Vor Beginn der Therapie mit Teriflunomid sollten chronische aktive bakterielle und virale Infektionen ausgeschlossen werden: Die Ermittlung von Hepatitis-B- und -C-Antikörpern ist empfehlenswert (**fakultativ**). Bei V. a. Tbc in der Vorgeschichte sollte ein TB-Test durchgeführt (**obligat**) und ggf. ein Röntgen-Thorax veranlasst werden (**fakultativ**). Bei entsprechender Anamnese sollte ein HIV-Test durchgeführt werden (**fakultativ**). Für den Test ist eine Einverständniserklärung des Patienten erforderlich.
  - ▶ Schwangerschaftstest: Eine Schwangerschaft muss bei gebärfähigen Frauen, die bislang keine effektive Kontrazeption angewendet haben, ausgeschlossen werden (**obligat**).
-

### 3. Radiologische Diagnostik

Ein MRT des Schädels mit Kontrastmittel muss vor Behandlungsbeginn mit Teriflunomid für eine korrekte Indikationsstellung und als Ausgangsbefund für den weiteren Therapieverlauf (Krankheitsprogression, unvorhergesehene Nebenwirkungen) vorliegen (nicht älter als drei bis sechs Monate) (**obligat**).

*Kommentar: Verschiedene Publikationen beschreiben Ablagerungen bzw. Signalveränderungen in speziellen Hirnarealen nach mehrmaligen Kontrastmittelgaben. Ein Krankheitsbild oder Symptome sind auf diese jedoch bislang nicht zurückzuführen. Das KKNMS empfiehlt, bei der Diagnosestellung weiterhin gadoliniumhaltige Kontrastmittel einzusetzen, um die Diagnose nicht zu verzögern und ein aussagekräftiges, standardisiertes Ausgangs-MRT zu erzielen. Im Krankheitsverlauf kann dann auf die Kontrastmittelgabe verzichtet werden, solange kein klinischer Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress vorliegt und wenn leitliniengerechte MRT-Kontrollen unter Therapie routinemäßig durchgeführt werden.*

Bei anamnestischen Hinweisen auf eine Leberfunktionsstörung oder Pancreatitis sowie bei entsprechenden Laborauffälligkeiten in der Basisuntersuchung sollte eine Sonografie des Abdomens durchgeführt werden, um einerseits höhergradige Erkrankungen auszuschließen und andererseits über einen Ausgangsbefund zu verfügen (**fakultativ**).

### 4. Kardiologische Diagnostik

Vor Beginn der Therapie mit Teriflunomid müssen systolischer und diastolischer Blutdruck dokumentiert werden (**obligat**).

### 5. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

Eine standardisierte Aufklärung mit schriftlicher Einwilligungserklärung zur Therapie muss vorliegen (**obligat**).

## Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vorthérapien

1. **Behandlungsnaive Patienten:** Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
2. Patienten, die mit **Glatirameracetat** oder **Interferon-beta-Präparaten** vorbehandelt waren: Ein Sicherheitsabstand ist nicht notwendig, die Behandlung kann direkt erfolgen (vorausgesetzt, eventuelle Effekte jener Therapien auf das Immunsystem [z. B. Leukopenie] oder auf die Leberfunktion sind abgeklungen). Eine weitere Zusatzdiagnostik ist nicht erforderlich.
3. Patienten, die mit **Dimethylfumarat** vorbehandelt waren: Ein Sicherheitsabstand ist nicht notwendig, die Behandlung kann direkt erfolgen. Ein Differentialblutbild ist anzufertigen und sollte unauffällig sein (**obligat**). Eventuelle Effekte jener Therapie auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) müssen abgeklungen sein.
4. Patienten, die mit **Fingolimod** vorbehandelt waren: Unter Berücksichtigung der Eliminationshalbwertszeiten von Fingolimod sollte ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen bis zum Beginn mit Teriflunomid eingehalten werden. Ein Differentialblutbild ist anzufertigen und sollte unauffällig sein (**obligat**). Eventuelle Effekte jener Therapie auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) müssen abgeklungen sein.

*Kommentar: Beim Absetzen von Fingolimod ist zu beachten, dass es bei ca. 10 % der mit Fingolimod behandelten Patienten zu einem Rebound-Phänomen mit teils fulminant verlaufenden Schüben kommen kann. In der Regel tritt das Rebound-Phänomen zwei bis vier Monate nach Absetzen von Fingolimod auf. Patienten mit hochaktiver Verlaufsform ihrer MS vor Beginn mit Fingolimod, aber auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Fingolimod scheinen eher zu einem Rebound zu neigen.*

5. Patienten, die mit **Natalizumab** vorbehandelt waren: Unter Berücksichtigung der Eliminationshalbwertszeit von Natalizumab und des nach Absetzen zu beobachtenden Wiedereinsetzens der Krankheitsaktivität sollte ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis acht Wochen bis zum Beginn mit Teriflunomid eingehalten werden, sofern dies klinisch vertretbar ist. Die periphere Immunkompetenz muss bei Patienten, die  $\geq 18$  Monate dauerhaft mit Natalizumab behandelt wurden, wiederhergestellt sein, soweit dies im Differentialblutbild nachweisbar ist (**obligat**).

Vor Beginn mit Teriflunomid muss ein aktuelles MRT des Schädels vorliegen (**obligat**). Dies ist nach Absetzen von Natalizumab von eminenter Bedeutung. Sollten sich aus diesem MRT Anhaltspunkte für atypische Läsionen ergeben oder ein Ausgangsbefund vor Therapieumstellung gewünscht werden, empfehlen wir auch bei diesbezüglich asymptomatischem klinischem Befund eine Lumbalpunktion zur Bestimmung der JC-Virus-DNA (PCR), um eine subklinische PML auszuschließen (**fakultativ**).

*Kommentar: Der Nachweis einer rekonstituierten Immunüberwachung des ZNS nach Natalizumab ist mit den zu Gebote stehenden diagnostischen Mitteln nicht ohne Weiteres möglich. Selbst eine Immunphänotypisierung der Lymphozyten-Subpopulationen im peripheren Blut hat nur begrenzte Aussagekraft bezüglich der Integrität der Immunüberwachung im ZNS-Kompartiment.*

6. Patienten, die mit **Azathioprin**, **Methotrexat** oder **Mitoxantron** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens drei Monaten einzuhalten. Zu achten ist hier auf kumulative Hepatotoxizität sowie erfolgreiche Rekonstitution der peripheren Immunkompetenz. Ein Differentialblutbild muss daher angefertigt werden und unauffällig sein (**obligat**), ggf. ergänzt durch eine durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozyten-Subpopulationen (**fakultativ**). Eventuelle Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sowie auf die Leberfunktion müssen abgeklungen sein.

*Kommentar: Bei diesen im eigentlichen Sinn antiproliferativ wirkenden immunsuppressiven Medikamenten ist davon auszugehen, dass ein Differentialblutbild zusammen mit der durchflusszytometrischen Analyse der Lymphozyten-Subpopulationen im peripheren Blut in der Lage ist, das Vorliegen von Immunkompetenz anzuzeigen.*

7. Patienten, die mit **Cladribin** vorbehandelt waren: Wenn aufgrund von Nebenwirkungen oder nicht ausreichender Wirksamkeit der Cladribin-Behandlung auf eine andere Immuntherapie umgestellt wird, ist ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs Monaten nach dem letzten Behandlungszyklus einzuhalten. Vor Beginn einer anderen Immuntherapie muss ein Differentialblutbild einschließlich einer Lymphozytentypisierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) erstellt werden

**(obligat).** Regelmäßige Blutbildkontrollen sollten auch nach Therapieende über mindestens fünf Jahre erfolgen (**fakultativ**). Therapiespezifische Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein. Bei Umstellung aufgrund von hoher Krankheitsaktivität unter Cladribin-Behandlung muss im Einzelfall über die Wartezeit entschieden werden, und es sollte eine zeitnahe Vorstellung an einem für MS spezialisierten Zentrum erfolgen.

8. Patienten, die mit **Ocrelizumab**, **Rituximab** oder **Alemtuzumab** vorbehandelt waren: Hier sollte der Sicherheitsabstand vor Beginn mit Teriflunomid mindestens sechs bis zwölf Monate betragen. Ein Differentialblutbild muss angefertigt werden (**obligat**), ggf. inklusive komplettem Immunstatus (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen und CD19+-B-Zellen) zur Beurteilung der Immunkompetenz (**fakultativ**).
9. Patienten, die mit anderweitigen **Studienmedikamenten** vorbehandelt waren (z. B. Laquinimod): Hier sollte der Sicherheitsabstand vor Beginn mit Teriflunomid je nach Therapie mindestens zwei bis sechs Monate betragen. Ein Differentialblutbild ist anzufertigen (**obligat**). Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

## Monitoring und Maßnahmen unter Teriflunomid

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Eine klinische Untersuchung mit Anamnese sollte im ersten Jahr alle drei Monate, anschließend alle sechs Monate erfolgen (**obligat**).

### 2. Labor-Basisprogramm

Routinelaborparameter: Blutbild plus Differentialblutbild sind im ersten halben Jahr der Therapie alle zwei Monate zu überprüfen (**obligat**). Anschließend sollten Kontrollen alle drei Monate erfolgen (**obligat**). Sollte die absolute Lymphozytenzahl unter 200/ $\mu$ l absinken, muss Teriflunomid abgesetzt werden.

*Kommentar: Im Rahmen der placebokontrollierten Studien trat unter Teriflunomid regelhaft (und als Ausdruck des Wirkmechanismus) eine Leukopenie im peripheren Blut auf, und zwar im Mittel um weniger als 15 % des Ausgangswerts. In der Regel zeigte sich dieser Rückgang innerhalb der ersten sechs Wochen der Therapie. Die mittlere Reduktion der roten Blutkörperchen lag bei < 2 %, die der Thrombozyten bei < 10 %.*

Die Leberwerte (initial GPT- und GGT-, im Verlauf GPT-Bestimmung ausreichend) müssen im ersten halben Jahr der Therapie alle zwei Wochen überprüft werden (**obligat**). Anschließend sollten Kontrollen alle zwei Monate erfolgen (**obligat**). Bei einem leichtgradigen Anstieg der Lebertransaminasen bis 2x ULN (upper limit of normal) sollte eine Kontrolle nach zwei Wochen erfolgen. Steigen die Lebertransaminasen über 2x ULN, müssen engmaschige Untersuchungen von ALT, GGT, Serum-Bilirubin sowie alkalischer Phosphatase mindestens wöchentlich durchgeführt werden. Liegt der Wert der Lebertransaminasen wiederholt bei über 3x ULN, muss Teriflunomid abgesetzt werden. Zusätzlich ist eine beschleunigte Elimination von Teriflunomid mit Colestyramin oder Aktivkohle zu erwägen (siehe Seite 76).

*Kommentar: In den placebokontrollierten Studien traten Lebertransaminasenerhöhungen über 3x ULN in 6,1 % der mit 14 mg Teriflunomid behandelten Patienten auf, Erhöhungen über 5x ULN in 2,6 % der Patienten. Dies entsprach den Frequenzen der Placebo-Gruppe. Wenn Leberwerterhöhungen auftraten, geschah dies meist in den ersten Behandlungsmonaten. Unter Leflunomid, der Vorläufersubstanz von Teriflunomid, wurden vereinzelt schwere Leberfunktionsstörungen mit teils fatalem Ausgang beobachtet.*

Bei entsprechendem klinischem Verdacht sollten die Pankreasenzyme (Amylase, Lipase) überprüft werden. Ist der Wert über 2x ULN erhöht, müssen wöchentliche Kontrollen bis zur Normalisierung (Abfall unter 2x ULN) erfolgen (**obligat**). Wird ein Anstieg über 3x ULN bestätigt, muss zusätzlich eine sonografische Untersuchung des Abdomens durchgeführt werden (**obligat**). Liegen klinische und / oder sonografische Anzeichen einer Pankreatitis vor, muss Teriflunomid abgesetzt werden. Hier muss

Teriflunomid

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

eine forcierte Elimination von Teriflunomid mit Colestyramin oder Aktivkohle durchgeführt werden (siehe Seite 76) (**obligat**). Effekte auf den Pankreas unter Teriflunomid sind bislang sehr selten beobachtet worden.

### 3. Radiologische Kontrolle

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie zur möglichen Einschätzung differentialdiagnostisch relevanter Komplikationen der Therapie sollte einmal jährlich ein MRT des Schädels durchgeführt werden (**fakultativ**). Auf die Kontrastmittelgabe sollte verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress gibt und ein standardisiertes Ausgangs-MRT vorliegt.

Im Fall einer bestätigten Erhöhung der Pankreasenzyme  $\geq 3 \times \text{ULN}$  oder bei klinischen Symptomen, die für eine Pankreatitis typisch sind, muss umgehend eine Sonografie des Abdomens erfolgen (**obligat**).

### 4. Kardiologische Kontrolle

Unter der Therapie mit Teriflunomid muss zumindest halbjährlich eine Kontrolle des Blutdrucks erfolgen (**obligat**).

*Kommentar: Im Rahmen der placebokontrollierten Studien trat unter der 14-mg-Dosierung von Teriflunomid im Mittel eine Blutdruckerhöhung systolisch von 2,7 mmHg und diastolisch von 1,3 mmHg auf.*

### 5. Pulmonologische Kontrolle

Bei Hinweisen auf eine Lungenfunktionsstörung ist eine zeitnahe fachärztliche pulmonologische Untersuchung durchzuführen (**obligat**).

*Kommentar: Unter der Vorläufersubstanz Leflunomid sind vereinzelt Fälle einer interstitiellen Lungenerkrankung mit teils fatalem Ausgang aufgetreten.*

## Während der Teriflunomid-Therapie

Schübe, die unter Teriflunomid auftreten, können nach Standardvorgaben mit einer Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt werden (unter Fortführung der Teriflunomid-Therapie). Ebenfalls möglich ist die Eskalationstherapie mittels Plasmapherese oder Immunadsorption.

### Besondere Hinweise

#### 1. Schwangerschaft und Stillzeit

- ▶ Teriflunomid ist während der Schwangerschaft / Stillzeit streng kontraindiziert.
- ▶ Frauen im gebärfähigen Alter sind auf die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung hinzuweisen (**obligat**). Da es nach Abbruch der Behandlung im Einzelfall bis zu zwei Jahre dauern kann, bis Teriflunomid im Körper nicht mehr nachweisbar ist (im Mittel acht Monate), sollte bei Kinderwunsch eine beschleunigte Elimination durchgeführt werden (siehe Seite 76). Es ist zu beachten, dass eine orale Kontrazeption während der Elimination beeinträchtigt sein kann. Die Kontrazeption darf erst nach zweimaligem Nachweis eines Teriflunomid-Plasmaspiegels unter 0,02mg/l beendet werden (**obligat**).
- ▶ Eine unerwartete Schwangerschaft unter Teriflunomid ist keine zwingende Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Teriflunomid sollte in diesem Fall aber sofort abgesetzt werden und eine beschleunigte Elimination durchgeführt werden.

*Kommentar: Ein Schwangerschaftsregister für Teriflunomid ist in Deutschland etabliert (Frau PD Dr. Kerstin Hellwig, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital).*

## 2. Impfungen

Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Teriflunomid streng zu stellen. Obwohl nicht abschließend beurteilbar, scheint die Immunantwort auf Totimpfungen nur geringfügig beeinträchtigt zu sein.

*Kommentar: Die Ergebnisse der TERIVA-Studie demonstrieren, dass Patienten unter Teriflunomid eine effektive Immunantwort nach Influenza-Vakzinierung generieren. Zudem ist die Generierung von primären Immunantworten gegen Neoantigene (Rabies) nicht signifikant beeinträchtigt, auch Gedächtnisantworten bleiben erhalten (getestet mit DTH-Reaktion).*

## 3. Infektionen

Bei akuten Infektionen unter Teriflunomid sind unverzüglich Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie einzuleiten. Sollte es Anzeichen einer Immunkompromittierung geben (z. B. Infekthäufung, Aktivierung latenter Viren, opportunistische Infektionen), ist Teriflunomid sofort abzusetzen und ggf. eine forcierte Elimination durchzuführen (siehe Seite 76) (**obligat**).

*Kommentar: In den placebokontrollierten Studien war das Risiko schwerer Infektionen unter Teriflunomid nicht erhöht (1,4 % in der 7-mg- und 2,2 % in der 14-mg-Dosis sowie 2,1 % unter Placebo). Es wurde jedoch ein Fall einer fatalen Klebsiellen-Sepsis unter 14 mg Teriflunomid beschrieben. Unter der Vorläufersubstanz Leflunomid traten mehrere opportunistische Infektionen auf, unter anderem Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien und Aspergillosen, häufig jedoch unter Kombinationsimmuntherapie.*

## 4. Neuropathien

Unter Teriflunomid können selten Mono- und Polyneuropathien auftreten. Nach entsprechenden Symptomen ist im Rahmen der klinischen Verlaufsuntersuchungen gezielt zu fahnden. Bei klinischem Verdacht auf eine Neuropathie sollte umgehend eine elektrophysiologische Untersuchung erfolgen. Bei Bestätigung sollte je nach Schweregrad ggf. die Therapie mit Teriflunomid beendet und eine forcierte Elimination durchgeführt werden (siehe Seite 76).

*Kommentar:* Im Rahmen klinischer Studien mit Teriflunomid traten gehäuft elektrophysiologisch bestätigte Mono- und Polyneuropathien auf. In der TEMSO-Studie lag die Frequenz unter 14 mg Teriflunomid bei 1,9 % gegenüber 0 % in der Placebo-Gruppe. In der TOWER-Studie lag die Frequenz unter 14 mg Teriflunomid bei 2,5 % gegenüber 1,1 % in der Placebo-Gruppe. Nach Behandlungsabbruch kam es nur bei einem Teil der Patienten zu einer Erholung.

## 5. Akutes Nierenversagen

Bei klinischem Verdacht auf ein akutes Nierenversagen oder eine Hyperkaliämie sollte sofort eine entsprechende labordiagnostische Abklärung erfolgen. Bestätigt sich die Annahme, sollte je nach Schweregrad ggf. die Therapie mit Teriflunomid beendet und eine forcierte Elimination durchgeführt werden (siehe Seite 76).

*Kommentar:* Im Rahmen der placebokontrollierten Studien trat bei insgesamt 1,2 % aller mit Teriflunomid behandelten Patienten ein transientes Nierenversagen auf, definiert als Anstieg des Serumkreatinins auf mehr als 200 % des Ausgangswerts. Dieser Wert normalisierte sich bei allen betroffenen Patienten innerhalb von maximal 48 Tagen unter Fortführung der Behandlung ohne weitere spezifische Intervention. Eine Hyperkaliämie trat bei insgesamt 1 % der Patienten auf (verglichen mit 0,2 % in der Placebo-Gruppe).

## 6. Haarausdünnung

Unter Teriflunomid kann es bei einem Teil der Patienten zu einer meist vorübergehend verminderten Haardichte bzw. zu Haarausfall kommen. Auf diese Nebenwirkung sollten die Patienten hingewiesen werden.

*Kommentar:* Die Frequenz einer verminderten Haardichte betrug in der TEMSO-Studie 13,4 % unter 14 mg Teriflunomid (gegenüber 3,3 % unter Placebo), in der TOWER-Studie 14,0 % unter 14 mg Teriflunomid (gegenüber 4,7 % unter Placebo). Die Haarausdünnung ist in der Regel trotz weiterer Einnahme reversibel und ein Phänomen der ersten Therapiemonate (Verkürzung der Telogenphase des Haarzyklus).

## 7. Forcierte Elimination

Es gibt zwei alternative Vorgehensweisen zur beschleunigten Elimination von Teriflunomid:

- ▶ 8 g Colestyramin alle acht Stunden für elf Tage (drei Einnahmen pro Tag). Falls die Dosierung von 8 g Colestyramin nicht vertragen wird, kann alternativ 4 g Colestyramin (ebenfalls alle acht Stunden für elf Tage) verabreicht werden.

---

- ▶ 50 g Aktivkohle alle zwölf Stunden für elf Tage (zwei Einnahmen pro Tag).

Die Elimination muss nicht zwingend an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt werden. Der forcierte Abbau führt zu einem mehr als 98 %igen Abfall der Teriflunomid-Plasmakonzentrationen. Falls erforderlich, z. B. vor geplanter Schwangerschaft, sollte anschließend eine Bestimmung der Teriflunomid-Plasmakonzentration erfolgen. Diese sollte unter  $0,02\mu\text{g/ml}$  liegen.

## Dauer der Therapie

Die maximale Therapiedauer mit Teriflunomid kann momentan nicht angegeben werden. Daten zur Behandlung von MS-Patienten mit Teriflunomid basieren aktuell im Wesentlichen auf zweijährigen Studien, wenn auch bereits Patientenkollektive mit bis zu 10 Jahren Exposition vorliegen.

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Alemtuzumab

Teriflunomid

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie

# Die Therapie mit Teriflunomid

## Workflow-Tabelle

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

- <sup>1</sup> Bzw. bis zur Remission therapiespezifischer Effekte
- <sup>2</sup> Im ersten Jahr
- <sup>3</sup> Nach dem ersten Jahr
- <sup>4</sup> Regelmäßige Blutbildkontrollen über mindestens 5 Jahre nach Beendigung der Therapie mit Cladribin
- <sup>5</sup> Pflichtkontrolle Thrombozyten bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion
- <sup>6</sup> In den ersten 6 Monaten
- <sup>7</sup> Nach dem 6. Monat
- <sup>8</sup> CD4+T-Zellen, CD8+T-Zellen, CD19+B-Zellen
- <sup>9</sup> Initial GPT, GGT, dann nur noch GPT
- <sup>10</sup> Pflichtkontrolle Kreatinin bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion
- <sup>11</sup> Separate schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich
- <sup>12</sup> Bei positivem Testergebnis: Abklärung einer Tbc-Reaktivierung mittels Röntgen-Thorax u. w.

	Vor Therapiestart			
	Vorbehandlung mit			
	Naive Patienten, Glatirameracetat, Beta-Interferone, Dimethylfumarat	Fingolimod	Natalizumab	Azathioprin, Methotrexat, Mitoxantron
Wartezeiten	keine <sup>1</sup>	≥ 4 Wo <sup>1</sup>	≈ 6–8 Wo <sup>1</sup>	≈ 3 Mo <sup>1</sup>
Klinische Untersuchung	✓	✓	✓	✓
» <b>Labor</b>				
Blutbild mit Differentialblutbild	✓	✓	✓	✓
Leukozyten-Subpopulationen <sup>8</sup>				(✓)
GOT, GPT, GGT, Bilirubin	✓	✓	✓	✓
Gesamtprotein, Kreatinin	✓	✓	✓	✓
Lipase, Amylase	✓	✓	✓	✓
Schwangerschaftstest (F)	✓	✓	✓	✓
» <b>Infektiologie</b>				
Hepatitis-B- und -C-Serologie	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
HIV-Serologie <sup>11</sup>	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
Tbc-Test <sup>12</sup>	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
» <b>Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>				
RR-Kontrolle	✓	✓	✓	✓
MRT des Schädels	✓	✓	✓	✓
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓	✓	✓	✓

			Während der Therapie					
Cladribin	Alemtuzumab, Ocrelizumab, Rituximab	Studienmedikation	alle 14 Tage	monatlich	alle 2 Monate	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
≥ 6 Mo <sup>1</sup>	≥ 6 – 12 Mo <sup>1</sup>	≥ 2 – 6 Mo <sup>1</sup>	Zusätzliche Gabe von Immuntherapeutika neben Teriflunomid streng kontraindiziert. Behandlung von Schüben unter Teriflunomid leitliniengerecht (inklusive eventuell notwendiger Schubskalationstherapie, z. B. Plasmapherese) unter Fortführung der Dosierung					
✓	✓	✓						
✓ <sup>4</sup>	✓ <sup>5</sup>	✓			✓ <sup>6</sup>	✓ <sup>7</sup>		
✓	(S)	✓	✓ <sup>6,9</sup>		✓ <sup>7,9</sup>			
✓	✓ <sup>10</sup>	✓						
✓	✓	✓						
✓	✓	✓						
(S)	(S)	(S)						
(S)	(S)	(S)						
(S)	(S)	(S)						
✓	✓	✓					✓	
✓	✓	✓						
✓	✓	✓					(S)	

- Ocrelizumab
- Natalizumab
- Mitoxantron
- Fingolimod
- Cladribin
- Alemtuzumab
- Teriflunomid

- Azathioprin
- Rituximab
- NMOSD
- Spezialsituationen
- Schubtherapie





# Alemtuzumab

Praktische Aspekte der  
Therapie mit Alemtuzumab

*Stand: Juli 2018*

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Alemtuzumab

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie



Autoren	83
Indikation	83
Kontraindikationen	85
Dosierung	86
Pharmakokinetik	87
Pharmakodynamik	87
Diagnostik vor Beginn mit Alemtuzumab bzw. jeder Alemtuzumab-Behandlungsphase	87
Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien	90
Durchführung und Monitoring während der Infusion	93
Monitoring zwischen den Alemtuzumab-Behandlungsphasen	95
Während der Alemtuzumab-Therapie	96
Besondere Hinweise	97
Dauer der Therapie	102
Sonstiges	102
Workflow-Tabelle	104

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Alemtuzumab finden Sie auf der KKNMS-Website.



[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

# Praktische Aspekte der Therapie mit Alemtuzumab

## Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung von folgenden Autoren erstellt:

- ▶ **PD Dr. med. Björn Tackenberg**  
Klinik für Neurologie, Philipps-Universität  
und Universitätsklinikum Marburg
- ▶ **Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen**  
Zentrum für klinische Neurowissenschaften,  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden

## Indikation

Alemtuzumab ist gemäß der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen für die Therapie erwachsener Patienten mit schubförmiger MS, die durch klinischen Befund oder Bildgebung als aktiv definiert ist. Diese breite formale Indikation erfordert eine eingehende Risiko-Nutzen-Abwägung, die auf Basis der vorliegenden Zulassungsstudien CARE-MS I und II getroffen werden kann und auf deren Boden die folgende Empfehlung zur praktischen Indikation von Alemtuzumab gegeben wird.

1. **Hinsichtlich der Aktivitätsdefinition sollen daher die Einschlusskriterien der beiden Zulassungsstudien zur Anwendung kommen. Kernspintomografische Aktivität alleine erscheint auf dieser Grundlage nicht dazu geeignet, eine Therapie mit Alemtuzumab zu begründen, d. h. zusätzlich**

- ... mindestens zwei Schübe in den vergangenen zwei Jahren, davon einen innerhalb der letzten zwölf Monate unter einer mindestens sechsmonatigen Therapie mit einem Therapeutikum für milde / moderate Verlaufsformen der MS.
- ... MS-typische MRT-Veränderungen.
- ... Gesamterkrankungsdauer unter zehn Jahren.

## 2. Besonders aktive MS-Patienten können auch primär mit Alemtuzumab behandelt werden, wenn sie

- ... während einer kurzen Krankheitsdauer eine sehr hohe Schubfrequenz aufweisen (Schubcluster) oder mindestens zwei Schübe innerhalb des letzten Jahres erlitten haben und
- ... zusätzlich MRT-Aktivität (Gd-Aufnahme oder Zunahme der T2-Läsionslast im Vergleich zu einem früheren MRT) aufweisen.

Wirksamkeit ist für Alemtuzumab bei Patienten mit einem EDSS  $\leq 3$  (CARE-MS I) und  $\leq 5$  (CARE-MS II) gezeigt worden.

Die Ergebnisse der CARE-MS I und II nachfolgenden Registerstudien zeigten bei mehr als der Hälfte der Patienten einen über 5 Jahre anhaltenden Effekt, allerdings benötigten 32 bzw. 41 % einen dritten, 10 bzw. 12 % einen vierten und 1,5 bzw. 1,6 % einen fünften Therapiezyklus (Arnold et al. 2017; Coles et al. 2017).

Der Eingriff von Alemtuzumab in das Immunsystem des Menschen ist sehr nachhaltig und erschwert prinzipiell den Einsatz anderer MS-Medikamente nach Therapieende mit Alemtuzumab. Bei bis zu einem Drittel aller Patienten besteht das Risiko, vor allem in den ersten vier Jahren nach der letzten Infusion, antikörpervermittelte Autoimmunerkrankungen zu entwickeln. Meistens handelt es sich um gut therapierbare Erkrankungen. Bislang sind keine Surrogatmarker bekannt, die ein höheres individuelles Risiko für die Entwicklung dieser sekundären Autoimmunerkrankungen vorhersagen könnten. Hieraus resultiert die Notwendigkeit, bis zu vier Jahre nach der letzten Alemtuzumab-Gabe monatliche Kontrolluntersuchungen durchzuführen.

Zusammenfassend empfehlen wir auf dem Boden der vorhandenen Evidenz aus Studien und einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung, Alemtuzumab in der Regel als Zweitlinienmedikament bei aktiver RRMS einzusetzen. Bei besonders aktivem Verlauf kann es auch bei therapie-naiven RRMS-Patienten eingesetzt werden.

*Kommentar: Auf folgende methodische Schwäche der Zulassungsstudien von Alemtuzumab möchten wir hinweisen: Die Studien CARE-MS I und CARE-MS II waren nicht verblindet, d.h. die Patienten wussten, ob sie Alemtuzumab oder Interferon-beta 1a erhielten. Das führte möglicherweise auch mit zu einer hohen Abbruchrate in CARE-MS II von 32 % der auf Interferon-beta 1a randomisierten Patienten. Dadurch könnte der Nutzen von Alemtuzumab überschätzt werden.*

## Kontraindikationen

### Alemtuzumab ist kontraindiziert bei ...

- ▶ ... Überempfindlichkeit gegen die Substanz oder einen der sonstigen Bestandteile.
- ▶ ... akute und chronische aktive Infektionen, wie z. B. HIV-Infektion, Tbc, HBV, HCV, parasitäre oder systemische Pilzinfektionen.
- ▶ ... Schwangerschaft.

### Eine relative Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... Frauen während der Stillzeit.
- ▶ ... einer bekannten Blutgerinnungsstörung (z. B. Dysfibrinogenämie, Faktor-IX-Defizienz, Hämophilie, von-Willebrand-Erkrankung) oder unter medikamentöser Antikoagulation.
- ▶ ... Patienten mit signifikanter Infektionsneigung (z. B. Dekubitus, Aspirationsneigung, gehäufte Harnwegsinfektionen, Anamnese für opportunistische Infektionen).

- ▶ ... Patienten mit klinisch relevanten, nicht kontrollierten Autoimmunerkrankungen (z. B. Schilddrüsen-Autoimmunerkrankungen, Immundefizienzien inkl. idiopathisch-thrombozytopenischer Purpura, rheumatoide Arthritis, Lupus erythematosus, Vaskulitis, schwere Psoriasis, Goodpasture-Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen).

---

- ▶ ... Patienten mit malignen Erkrankungen in der Vorgeschichte, die nicht ausgeheilt sind.

---

- ▶ ... Patienten mit einer erniedrigten Thrombozytenzahl.

---

- ▶ ... Patienten mit negativem VZV-IgG-Status.

---

- ▶ ... Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz. Alemtuzumab sollte nur dann eingesetzt werden, wenn die Krankheitsaktivität das erhöhte Behandlungsrisiko rechtfertigt.

---

- ▶ ... Kindern unter 18 Jahren. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischer MS vor.

---

## Dosierung

Alemtuzumab wird in zwei aufeinanderfolgenden, jährlichen Behandlungsphasen als intravenöse Infusion gemäß folgender Tabelle gegeben:

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Gesamtdosis
1. Jahr	12 mg	60 mg				
2. Jahr	12 mg	12 mg	12 mg	–	–	36 mg

Besteht nach Abschluss der beiden Behandlungsphasen weiterhin eine signifikante klinische und bildmorphologische Krankheitsaktivität, können laut aktualisierter Zulassung bis zu zwei weitere Behandlungsphasen mit je 12 mg Alemtuzumab an drei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt werden. Der Abstand zur vorherigen Behandlungsphase sollte mindestens ein Jahr betragen.

## Pharmakokinetik

- ▶ Die maximale Alemtuzumab-Konzentration im Serum ist am Ende der Behandlungsphase nachweisbar, woran sich eine Plasmaelimination in Form eines linearen 2-Kompartiment-Modells anschließt.
- ▶ Nach 30 bis 45 Tagen ist kein Alemtuzumab mehr im Serum nachweisbar.
- ▶ Alemtuzumab geht als IgG-Antikörper mit hoher Wahrscheinlichkeit in die Muttermilch über.

## Pharmakodynamik

- ▶ Alemtuzumab führt aufgrund seines Wirkmechanismus zu einer sofortigen Immunzelldepletion von CD52-positiven Immunzellen (v. a. T-Zellen und B-Zellen). Nach der akuten Depletion erholen sich B-Zellen auf den Ausgangswert (bzw. bisweilen deutlich darüber hinaus) innerhalb von 4–6 Monaten. In dieser Phase sind in seltenen Fällen Reaktivierungen der MS in Form schwerer Schübe beschrieben. Die Erholung der T-Zellen in die Nähe des individuellen Ausgangsbereichs hinein dauert üblicherweise mehrere Jahre, vielfach bleiben die T-Zellen über längere Zeit unter der physiologischen Grenze.

## Diagnostik vor Beginn mit Alemtuzumab bzw. jeder Alemtuzumab-Behandlungsphase

### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollten gezielt vor jeder Alemtuzumab-Infusion mögliche Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Anamnese und Untersuchung sowie die Indikationskriterien müssen detailliert dokumentiert werden (**obligat**). Bei Patienten mit aktiver Infektion sollte der Beginn der Alemtuzumab-Therapie verschoben werden, bis die Infektion vollständig kontrolliert ist.

## 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Die Bestimmung von Blutbild (wichtig: Thrombozytenzahl) plus Differentialblutbild, Leberwerten (GOT, GPT, GGT, Bilirubin) und Nierenwerten (Kreatinin und geschätzte Kreatininclearance / GFR) und Urinstatus einschließlich Mikroskopie sind **obligat**.
- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Vor Beginn der Therapie mit Alemtuzumab müssen akute Entzündungen (CRP, Urinstatus) und chronische aktive bakterielle und virale Infektionen (Tbc, Lues, HBV, HCV, HIV) ausgeschlossen werden (**obligat**). Zur Durchführung der HIV-Serologie ist eine Einverständniserklärung des Patienten erforderlich. Bei Infektionen mit HBV und HCV muss mit irreversiblen Leberschäden in Zusammenhang mit einer potenziellen Reaktivierung des Virus gerechnet werden.
- ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen (**obligat**).

## 3. Radiologische Diagnostik

Ein Ausgangs-MRT des Schädels mit Kontrastmittel und möglichst auch des Rückenmarks muss vor Behandlungsbeginn mit Alemtuzumab durchgeführt werden (nicht älter als drei Monate), um für den weiteren Therapieverlauf über einen Ausgangsbefund zu verfügen (**obligat**).

*Kommentar: Verschiedene Publikationen beschreiben Ablagerungen bzw. Signalveränderungen in speziellen Hirnarealen nach mehrmaligen Kontrastmittelgaben. Ein Krankheitsbild oder Symptome sind auf diese jedoch bislang nicht zurückzuführen. Das KKNMS empfiehlt, bei der Diagnosestellung weiterhin gadoliniumhaltige Kontrastmittel einzusetzen, um die Diagnose nicht zu verzögern und ein aussagekräftiges, standardisiertes Ausgangs-MRT zu erzielen. Im Krankheitsverlauf kann dann auf die Kontrastmittelgabe verzichtet werden, solange kein klinischer Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress vorliegt und wenn leitliniengerechte MRT-Kontrollen unter Therapie routinemäßig durchgeführt werden.*

Ein aktuelles Röntgenbild der Lunge (nicht älter als sechs Monate) kann zur Beurteilung einer möglicherweise vorliegenden chronischen Infektion (z. B. Tbc) mit herangezogen werden. Für Patienten mit entsprechender Anamnese sollte ein Röntgen-Thorax durchgeführt werden (**fakultativ**).

#### 4. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

Eine standardisierte Aufklärung mit schriftlicher Einwilligungserklärung zur Therapie muss vorliegen (**obligat**). Über Alemtuzumab-spezifische Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen muss aufgeklärt werden. Daneben muss insbesondere auf folgende Aspekte eingegangen werden:

- ▶ Erhöhte Infektionsneigung u. a. durch Herpesviren und Listerien insbesondere in den ersten Monaten nach einer Alemtuzumab-Behandlungsphase.
- ▶ Notwendigkeit eines regelmäßigen Monitorings über vier Jahre nach der letzten Alemtuzumab-Gabe zur Identifikation und frühzeitigen Behandlung präklinischer, sekundärer Autoimmunerkrankungen, d. h. monatliche labormedizinische und vierteljährliche ärztlich-neurologische Kontrolluntersuchungen.
- ▶ Infusionsreaktion.
- ▶ Alemtuzumab als Induktionstherapie und somit irreversible Therapieentscheidung für die nächsten Jahre.
- ▶ Schulung in Selbstuntersuchungstechniken zur frühzeitigen Wahrnehmung von Symptomen sekundärer Autoimmunerkrankungen.
- ▶ Mit Alemtuzumab behandelten Patienten muss die Patientenkarte und der Leitfaden für Patienten ausgehändigt werden.

Alemtuzumab

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie

## Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vorthérapien

1. **Behandlungsnaive Patienten:** Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
2. Patienten, die mit **Glatirameracetat** oder **Interferon-beta** vorbehandelt waren: Eventuelle Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten weitgehend abgeklungen sein. Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
3. Patienten, die mit **Dimethylfumarat** vorbehandelt waren: Ein Sicherheitsabstand ist nicht notwendig, die Behandlung kann direkt erfolgen. Eventuelle Effekte jener Therapie auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) müssen abgeklungen sein und vor Beginn der Alemtuzumab-Therapie muss ein Differentialblutbild erstellt werden (**obligat**).
4. Patienten, die mit **Teriflunomid** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen einzuhalten. Eventuelle Effekte jener Therapie auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) müssen abgeklungen sein und vor Beginn der Alemtuzumab-Therapie muss ein Differentialblutbild erstellt werden (**obligat**). Grundsätzlich muss bei einer Teriflunomid-Therapie innerhalb der letzten zwei Jahre vor Umstellung auf Alemtuzumab eine Spiegelbestimmung erfolgen. Der Spiegel muss vor Beginn der Therapie mit Alemtuzumab unterhalb der Nachweisgrenze liegen (**obligat**). Zur beschleunigten Elimination muss bei mit Teriflunomid vorbehandelten Patienten wegen der langen enterohepatischen Kreislaufzeit eine Auswaschung mit Colestyramin durchgeführt werden (**obligat**).
5. Patienten, die mit **Fingolimod** vorbehandelt waren: Unter Berücksichtigung der Eliminationshalbwertszeiten von Fingolimod (sechs bis neun Tage) und des Andauerns des biologischen Effekts sollte ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden, innerhalb dessen sich die Lymphozytenzahl normalisiert haben muss. Vor Beginn ist die Erstellung eines Differentialblutbilds erforderlich (**obligat**).

*Kommentar: Beim Absetzen von Fingolimod ist zu beachten, dass es bei ca. 10 % der mit Fingolimod behandelten Patienten zu einem Rebound-Phänomen mit teils fulminant verlaufenden Schüben kommen kann. In der Regel tritt das Rebound-Phänomen zwei bis vier Monate nach Absetzen von Fingolimod auf. Patienten mit hochaktiver Verlaufsform ihrer MS vor Beginn mit Fingolimod, aber auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Fingolimod scheinen eher zu einem Rebound zu neigen.*

6. Patienten, die mit **Natalizumab** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis acht Wochen einzuhalten (**obligat**). Vor Beginn der Alemtuzumab-Therapie muss ein Differentialblutbild vorliegen, außerdem ist ein JCV-Ak-Status zu erheben (**obligat**). In > 10 % der Fälle manifestiert sich eine Natalizumab-assoziierte PML bis zu sechs Monate nach Absetzen des Medikaments. Bei einem Wechsel innerhalb von sechs bis acht Wochen von Natalizumab auf Alemtuzumab muss daher bei JCV-Ak-positiven Patienten mit einer Therapiedauer von > 20 Monaten eine zu diesem Zeitpunkt noch subklinische PML soweit möglich ausgeschlossen werden (MRT, Liquor mit JCV-PCR), da die Prognose einer subklinischen PML nach Gabe von Alemtuzumab meist fatal ist (**obligat**).
7. Patienten, die mit **Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin A, Mitoxantron oder Cyclophosphamid** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens drei Monaten einzuhalten. Eventuelle Effekte jener Therapien auf Differentialblutbild bzw. Leber- / Nierenfunktion und kardiovaskuläre Funktion müssen abgeklungen bzw. als klinisch irrelevant eingestuft worden sein (**obligat**). Es gibt keine kontrollierten Daten für Patienten mit immunsuppressiver Vortherapie, da diese von den Zulassungsstudien ausgeschlossen wurden. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile sollte mit einem in der MS-Therapie erfahrenen Zentrum Rücksprache gehalten werden.

8. Patienten, die mit **Cladribin** vorbehandelt waren: Wenn aufgrund von Nebenwirkungen oder nicht ausreichender Wirksamkeit der Cladribin-Behandlung auf eine andere Immuntherapie umgestellt wird, ist ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs Monaten nach dem letzten Behandlungszyklus einzuhalten. Vor Beginn einer anderen Immuntherapie muss ein Differentialblutbild einschließlich einer Lymphozytentypisierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) erstellt werden (**obligat**). Regelmäßige Blutbildkontrollen sollten auch nach Therapieende über mindestens fünf Jahre erfolgen (**fakultativ**). Therapiespezifische Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

Bei Umstellung aufgrund von hoher Krankheitsaktivität unter Cladribin-Behandlung muss im Einzelfall über die Wartezeit entschieden werden, und es sollte eine zeitnahe Vorstellung an einem für MS spezialisierten Zentrum erfolgen.

9. Patienten, die mit **Ocrelizumab, Rituximab oder anderen B-Zell-depletierenden Therapien** vorbehandelt waren: Hier sollte der Sicherheitsabstand vor Beginn der Therapie mit Alemtuzumab mindestens sechs bis zwölf Monate betragen und ein kompletter Immunstatus (Differentialblutbild und flusszytometrische Zellphänotypisierung) erhoben werden (**obligat**). Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

10. Patienten, die mit **Studienmedikamenten** vorbehandelt sind: Hier kann kein fester Sicherheitsabstand angegeben werden. Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) bzw. weitere Organsysteme (z. B. Autoimmunerkrankungen) sollten abgeklungen sein. Es sollte eine Rücksprache mit dem MS-Zentrum erfolgen, welches den Patienten während der Studie betreut hat. In jedem Fall muss die jeweilige fünffache Eliminationshalbwertszeit abgewartet werden und ein normaler Immunstatus (Differentialblutbild und flusszytometrische Zellphänotypisierung) vorliegen (**obligat**).

## Durchführung und Monitoring während der Infusion

Um eine Infusionsreaktion zu vermeiden, erfolgt zumindest an den ersten drei Tagen der Alemtuzumab-Behandlungsphase eine Vorthherapie mit 1000 mg Methylprednisolon i. v. / Tag. Zusätzlich sollte vor und während der Alemtuzumab-Behandlungsphase eine kombinierte histaminerge Blockade durch H1- und H2-Antagonisten (z. B. Dimetinden und Ranitidin) sowie eine Behandlung mit Antipyretika (z. B. Paracetamol, Ibuprofen) erfolgen (**fakultativ**). Die Infusionen müssen über eine Venenverweilkanüle mit sicherer intravenöser Gabe durchgeführt werden (**obligat**).

Alemtuzumab muss vor der Infusion in 100 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung verdünnt werden. Anschließend wird die Lösung als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens vier Stunden verabreicht, also mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 25 ml/h per Infusomat. Eine höhere Infusionsgeschwindigkeit ist zu vermeiden (**obligat**). Während der Infusion muss auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden. Alle 30 Minuten sollten zudem mindestens die Vitalparameter gemessen und dokumentiert werden (**fakultativ**). Bei Auftreten einer Infusionsreaktion muss die Geschwindigkeit reduziert bzw. bei schweren Reaktionen gestoppt werden. Zur symptomatischen Therapie der Infusionsreaktion stehen Antipyretika (z. B. Paracetamol) und Antihistaminika (z. B. Fenistil) auch intravenös zur Verfügung. Die Symptome bilden sich in der Regel innerhalb kurzer Zeit zurück, sobald die Infusion beendet bzw. unterbrochen wurde. Patienten müssen bis zu zwei Stunden nach Beendigung der Infusion weiterhin überwacht werden (**obligat**). Beginnend mit dem ersten Infusionstag von Alemtuzumab sollte für einen Monat eine antivirale Prophylaxe mit 2 x täglich 200 mg Aciclovir (oral) erfolgen, um das Risiko von Herpesinfektionen zu reduzieren (**obligat**).

Mittel zur Behandlung anaphylaktischer und / oder schwerer Reaktionen müssen verfügbar und das Infusionsteam hinsichtlich der Behandlung von anaphylaktischen und / oder schweren Infusionsreaktionen geschult sein (**obligat**). Ein uneingeschränkter Zugang zu einer intensivmedizinischen Versorgungs- und Behandlungseinheit im eigenen Haus oder im nächstgelegenen Krankenhaus (z. B. via Rettungstransportwagen) ist nach der Erstversorgung einer schweren Infusions- oder allergischen Reaktion erforderlich (**obligat**).

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Alemtuzumab

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie

Bei fast allen Patienten treten während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung mit Alemtuzumab infusionsassoziierte Nebenwirkungen auf. Einige Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl) können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

*Kommentar: Infusionsreaktionen, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Alemtuzumab-Infusion auftreten, sind in der Regel auf eine Zytokinfreisetzung während der Infusion zurückzuführen. Typische Nebenwirkungen sind Kopfschmerz, Ausschlag, Fieber, Übelkeit, Urtikaria, Pruritus, Schlaflosigkeit, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Ermüdung, Dyspnoe, Geschmacksstörung, Beklemmung in der Brust, generalisierter Ausschlag, Tachykardie, Dyspepsie, Schwindelgefühl und Schmerz. Schwere Reaktionen, die bei 3 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, schließen Fieber, Urtikaria, Vorhofflimmern, Übelkeit, Beklemmung in der Brust und Hypotonie mit ein. Einzelne Fälle von Bradykardie wurden beschrieben mit z. T. Unterschreitung einer Herzfrequenz von 30 Herzschlägen pro Minute. Unter der Therapie mit Alemtuzumab sind bisher sehr wenige Fälle von akuten Koronarsyndromen beschrieben worden, die teilweise in kurzem, teilweise auch in längerem Abstand zur Infusion auftraten.*

*Die klinischen Merkmale von anaphylaktischen Reaktionen können jenen von infusionsassoziierten Effekten ähneln, sind aber schwerwiegender und potenziell lebensbedrohlich und traten in den Zulassungsstudien seltener auf. Unter der Alemtuzumab-Infusion kommt es zu charakteristischen Veränderungen von Blutparametern wie z. B. den Entzündungsmarkern CRP und PCT, so dass deren Aussagekraft in dieser Phase signifikant eingeschränkt ist und regelhafte Blutabnahmen während der Infusionstherapie nicht sinnvoll erscheinen.*

*Trotz antihistaminerg und ggf. antipyretischer Vorbehandlung können solche Nebenwirkungen immer auftreten. Ärzte sollten die kardiologische Anamnese des Patienten kennen, da auch kardiale Symptome wie Tachykardie zu den möglichen Reaktionen gehören.*

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Zwischen den Alemtuzumab-Behandlungsphasen sollte vierteljährlich anamnestisch und in der klinischen Untersuchung nach dem Vorliegen von Infektionen und Autoimmunerkrankungen gesucht werden. Bei entsprechenden Symptomen sollten zeitnah entsprechende Spezialisten (z. B. Hämatologen, Endokrinologen, Nephrologen) in die Behandlung eingebunden werden. Die Überwachung der MS-Krankheitsaktivität ist ebenfalls zur weiteren Dokumentation und Bewertung des individuellen Risiko-Nutzen-Verhältnisses erforderlich. Insbesondere in den ersten Monaten nach Alemtuzumab-Gabe besteht eine erhöhte Infektionsgefahr. Der Patient sollte auf entsprechende Symptome (Fieber, Verschlechterung des Allgemeinzustands, Kopfschmerzen, neurologische Symptome) hingewiesen werden. Er sollte darüber informiert werden, wohin er sich in Notfallsituationen, auch außerhalb der Regelarbeitszeiten, wenden kann.

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Ein Differentialblutbild mit Thrombozytenzahl, Kreatinin, CRP, GFR und ein Urinstatus einschließlich Mikroskopie müssen über mindestens 48 Monate hinweg monatlich nach der letzten Alemtuzumab-Infusion durchgeführt werden, um eine Immunthrombozytopenische Purpura (ITP) oder in seltenen Fällen Nephropathien zu identifizieren (**obligat**). Im Falle eines Abfalls der Thrombozytenzahl um  $>30\%$  des Ausgangswerts bzw. eines Abfalls unter die untere Normgrenze muss eine wöchentliche Kontrolle der Thrombozytenzahl erfolgen und bei einem Wert  $<100\text{ G/L}$  eine hämatologische Vorstellung erfolgen (**obligat**). Die Bestimmung von Thrombozytenglykoprotein-spezifischen Autoantikörpern ist nur bei persistierender Thrombozytopenie  $<100\text{ G/L}$  und atypischen Befunden (z. B. fehlendem Ansprechen auf Erstlinientherapie mit Steroiden oder V. a. toxische Knochenmarksschädigung) zum Nachweis einer ITP indiziert.
- ▶ Der TSH-Wert muss alle drei Monate über mindestens vier Jahre nach der letzten Alemtuzumab-Infusion bestimmt werden, um Schilddrüsenfunktionsstörungen zeitnah identifizieren zu können (**obligat**). Eine Hypothyreose wird durch ein pathologisch erhöhtes basales TSH, eine Hyperthyreose durch einen pathologisch erniedrigten TSH-Wert angezeigt; bei Abweichungen sollten die peripheren Schilddrüsenhormonwerte (T3, T4) bestimmt werden. Die Untersuchung von Autoantikörpern gegen SD-Epi-

tope (TSH-R-Ak; TPO-Ak; Tg-Ak) sollte nur bei pathologischem TSH-Wert unter Alemtuzumab erfolgen. Bei pathologischen Schilddrüsenhormonwerten ist der Patient zu einem Facharzt für Endokrinologie zu überweisen.

### 3. Radiologische Kontrolle

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie zur Abschätzung der notwendigen Dauer der Therapie (s. u.) bzw. möglicher Komplikationen muss vor Beginn der Therapie und anschließend jährlich ein MRT des Schädels (**obligat**) und ggf. des Myelons durchgeführt werden (**fakultativ**). Auf die Kontrastmittelgabe sollte verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress gibt und ein standardisiertes Ausgangs-MRT vorliegt.

*Kommentar: Die Behandlung mit Alemtuzumab kann zu einem erhöhten Risiko antikörpervermittelter sekundärer Autoimmunerkrankungen führen, einschließlich immunthrombozytopenischer Purpura (ITP), Schilddrüsenerkrankungen oder in seltenen Fällen Nephropathien (z. B. antiglomeruläre Basalmembranerkrankung). Nach Zulassung des Medikaments sind vermehrt Fälle von autoimmun vermittelten Hepatitiden, Cholangitiden und -cystitiden, Pneumonitiden und in sehr seltenen Fällen Alopezie und Hämatothrombozytisches Syndrom aufgetreten. Bei Patienten mit einer Anamnese für andere, v. a. antikörpervermittelte Autoimmunerkrankungen (als MS) ist besondere Vorsicht geboten.*

## Während der Alemtuzumab-Therapie

Schübe, die nach und unter Therapie mit Alemtuzumab auftreten, können nach Standardvorgaben mit Kortikosteroiden bzw. in schweren, steroidrefraktären Fällen zusätzlich mittels einer Plasmapherese / Immunadsorption therapiert werden. Die Plasmapherese / Immunadsorption sollte nicht unmittelbar nach der Gabe von Alemtuzumab (<4 Wochen) durchgeführt werden, da andernfalls mit einem (partiellen) Wirkverlust von Alemtuzumab gerechnet werden muss.

In einzelnen Fällen ist es nach Alemtuzumab-Therapie zu einer paradoxen Zunahme der Krankheitsaktivität gekommen. In diesen Fällen sollte eine rasche Abklärung und die weitere Versorgung in einem MS-Zentrum mit entsprechender Erfahrung mit Immuntherapien erfolgen.

## Besondere Hinweise

### 1. Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

- ▶ Frauen im gebärfähigen Alter sind über eine wirksame Empfängnisverhütung bis zu vier Monate nach der Infusion aufzuklären (**obligat**). Vor jeder Infusion ist auf das Vorliegen eines aktuellen, negativen Schwangerschaftstests zu achten (**obligat**). Alemtuzumab sollte letztmals mindestens vier Monate vor einer gewünschten Konzeption appliziert werden. Patientinnen können vier Monate nach der Alemtuzumab-Infusion eine Schwangerschaft planen.
- ▶ Bisher liegen keine hinreichenden klinischen Sicherheitsdaten zu den Auswirkungen von Alemtuzumab auf die männliche Fertilität vor.
- ▶ Eine Schilddrüsenerkrankung stellt ein spezielles Risiko für schwangere Frauen dar. Ohne eine Behandlung der Hypothyreose während der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko eines Spontanaborts und fetaler Auswirkungen wie etwa geistige Retardierung und Zwergwuchs. Bei Müttern mit Basedow-Krankheit können mütterliche Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper auf einen in der Entwicklung befindlichen Fötus übertragen werden und eine vorübergehende neonatale Basedow-Krankheit zur Folge haben.
- ▶ Alemtuzumab ist in der Stillzeit kontraindiziert.

## 2. Impfungen

Die Wirksamkeit von Impfungen kann während und nach Alemtuzumab eingeschränkt sein. Ggf. ist der Impferfolg mittels Titerkontrolle zu überprüfen (**fakultativ**). Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Alemtuzumab streng zu stellen (**fakultativ**). Patienten sollen die lokalen Impfanforderungen mindestens sechs Wochen vor der Behandlung mit Alemtuzumab erfüllt haben. Ausdrücklich wird eine Gripeschutzimpfung für mit Alemtuzumab behandelte Patienten, am besten mindestens sechs Monate nach der letzten Applikation, empfohlen. Diese ist ggf. zu wiederholen, falls nach der ersten Impfung kein wirksamer Titer aufgebaut wurde (**fakultativ**).

Patienten, die keine Windpocken in der Anamnese aufweisen oder nicht gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) geimpft sind, sind vor Beginn einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab auf Antikörper gegen VZV zu testen (**obligat**). Eine VZV-Impfung von antikörpernegativen Patienten ist vor Beginn der Behandlung zu erwägen. Eine Kontrolle des Impferfolgs mittels VZV-Ak-Titer ist insbesondere bei immunsuppressiv vorbehandelten Patienten vier bis sechs Wochen nach der Impfung empfohlen. Um die vollständige Wirkung der VZV-Impfung zu ermöglichen, sollte die Behandlung mit Alemtuzumab auf vier bis sechs Wochen nach der Impfung verschoben werden.

## 3. Infektionen

Bei akuten Infektionen unter Alemtuzumab sind unverzüglich Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie einzuleiten. Hier ist differentialdiagnostisch insbesondere an Herpesviren, Listerien und andere opportunistische Keime zu denken. Da Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV) einschließlich Zervixdysplasie unter Alemtuzumab beschrieben wurden, ist bei weiblichen Patienten jährlich ein HPV-Screening einschließlich Zervixzytologie durchzuführen, insbesondere wenn keine HPV-Vakzinierung als Jugendliche erfolgt ist (**obligat**).

*Kommentar: In den Zulassungsstudien traten Infektionen häufiger in der Alemtuzumab-Gruppe als bei Interferon-beta-behandelten Patienten auf. Sie waren überwiegend von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Überwiegend kamen folgende Infektionen vor: Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, oraler Herpes, Grippe und Bronchitis. Schwere Infektionen in der Alemtuzumab-Gruppe umfassten Appendizitis, Gastroenteritis, Pneumonie, Herpes zoster und Zahninfektionen. Schwere Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus, einschließlich primärer Varizella-Infektion (Windpocken) und Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus (Herpes zoster), traten häufiger bei Alemtuzumab-behandelten Patienten auf. Die Infektionen waren im Allgemeinen von typischer Dauer und bildeten sich nach konventioneller medizinischer Behandlung zurück. Nach Marktzulassung und 13.000 behandelten Patienten wurden bei insgesamt 16 Patienten Listerieninfektionen (Sepsis, Meningitis, Enzephalitis) mit z. T. tödlichem Ausgang beobachtet, die typischerweise in den ersten vier Wochen nach Alemtuzumab-Infusion auftraten (Häufigkeit ca. ~ 1:1.000). Da eine Infektion mit Listerien bei einigen dieser Patienten schon vor der Alemtuzumab-Gabe stattgefunden haben könnte, wird empfohlen, mit dem Verzicht auf rohes Fleisch, Fisch sowie nicht pasteurisierte Milchprodukte schon mindestens zwei Wochen vor der Alemtuzumab-Infusion zu beginnen und für zwei bis drei Monate nach der Infusion fortzuführen. Weiterhin sind einzelne Fälle von opportunistischen Infektionen (z. B. Norkadien) berichtet worden.*

#### 4. Zytopenie

Die Ergebnisse des großen Blutbilds sollten genutzt werden, um die Patienten hinsichtlich selten auftretender Zytopenien zu überwachen. Beschrieben wurden in der Anwendung Neutropenien, hämolytische Anämien sowie Panzytopenien. Wenn das Vorliegen einer Zytopenie bestätigt wird, sollten umgehend entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überweisung an einen Facharzt für Hämatologie.

## 5. Immunthrombozytopenische Purpura (ITP; akuter M. Werlhof)

Schwere Ereignisse von akuter ITP wurden bei etwa 1 % der behandelten Patienten in kontrollierten klinischen Studien zu MS beobachtet. Sie traten im Allgemeinen 14 bis 36 Monate nach der ersten Exposition auf. Symptome einer ITP können teilweise oder vollständig folgende Symptome umfassen: eine erhöhte Neigung zu blauen Flecken, Petechien, spontane Schleimhautblutungen (z. B. Epistaxis, Hämoptoe), stärkere oder unregelmäßige Menstruationsblutungen, Symptome der Blutungsanämie einschließlich hämodynamisch relevanter Komplikationen. Besondere Beachtung sollten Berichte erhalten, die eine schon nach wenigen Monaten auftretende *Early-Onset-ITP* beschrieben haben und das frühzeitige Monitoring der Thrombozytenzahl notwendig machen. Unterschieden werden muss davon eine unmittelbare unter der Infusion auftretende, aber vorübergehende und sich häufig selbstlimitierende Absenkung der Thrombozytenzahl, die meist nur an den unteren Normwert heranreicht.

Wenn eine (relative) Thrombozytopenie diagnostiziert wird, müssen umgehend entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der sofortigen Überweisung an einen Facharzt für Hämostaseologie oder Hämatologie. In den meisten Fällen haben die Patienten auf eine Erstlinienbehandlung mit Steroiden angesprochen.

## 6. Nephropathien

Nephropathien, einschließlich antiglomerulärer Basalmembranerkrankung (a-GBM), wurden bei 0,3 % der Patienten in klinischen MS-Studien beobachtet und traten bis zu 39 Monate nach der letzten Verabreichung von Alemtuzumab auf. In klinischen Studien traten zwei Fälle von antiglomerulärer Basalmembranerkrankung auf. Beide Fälle waren schwer, wurden aber durch die klinische Kontrolle und Laborüberwachung früh erkannt, sodass sie nach Behandlung einen positiven Ausgang nahmen.

Die klinischen Merkmale einer Nephropathie können eine Erhöhung des Kreatinins im Blut, Hämaturie und / oder Proteinurie umfassen. Die antiglomeruläre Basalmembranerkrankung kann zu Nierenversagen führen, was bei zu spät einsetzender Behandlung zu Dialysepflicht und / oder Transplantation führt. Unbehandelt ist sie lebensbedrohlich.

Die Beobachtung klinisch bzw. laborchemisch signifikanter Veränderungen ausgehend von den Ausgangswerten beim Serum-Kreatinin, ungeklärte Hämaturie und / oder Proteinurie sollten unverzüglich im Hinblick auf Nephropathien weiter untersucht werden. Eine sofortige Überweisung an einen Facharzt für Nephrologie ist erforderlich (**obligat**).

## 7. Schilddrüsenerkrankungen

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen wurden bei etwa 35 % der Alemtuzumab-behandelten Patienten in klinischen MS-Studien innerhalb der ersten 48 Monate beobachtet. Der Inzidenzgipfel lag dabei im dritten Jahr nach der ersten Alemtuzumab-Infusion. Bei Patienten mit anamnestischen Schilddrüsenerkrankungen war die Inzidenz von Schilddrüsenereignissen höher. Zu den beobachteten autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zählten Hyper- bzw. Hypothyreosen. Die meisten Ereignisse waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad und wurden mit konventionellen Therapien behandelt. Einige Patienten benötigten jedoch einen operativen Eingriff. Die Fortsetzung der Behandlung mit Alemtuzumab nach Auftreten von Schilddrüsennebenwirkungen sollte in jedem einzelnen Fall unter Berücksichtigung des klinischen Zustands des Patienten und der erforderlichen Substitutions- bzw. chirurgischen Therapie erwogen werden.

In klinischen Studien gab der Anti-Thyreoperoxidase-(Anti-TPO-)Antikörper-Wert eines Patienten vor der Behandlung keinen Hinweis auf die Entwicklung von Schilddrüsennebenwirkungen. Etwa 80 % der Patienten, die nach der Behandlung mit einem Schilddrüsenereignis vorstellig wurden, waren zu Studienbeginn Anti-TPO-Antikörper-negativ. Demzufolge können bei Patienten, ungeachtet ihres Anti-TPO-Antikörper-Werts vor der Behandlung, Schilddrüsennebenwirkungen auftreten, weswegen alle vorstehend beschriebenen Tests regelmäßig durchzuführen sind.

## Dauer der Therapie

Als Therapie werden zwei Behandlungsphasen über zwei Jahre empfohlen. Patienten werden über mindestens 48 Monate hinweg monatlich nach der letzten Alemtuzumab-Infusion nachbeobachtet. In den klinischen Studien musste bei 35 – 45 % der Patienten mindestens eine weitere Alemtuzumab-Infusion in einem Beobachtungszeitraum von sechs Jahren aufgrund des Auftretens von klinischer und MRT-Krankheitsaktivität erfolgen.

## Sonstiges

Alemtuzumab hat sehr nachhaltige Effekte auf das Immunsystem. Insbesondere die Sequenz vorangehender oder nachfolgender Therapien und potentielle Konsequenzen für Sicherheitsaspekte sind momentan weitgehend unbekannt, auch da solche Patienten aus den Zulassungsstudien häufig ausgeschlossen waren. Aus diesem Grund wird dringend empfohlen, alle Patienten mit Alemtuzumab im Rahmen angebotener Register zu dokumentieren (z. B. Immuntherapieregister REGIMS, Kontakt: [regims@uni-muenster.de](mailto:regims@uni-muenster.de)).

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Alemtuzumab

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie

# Die Therapie mit Alemtuzumab

## Workflow-Tabelle

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

- <sup>1</sup> Bzw. bis zur Remission therapiespezifischer Effekte
- <sup>2</sup> 1 Monat, sofern Teriflunomid aktiv durch Colestyramin eliminiert wurde
- <sup>3</sup> Bei erniedrigten Thrombozytenzahlen engmaschige Thrombozytenkontrollen und Vorstellung beim Hämatologen
- <sup>4</sup> Regelmäßige Blutbildkontrollen über mindestens 5 Jahre nach Beendigung der Therapie mit Cladribin
- <sup>5</sup> CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, CD19+-B-Zellen
- <sup>6</sup> Bei auffälligen TSH-Werten weitere Diagnostik mit T3 und T4, SD-Autoantikörpern, Vorstellung beim Endokrinologen oder Nuklearmediziner
- <sup>7</sup> Separate schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich
- <sup>8</sup> Verzicht auf rohes Fleisch, rohen Fisch sowie unpasteurisierte Milchprodukte

Wartezeiten	Vor Therapiestart			
	Vorbehandlung mit			
	Naive Patienten, Glatirameracetat, Beta-Interferone, Dimethylfumarat	Teriflunomid	Fingolimod	Natalizumab
	keine <sup>1</sup>	≥ 4 Wo <sup>1,2</sup>	≥ 4 Wo <sup>1</sup>	≥ 6–8 Wo <sup>1</sup>
Methylprednisolon 1g i. v. vor Alemtuzumab				
Alemtuzumab 12 mg i. v. über 4 h				
orale H1- + H2-Blockade				
Antipyretika				
Aciclovir 200 mg 2x / Tag über 1 Monat				
Dokumentation Vitalparameter				
Überwachung nach Infusion (2 h)				
Klinische Untersuchung und Anamnese	✓	✓	✓	✓
<b>» Labor</b>				
Blutbild (inkl. Thrombozyten <sup>3</sup> ) mit Diff.-BB	✓	✓	✓	✓
Leukozyten-Subpopulationen <sup>5</sup>				
GOT, GPT, GGT, Bilirubin	✓	✓	✓	✓
TSH <sup>6</sup>	✓	✓	✓	✓
Kreatinin + GFR	✓	✓	✓	✓
CRP	✓	✓	✓	✓
Urinstatus	✓	✓	✓	✓
Schwangerschaftstest (F)	✓	✓	✓	✓
<b>» Infektiologie</b>				
Hepatitis-B- und -C-Serologie	✓	✓	✓	✓
HIV-Serologie <sup>7</sup> , ggf. PCR	✓	✓	✓	✓
Tbc-Test	✓	✓	✓	✓
Lues-Serologie	✓	✓	✓	✓
VZV-Serologie	✓	✓	✓	✓
JC-Virus-Antikörperstatus				✓
<b>» Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>				
MRT des Schädels	✓	✓	✓	✓
Gynäkolog. Konsil (HPV-Screening)				
Diät 2 Wochen vor und bis zu 2–3 Monate nach Infusionsserie <sup>8</sup>	✓	✓	✓	✓
Auswaschung		✓		
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓	✓	✓	✓







# Cladribin

Praktische Aspekte der  
Therapie mit Cladribin

*Stand: Juli 2018*

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie



Autoren	109
Indikation	109
Kontraindikationen	110
Dosierung	111
Pharmakokinetik	113
Pharmakodynamik	113
Diagnostik vor Beginn mit Cladribin	114
Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien	117
Monitoring und Maßnahmen unter Cladribin	120
Während der Cladribin-Therapie	122
Besondere Hinweise	122
Dauer der Therapie	124
Workflow-Tabelle	126

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Cladribin finden Sie auf der KKNMS-Website.



[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

# Praktische Aspekte der Therapie mit Cladribin

## Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **PD Dr. med. Felix Lüssi**  
Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz
- ▶ **Prof. Dr. med. Martin Stangel**  
Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover

## Indikation

Cladribin (Mavenclad®), ein selektives Immunsuppressivum, ist gemäß der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in Deutschland seit August 2017 zur Therapie der hochaktiven schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) bei Erwachsenen zugelassen. Diese Indikation erfordert eine eingehende Risiko-Nutzen-Abwägung, die auf der Basis der vorliegenden Zulassungsstudien CLARITY, CLARITY EXTENSION, ORACLE-MS und ONWARD getroffen werden kann. Vor dem Hintergrund dieser Studiendaten kann Cladribin bei folgenden Patientengruppen eingesetzt werden:

1. **Patienten, die unter der Therapie mit einem verlaufsmodifizierenden Medikament eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, d. h.**

... im vorausgegangenen Jahr unter einer verlaufsmodifizierenden Therapie mindestens einen Schub gehabt haben und

... mindestens neun T2-hyperintense Läsionen oder mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion im kraniellen MRT aufweisen.

**2. Patienten mit zwei oder mehr Schüben im vorausgegangenen Jahr, unabhängig davon, ob sie mit einer verlaufsmodifizierenden Therapie behandelt wurden oder nicht.**

*Kommentar: Der Wirkstoff Cladribin, ein Prodrug, gehört zur Gruppe der Zytostatika und weist ein für diese Gruppe typisches Neben- und Langzeitwirkungsprofil auf. Cladribin ist seit 1996 als Infusion unter dem Namen Leustatin® und seit 2004 als subkutane Verabreichungsform unter dem Namen Litak® zur Behandlung der Haarzell-Leukämie zugelassen. In der Leukämiebehandlung kommen andere Therapie-schemata und Dosierungen von Cladribin zur Anwendung als in der MS-Behandlung.*

*Nach parenteraler Gabe von Cladribin bei Patienten mit Haarzell-Leukämie wurden Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) mit tödlichem Ausgang berichtet. Es ist dabei zu beachten, dass diese Patienten jedoch wahrscheinlich einen Immun-defekt aufgrund der Grunderkrankung hatten.*

## Kontraindikationen

### Cladribin ist kontraindiziert bei ...

- ▶ ... Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

---

- ▶ ... Schwangerschaft und in der Stillzeit.

---

- ▶ ... schweren floriden Infektionen. Daneben sollte es nicht bei chronischen Infektionen (z. B. chronische Hepatitis, HIV-Infektion) oder rezidivierenden bakteriellen Infektionen (z. B. Tbc) angewandt werden.

---

- ▶ ... immundefizienten Patienten.

---

- ▶ ... Patienten mit mittelschweren oder schweren Nierenerkrankungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml / min).

---

- ▶ ... Patienten mit mittelschweren oder schweren Lebererkrankungen.

---

- ▶ ... Impfung mit einem Lebendimpfstoff in den vorangegangenen vier bis sechs Wochen, z. B. Impfung gegen Varizella-Zoster-Virus (VZV), Typhus, Gelbfieber etc.

---

- ▶ ... aktiver maligner Erkrankung.

---

#### Eine relative Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... Patienten mit signifikanter Infektionsneigung (z. B. Dekubitus, Aspirationsneigung, rezidivierende Harnwegsinfekte, respiratorische Infekte).

---

- ▶ ... Patienten mit malignen Vorerkrankungen in der Vorgeschichte.

---

- ▶ ... Fruktose-Intoleranz, da die Cladribin-Tablette Sorbitol enthält.

---

- ▶ ... Kindern unter 18 Jahren. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischer MS vor.

---

## Dosierung

Cladribin wird als Tablette(n) in einer Gesamtdosis von 3,5 mg / kg Körpergewicht in insgesamt vier Behandlungszyklen oral verabreicht. Ein Behandlungszyklus umfasst eine oder zwei Tabletten pro Tag über vier oder fünf Tage. Dabei muss eine Dosisanpassung nach Gewicht vorgenommen werden.

Folgendes Dosierungsschema von Cladribin wurde von der EMA zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen: Im ersten Jahr der Behandlung erfolgt die orale Gabe von Cladribin in einer Dosierung von 1,75 mg / kg KG. Im zweiten Jahr wiederholt sich die orale Gabe von Cladribin in einer Dosierung von 1,75 mg / kg KG.

Die initiale Behandlung erfolgt in zwei Behandlungszyklen im Abstand von vier Wochen. Im Verlauf werden zwei weitere Behandlungszyklen 52 und 56 Wochen nach dem ersten Behandlungszyklus der initialen Behandlung verabreicht.

	Jahr 1		Jahr 2		Total
Dosis mg / kg KG	1,75		1,75		3,5
Behandlungszyklus	1	2	3	4	
Behandlungswoche	1	5	53	57	

- ▶ Die Einnahme der unzerkauten Tablette(n) sollte an jedem Tag des Behandlungszyklus zur selben Tageszeit erfolgen. Die Einnahme kann unabhängig von Mahlzeiten stattfinden. Es wird ein Abstand von drei Stunden zu anderen oralen Arzneimitteln empfohlen, da das in Cladribin-Tabletten enthaltene Hydroxypropylbetadex möglicherweise mit anderen Wirkstoffen Komplexe eingehen kann.
- ▶ Die zu verabreichende Menge Cladribin wird auf Basis des Körpergewichts errechnet. Für eine einfache und schnelle Ermittlung hält die Herstellerfirma Tabellen bereit. Es werden jeweils eine oder zwei Tabletten pro Tag eingenommen. Bei zwei Tabletten sind beide zusammen als Einzeldosis einzunehmen. Die Höchstdosis über zwei Jahre beträgt 40 Tabletten à 10 mg.

**Anzahl der 10 mg Tabletten pro Behandlungszyklus**

Körpergewicht in Kg	Behandlungszyklus			
	1	2	3	4
40 bis < 50	4	4	4	4
50 bis < 60	5	5	5	5
60 bis < 70	6	6	6	6
70 bis < 80	7	7	7	7
80 bis < 90	8	7	8	7
90 bis < 100	9	8	9	8
100 bis < 110	10	9	10	9
≥ 110	10	10	10	10

**Anzahl der Tabletten pro Behandlungstag**

Gesamtzahl der Tabletten pro Woche	Behandlungstag				
	1	2	3	4	5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

## Pharmakokinetik

- ▶ Cladribin wird innerhalb von zwei bis drei Stunden nach oraler Verabreichung resorbiert.

---

- ▶ Der maximale Plasmaspiegel von 29 mg / ml wird nach 0,5 – 1,8 Stunden erreicht.

---

- ▶ Die orale Bioverfügbarkeit von Cladribin liegt bei ungefähr 40 %.

---

- ▶ Cladribin wird teils unverändert über die Niere ausgeschieden.

---

- ▶ Cladribin wird zudem teils intrazellulär und zu einem kleineren Anteil auch hepatisch metabolisiert.

---

- ▶ Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 20 Stunden.

---

- ▶ Es ist nicht bekannt, ob Cladribin in die Muttermilch übergeht.

---

## Pharmakodynamik

- ▶ Cladribin ist ein chloriertes Purin-Nukleosid-Analogon des Desoxyadenosins. Intrazellulär erfolgt die Phosphorylierung zum aktiven Triphosphat vornehmlich in den Lymphozyten, da diese im Vergleich zu anderen Zelltypen hohe Spiegel von Desoxycytidinkinase und verhältnismäßig geringe Spiegel von 5'-Nukleotidase aufweisen. Dadurch kommt es zu einer selektiven Reduktion von sich teilenden und nicht teilenden T- und B-Zellen.

---

- ▶ Der primäre Apoptose-induzierende Wirkmechanismus der aktiven Triphosphat-Form von Cladribin beruht auf direkten und indirekten Auswirkungen auf die DNA-Synthese und die Mitochondrienfunktion.

---

- ▶ In sich teilenden Zellen greift Cladribin in die DNA-Synthese ein, indem es die Ribonukleotidreduktase hemmt und mit Desoxyadenosin-Triphosphat um den Einbau in die DNA konkurriert.

---

- ▶ In ruhenden Zellen führt Cladribin zu DNA-Einzelstrangbrüchen, raschem Verbrauch von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotiden, ATP-Mangel und Zelltod. Es liegen zudem Hinweise vor, dass Cladribin auch direkt zu Apoptose führen kann, indem Cytochrom C und Apoptose-induzierender Faktor in das Zytosol von sich nicht teilenden Zellen ausgeschüttet werden.

---

### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

- ▶ Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollte gezielt vor jedem Cladribin-Behandlungszyklus nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen (z. B. Infektion, B-Symptomatik wie Fieber, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß als Hinweis für hämatologisch-onkologische Erkrankungen) gesucht werden (**obligat**). Bei Patienten mit aktiver Infektion sollte der Behandlungszyklus mit Cladribin verschoben werden, bis die Infektion vollständig kontrolliert ist. Anamnese und Untersuchung sollten detailliert dokumentiert werden (**obligat**).

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Die Bestimmung von Blutbild plus Differentialblutbild, Leberwerten (GOT, GPT, GGT, Bilirubin) und Nierenwerten (Kreatinin) ist **obligat**.
- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Vor jedem Behandlungszyklus muss eine akute Entzündung (CRP, BSG, Urinstatus) ausgeschlossen werden (**obligat**). Zudem sollten in Jahr 1 (**obligat**) und in Jahr 2 (**fakultativ**) vor Beginn der Therapie mit Cladribin chronische aktive bakterielle und virale Infektionen (Tbc, HBV, HCV, HIV) ausgeschlossen werden. Zur Durchführung der HIV-Serologie ist eine Einverständniserklärung des Patienten erforderlich (**obligat**). Bei Verdacht auf Tbc in der Vorgeschichte oder bei Personen, die in Gebieten mit höherer Tbc-Prävalenz leben, sollte die Tbc-spezifische Immunreaktion untersucht werden (mittels Tbc-spezifischem ELISPOT oder Interferon-Release-Test, z. B. Quantiferon®) (**obligat**). Bei positivem Testergebnis muss die Gefahr einer Tbc-Reaktivierung abgeklärt werden (Röntgen-Thorax und ggf. weitere Diagnostik) (**obligat**). Die Durchführung einer VZV-Serologie ist **obligat**. Bei VZV-seronegativen Patienten sollte vor der geplanten Therapie eine Impfung gegen VZV durchgeführt werden (Lebendimpfstoff) (**obligat**). Die Behandlung mit Cladribin sollte erst bei ausreichendem anti-VZV Antikörpertiter begonnen werden, in der Regel vier bis sechs Wochen nach der Impfung.
- ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen (**obligat**).

### 3. Impfungen

- ▶ Umfassende Untersuchungen zu Impfungen und Cladribin liegen nicht vor. Aufgrund der Abnahme der zirkulierenden B-Zellen und T-Zellen in den Monaten nach den Behandlungszyklen kann eine Beeinträchtigung des Impferfolgs nicht ausgeschlossen werden. Insofern sollten alle von der STIKO für Patienten unter Immunsuppression empfohlenen Impfungen vor Therapiebeginn durchgeführt bzw. aufgefrischt werden. Ggf. ist der Impferfolg mittels Titerkontrolle zu überprüfen (**fakultativ**).

---

- ▶ Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Cladribin streng zu stellen (**fakultativ**). Wenn möglich, sollte die Normalisierung der Leukozyten / Lymphozyten abgewartet werden.

---

- ▶ Die Behandlung mit Cladribin kann frühestens vier bis sechs Wochen nach Durchführung der Anwendung eines Lebendimpfstoffs begonnen werden (**obligat**).

---

### 4. Radiologische Diagnostik

- ▶ Ein Ausgangs-MRT des Schädels mit Kontrastmittel (nicht älter als drei Monate), das gemäß publizierten Standards durchzuführen und zu befinden ist, muss vor Behandlungsbeginn mit Cladribin für eine korrekte Indikationsstellung und als Ausgangsbefund für eine mögliche Krankheitsprogression oder unvorhergesehene Nebenwirkungen vorliegen (**obligat**).

*Kommentar: Verschiedene Publikationen beschreiben Ablagerungen bzw. Signalveränderungen in speziellen Hirnarealen nach mehrmaligen Kontrastmittelgaben. Ein Krankheitsbild oder Symptome sind auf diese jedoch bislang nicht zurückzuführen. Das KKNMS empfiehlt, bei der Diagnosestellung weiterhin gadoliniumhaltige Kontrastmittel einzusetzen, um die Diagnose nicht zu verzögern und ein aussagekräftiges, standardisiertes Ausgangs-MRT zu erzielen. Im Krankheitsverlauf kann dann auf die Kontrastmittelgabe verzichtet werden, solange kein klinischer Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress vorliegt und wenn leitliniengerechte MRT-Kontrollen unter Therapie und standardisierter Repositionierung routine-mäßig durchgeführt werden.*

- ▶ Vor Beginn der Cladribin-Therapie kann ein aktuelles Röntgenbild der Lunge (nicht älter als sechs Monate) zur Beurteilung einer möglicherweise vorliegenden chronischen Infektion (z. B. Tbc) mit herangezogen werden. Für Patienten mit entsprechender Anamnese sollte ein Röntgen-Thorax durchgeführt werden (**obligat**).

## 5. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

- ▶ Eine standardisierte Aufklärung über die Risiken und Nutzen der Cladribin-Therapie mit schriftlicher Einwilligungserklärung des Patienten sind vor Behandlungsbeginn **obligat**.
- ▶ Über zytostatikatypische Nebenwirkungen (transiente Knochenmarkssuppression mit Infektneigung, Übelkeit, Diarrhoe) und Vorsichtsmaßnahmen (sichere Empfängnisverhütung mit Pearl-Index unter 1) muss aufgeklärt werden.

Inbesondere muss auf folgende Aspekte eingegangen werden:

- ▶ Lymphopenie: Cladribin senkt die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut. In den Zulassungsstudien entwickelten bis 25 % der behandelten Patienten eine Lymphopenie Grad 3 [ $< 500 - 200$  Lymphozyten /  $\mu\text{l}$ ] oder Grad 4 [ $< 200$  Lymphozyten /  $\mu\text{l}$ ]. Eine Lymphopenie von Grad 4 war bei 0,7% der Patienten zu beobachten. Bei den meisten Patienten mit einer Lymphopenie Grad 3 oder 4 trat diese zwei Monate nach der ersten Cladribin-Dosis im jeweiligen Jahr auf. Bei älteren Patienten tritt unter Cladribin häufiger eine Lymphopenie auf. Bei langdauernden Lymphopenien ist von einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen auszugehen. In Einzelfällen traten auch Leukopenien und Neutropenien auf.
- ▶ Therapieassoziierte Neoplasien: In klinischen Studien wurden bei Patienten, die mit Cladribin behandelt wurden, häufiger maligne Erkrankungen beobachtet als bei Patienten, die Placebo erhielten. Allerdings könnte dieser Effekt auf einer ungewöhnlich niedrigen Neoplasierate in der Placebo-Gruppe beruhen. Im Vergleich mit der erwarteten Rate maligner Erkrankungen scheint Cladribin keine auffällige Häufung zu verursachen.
- ▶ Erhöhte Infektionsneigung insbesondere in den ersten Monaten nach einem Cladribin-Behandlungszyklus.

- ▶ Cladribin ist eine irreversible Therapieentscheidung für mindestens sechs Monate.
- ▶ Interaktionspotential von Cladribin mit anderen Medikamenten, insbesondere mit starken Inhibitoren von ENT1-, CNT3- und BCRP-Transportern (z. B. Calcium-Antagonisten) und systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva.

## Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien

1. **Behandlungsnaive Patienten:** Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
2. Patienten, die mit **Glatirameracetat** oder **Interferon-beta** vorbehandelt waren: Eventuelle Effekte jener Therapien auf das Blutbild (z. B. Lymphopenie, Leukopenie, Thrombopenie) und / oder auf die Leber- / Nierenwerte sollten abgeklungen sein. Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus und in der Regel kein Sicherheitsabstand nötig.
3. Patienten, die mit **Dimethylfumarat** vorbehandelt waren: Ein genereller Sicherheitsabstand ist nicht notwendig, jedoch muss eine Normalisierung des Differentialblutbilds nach letzter Gabe abgewartet werden (**obligat**). Eventuelle weitere Effekte auf das Blutbild (z. B. schwere Lymphopenie) sowie auf die Leber- / Nierenwerte sollten abgeklungen sein.
4. Patienten, die mit **Teriflunomid** vorbehandelt waren: Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit von 19 Tagen ist ein Auswaschen des Teriflunomid vor Umstellung notwendig (**obligat**). Es sollte nach der Auswaschprozedur dokumentiert sein, dass Teriflunomid im Blut nicht mehr nachweisbar ist (**obligat**). Eventuelle Effekte des Teriflunomid auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) und / oder die Leberwerte sollten abgeklungen sein. Daraus ergibt sich ein Sicherheitsabstand von etwa vier Wochen.

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie

5. Patienten, die mit **Fingolimod** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen einzuhalten bzw. eine Normalisierung des Differentialblutbilds nach letzter Gabe abzuwarten (**obligat**). Eventuelle weitere Effekte auf das Blutbild sowie auf andere Laborveränderungen oder die Vitalwerte sollten abgeklungen sein.

*Kommentar: Beim Absetzen von Fingolimod ist zu beachten, dass es bei ca. 10 % der mit Fingolimod behandelten Patienten zu einem Rebound-Phänomen mit teils fulminant verlaufenden Schüben kommen kann. In der Regel tritt das Rebound-Phänomen zwei bis vier Monate nach Absetzen von Fingolimod auf. Patienten mit hochaktiver Verlaufsform ihrer MS vor Beginn mit Fingolimod, aber auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Fingolimod scheinen eher zu einem Rebound zu neigen.*

6. Patienten, die mit **Natalizumab** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis acht Wochen einzuhalten. Eventuelle Effekte auf das Immunsystem (z. B. Lymphozytose, Zytopenie) sollten abgeklungen sein. Bei allen Patienten muss eine PML soweit möglich ausgeschlossen werden (MRT inklusive hoch-sensitiver FLAIR-Sequenz unmittelbar vor Therapiebeginn). Bei Patienten mit positivem JCV-Antikörper-Status und einer Therapiedauer von > 20 Monaten sollte vorher eine Liquoruntersuchung einschließlich JCV-PCR erfolgen, um eine PML auszuschließen.
7. Patienten, die mit **Mitoxantron** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens drei Monaten einzuhalten. Eventuelle Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) bzw. die Leberfunktion sollten abgeklungen sein. Im Weiteren sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden (sofern die letzte Untersuchung drei Monate oder länger zurückliegt), bevor die Therapie mit Cladribin begonnen wird. Bei dieser Therapiesequenz sollte das Risiko der kumulativen Immunsuppression mit Potenzierung der Langzeitrisiken für maligne Erkrankungen berücksichtigt werden. Unter der Therapie mit Cladribin sollte man die klinische Aufmerksamkeit für die mögliche späte Manifestation einer akuten myeloischen Leukämie nach Mitoxantron aufrecht erhalten, und die Laborkontrollen sollten auch in dieser Hinsicht durchgesehen werden (Differentialblutbild) (**obligat**).

8. Patienten, die mit **Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin A** oder **Cyclophosphamid** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens drei Monaten einzuhalten. Eventuelle Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sowie Differentialblutbild bzw. Leber-/Nierenfunktion und kardiovaskuläre Funktion sollten abgeklungen bzw. als klinisch irrelevant eingestuft worden sein (**obligat**). Aufgrund unterschiedlicher Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile sollte mit einem in der MS-Therapie erfahrenen Zentrum Rücksprache gehalten werden.
9. Patienten, die mit **Alemtuzumab** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, nach der letzten Infusion einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis zwölf Monaten einzuhalten. Eventuelle Effekte, z. B. auf das Immunsystem (Zytopenie), sollten abgeklungen sein. Vor Beginn der Behandlung wird empfohlen, einen kompletten Immunstatus einschließlich Lymphozytentypisierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) zu erheben (**fakultativ**). Während der Behandlung mit Cladribin muss das über vier Jahre nach der letzten Alemtuzumab-Infusion vorgeschriebene klinische und labor diagnostische Monitoring (einschließlich Thrombozyten, Kreatinin, Urinsediment) eingehalten werden (**obligat**).
10. Patienten, die mit **Rituximab** oder **Ocrelizumab** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, nach der letzten Infusion einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis zwölf Monaten einzuhalten. Vor Beginn der Behandlung mit Cladribin muss ein Differentialblutbild erhoben werden (**obligat**), ggf. auch eine Lymphozytentypisierung (CD19+-B-Zellen) (**fakultativ**). Effekte jener Therapie auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.
11. Patienten, die mit **Studienmedikamenten** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand einzuhalten, der mindestens fünf Plasmahalbwertszeiten des Studienmedikaments entspricht bzw. bis pharmakodynamische Effekte des Studienmedikaments abgeklungen sind. Dies sollte anhand objektiver, für das Studienmedikament bekannter Maße dokumentiert werden, z. B. Zytopenie, Leberwerterhöhungen, einschlägige Vitalparameter (**obligat**). Es sollte eine Rücksprache mit dem MS-Zentrum erfolgen, welches den Patienten während der Studie betreut hat.

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Vierteljährliche klinisch-neurologische Kontrolluntersuchungen durch MS-erfahrene Ärzte sind empfohlen (**fakultativ**). Vor jedem Cladribin-Behandlungszyklus sollte anamnestisch und in der klinischen Untersuchung nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen gesucht werden. Anamnese und Untersuchung sollten detailliert dokumentiert werden (**obligat**).

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Blutbild plus Differentialblutbild müssen vor jedem Behandlungszyklus mit Cladribin kontrolliert werden (**obligat**). Zudem kann auch eine Lymphozytentypisierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) durchgeführt werden (**fakultativ**). Anschließend sollen die Kontrollen alle zwei bis drei Monate erfolgen, wobei der Lymphozytennadir in der Regel nach ungefähr zwei Monaten erreicht wird (**obligat**). Bei Lymphozytenwerten unter  $800 / \mu\text{l}$  oder bei Leukozytenwerten unter  $3000 / \mu\text{l}$  ist ein Aussetzen der Medikation im zweiten Behandlungsjahr angezeigt (**obligat**). Danach sollten Kontrolluntersuchungen bis zur Normalisierung des Blutbildes erfolgen. Dauert die Normalisierung vor der Gabe im zweiten Jahr länger als sechs Monate, sollte Cladribin nicht weitergegeben werden. Patienten mit Lymphozytenwerten unter  $500 / \mu\text{l}$  sind aktiv hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Infektionen, insbesondere Herpes Zoster, zu überwachen. Ebenso sollte in monatlichen Kontrollen das Differentialblutbild nachkontrolliert werden. Sinkt die Lymphozytenzahl unter  $200 / \mu\text{l}$ , sollte eine Herpesprophylaxe mit 2 x täglich 200 mg Aciclovir (oral) erwogen werden (**fakultativ**) und ein Differentialblutbild in zweiwöchentlichen Abständen durchgeführt werden (**obligat**).
- ▶ Die Leberwerte (GOT, GPT, GGT) und Nierenwerte (Kreatinin) müssen vor jedem Behandlungszyklus mit Cladribin und anschließend im Intervall von zwei bis drei Monaten über den gesamten Behandlungszeitraum von zwei Jahren kontrolliert werden (**obligat**).

- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Ein Infekt muss klinisch und laborchemisch vor jedem Cladribin-Behandlungszyklus ausgeschlossen werden (CRP, Urinstatus) (**obligat**). Falls Anzeichen einer klinisch relevanten Infektion unter Cladribin-Therapie auftreten, ist eine anti-infektiöse Therapie einzuleiten. Die Gabe von Cladribin sollte unterbrochen oder verschoben werden, bis die Infektion vollständig ausgeheilt ist.
- ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss vor jedem Cladribin-Behandlungszyklus ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden (**obligat**).

### 3. Radiologische Kontrolle

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie zur möglichen Einschätzung differentialdiagnostisch relevanter Komplikationen der Therapie sollte einmal jährlich ein MRT des Schädels durchgeführt werden (**fakultativ**). Abhängig vom klinischen Verlauf kann ein MRT des Rückenmarks sinnvoll sein. Auf die Kontrastmittelgabe sollte verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress gibt und das Verlaufs-MRT standardisiert zum Ausgangs-MRT durchgeführt wurde, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

### 4. Krebsvorsorgeuntersuchungen

Da in klinischen Studien unter Cladribin-Behandlung häufiger maligne Erkrankungen als unter Placebo-Behandlung beobachtet wurden, sollten die Patienten angewiesen werden, die Standardleitlinien für Krebsvorsorgeuntersuchungen zu beachten und die darin empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen wahrzunehmen (**obligat**). Zudem sollten zum Ausschluss von hämatologisch-onkologischen Auffälligkeiten Blutbildkontrollen auch nach Therapieende über mindestens fünf Jahre erfolgen (**fakultativ**).

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie

## Während der Cladribin-Therapie

Schübe, die unter Cladribin auftreten, können nach Standardvorgaben mit einer Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt werden.

Ebenfalls möglich ist die Eskalationstherapie des MS-Schubs mittels Plasma-pherese oder Immunadsorption.

Eine Kombination von Cladribin mit anderen Immuntherapeutika ist außerhalb von entsprechenden Studien nicht indiziert. Eine Kombination mit Interferon-beta führt zu einem erhöhten Lymphopenie-Risiko.

## Besondere Hinweise

### 1. Kinder und jugendliche Patienten

- ▶ Cladribin ist derzeit nur zur Behandlung Erwachsener zugelassen. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischer MS vor. Eine allgemein gültige Risiko-Nutzen-Abwägung ist deshalb nicht möglich.

### 2. Schwangerschaft und Stillzeit

- ▶ Cladribin ist während der Schwangerschaft/Stillzeit streng kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen den Eintritt einer Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis durch Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode verhindern (Pearl-Index unter 1) (**obligat**). Geeignet sind beispielsweise systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva bei der Patientin in Kombination mit einer Barriere methode wie Kondomen oder Portiokappe.
- ▶ Cladribin sollte mindestens sechs Monate vor einer gewünschten Konzeption abgesetzt werden, um eine Cladribin-Exposition während der vorangehenden Phase der Follikelreifung zu vermeiden.
- ▶ Eine unerwartete Schwangerschaft unter Cladribin ist keine zwingende Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Weitere Gaben von Cladribin sollten in diesem Fall aber sofort ausgesetzt werden (**obligat**).

- ▶ Auch Männer, die mit Cladribin behandelt werden, dürfen während der Behandlung und bis zu sechs Monate danach kein Kind zeugen. Hierfür muss in diesem Zeitraum eine zuverlässige Verhütungsmethode angewandt werden (Pearl-Index unter 1) (**obligat**). Geeignet sind beispielsweise systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva bei der Partnerin in Kombination mit einer Barrieremethode wie Kondomen oder Portiokappe.
- ▶ Sollte eine Schwangerschaft unter Cladribin aufgetreten sein (sowohl bei der Einnahme durch den Mann, als auch durch die Frau) ist eine genetische Beratung zu erwägen. Eine intensivierete Ultraschalldiagnostik ist zu veranlassen.
- ▶ Es ist nicht bekannt, ob Cladribin in die Muttermilch übergeht, allerdings ist ein nennenswerter Übergang auch aufgrund der Lipophilie des Medikaments zu erwarten. Eine Woche nach der letzten Einnahme ist das Stillen wieder möglich.

### 3. Impfungen

Die Wirksamkeit von Impfungen kann während und nach der Cladribin-Therapie eingeschränkt sein. Ggf. ist der Impferfolg mittels Titerkontrollen zu überprüfen (**fakultativ**).

Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Cladribin streng zu stellen (**fakultativ**).

### 4. Infektionen

Bei akuten Infektionen unter Cladribin sind unverzüglich Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie einzuleiten. Sollte es Anzeichen einer Immunkompromittierung geben (z. B. Häufung von Infektionen, Aktivierung latenter Viren, opportunistische Infektionen), sollten weitere Behandlungszyklen von Cladribin ausgesetzt werden (**obligat**).

Cladribin

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie

## Dauer der Therapie

Ausreichende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Cladribin liegen bisher nur für vier Behandlungszyklen über einen Zeitraum von insgesamt zwei Jahren vor. Die Indikation der Therapiefortführung nach dem ersten Behandlungsjahr sollte im Rahmen von regelmäßigen klinischen und paraklinischen Untersuchungen sorgfältig überprüft werden. Dabei ist selbstverständlich die Verträglichkeit zu berücksichtigen und eine rigorose Risiko-Nutzen-Abwägung vorzunehmen.

Eine Therapiedauer von mehr als zwei Jahren, d. h. mehr als insgesamt vier Zyklen, wird derzeit unter Berücksichtigung der verfügbaren Sicherheitsdaten zur Langzeittherapie (CLARITY, CLARITY EXTENSION und PREMIERE Register) **nicht** empfohlen.

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Fingolimod

Cladribin

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie

# Die Therapie mit Cladribin

## Workflow-Tabelle

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

- <sup>1</sup> Bzw. bis zur Remission therapiespezifischer Effekte
- <sup>2</sup> Ein Monat, sofern Teriflunomid aktiv durch Colestyramin eliminiert wurde
- <sup>3</sup> Bei Mitoxantron: Echokardiographie vor Therapiebeginn mit Cladribin
- <sup>4</sup> Bei Mitoxantron: Laborkontrollen auch hinsichtlich Anzeichen der Ausbildung einer Akuten Myeloischen Leukämie
- <sup>5</sup> Pflichtkontrolle Thrombozyten bis zu 4 Jahre nach der letzten Alemtuzumab-Infusion
- <sup>6</sup> CD4-T-Zellen, CD8-T-Zellen, CD19-B-Zellen, NK-Zellen
- <sup>7</sup> Pflichtkontrolle Kreatinin und Urinsediment bis zu 4 Jahre nach der letzten Alemtuzumab-Infusion
- <sup>8</sup> Separate schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich
- <sup>9</sup> Bei positivem Testergebnis: Abklärung einer Tbc-Reaktivierung mittels Röntgen-Thorax u. w.
- <sup>10</sup> Bei VZV-negativen Patienten muss eine Impfung gegen VZV durchgeführt werden
- <sup>11</sup> Inklusive hochsensitive FLAIR-Sequenz

Vor Therapiestart				
Vorbehandlung mit				
Naive Patienten, Glatirameracetat, Interferon-beta, Dimethylfumerat	Teriflunomid	Fingolimod	Natalizumab	

Wartezeiten	keine <sup>1</sup>	≥ 4 Wo <sup>1,2</sup>	≥ 4 Wo <sup>1</sup>	≥ 6–8 Wo <sup>1</sup>
<b>Klinische Untersuchung</b>	✓	✓	✓	✓
» <b>Labor</b>				
Blutbild inkl. Differentialblutbild	✓	✓	✓	✓
Leukozyten-Subpopulationen <sup>6</sup>	✓	✓	✓	✓
GOT, GPT, GGT; Bilirubin	✓	✓	✓	✓
Kreatinin	✓	✓	✓	✓
CRP	✓	✓	✓	✓
BSG	✓	✓	✓	✓
Urinstatus	✓	✓	✓	✓
Schwangerschaftstest (F)	✓	✓	✓	✓
» <b>Infektiologie</b>				
Hepatitis-B- und -C-Serologie	✓	✓	✓	✓
HIV-Serologie <sup>8</sup>	✓	✓	✓	✓
Tbc <sup>9</sup>	✓	✓	✓	✓
VZV-Serologie <sup>10</sup>	✓	✓	✓	✓
JC-Virus-Antikörperstatus				✓
» <b>Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>				
MRT des Schädels	✓	✓	✓	✓ <sup>11</sup>
Auswaschung		✓		
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓	✓	✓	✓

Während der Therapie

					vor jedem Behandlungszyklus	alle 2 – 3 Monate	vor 3. Behandlungszyklus in Woche 53	jährlich
Mitoxantron, Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin A, Cyclophosphamid	Alemtuzumab	Rituxumab, Ocrelizumab	Studienmedikamente	Zusätzliche Gabe von Immuntherapeutika sowie Chemotherapeutika neben Cladribin streng kontraindiziert. Behandlung von Schüben unter Cladribin leitliniengerecht (inklusive eventuell notwendiger Schubeskalationstherapie, z. B. Plasmapherese).				
≈ 3 Mo <sup>1,3</sup>	≈ 6–12 Mo <sup>1</sup>	≈ 6–12 Mo <sup>1</sup>	≈ 5 Plasma-HWZ <sup>1*</sup>					
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓ <sup>4</sup>	✓ <sup>5</sup>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
	(✓)	(✓)		(✓)				
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓	✓	✓	✓					(✓)
✓	✓	✓	✓					(✓)
✓	✓	✓	✓					(✓)
✓	✓	✓	✓					(✓)
✓	✓	✓	✓					(✓)
✓	✓	✓	✓					
								(✓)
✓	✓	✓	✓					

\*Plasmahalbwertszeiten





# Fingolimod

Praktische Aspekte der  
Therapie mit Fingolimod

*Stand: Juli 2018*

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schultherapie



Autoren	131
Indikation	131
Kontraindikationen	132
Dosierung	133
Pharmakokinetik	134
Pharmakodynamik	134
Diagnostik vor Beginn mit Fingolimod	135
Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien	140
Monitoring und Maßnahmen unter Fingolimod	142
Während der Fingolimod-Therapie	145
Absetzen von Fingolimod	145
Besondere Hinweise	146
Dauer der Therapie	149
Workflow-Tabelle	150

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Fingolimod finden Sie auf der KKNMS-Website.



[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

# Praktische Aspekte der Therapie mit Fingolimod

## Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer**  
Neurologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar,  
TU München
- ▶ **Prof. Dr. med. Thomas Korn**  
Neurologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar,  
TU München

## Indikation

Fingolimod ist in Deutschland in erster Linie als Therapie der (hoch-)aktiven schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose zugelassen.

Fingolimod kann bei folgenden Patientengruppen eingesetzt werden:

1. **Patienten, die trotz Behandlung mit mindestens einem verlaufsmodifizierenden Medikament eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, können mit Fingolimod behandelt werden.**
2. **Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remitierend verlaufender Multipler Sklerose können auch primär mit Fingolimod behandelt werden, wenn ...**

... zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression im Jahr zuvor aufgetreten sind und

... im kraniellen MRT mindestens 2 neue T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten (sechs bis zwölf Monate alten) MRT-Aufnahme nachweisbar sind.

Fingolimod

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

3. In den USA ist Fingolimod in einer Dosis von 0,5 mg pro Tag für Kinder mit schubförmiger Multipler Sklerose ab dem 10. Lebensjahr zugelassen. Die empfohlene Dosis ist 0,5 mg einmal täglich ab einem Körpergewicht über 40 kg und 0,25 mg einmal täglich bis zu einem Körpergewicht von 40 kg.

## Kontraindikationen

### Fingolimod ist kontraindiziert bei...

- ▶ ... Patienten mit Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, Schlaganfall, transitorisch ischämischer Attacke, dekompensierter Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich) oder New York Heart Association (NYHA) Klasse III / IV-Herzinsuffizienz in den vorhergehenden sechs Monaten.

---

- ▶ ... Sick-Sinus-Syndrom, bei sinuatrialem Block, bei AV-Block II° (Typ Mobitz 2) und bei AV-Block III°. Außerdem sollte Fingolimod bei QTc-Verlängerungen von >470 ms bei Frauen und von >450 ms bei Männern nicht angewandt werden. Patienten mit anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie oder kardio- oder zerebrovaskulären Ereignissen sollten Fingolimod nicht einnehmen. Fingolimod ist kontraindiziert bei Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klassen Ia (Chinidin, Ajmalin, Disopyramid) oder III (Amiodaron, Sotalol, cave: Induktion von Torsades de Pointes), mit Betablockern, mit negativ chronotropen Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem, Ivabradin) oder mit anderen bradykardisierenden Substanzen (Digitalis-Präparate, Cholinesterase-Inhibitoren, Pilocarpin) behandelt werden.

---

- ▶ ... schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C).

---

- ▶ ... Patienten mit schweren aktiven Infektionen und bei Patienten mit chronischen Infektionen (insbesondere Hepatitis B und C und Tuberkulose).

---

- ▶ ... immundefizienten Patienten.

---

- ▶ ... Patienten mit malignen Erkrankungen, insbesondere Basalzellkarzinomen.
- ▶ ... Patienten mit Makulaödem. Wegen der erhöhten Inzidenz eines Makulaödems ist in diesem Zusammenhang bei Diabetikern und Patienten mit einer Uveitis in der Anamnese besondere Vorsicht geboten.
- ▶ ... Schwangerschaft und während der Stillzeit.
- ▶ ... Patienten mit der Anamnese eines hämophagozytischen Syndroms oder einer hiermit assoziierten Mutation.

#### Eine relative Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung. Bei ihnen sollte Fingolimod nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.
- ▶ ... mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh B). In diesen Fällen sollte Fingolimod nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden.

## Dosierung

Fingolimod wird als Kapsel mit 0,5 mg einmal täglich oral eingenommen. Die Kapsel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Dosisanpassungen nach Gewicht, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit werden bei Erwachsenen in der Regel nicht vorgenommen. Bei leichter Leberinsuffizienz sind keine Anpassungen der Dosis notwendig.

Bei Kindern ab dem 10. Lebensjahr wird eine Fingolimod-Dosis von 0,5 mg / T empfohlen, wenn das Körpergewicht über 40 kg liegt. Bis zu einem Körpergewicht von 40 kg sollten 0,25 mg / T verabreicht werden.

## Pharmakokinetik

- ▶ Fingolimod wird bei oraler Gabe innerhalb von zwölf bis 16 Stunden resorbiert.
- ▶ Fingolimod wird über die mischfunktionelle Oxigenase Cyp P450 4F2 metabolisiert. Allerdings trägt Cyp P450 3A4 auch zur Metabolisierung von Fingolimod bei, sodass Cyp-3A4-Inhibitoren (wie z. B. Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Clarithromycin oder Telithromycin) zu einer Erhöhung der Fingolimod-Konzentration führen können.
- ▶ Die Eliminationshalbwertszeit von Fingolimod und Fingolimod-P beträgt sechs bis neun Tage. Bei täglicher Gabe wird nach ein bis zwei Monaten die Steady-State-Konzentration im Plasma erreicht.
- ▶ Weder Dialyse noch Plasma-Austausch führen zu einer Elimination von Fingolimod aus dem Körper

## Pharmakodynamik

- ▶ Fingolimod wird durch die Sphingosin-Kinase zu Fingolimod-Phosphat phosphoryliert (Fingolimod-P). Fingolimod ist ein strukturelles Analogon des Sphingosin-1-Phosphats (S1P) und bindet nach Phosphorylierung in vivo an 4 der 5 Sphingosin-1-Phosphat Rezeptoren, S1P1, S1P3, S1P4 und S1P5. Seine Hauptwirkung entfaltet Fingolimod durch einen funktionellen Antagonismus an S1P1.
- ▶ Nach Bindung von Fingolimod an S1P1 kommt es zur Internalisierung des Rezeptors, so dass die Zielzellen Konzentrationsunterschiede von S1P nicht mehr detektieren können. Dies führt dazu, dass bestimmte Untergruppen von Lymphozyten nicht, wie üblich, aus dem Thymus und aus sekundären lymphatischen Geweben auswandern, sondern dort sequestriert werden. Betroffen sind hier vor allem naive T-Zellen und sogenannte „central memory“ T-Zellen sowie naive B-Zellen.
- ▶ Im peripheren Blut fällt die Lymphozytenkonzentration innerhalb von 4 h nach der Erstgabe ab und erreicht nach zwei Wochen einer einmal täglichen Verabreichung von Fingolimod einen Nadir von ca. 500/ml. Die Wirkung von Fingolimod betrifft vor allem naive Lymphozyten und

sogenannte central memory T-Zellen, nicht aber effector memory T-Zellen. Neutrophile können im peripheren Blut ebenfalls leicht abfallen (auf bis zu 80 % des Ausgangswerts). Monozyten sind in der Regel nicht betroffen.

- ▶ Fingolimod überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Die Bedeutung der Wirkung von Fingolimod-P auf Parenchymzellen des zentralen Nervensystems ist unklar.

## Diagnostik vor Beginn mit Fingolimod

### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollte gezielt nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen gesucht werden. Anamnese und Untersuchung müssen detailliert dokumentiert werden (**obligat**).

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Die Bestimmung von Blutbild mit Differentialblutbild und Leberwerten (GOT, GPT, GGT) muss durchgeführt werden (**obligat**).
- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Vor Beginn der Therapie mit Fingolimod sollten akute Entzündungen (BSG) (**obligat**) und chronische aktive bakterielle und virale Infektionen möglichst ausgeschlossen werden: Eine VZV-Serologie ist **obligat**, die Durchführung einer Hepatitis-B- und -C-Serologie sowie einer HIV-Serologie ist empfehlenswert (**fakultativ**). Zur Durchführung der HIV-Serologie ist eine Einverständniserklärung des Patienten erforderlich. Bei V. a. Tbc in der Vorgeschichte sollte ein TB-Test (z. B. Quantiferon-Test, T-Spot-Test) durchgeführt und ggf. ein Röntgen-Thorax veranlasst werden.

Bei VZV-seronegativen Patienten muss eine Impfung gegen VZV durchgeführt werden (Lebendimpfstoff) (**obligat**). Die Behandlung mit Fingolimod kann frühestens vier Wochen nach Durchführung der Impfung begonnen werden.

- ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen (**obligat**).

### 3. Radiologische Diagnostik

Ein MRT des Schädels mit Kontrastmittel muss vor Behandlungsbeginn mit Fingolimod für eine korrekte Indikationsstellung und als Ausgangsbefund für den weiteren Therapieverlauf vorliegen (nicht älter als drei Monate) (**obligat**).

*Kommentar: Unter Fingolimod-Therapie wurden einzelne Fälle atypischer ZNS-Läsionen und Fälle mit opportunistischen ZNS-Infektionen beschrieben (u. a. mehr als 15 Patienten mit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie PML, Kryptokokkenmeningitis). Verschiedene Publikationen beschreiben Ablagerungen bzw. Signalveränderungen in speziellen Hirnarealen nach mehrmaligen Kontrastmittelgaben. Ein Krankheitsbild oder Symptome sind auf diese jedoch bislang nicht zurückzuführen. Das KKNMS empfiehlt, bei der Diagnosestellung weiterhin gadoliniumhaltige Kontrastmittel einzusetzen, um die Diagnose nicht zu verzögern und ein aussagekräftiges, standardisiertes Ausgangs-MRT zu erzielen. Im Krankheitsverlauf kann dann auf die Kontrastmittelgabe verzichtet werden, solange kein klinischer Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress vorliegt und wenn leitliniengerechte MRT-Kontrollen unter Therapie routinemäßig durchgeführt werden.*

### 4. Kardiologische Diagnostik

Die Ersteinstellung auf Fingolimod sollte nur in Zentren erfolgen, die ein EKG-Monitoring über 24 Stunden und eine kardiologische Versorgung bei Komplikationen vor Ort sicherstellen können. Ein aktuelles 12-Kanal-EKG (idealerweise unmittelbar vor der Erstgabe, jedoch nicht älter als eine Woche) muss bei Behandlungsbeginn zum Ausschluss höhergradiger AV-Blockierungen vorliegen (**obligat**). Alle Patienten sollten für den Zeitraum von sechs Stunden nach Einnahme der ersten Kapsel Fingolimod mittels kontinuierlicher EKG-Ableitung auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden (**fakultativ**). Blutdruck und Herzfrequenz sind stündlich zu kontrollieren (**obligat**). Am Ende des Überwachungszeitraums ist erneut ein 12-Kanal-EKG anzufertigen (**obligat**).

Falls **während** der sechsstündigen Monitoringphase

- ▶ ein neu aufgetretener AV-Block III°

---

oder falls zum Zeitpunkt von sechs Stunden nach Einnahme der ersten Dosis Fingolimod

- ▶ eine Herzfrequenz von < 45/min gemessen wird,
- ▶ eine QTc-Zeit von > 500 ms gemessen wird,
- ▶ ein persistierender AV-Block II° (Typ Mobitz 1, Wenckebach) oder höhergradiger AV-Block neu aufgetreten ist,

---

verlängert sich der Überwachungszeitraum bis zur Rückbildung der Auffälligkeiten, mindestens aber bis über Nacht (**obligat**).

Falls nach sechs Stunden die Herzfrequenz am niedrigsten ist, sollte die Überwachung für mindestens zwei Stunden fortgeführt werden, bis die Herzfrequenz wieder steigt.

Sollte der Patient eine pharmakologische Behandlung während der Überwachungsphase der Erstgabe benötigen, dann muss die Überwachung über Nacht in einer Klinik erfolgen. Die Überwachung nach der zweiten Dosis von Fingolimod muss wie bei der Erstdosis wiederholt werden (**obligat**).

Bei Unterbrechung der Therapie

- ▶ für einen oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen,
- ▶ für mehr als sieben Tage während der dritten und vierten Behandlungswoche

---

oder

- ▶ für mehr als zwei Wochen nach einem Behandlungsmonat

---

ist wie bei einer Ersteinstellung auf das Medikament zu verfahren, wenn die Gabe von Fingolimod wieder aufgenommen wird (**obligat**). Denn in diesen Fällen können die Erstdosierungseffekte auf die Herzfrequenz erneut auftreten. Falls die Unterbrechung der Behandlung kürzer ist als oben dargestellt, ist die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusetzen.

*Kommentar: Fingolimod resultiert in einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz (um ca. 10 %) und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung assoziiert sein. Nach der ersten Einnahme von Fingolimod setzt die Abnahme der Herzfrequenz innerhalb einer Stunde ein und erreicht in der Regel nach etwa vier bis fünf Stunden ihren Nadir. In der „Cardiac Safety“-Studie, in der Patienten nach der ersten Fingolimod-Gabe für sechs Stunden per Holter-EKG überwacht wurden, zeigte sich bei 1,4 % ein AV-Block II° (Wenckebach = Mobitz I) und bei 0,5 % ein AV-Block II° mit 2 : 1-Überleitung (Mobitz II). Insgesamt erweist sich das Risiko einer durch Fingolimod induzierten relevanten Überleitungsstörung als sehr gering.*

## 5. Ophthalmologische Untersuchungen

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Makulaödem (d. h. bei Diabetikern oder Patienten mit einer Uveitis in der Anamnese) muss vor Behandlungsbeginn mit Fingolimod eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden (**obligat**).

*Kommentar: Unter Berücksichtigung aller Patienten, die in den Zulassungsstudien mit 0,5 mg Fingolimod pro Tag behandelt wurden (N= 1.176), traten zwei Fälle von Makulaödem auf (0,2 %). Die Inzidenz eines Makulaödems lag bei 0,7 % bei den Patienten, die in den Studien mit der dann nicht zugelassenen Dosis von 1,25 mg Fingolimod pro Tag behandelt wurden. Berichtete Symptome eines Makulaödems unter Fingolimod waren Visusreduktion oder Verschwommensehen. Einige Fälle von Makulaödem waren jedoch asymptomatisch und wurden erst bei Routinekontrollen detektiert. Die meisten Fälle von Makulaödem unter Fingolimod-Therapie traten in den ersten vier Behandlungsmonaten auf (siehe CHMP assessment report, S. 106). In der Regel war das Makulaödem nach Absetzen von Fingolimod reversibel. MS-Patienten mit Uveitis in der Vorgeschichte zeigen eine Inzidenz von 17 % für ein Makulaödem im Vergleich zu 0,6 % bei MS-Patienten ohne Uveitis in der Vorgeschichte.*

## 6. Dermatologische Untersuchungen

Vor Therapiebeginn sollten Präkanzerosen der Haut im Rahmen einer dermatologischen Untersuchung ausgeschlossen werden (**fakultativ**). Ein Jahr nach Beginn der Fingolimod-Therapie und danach jährlich sollten dermatologische Untersuchungen wiederholt werden (**fakultativ**).

*Kommentar: Unter der Therapie mit Fingolimod wurden Hauttumoren beschrieben. Insbesondere Basalzellkarzinome sind eine häufige Nebenwirkung von Fingolimod, d. h. die Inzidenz von Basalzellkarzinomen unter Fingolimod beträgt zwischen 1 % und 10 %.*

## 7. Pulmonologische Untersuchungen

Beim Auftreten von Symptomen, die auf eine pulmonologische Störung hinweisen, muss eine fachärztliche Untersuchung (inklusive Spirometrie und Bestimmung der DLCO) erfolgen (**obligat**).

*Kommentar: Fingolimod kann zu einer dosisabhängigen Reduktion von FEV1- und DLCO-Werten (Diffusionskapazität) führen. In den Studien führte dies nicht zu einer Häufung pulmonologischer Komplikationen. Es scheint allerdings so zu sein, dass zwar die Reduktion der FEV1, nicht aber die Reduktion der DLCO nach Absetzen von Fingolimod reversibel ist.*

## 8. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

Eine standardisierte Aufklärung mit schriftlicher Einwilligungserklärung zur Therapie muss vorliegen (**obligat**).

## Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vorthérapien

1. **Behandlungsnaive Patienten:** keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
2. Patienten, die mit **Glatirameracetat oder Interferon-beta-Präparaten** vorbehandelt waren: Es ist kein besonderer Sicherheitsabstand notwendig, die Behandlung kann direkt erfolgen (vorausgesetzt, eventuelle Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) oder auf die Leberfunktion sind abgeklungen). Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
3. Patienten, die mit **Dimethylfumarat** vorbehandelt waren: Es ist kein besonderer Sicherheitsabstand notwendig, die Behandlung kann direkt erfolgen. Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig. Eventuelle Effekte jener Therapie auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.
4. Patienten, die mit **Teriflunomid** vorbehandelt waren: Es sollte ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen nach Absetzen eingehalten werden. Eine aktive Auswaschung muss vorgenommen werden und eventuelle Effekte jener Therapie auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.
5. Patienten, die mit **Natalizumab** vorbehandelt waren: Unter Berücksichtigung der Eliminationshalbwertszeiten von Natalizumab einerseits und des nach Absetzen von Natalizumab zu beobachtenden Wiedereinsens der prätherapeutischen Krankheitsaktivität andererseits sollte, wenn klinisch vertretbar, ein Abstand von mindestens sechs bis acht Wochen bis zum Beginn von Fingolimod eingehalten werden.

Man muss annehmen, dass die Erwägung, eine immunprophylaktische Therapie von Natalizumab auf Fingolimod umzustellen, auf dem Boden eines besonderen klinischen Handlungsdrucks entsteht. Die periphere Immunkompetenz muss bei Patienten, die  $\geq 24$  Monate dauerhaft auf einer Therapie mit Natalizumab waren, hergestellt sein, soweit dies im Differentialblutbild nachweisbar ist (**obligat**).

Unmittelbar vor Beginn mit Fingolimod muss ein MRT des Schädels inklusive Diffusionswichtung im Hinblick auf das Vorliegen einer subklinischen PML erfolgen (**obligat**). Dies ist nach Absetzen von Natalizumab von eminenter Bedeutung. Sollte sich in diesem MRT Anhalt für atypische Läsionen

ergeben, sollte auch bei diesbezüglich asymptomatischem klinischem Befund eine Lumbalpunktion mit Bestimmung von JC-Virus-DNA (hochsensitiver PCR, wenn möglich Detektionslimit mindestens 10 DNA copies/ml) zum Ausschluss einer subklinischen progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) durchgeführt werden.

*Kommentar: Der Nachweis einer rekonstituierten Immunsurveillance des ZNS nach Natalizumab ist mit den zu Gebote stehenden diagnostischen Mitteln nicht ohne Weiteres möglich. Selbst eine Immuntypisierung der Lymphozyten-Subpopulationen im peripheren Blut hat keine Aussagekraft bezüglich der Integrität der Immunüberwachung im ZNS-Kompartiment. Insbesondere nach Umstellung von Natalizumab wurden innerhalb der ersten Monate der Fingolimod Behandlung mehrfach Fälle einer PML beobachtet ("Carry-over"-PML).*

6. Patienten, die mit **Azathioprin, Methotrexat oder Mitoxantron** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens drei Monaten einzuhalten. Die Erstellung eines Differentialblutbilds wird empfohlen, um eine mögliche Knochenmarksdepression mit resultierender peripherer Zytopenie auszuschließen (**obligat**). Eventuelle Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

*Kommentar: Anders als bei Natalizumab ist bei den im eigentlichen Sinne antiproliferativ wirkenden immunsuppressiven Medikamenten davon auszugehen, dass ein Differentialblutbild sowie eine durchflusszytometrische Analyse der Lymphozyten-Subpopulationen im peripheren Blut in der Lage ist, das Vorliegen von Immunkompetenz anzuzeigen. Das gilt auch für die zelldepletierend wirkenden monoklonalen Antikörper Rituximab und Alemtuzumab (siehe unten).*

7. Patienten, die mit **Cladribin** vorbehandelt waren: Wenn aufgrund von Nebenwirkungen oder nicht ausreichender Wirksamkeit der Cladribin-Behandlung auf eine andere Immuntherapie umgestellt wird, ist ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs Monaten nach dem letzten Behandlungszyklus einzuhalten. Vor Beginn einer anderen Immuntherapie

muss ein Differentialblutbild einschließlich einer Lymphozytentypisierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) erstellt werden (**obligat**). Regelmäßige Blutbildkontrollen sollten auch nach Therapieende über mindestens fünf Jahre erfolgen (**fakultativ**). Therapiespezifische Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

Bei Umstellung aufgrund von hoher Krankheitsaktivität unter Cladribin-Behandlung muss im Einzelfall über die Wartezeit entschieden werden, und es sollte eine zeitnahe Vorstellung an einem für MS spezialisierten Zentrum erfolgen.

8. Patienten, die mit **Rituximab, Ocrelizumab oder Alemtuzumab** vorbehandelt waren: Hier sollte der Sicherheitsabstand vor Beginn mit Fingolimod mindestens sechs bis zwölf Monate betragen. Ein kompletter Immunstatus inklusive Differentialblutbild (**obligat**), CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, CD19+-B-Zellen und NK-Zellen muss zur Beurteilung der Immunkompetenz erhoben werden (**obligat**). Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Lymphopenie) sollten abgeklungen sein.
9. Patienten, die mit anderweitigen **Studienmedikamenten** vorbehandelt waren: Empfehlungen sind hier schwierig. Der Sicherheitsabstand hängt von der Wirkungsweise des Studienmedikaments ab. Ein kompletter Immunstatus inklusive Differentialblutbild, CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, CD19+-B-Zellen und NK-Zellen muss erhoben werden (**obligat**). Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

## Monitoring und Maßnahmen unter Fingolimod

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Es müssen vierteljährlich klinisch-neurologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden (**obligat**), ggf. unter Hinzuziehung von MS-behandlungserfahrenen Ärzten (z. B. MS-Zentren).

## 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Blutbild plus Differentialblutbild müssen zwei und vier Wochen nach Behandlungsbeginn kontrolliert werden (**obligat**). Danach sind Laborkontrollen alle drei bis sechs Monate notwendig (**obligat**).
- ▶ Bei einer Lymphopenie unter  $200/\mu\text{l}$  (bestätigt in einer zweiten Messung nach zwei Wochen) muss Fingolimod abgesetzt werden. Ein Differentialblutbild muss dann in zweiwöchentlichen Abständen durchgeführt werden und Fingolimod kann erst wieder angesetzt werden, wenn der absolute Lymphozyten-Wert über  $600/\mu\text{l}$  liegt. Bei wiederholtem Auftreten einer Lymphopenie unter  $200/\mu\text{l}$  kann eine Dosisreduktion in Einzelfällen erwogen werden.

*Kommentar: Unter Fingolimod tritt regelhaft (und als Ausdruck des Wirkmechanismus der Substanz) eine Lymphopenie im peripheren Blut ein. In den Zulassungsstudien (FREEDOMS) betrug die Lymphozytenzahl im peripheren Blut nach einem Monat unter 0,5 mg Fingolimod pro Tag durchschnittlich 27 % des Ausgangswerts. In der Regel wird der Nadir der Lymphozytenzahl zwei Wochen nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod erreicht und beträgt bei einer Tagesdosis von 0,5 mg ca.  $500/\mu\text{l}$ . Etwa 20 % der Patienten reagieren sehr stark auf Fingolimod. Hier kommt es zu einem Lymphozytennadir von um die  $200/\mu\text{l}$  für die 0,5-mg-Tagesdosis von Fingolimod. Die durch Fingolimod induzierte Lymphopenie betrifft  $\text{CD}20\text{-B-Zellen}$ ,  $\text{CD}3\text{-T-Zellen}$  und  $\text{CD}16\text{-NK-Zellen}$ . Monozyten sind nicht betroffen. Granulozyten sind ebenfalls nicht betroffen. Die Patienten haben in der Regel keine Neutropenie. Allerdings führte die langfristige Einnahme von Fingolimod doch zu einer gewissen Abnahme der Neutrophilen-Fraktion auf ca. 80 % des Normwerts. In den Studien wurden zwei Fälle von Thrombopenie registriert.*

- ▶ Die Leberwerte (GOT, GPT, GGT) müssen zwei und vier Wochen nach Behandlungsbeginn und danach in drei- bis sechsmonatigen Abständen kontrolliert werden (**obligat**).
- ▶ Bei einem **Anstieg der Lebertransaminasen über 5xULN** (upper limit of normal) müssen **wöchentliche Kontrollen von GOT, GPT, GGT sowie Serum-Bilirubin und alkalischer Phosphatase** durchgeführt werden. Bei einem **wiederholten Anstieg der Lebertransaminasen über 5xULN** muss **Fingolimod permanent abgesetzt** werden.

*Kommentar: 8,5 % der mit 0,5 mg Fingolimod behandelten Patienten entwickeln in den ersten drei Monaten eine Erhöhung der Leberwerte über 3x ULN. Bei 1,9 % steigen die Leberwerte sogar auf über 5x ULN.*

### 3. Radiologische Kontrolle

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie zur möglichen Einschätzung differentialdiagnostisch relevanter Komplikationen der Therapie sollte einmal jährlich ein MRT des Schädels durchgeführt werden (**fakultativ**). Auf die Kontrastmittelgabe sollte verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress gibt und ein standardisiertes Ausgangs-MRT vorliegt.

*Kommentar: Unter Fingolimod-Therapie wurden einzelne Fälle atypischer und tumefaktiver ZNS-Läsionen beschrieben. Auch konnte in Einzelfällen eine PML vor klinischer Manifestation durch MRT-Kontrollen identifiziert werden und verliefen nach Absetzen von Fingolimod sehr mild.*

### 4. Ophthalmologische Kontrolle

Bei Risikopatienten (z. B. Diabetiker oder Patienten mit Uveitis in der Vorgeschichte) muss eine ophthalmologische Untersuchung des Augenhintergrunds nach drei bis vier Monaten Fingolimod-Therapie mit der Frage, ob ein Makulaödem vorliegt, durchgeführt werden (**obligat**). In jedem Fall muss eine ophthalmologische Untersuchung des Augenhintergrunds erfolgen, wenn unter Fingolimod-Therapie Sehstörungen auftreten, die nicht einer Optikusneuritis zugeordnet werden können (**obligat**).

### 5. Dermatologische Kontrolle

Wegen der erhöhten Inzidenz von Basaliomen unter 0,5 mg/T Fingolimod, ist eine dermatologische Kontrolluntersuchung ein Jahr nach Therapiebeginn und danach jährlich zu empfehlen (**fakultativ**).

### 6. Pulmonologische Kontrolle

Bei Hinweisen auf Lungenfunktionsstörungen ist eine fachärztliche pulmonologische Untersuchung durchzuführen (**obligat**).

## Während der Fingolimod-Therapie

- ▶ Schübe, die unter Fingolimod auftreten, können nach Standardvorgaben mit einer Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt werden (unter begleitender Weiterführung der Fingolimod-Therapie). Ebenfalls möglich ist die Eskalationstherapie des MS-Schubs mittels Plasmapherese. Fingolimod wird aufgrund seiner Pharmakokinetik hier nicht ausgewaschen (siehe oben).
- ▶ Die zusätzliche Gabe von Immunmodulatoren (Interferon-beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat, Teriflunomid), monoklonalen Antikörpern (Natalizumab, Alemtuzumab) oder Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, Mitoxantron) ist **streng kontraindiziert**.

*Kommentar: Es ist zu beachten, dass bei Aussetzen von Fingolimod von mehr als zwei Wochen die Hinweise für die Erstdosis erneut gelten und einzuhalten sind.*

- ▶ Sollten Patienten Fieber, Asthenie, eine Hepatosplenomegalie oder eine Adenopathie entwickeln, ist eine sofortige fachärztliche Abklärung im Hinblick auf ein hämophagozytisches Syndrom angezeigt. Das Syndrom zeichnet sich durch einen erhöhten Ferritin-Serumspiegel, Hypertriglyceridämie, Hypofibrinogenämie, Koagulopathie, hepatische Zytolyse und Hyponatriämie aus.

## Absetzen von Fingolimod

Sollte das Absetzen von Fingolimod notwendig sein (Unwirksamkeit, Nebenwirkungen), so ist zu beachten, dass es bei ca. 10 % der mit Fingolimod behandelten Patienten zu einem Rebound-Phänomen mit teils fulminant verlaufenden Schüben kommen kann. In der Regel tritt das Rebound-Phänomen zwei bis vier Monate nach Absetzen von Fingolimod auf. Patienten mit hochaktiver Verlaufsform ihrer MS vor Beginn mit Fingolimod, aber auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Fingolimod, scheinen eher zu einem Rebound zu neigen.

## Besondere Hinweise

### 1. Schwangerschaft, Stillzeit, Fertilität

- ▶ Fingolimod ist während der Schwangerschaft und Stillzeit **streng kontraindiziert**.
- ▶ Frauen im gebärfähigen Alter sind auf eine wirksame Empfängnisverhütung aufmerksam zu machen (**obligat**). Da nach Abbruch der Behandlung die Elimination von Fingolimod etwa zwei Monate dauert, sollte Fingolimod mindestens zwei Monate vor einer gewünschten Konzeption abgesetzt werden.
- ▶ Eine unerwartete Schwangerschaft unter Fingolimod ist keine zwingende Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Fingolimod sollte in diesem Fall aber sofort abgesetzt werden. Eine intensivierete Ultraschalldiagnostik ist anzuraten.

*Kommentar: In präklinischen Tests wurde für Fingolimod ein teratogenes Potenzial nachgewiesen. In den Zulassungsstudien wurden 66 Schwangerschaften unter Fingolimod beobachtet. 26 Kinder wurden gesund geboren, ein Kind wurde mit einer kongenitalen posteromedialen Verkrümmung der Tibia geboren und eines mit Acranie. Neun Schwangerschaften endeten in einem Spontanabort, 24 Schwangerschaften wurden elektiv terminiert, eine davon aufgrund einer zuvor diagnostizierten Fallot'schen Tetralogie. Insgesamt wurden drei Fehlbildungen in dieser Kohorte beschrieben. Vier Schwangerschaften waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch intakt und bei einer Schwangerschaft konnte der Ausgang nicht beobachtet werden.*

*Weitere Schwangerschaften wurden mittlerweile nach der Zulassung dokumentiert. Unter Fingolimod sind bei aktuell mehreren hundert Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang vereinzelte Fehlbildungen ohne spezifisches Muster beschrieben, die die natürlich vorkommende Prävalenz von großen Fehlbildungen nicht überschreiten. Die Fehlgeburtenrate scheint nicht beeinflusst. Ob oder in welchem Ausmaß Fingolimod beim Menschen schwach teratogen sein kann, kann abschließend noch nicht beurteilt werden. Ein weltweites Schwangerschaftsregister, angelegt für die nächsten sechs Jahre mit dem Ziel, 500 Fingolimod-exponierte Schwangerschaften einzuschließen, wird diese Zusammenhänge weiter untersuchen. Ein zentrales Schwangerschaftsregister für Fingolimod ist in Deutschland etabliert (Frau PD Dr. Kerstin Hellwig, Universitätsklinikum der Ruhruniversität Bochum, St. Josef-Hospital).*

*Es sind keine Medikamenteninteraktionen zwischen Fingolimod und oralen Kontrazeptiva zu erwarten. Die Fertilität wird durch Fingolimod wahrscheinlich nicht eingeschränkt.*

## 2. Impfungen

Die Wirksamkeit von Impfungen kann während und bis zu zwei Monate nach Absetzen von Fingolimod eingeschränkt sein. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Fingolimod streng zu stellen (**fakultativ**).

## 3. Infektionen

Bei akuten Infektionen unter Fingolimod sind unverzüglich Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie einzuleiten. Dies gilt insbesondere bei Verdacht auf (Re-)Aktivierung von Viren der Herpesgruppe (z. B. Herpes zoster, HSV-Enzephalitis) sowie mykotische (z. B. Kryptokokken-Meningitis) oder bakterielle Infektionen (z. B. atypische Mykobakterien). Sollten sich Zeichen einer Immunkompromittierung zeigen (z. B. Infekthäufung, Aktivierungen latenter Viren, opportunistische Infektionen), ist Fingolimod sofort abzusetzen (**obligat**).

*Kommentar: Aufgrund des Wirkmechanismus von Fingolimod kann sich unter Therapie das Infektionsrisiko erhöhen. Allerdings wurde in den zulassungsrelevanten Studien kein direkter Zusammenhang zwischen der absoluten Lymphozytenzahl im peripheren Blut unter Fingolimod und der Rate der Infektionen gesehen.*

## 4. Opportunistische Infektionen des ZNS

Das PML-Risiko unter Fingolimod ist insgesamt und insbesondere im Vergleich zu Natalizumab gering. Ende August 2017 waren 15 PML-Fälle unter der Therapie mit Fingolimod aufgetreten, die nicht als durch eine Vortherapie mit Natalizumab bedingte „Carry-over“-PML einzuordnen waren. Die Inzidenz einer PML unter Fingolimod liegt aktuell bei ca. 3 pro 100.000 Behandlungsjahre. Das Durchschnittsalter der betroffenen kaukasischen Patienten lag bei 53 Jahren. Die PML-Fälle unter Fingolimod

waren nicht mit einer ausgeprägten peripheren Lymphopenie assoziiert. Eine Empfehlung für JCV-Antikörpertests unter Fingolimod kann derzeit nicht gegeben werden.

In einem Rote-Hand-Brief vom Januar 2016 rief Novartis zu erhöhter Vigilanz bezüglich PML bei Fingolimod-Patienten auf. Für die praktische Umsetzung bedeutet dies neben erhöhter Wachsamkeit in Bezug auf atypische Symptome (kortikale Sehstörungen, Wesensänderungen, epileptische Anfälle) die Durchführung von mindestens jährlichen zerebralen MRTs, die jeweils mit einem Ausgangs-MRT, das maximal drei Monate vor Beginn der Fingolimod-Therapie durchgeführt wurde, verglichen werden sollten. Falls eine PML vermutet wird, ist sofort ein diagnostisches Prozedere inklusive MRT und Liquorpunktion mit JC-Virus-PCR durchzuführen. Fingolimod ist so lange abzusetzen, bis eine PML ausgeschlossen ist.

Neben JC-Virus-Infektionen des Gehirns sind mehrere Fälle von Kryptokokken-Meningo-Enzephalitiden bei Patienten berichtet worden, die zwei oder mehr Jahre mit Fingolimod behandelt worden waren. In allen Fällen war nach Absetzen von Fingolimod eine Therapie mit Amphotericin B und Fluzytosin plus eine orale Erhaltungstherapie mit Flukonazol erfolgreich.

## **5. Hämophagozytisches Syndrom**

Sollten Patienten Fieber, Asthenie, eine Hepatosplenomegalie oder eine Adenopathie entwickeln, ist eine sofortige fachärztliche Abklärung im Hinblick auf ein hämophagozytisches Syndrom angezeigt. Das Syndrom zeichnet sich durch einen erhöhten Ferritin-Serumspiegel, Hypertriglyceridämie, Hypofibrinogenämie, Koagulopathie, hepatische Zytolyse und Hyponatriämie aus.

## 6. Blutdruck

Regelmäßige RR-Kontrollen sollten unter Fingolimod durchgeführt werden (**fakultativ**).

*Kommentar: Die Auswirkungen von Fingolimod auf vaskuläre Permeabilität und Regulation des Gefäßtonus sind unzureichend verstanden. In den Zulassungsstudien bewirkte Fingolimod in der Dosis von 0,5 mg pro Tag einen chronischen Anstieg des Blutdrucks. Dieser stabilisierte sich nach sechs Monaten. 24 Monate nach Therapiebeginn war der systolische RR bei Einnahme von 0,5 mg Fingolimod pro Tag um 1,9 mm Hg und der diastolische RR um 0,7 mmHg höher als der Ausgangswert. In der Placebo-Gruppe war eine solche RR-Erhöhung nicht zu verzeichnen.*

## Dauer der Therapie

Die maximale Dauer einer Therapie mit Fingolimod ist momentan nicht bekannt. Daten zur Behandlung von MS-Patienten mit Fingolimod basieren im Wesentlichen auf zweijährigen Studiendaten und Post-Marketing-Beobachtungen von weiteren fünf Jahren.

# Die Therapie mit Fingolimod

## Workflow-Tabelle

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

<sup>1</sup> Bzw. bis zur Remission therapiespezifischer Effekte

<sup>2</sup> 1 Monat, wenn Teriflunomid aktiv durch Colestyramin eliminiert wurde

<sup>3</sup> Regelmäßige Blutbildkontrollen über mindestens 5 Jahre nach Beendigung der Therapie mit Cladribin

<sup>4</sup> Pflichtkontrolle Thrombozyten bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion

<sup>5</sup> CD4-T-Zellen, CD8-T-Zellen, CD19-B-Zellen

<sup>6</sup> Pflichtkontrolle Kreatinin bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion

<sup>7</sup> Separate schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich

<sup>8</sup> Vor und während 6 h nach Erstgabe von Fingolimod

	Vor Therapiestart			
	Vorbehandlung mit			
	Naive Patienten, Glatirameracetat, Beta-Interferone, Dimethylfumarat	Teriflunomid	Natalizumab	Azathioprin, MTX, Mitoxantron
Wartezeiten	keine <sup>1</sup>	≥ 4 Wo <sup>1,2</sup>	≥ 6 – 8 Wo <sup>1</sup>	≥ 3 Mo <sup>1</sup>
<b>Klinische Untersuchung</b>	✓	✓	✓	✓
» <b>Labor</b>				
Blutbild mit Differentialblutbild	✓	✓	✓	✓
Leukozyten-Subpopulationen <sup>5</sup>				
BSG	✓	✓	✓	✓
GOT, GPT, GGT	✓	✓	✓	✓
Kreatinin				
Schwangerschaftstest (F)	✓	✓	✓	✓
» <b>Infektiologie</b>				
Hepatitis-B- und -C-Serologie	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
HIV-Serologie <sup>7</sup>	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
VZV-Serologie	✓	✓	✓	✓
» <b>Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>				
Dermatologische Untersuchung	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
RR-Kontrolle	✓ <sup>8</sup>	✓ <sup>8</sup>	✓ <sup>8</sup>	✓ <sup>8</sup>
EKG (< 1 Wo alt) vorliegend	✓	✓	✓	✓
Kontinuierliche EKG-Ableitung über 6 h nach Erstgabe von Fingolimod	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
MRT des Schädels	✓	✓	✓	✓
Auswaschung		✓		
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓	✓	✓	✓







# Mitoxantron

Praktische Aspekte der  
Therapie mit Mitoxantron

*Stand: Juli 2018*

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

MMOSD

Spezialsituationen

Schultherapie



Autoren	155
Indikation	155
Kontraindikationen	156
Dosierung	157
Pharmakokinetik	158
Pharmakodynamik	159
Diagnostik vor Beginn mit Mitoxantron	159
Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien	161
Monitoring und Maßnahmen unter Mitoxantron	164
Während der Mitoxantron-Therapie	166
Besondere Hinweise	166
Dauer der Therapie	169
Workflow-Tabelle	170

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Mitoxantron finden Sie auf der KKNMS-Website.



[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

## Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung von folgenden Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Andrew Chan**  
Neurologische Klinik, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern
- ▶ **Dr. med. Anke Salmen**  
Neurologische Klinik, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern

## Indikation

Mitoxantron ist in Deutschland zugelassen für die Behandlung von nicht-rollstuhlpflichtigen Patienten (EDSS 3 bis 6) mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger MS bei Versagen oder Unverträglichkeit einer immunmodulatorischen Vortherapie, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten, befinden. Es sollte kritisch evaluiert werden, ob andere Therapiemöglichkeiten mit günstigerem Sicherheitsprofil zur Anwendung kommen könnten, bevor Mitoxantron eingesetzt wird. Die US-amerikanischen Leitlinien empfehlen die Anwendung von Mitoxantron nicht mehr.

*Kommentar: Auch wenn die Zulassung von Mitoxantron bei MS auf einen EDSS bis zu 6 (Gehstrecke mit einseitiger Unterstützung 100 m) begrenzt wurde, kann aus medizinischer Sicht bei rasch progredienter Krankheitsaktivität unter Beachtung der Kontraindikationen der Einsatz von Mitoxantron bei einem EDSS jenseits von 6 als individueller Heilversuch im Sinne eines „Off-Label“-Gebrauchs erwogen werden, beispielsweise mit dem Ziel des Erhalts der Selbstständigkeit oder der Armfunktionen. Bei primär-chronisch progredienten Verlaufsformen sollte die Substanz nicht eingesetzt werden. Bei aggressiven, schubförmigen Verläufen stehen mittlerweile effiziente Therapiealternativen zur Verfügung, sodass hier Mitoxantron nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen sollte.*

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

## Kontraindikationen

### Mitoxantron ist kontraindiziert bei ...

- ▶ ... einer Überempfindlichkeit gegen die Substanz oder einen der sonstigen Bestandteile.

---

- ▶ ... Schwangerschaft und in der Stillzeit.

---

- ▶ ... schweren floriden Infekten. Daneben sollte es nicht bei chronischen oder rezidivierenden bakteriellen Infekten (z. B. Tbc) angewandt werden.

---

- ▶ ... Patienten, die entweder eine kardiale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von  $< 50\%$ , einen Abfall der LVEF um  $> 10\%$  im Vergleich zum Ausgangswert oder eine klinisch signifikante Minderung der LVEF aufweisen.

---

- ▶ ... Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen, insbesondere wenn diese mit einer Einschränkung der Pumpfunktion, vorhergehender / anhaltender Therapie mit kardiotoxischen Substanzen oder einer vorausgegangenen Mediastinalbestrahlung einhergehen.

---

- ▶ ... Patienten mit einer Neutropenie unter  $1.500$  Zellen/ $\text{mm}^3$ .

---

### Eine relative Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz. Hier sollte Mitoxantron nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

---

- ▶ ... pädiatrischen Patienten. Über Einzelfälle hinausgehend liegen hier keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor.

---

Mitoxantron wird als Infusion mit  $12 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche alle drei Monate streng intravenös verabreicht. Die zu verabreichende Menge wird auf Basis der Körperoberfläche errechnet, für deren Ermittlung Körpergröße und -gewicht herangezogen werden. Für eine einfache und schnelle Ermittlung der Körperoberfläche halten die Herstellerfirmen i. d. R. Nomogramme bereit.

Die Dosisanpassung bei wiederholter Gabe sollte nach Ausmaß der Knochenmarkssuppression vorgenommen werden (Tabellen 1, 2).

- **Tabelle 1:** Dosisanpassung anhand **Blutbildbestimmungen in den ersten 21 Tagen nach Infusion** gemäß Fachinformation Mitoxantron. Dosisangaben gelten bezogen auf Körperoberfläche (KOF).

WHO-Grad	0	1	2	3	4
Leukozyten ( $10^9/\text{l}$ ) und / oder Thrombozyten ( $10^9/\text{l}$ )	$\geq 4,0$	3,0 – 3,99	2,0 – 2,99	1,0 – 1,99	$< 1,0$
Folgende Dosierung	$12 \text{ mg/m}^2$ KOF	$12 \text{ mg/m}^2$ KOF	$12 \text{ mg/m}^2$ KOF	$10 \text{ mg/m}^2$ KOF	$8 \text{ mg/m}^2$ KOF

- **Tabelle 2:** Dosisanpassung anhand **Blutbildbestimmungen bis zu sieben Tage vor jeder Infusion** gemäß Fachinformation Mitoxantron. Dosisangaben gelten bezogen auf Körperoberfläche (KOF). Während eine dosisreduzierte Mitoxantron-Gabe auch bei erniedrigten peripheren Zellzahlen vor der Infusion geplant werden kann, sollte dies allerdings nur nach genauer Risiko-Nutzen-Abwägung, Ausschluss anderer Ursachen und ggf. hämatologisch-onkologischer Rücksprache erfolgen.

WHO-Grad	0	1	2	3	4
Leukozyten ( $10^9/\text{l}$ ) und / oder Thrombozyten ( $10^9/\text{l}$ )	$\geq 4,0$	3,0 – 3,99	2,0 – 2,99	1,0 – 1,99	$< 1,0$
Folgende Dosierung	$12 \text{ mg/m}^2$ KOF	$9 \text{ mg/m}^2$ KOF	$6 \text{ mg/m}^2$ KOF	Abbruch d. Behandlung	Abbruch d. Behandlung

Bei besonders aggressiven Krankheitsverläufen kann in Einzelfällen eine Induktionstherapie mit monatlichen Infusionen, ggf. in Kombination mit 1 g Methylprednisolon, erwogen werden (**fakultativ**), sofern nach Abwägung keine Therapiealternativen bestehen. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichten bis mittleren Nierenfunktionseinschränkungen ist nicht erforderlich.

*Kommentar: Die maximal über die Lebenszeit zulässige kumulative Gesamtdosis beträgt 140 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (**obligat**). Allerdings sollte eine Applikation über eine Gesamtdosis von 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche hinaus nur im Einzelfall unter strenger Risiko-Nutzen-Abwägung in Rücksprache mit einem MS-Zentrum erfolgen. In diesem Falle sollte ein besonderes Augenmerk auf Nebenwirkungen wie der Knochenmarksdepression liegen. Falls ein sehr aggressiver Krankheitsverlauf eine monatliche Induktionstherapie erforderlich macht, sollte diese auf wenige Gaben begrenzt werden (üblicherweise über drei Monate mit einer Dosierung von 10 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bzw. in Abhängigkeit der Knochenmarksdepression) (**fakultativ**). Auch hier sollte ein besonderes Augenmerk auf hämatologische Nebenwirkungen gelegt werden. Laut Fachinformation kann eine dosisreduzierte Mitoxantron-Therapie auch bei reduzierten peripheren Zellzahlen vor der Applikation geplant werden (Tabelle 2). Allerdings sollte dies nur nach genauer Risiko-Nutzen-Abwägung und ggf. nach Rücksprache mit einem hämatologisch-onkologisch erfahrenen Arzt erfolgen (**fakultativ**).*

## Pharmakokinetik

- ▶ Mitoxantron weist nach intravenöser Gabe eine rasche Gewebeverteilung auf, wobei die Plasmaelimination einem 3-Kompartiment-Modell mit langer terminaler Halbwertszeit (ca. neun Tage) folgt.
- ▶ Die Ausscheidung erfolgt hepatobiliär und langsam renal.
- ▶ Im Tiermodell kommt es nur zu einem minimalen Übertritt von Mitoxantron über die Blut-Hirn-Schranke. Mitoxantron geht in die Muttermilch über.

- ▶ Mitoxantron ist ein synthetisches Anthracendion. Es inhibiert die DNA- und RNA-Synthese und verursacht Zellkern-Aberrationen sowie chromosomales Scattering. Mitoxantron interkaliert in die DNA und führt durch Bindung an den Topoisomerase-II-DNA-Komplex zu DNA-Strangbrüchen. Hieraus können Zelltod und eine Blockierung des Zellzyklus entstehen.
- ▶ Der genaue Wirkmechanismus von Mitoxantron bei der MS ist nicht bekannt. Als unselektives Immunsuppressivum führt es zu einer Verminderung der Sekretion von Entzündungsmediatoren durch CD4-positive T-Zellen, einer Reduktion von B-Zellen, einer Verringerung der Antikörper-Produktion durch B-Zellen und zu einer Abnahme der Myelin-Zerstörung durch Makrophagen.

## Diagnostik vor Beginn mit Mitoxantron

### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollte gezielt vor jeder Mitoxantron-Infusion nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen (z. B. kardiovaskuläre Erkrankung, B-Symptomatik als Hinweis für hämatologisch-onkologische Erkrankungen, Infektion) gesucht werden. Anamnese und Untersuchung müssen detailliert dokumentiert werden (**obligat**). In der Erhebung der Medikamentenanamnese ist gezielt auf kardiotoxische Medikamente zu achten.

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Die Bestimmung von Blutbild plus Differentialblutbild, Leberwerten (GOT, GPT, GGT, Bilirubin) und Nierenwerten (Kreatinin) ist **obligat**.
- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Vor Beginn der Therapie mit Mitoxantron müssen akute Entzündungen (CRP, Urinstatus) ausgeschlossen werden (**obligat**). Bei entsprechenden Risikogruppen / anamnestischen Hinweisen ist eine erweiterte Diagnostik sinnvoll (z. B. HIV,

Hepatitis-B- und -C-Serologie, Tbc) (**fakultativ**). Zur Durchführung der HIV-Serologie ist eine Einverständniserklärung des Patienten erforderlich.

- ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen (**obligat**).

### 3. Radiologische Diagnostik

Ein MRT des Schädels mit Kontrastmittel und ggf. des Rückenmarks muss vor Behandlungsbeginn mit Mitoxantron durchgeführt werden (nicht älter als sechs Monate), um für den weiteren Therapieverlauf über einen Ausgangsbefund zu verfügen (**obligat**).

*Kommentar: Verschiedene Publikationen beschreiben Ablagerungen bzw. Signalveränderungen in speziellen Hirnarealen nach mehrmaligen Kontrastmittelgaben. Ein Krankheitsbild oder Symptome sind auf diese jedoch bislang nicht zurückzuführen. Das KKNMS empfiehlt, bei der Diagnosestellung weiterhin gadoliniumhaltige Kontrastmittel einzusetzen, um die Diagnose nicht zu verzögern und ein aussagekräftiges, standardisiertes Ausgangs-MRT zu erzielen. Im Krankheitsverlauf kann dann auf die Kontrastmittelgabe verzichtet werden, solange kein klinischer Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress vorliegt.*

Vor Beginn der Mitoxantron-Therapie muss ein rezentes Röntgenbild (nicht älter als sechs Monate) der Lunge vorliegen, um etwaige chronische Infektionen (z. B. Tbc) auszuschließen (**obligat**).

### 4. Kardiologische Diagnostik

Vor Beginn der Mitoxantron-Therapie müssen eine kardiologische Untersuchung mit Echokardiografie und Bestimmung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) sowie ein Elektrokardiogramm vorliegen (**obligat**).

### 5. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

Eine standardisierte Aufklärung mit schriftlicher Einwilligungserklärung zur Therapie muss vorliegen (**obligat**). Über zytostatikatypische Nebenwirkungen (Übelkeit / Erbrechen, Diarrhoe, vorübergehende sekundäre Amenorrhoe, transiente Knochenmarksuppression mit Infektneigung, Gefahr von Gewebenekrosen bei Paravasaten) und Vorsichtsmaßnahmen (sichere Empfängnisverhütung) muss aufgeklärt werden. Daneben muss insbesondere auf folgende Aspekte in der Aufklärung dokumentiert eingegangen werden:

- ▶ Kardiotoxizität.

---

- ▶ Therapieassoziierte Leukämie.

---

- ▶ Gonadotoxizität mit ausdrücklichem Hinweis auf eine Spermakryokonservierung.

---

*Kommentar: Während die Kardiotoxizität mit klinisch manifester Herzinsuffizienz in < 0,2 % d. F. eine Dosisassoziation aufweist, wurden auch Einzelfälle mit geringer kumulativer Gesamtdosis bzw. auch Jahre nach Beendigung der Mitoxantron-Therapie berichtet. Die exakte Inzidenz der therapieassoziierten Leukämie ist weiterhin unklar, die hohe berichtete Variabilität weist auf zusätzliche Einflussfaktoren (unterschiedliche Therapieprotokolle, Kootherapie) hin. Das Risiko einer persistierenden Amenorrhoe unter Mitoxantron scheint besonders mit zunehmendem Alter (> 30 Jahre) zu steigen. Aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität muss über die Möglichkeit einer Spermakonservierung aufgeklärt werden.*

## Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vorthérapien

1. **Behandlungsnaive Patienten:** Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
2. Patienten, die mit **Glatirameracetat** oder **Interferon-beta** vorbehandelt waren: Es ist kein besonderer Sicherheitsabstand notwendig, vorausgesetzt, eventuelle Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sind abgeklungen. Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
3. Patienten, die mit **Dimethylfumarat** vorbehandelt waren: Etwaige Effekte der Dimethylfumarat-Therapie auf das Blutbild (z. B. Lymphopenie, Leukopenie) sowie auf Leber- / Nierenwerte sollten abgeklungen sein. Darüber hinaus ist kein weiterer Sicherheitsabstand nötig.

4. Patienten, die mit **Teriflunomid** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen mindestens vierwöchigen Sicherheitsabstand einzuhalten und ein Differentialblutbild anzufertigen. Effekte der Teriflunomid-Therapie auf das Blutbild (z. B. Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie) sowie Leberwerte sollten abgeklungen sein. Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit und damit potentiell kumulativer immunsuppressiver Effekte ist ein Auswaschen der Substanz vor Umstellung notwendig (**obligat**).
5. Patienten, die mit **Fingolimod** vorbehandelt waren: Unter Berücksichtigung der Eliminationshalbwertszeiten von Fingolimod (sechs bis neun Tage) und des Andauerns des biologischen Effekts sollte ein Mindestabstand von vier Wochen eingehalten werden, innerhalb dessen sich die Lymphozyten normalisiert haben müssen (**obligat**).

*Kommentar: Beim Absetzen von Fingolimod ist zu beachten, dass es bei ca. 10% der mit Fingolimod behandelten Patienten zu einem Rebound-Phänomen mit teils fulminant verlaufenden Schüben kommen kann. In der Regel tritt das Rebound-Phänomen zwei bis vier Monate nach Absetzen von Fingolimod auf. Patienten mit hochaktiver Verlaufsform ihrer MS vor Beginn mit Fingolimod, aber auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Fingolimod scheinen eher zu einem Rebound zu neigen.*

6. Patienten, die mit **Natalizumab** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis acht Wochen einzuhalten und vor Beginn der Mitoxantron-Therapie ein Differentialblutbild zu erstellen (**obligat**). Zur Erfassung des Ausgangsstatus soll vor Umstellung ein MRT durchgeführt werden, auch um Komplikationen wie PML auszuschließen (**obligat**). Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer PML sollte auch eine Lumbalpunktion mit Analyse der JCV-DNA per hochsensitiver PCR erwogen werden (**fakultativ**).
7. Patienten, die mit **Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin A oder Cyclophosphamid** vorbehandelt waren: Eventuelle Effekte jener Therapien auf das Blutbild (z. B. Zytopenie) sowie Differentialblutbild bzw. Leber- / Nierenfunktion und kardiovaskuläre Funktion sollten abgeklungen sein

(**fakultativ**). Aufgrund der unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile sollte mit einem in der MS-Therapie erfahrenen Zentrum Rücksprache gehalten werden.

8. Patienten, die mit **Cladribin** vorbehandelt waren: Wenn aufgrund von Nebenwirkungen oder nicht ausreichender Wirksamkeit der Cladribin-Behandlung auf eine andere Immuntherapie umgestellt wird, ist ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs Monaten nach dem letzten Behandlungszyklus einzuhalten. Vor Beginn einer anderen Immuntherapie muss ein Differentialblutbild einschließlich einer Lymphozytentypisierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) erstellt werden (**obligat**). Regelmäßige Blutbildkontrollen sollten auch nach Therapieende über mindestens fünf Jahre erfolgen (**fakultativ**). Therapiespezifische Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

Bei Umstellung aufgrund von hoher Krankheitsaktivität unter Cladribin-Behandlung muss im Einzelfall über die Wartezeit entschieden werden, und es sollte eine zeitnahe Vorstellung an einem für MS spezialisierten Zentrum erfolgen.

9. Patienten, die mit **Alemtuzumab, Ocrelizumab oder Rituximab** vorbehandelt waren: Hier sollte der Sicherheitsabstand vor Beginn der Therapie mit Mitoxantron mindestens sechs bis zwölf Monate betragen und ein Differentialblutbild muss erhoben werden (**obligat**), ggf. auch der Immunstatus (CD-4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) (**fakultativ**). Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.
10. Patienten, die mit **Studienmedikamenten** vorbehandelt waren: Hier kann kein fester Sicherheitsabstand angegeben werden. Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) bzw. weitere Organsysteme (Leber- / Nierenfunktion, kardiovaskuläre Funktion) sollten abgeklungen sein. Es sollte eine Rücksprache mit dem MS-Zentrum erfolgen, welches den Patienten während der Studie betreut hat.

## Monitoring und Maßnahmen unter Mitoxantron

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Vierteljährliche neurologische Kontrolluntersuchungen durch MS-erfahrene Ärzte sind empfohlen (**fakultativ**). Vor jeder Mitoxantron-Infusion sollte anamnestisch und in der klinischen Untersuchung nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen gesucht werden (z. B. kardiovaskuläre Erkrankung, B-Symptomatik als Hinweis auf eine hämatologisch-onkologische Erkrankung, Infektion). Die Anamnese und Untersuchung muss schriftlich dokumentiert werden (**obligat**).

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Blutbild und Serumchemie (inkl. Leber- / Nierenwerte) müssen vor jeder Mitoxantron-Infusion untersucht werden (**obligat**). Im Falle einer deutlichen Leukozytopenie oder Leukozytose ist ein Differentialblutbild notwendig (**obligat**).

Nach der Mitoxantron-Therapie ist der transiente Abfall der Leukozytenwerte ca. sieben bis 14 Tage nach Infusion (Leukozytennadir) und Wiederanstieg (ca. 21 Tage nach Infusion) im Rahmen von wöchentlichen Blutbildkontrollen über vier Wochen zu dokumentieren, z. B. in einem Chemotherapiepass (**obligat**).

*Kommentar: Die Leukozytenwerte stellen die Grundlage einer etwaigen Dosisanpassung für die Folgeinfusion dar (siehe Tabelle 1, Seite 157). Bei persistierender Leukopenie sollte die Schwelle für eine weiterführende hämatologische Untersuchung (Knochenmarkpunktion) niedrig angesetzt sein (**fakultativ**).*

- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Ein Infekt muss klinisch und laborchemisch ausgeschlossen werden (CRP, Urinstatus) (**obligat**).
- ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss vor jeder Mitoxantron-Infusion ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden (**obligat**).

### 3. Radiologische Diagnostik

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs und insbesondere auch zur Abschätzung der notwendigen Dauer der Therapie (s. u.) sollte nach dem Basis-MRT zu Behandlungsbeginn üblicherweise **nach einem Jahr** ein MRT durchgeführt werden (**fakultativ**). Auf die Kontrastmittelgabe sollte verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress gibt und ein standardisiertes Ausgangs-MRT vorliegt.

### 4. Kardiologische Diagnostik

Die Echokardiografie sowie das Elektrokardiogramm müssen vor **jeder** Mitoxantron-Infusion aktualisiert werden (**obligat**).

### 5. Durchführung und Monitoring während der Infusion

Vor und bei Bedarf nach der Infusion sollte ein Antiemetikum (z. B. Serotonin-(5-HT<sub>3</sub>-)Antagonisten wie Ondansetron, Granisetron, Alizaprid) gegeben werden. Mitoxantron muss vor Gebrauch verdünnt werden und soll nicht mit anderen Medikamenten in der gleichen Infusion gemischt werden. Die Infusion muss streng intravenös gegeben werden, d. h., die sichere intravenöse Lage der Venenverweilkanüle muss überprüft werden und die Infusion in eine Hauptvene ist zu bevorzugen. Paravasate mit der Möglichkeit schwerer lokaler Reaktionen bis hin zu Gewebenekrosen müssen in jedem Fall vermieden werden. Die Infusion in Extremitäten mit beeinträchtigtem venösem oder lymphatischem Abfluss sollte vermieden werden. Die Infusion darf in nicht weniger als fünf Minuten gegeben werden (**obligat**), empfohlen ist eine Infusionsdauer von ca. einer Stunde.

### Maßnahmen beim Auftreten eines Paravasates

Maßnahmen und Infrastruktur für die Akuttherapie von Paravasaten müssen vorgehalten werden (**obligat**). Bei Auftreten eines Paravasates muss die Infusion sofort unterbrochen werden. Die Kanüle sollte zunächst in situ verbleiben, um hierüber das Paravasat zu aspirieren. Bei Hautblasen oder großem Paravasat sollte dieses transkutan abpunktiert werden. Anschließend sollte DMSO (99 %, Dimethylsulfoxid) auf dem gesamten Paravasatgebiet aufgetragen werden. Bei progredienter Gewebenekrose sollte der Patient frühzeitig chirurgisch vorgestellt werden. Nach einem Paravasat sollte der Patient über mindestens sechs Wochen ärztlich nachverfolgt werden.

## Während der Mitoxantron-Therapie

Schübe, die unter Mitoxantron auftreten, können nach Standardvorgaben mit Cortison bzw. in schweren, cortisonrefraktären Fällen zusätzlich mittels einer Plasmapherese therapiert werden.

## Besondere Hinweise

### 1. Schwangerschaft, Stillzeit, Fertilität

- ▶ Mitoxantron ist während der Schwangerschaft streng kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter sind über eine wirksame Empfängnisverhütung aufzuklären (**obligat**). Vor **jeder** Infusion ist auf das Vorliegen eines aktuellen, negativen Schwangerschaftstests zu achten (**obligat**). Mitoxantron sollte mindestens sechs Monate vor einer gewünschten Konzeption abgesetzt werden. Bei Eintreten einer Schwangerschaft unter Mitoxantron ist aufgrund der möglichen Erbgutschädigung eine embryotoxische Beratungsstelle aufzusuchen.

---

- ▶ Auch Männer, die mit Mitoxantron behandelt werden, dürfen während der Behandlung und bis zu sechs Monate danach kein Kind zeugen.

---

- ▶ Über das Risiko einer irreversiblen Infertilität und die Möglichkeit der Kryokonservierung bei Männern bzw. einer persistierenden Amenorrhoe bei Frauen ist explizit und dokumentiert aufzuklären (**obligat**).

---

- ▶ Mitoxantron ist in der Stillzeit kontraindiziert. Vor dem Beginn einer Mitoxantron-Therapie muss abgestillt werden.

---

## 2. Impfungen

Die Wirksamkeit von Impfungen kann während und bis zu drei Monate nach Absetzen von Mitoxantron eingeschränkt sein. Ggf. ist der Impferfolg mittels Titerkontrolle zu überprüfen (**fakultativ**). Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Mitoxantron zu vermeiden (**fakultativ**).

## 3. Infektionen

Patienten mit akuten oder chronischen Infektionen sollten keine Therapie mit Mitoxantron beginnen. Bei akuten Infektionen unter Mitoxantron sind unverzüglich Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie einzuleiten.

## 4. Zytopenie

- ▶ Die transiente Leukopenie mit Maximum nach ca. zehn bis 14 Tagen nach der Infusion wird zur Dosistitration herangezogen (Tabelle 1) (**obligat**).
- ▶ Ist drei Wochen nach der Infusion keine Blutbilderholung erreicht, müssen regelmäßige Blutbildkontrollen fortgeführt werden (**obligat**).
- ▶ Falls vor Wiederholung der Mitoxantron-Infusion eine anhaltende Zytopenie vorliegt, muss strikt auf eine Dosisanpassung gemäß Fachinformation (Tabelle 2) geachtet werden. Im Zweifelsfall und v. a. bei Unterschreiten der genannten Grenzwerte sollte die Infusion allerdings nur nach Rücksprache mit einem hämatologisch-onkologisch erfahrenen Arzt erfolgen (**obligat**).
- ▶ Vor und unter Mitoxantron-Therapie müssen mögliche Symptome und Zeichen hämatologischer Erkrankungen (z. B. B-Symptomatik [Fieber > 38 °C, Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten, Nachtschweiß], Lymphknotenschwellungen, Splenomegalie, Gerinnungsstörung, zellulärer Immundefekt) ausgeschlossen werden. In diesem Kontext sind relevante Veränderungen labormedizinischer Parameter zu beachten (z. B. Differentialblutbild, Laktatdehydrogenase [Zellumsatz], Haptoglobin [Hämolyse]).

- ▶ Da hämatologisch-onkologische Auffälligkeiten auch mit teils langjähriger Latenz nach Beendigung der Mitoxantron-Therapie beschrieben wurden, sollten Blutbildkontrollen auch nach Therapieende (mind. über fünf Jahre) erfolgen (**fakultativ**).
- 

## 5. Kardiotoxizität

- ▶ Bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Vorgeschichte sollte die Behandlung mit besonderer Vorsicht und sorgfältiger Überwachung vorgenommen werden.
  - ▶ Vor und während der Therapie mit Mitoxantron ist eine normale kardielle Funktion sicherzustellen (s. Monitoring und Maßnahmen). Mitoxantron darf nicht zusammen mit anderen kardiotoxischen Medikamenten angewandt werden (**obligat**).
  - ▶ Da eine Kardiotoxizität auch Monate bis Jahre nach Therapieende auftreten kann, sollten insbesondere bei Patienten mit einer zusätzlichen kardiovaskulären Erkrankung oder bei Therapie mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. andere Anthracycline, Cyclophosphamid) kardiologische Kontrollen durchgeführt werden. Diese müssen jährlich über **fünf Jahre** hinweg erfolgen (**obligat**).
-

## Dauer der Therapie

Die Therapiedauer ist durch die kumulative Gesamtlebensdosis von  $140 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche begrenzt (**obligat**). Eine rasche Therapieänderung sollte allerdings schon deutlich früher nach Eintritt einer klinischen Stabilität angestrebt werden (**fakultativ**).

*Kommentar: Aufgrund der dosisabhängigen Toxizität sollte nach mindestens einjähriger Krankheitsstabilität (keine Schübe, keine Krankheitsprogression, stabile MRT-Befunde) eine Therapieänderung erwogen werden (**fakultativ**). Eine beobachtend-kontrollierende Therapiepause oder eine Umstellung auf eine Therapie für milde/moderate Verlaufsformen der MS sollte der Reduktion der Mitoxantrondosis auf  $5 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche bei gleichbleibender Applikationsfrequenz oder der Streckung der Infusionsintervalle vorgezogen werden. Insgesamt lässt sich eine lang anhaltende Wirkung nach Beendigung der Therapie aus den bisherigen Studiendaten ableiten, die die ohnehin lange Gewebelbhaltszeit bei Weitem übertrifft.*

Mitoxantron

Natalizumab

Ocrelizumab

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie

# Die Therapie mit Mitoxantron

## Workflow-Tabelle

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

<sup>1</sup> Bzw. bis zur Remission therapiespezifischer Effekte

<sup>2</sup> 1 Monat, wenn Teriflunomid aktiv durch Colestyramin eliminiert wurde

<sup>3</sup> Regelmäßige Blutbildkontrollen über mindestens 5 Jahre nach Beendigung der Therapie mit Cladribin

<sup>4</sup> Pflichtkontrolle Thrombozyten bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion

<sup>5</sup> Wöchentliche Blutbildkontrollen über einen Zeitraum von 4 Wochen nach jeder Infusion

<sup>6</sup> CD4+T-Zellen, CD8+T-Zellen, CD19+ B-Zellen

<sup>7</sup> Pflichtkontrolle Kreatinin bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion

<sup>8</sup> Separate schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich

<sup>9</sup> Bei positivem Testergebnis: Abklärung einer Tbc-Reaktivierung mittels Röntgen-Thorax u. w.

<sup>10</sup> Inkl. LVEF-Bestimmung

	Vor Therapiestart			
	Vorbehandlung mit			
	Naive Patienten, Glatirameracetat, Beta-Interferone, Dimethylfumarat	Teriflunomid	Fingolimod	Natalizumab
Wartezeiten	keine <sup>1</sup>	≥ 4 Wo <sup>1,2</sup>	≥ 4 Wo <sup>1</sup>	≥ 6–8 Wo <sup>1</sup>
Klinische Untersuchung	✓	✓	✓	✓
» <b>Labor</b>				
Blutbild mit Differentialblutbild	✓	✓	✓	✓
Leukozyten-Subpopulationen <sup>6</sup>				
GOT, GPT, GGT, Bilirubin	✓	✓	✓	✓
Nierenwerte (Kreatinin)	✓	✓	✓	✓
CRP	✓	✓	✓	✓
Urinstatus	✓	✓	✓	✓
Schwangerschaftstest (F)	✓	✓	✓	✓
» <b>Infektiologie</b>				
Hepatitis B- und -C-Serologie	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
HIV-Serologie <sup>8</sup>	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
Tbc-Test <sup>9</sup>	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
» <b>Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>				
EKG	✓	✓	✓	✓
Echokardiografie <sup>10</sup>	✓	✓	✓	✓
Röntgen-Thorax (≤6 Monate)	✓	✓	✓	✓
MRT des Schädels	✓	✓	✓	✓
Auswaschung		✓		
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓	✓	✓	✓

Azathioprin, MTX, Cyclosporin A, Cyclophosphamid	Cladribin	Alemtuzumab, Ocrelizumab, Rituximab	Studienmedikation	Während der Therapie			
				vor jeder Infusion	wöchent- lich	viertel- jährlich	jährlich
Bis zur Remission therapie-spez. Effekte (z. B. Zytopenie)	≥ 6 Mo <sup>1</sup>	≥ 6–12 Mo <sup>1</sup>	n. d.	Behandlung von Schüben unter Mitoxantron leitliniengerecht (inklusive eventuell notwendiger Schubeskalationstherapie, z. B. Plasmapherese)			
✓	✓	✓	✓	✓		⊃	
✓	✓ <sup>3</sup>	✓ <sup>4</sup>	✓	✓	✓ <sup>5</sup>		
✓	✓	⊃	✓	✓			
✓	✓	✓	✓	✓			
✓	✓	✓	✓	✓			
✓	✓	✓	✓	✓			
✓	✓	✓	✓	✓			
⊃	⊃	⊃	⊃				
⊃	⊃	⊃	⊃				
✓	✓	✓	✓	✓			
✓	✓	✓	✓	✓			
✓	✓	✓	✓	✓			
✓	✓	✓	✓	✓			
✓	✓	✓	✓	✓			⊃

Ocrelizumab

Natalizumab

Mitoxantron

Mycophenolat Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie





# Natalizumab

Praktische Aspekte der  
Therapie mit Natalizumab

*Stand: Juli 2018*

Natalizumab

Ocrelizumab



Autoren	175
Indikation	175
Kontraindikationen	176
Dosierung	177
Pharmakokinetik	177
Pharmakodynamik	177
Diagnostik vor Beginn mit Natalizumab	178
Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien	179
Monitoring und Maßnahmen unter Natalizumab	182
Während der Natalizumab-Therapie	183
Reevaluation nach 24 Monaten	184
Besondere Hinweise	185
Dauer der Therapie	192
Workflow-Tabelle	194

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Natalizumab finden Sie auf der KKNMS-Website.



[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

## Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung von folgenden Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth**  
Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie,  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
- ▶ **Prof. Prof. h. c. Dr. med. Heinz Wiendl**  
Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie,  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

## Indikation

Natalizumab ist in Deutschland zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie der aktiven, schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose zugelassen.

Natalizumab kann bei folgenden Patientengruppen eingesetzt werden:

1. **Erwachsene Patienten ab 18 Jahren, die trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) eine fortgesetzte Krankheitsaktivität aufweisen.**
2. **Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose können auch primär mit Natalizumab behandelt werden, wenn ...**

- ... zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr aufgetreten sind und
- ... im kraniellen MRT mindestens 2 neue T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT-Aufnahme nachweisbar sind.

## Kontraindikationen

### **Natalizumab ist kontraindiziert bei ...**

- ▶ ... Überempfindlichkeit gegen die Substanz oder einen der sonstigen Bestandteile (beschrieben wurden ca. 4% leichte bzw. 0,8% schwere Hypersensitivitäts-Reaktionen).
- ▶ ... Patienten mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML, aktuell oder in der Vorgeschichte).
- ▶ ... Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, wie immungeschwächte Patienten (einschließlich solcher Patienten, die aktuell eine immunsuppressive Behandlung erhalten oder durch frühere Therapien immungeschwächt sind).
- ▶ ... vorliegender HIV-Infektion.
- ▶ ... aktiven Malignomen mit Ausnahme von Patienten mit einem Basaliom.
- ▶ ... Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben. Die Behandlung sollte nur nach kritischer Risiko-Nutzen-Bewertung erfolgen. Die Therapie sollte durch ein erfahrenes Zentrum durchgeführt werden.

## Dosierung

Natalizumab wird als Infusion zu 300 mg alle vier Wochen intravenös verabreicht. Jede Durchstechflasche enthält 15 ml Konzentrat (20 mg/ml) und wird vor Applikation mit 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung verdünnt. Dosisanpassungen nach Gewicht, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit müssen nicht vorgenommen werden.

## Pharmakokinetik

- ▶ Nach wiederholter Gabe von 300 mg Natalizumab werden maximale Serumkonzentrationen von ca.  $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$  erreicht. Der durchschnittliche Talspiegel im Steady State liegt bei  $23 - 29 \mu\text{g/ml}$ . Die mittlere Plasmahalbwertszeit liegt bei  $16 \pm 4$  Tagen.
- ▶ Das Auftreten persistierender neutralisierender Antikörper erhöht die Ausscheidung des Medikaments um das Dreifache (Auftreten in ca. 6 % der Patienten in den ersten drei Monaten, selten später als nach neun Monaten).
- ▶ Mittels Plasmaaustausch oder Immunadsorption kann Natalizumab schneller aus dem Organismus eliminiert werden.

## Pharmakodynamik

- ▶ Natalizumab bindet nach Infusion an das Adhäsionsmolekül  $\alpha 4$ -Integrin, welches auf einer Vielzahl von Immunzellen, insbesondere jedoch auf T- und B-Lymphozyten, exprimiert wird.
- ▶ Als IgG4-Antikörper löst Natalizumab keinen Zelltod aus, verhindert aber die Adhäsion von Immunzellen an der Gefäßwand und dadurch schlussendlich die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke.

- ▶ Die Wirkung von Natalizumab auf das Immunsystem ist weder organspezifisch (so wird auch die Einwanderung von Immunzellen in andere Organe wie den Darm gehemmt) noch selektiv für autoreaktive Immunzellen. Dementsprechend wird auch die Einwanderung von Immunzellen, welche spezifische Krankheitserreger bekämpfen, behindert.
  - ▶ Aufgrund des Wirkmechanismus zeigen Patienten unter Therapie mit Natalizumab tendenziell höhere Leukozytenzahlen im peripheren Blut. Nach Absetzen des Medikaments und Freigabe des  $\alpha 4$ -Integrins können diese Zellen rasch in das ZNS einwandern und ggfs. wiederkehrende Krankheitsaktivität bedingen.
- 

## Diagnostik vor Beginn mit Natalizumab

### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollte gezielt nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen gesucht werden. Anamnese und Untersuchung müssen detailliert dokumentiert werden (**obligat**).

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Die Bestimmung von Blutbild plus Differentialblutbild und Leberwerten (GOT, GPT, GGT) ist **obligat**.
  - ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Vor Beginn der Therapie mit Natalizumab sollten akute Infektionen (CRP **fakultativ**) und chronische aktive bakterielle und virale Infektionen ausgeschlossen werden. Eine Hepatitis-B- und -C-Serologie sowie VZV-Serologie können erhoben werden ebenso wie ein TB-Test (**fakultativ**). Ein HIV-Test ist **obligat**. Zur Durchführung der HIV-Serologie ist eine Einverständniserklärung des Patienten erforderlich.
  - ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen wird ein Schwangerschaftstest empfohlen (**fakultativ**).
-

### 3. Radiologische Diagnostik

Ein Referenz-MRT des Schädels vor und nach Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel muss vor Behandlungsbeginn mit Natalizumab angefertigt werden (nicht älter als drei Monate) mit dem Ziel, im Falle einer Krankheitsprogression oder im Falle unvorhergesehener Nebenwirkungen über einen Ausgangsbefund zu verfügen (**obligat**).

*Kommentar: Verschiedene Publikationen beschreiben Ablagerungen bzw. Signalveränderungen in speziellen Hirnarealen nach mehrmaligen Kontrastmittelgaben. Ein Krankheitsbild oder Symptome sind auf diese jedoch bislang nicht zurückzuführen. Das KKNMS empfiehlt, bei der Diagnosestellung weiterhin gadoliniumhaltige Kontrastmittel einzusetzen, um die Diagnose nicht zu verzögern und ein aussagekräftiges, standardisiertes Ausgangs-MRT zu erzielen. Im Krankheitsverlauf kann dann auf die Kontrastmittelgabe verzichtet werden, solange kein klinischer Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress vorliegt und wenn leitliniengerechte MRT-Kontrollen unter Therapie routinemäßig durchgeführt werden.*

### 4. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

Eine standardisierte Aufklärung mit schriftlicher Einwilligungserklärung zur Therapie muss vorliegen (**obligat**).

## Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vorthérapien

1. **Behandlungsnaive Patienten:** keine weitere Zusatzdiagnostik erforderlich.
2. Patienten, die mit **Glatirameracetat** oder **Interferon-beta-Präparaten** vorbehandelt waren: Ein Sicherheitsabstand ist nicht notwendig, die Behandlung kann direkt erfolgen, vorausgesetzt, eventuelle Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sind abgeklungen. Keine weitere Zusatzdiagnostik notwendig.

3. Patienten, die mit **Dimethylfumarat** vorbehandelt waren: Ein Sicherheitsabstand ist nicht notwendig, die Behandlung kann direkt erfolgen (vorausgesetzt, eventuelle Effekte der Therapie auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sind abgeklungen (**obligat**). Die periphere Immunkompetenz muss bei den in Frage kommenden Patienten hergestellt sein, soweit dies im Differentialblutbild nachweisbar ist (**obligat**).
4. Patienten, die mit **Teriflunomid** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, eine aktive Auswaschung vorzunehmen. Andernfalls muss ein Sicherheitsabstand von mindestens 3,5 Monaten eingehalten werden. Die Autoren empfehlen jedoch grundsätzlich die aktive Auswaschung von Teriflunomid vor Therapiewechsel. Eventuelle Effekte der Therapie auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) müssen abgeklungen sein (**obligat**). Die periphere Immunkompetenz muss bei den in Frage kommenden Patienten hergestellt sein, soweit dies im Differentialblutbild nachweisbar ist (**obligat**).
5. Patienten, die mit **Fingolimod** vorbehandelt waren: Unter Berücksichtigung der Eliminationshalbwertszeit von Fingolimod (sechs bis neun Tage) und des Andauerns des biologischen Effekts sollte ein Mindestabstand von vier Wochen eingehalten werden, innerhalb derer sich die Leukozyten normalisiert haben müssen (**obligat**).

*Kommentar: Beim Absetzen von Fingolimod ist zu beachten, dass es bei ca. 10 % der mit Fingolimod behandelten Patienten zu einem Rebound-Phänomen mit teils fulminant verlaufenden Schüben kommen kann. In der Regel tritt das Rebound-Phänomen zwei bis vier Monate nach Absetzen von Fingolimod auf. Patienten mit hochaktiver Verlaufsform ihrer MS vor Beginn mit Fingolimod, aber auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Fingolimod scheinen eher zu einem Rebound zu neigen.*

6. Patienten, die mit **Azathioprin, Methotrexat oder Mitoxantron** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens drei Monaten einzuhalten. Ein Differentialblutbild muss vor Behandlungsbeginn mit Natalizumab erstellt werden (**obligat**). Eventuelle Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) müssen abgeklungen sein.
7. Patienten, die mit **Cladribin** vorbehandelt waren: Wenn aufgrund von Nebenwirkungen oder nicht ausreichender Wirksamkeit der Cladribin-Behandlung auf eine andere Immuntherapie umgestellt wird, ist ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs Monaten nach dem letzten Behandlungszyklus einzuhalten. Vor Beginn einer anderen Immuntherapie muss ein Differentialblutbild einschließlich einer Lymphozytentypisierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) erstellt werden (**obligat**). Regelmäßige Blutbildkontrollen sollten auch nach Therapieende über mindestens fünf Jahre erfolgen (**fakultativ**). Therapiespezifische Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

Bei Umstellung aufgrund von hoher Krankheitsaktivität unter Cladribin-Behandlung muss im Einzelfall über die Wartezeit entschieden werden, und es sollte eine zeitnahe Vorstellung an einem für MS spezialisierten Zentrum erfolgen.

8. Patienten, die mit **Rituximab, Ocrelizumab** oder **Alemtuzumab** oder den Immunsuppressiva **Ciclosporin A** oder **Cyclophosphamid** vorbehandelt waren: Hier sollte der Sicherheitsabstand vor Beginn der Therapie mit Natalizumab mindestens sechs bis zwölf Monate betragen. Ergänzend muss ein Differentialblutbild (**obligat**) erstellt werden, eine durchflusszytometrische Zellphänotypisierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen) kann durchgeführt werden (**fakultativ**). Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) müssen abgeklungen sein.
9. Patienten, die mit anderweitigen **Studienmedikamenten** vorbehandelt waren: Hier kann kein spezifischer Sicherheitsabstand festgelegt werden. Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

## Monitoring und Maßnahmen unter Natalizumab

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Vierteljährlich müssen klinisch-neurologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden (**obligat**).

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Ein Blutbild muss regelmäßig bestimmt werden (alle drei bis sechs Monate) (**obligat**). Vor jeder Natalizumab-Infusion muss klinisch eine Infektkonstellation ausgeschlossen werden. Im Falle einer Leukopenie oder einer deutlichen Leukozytose ist ein Differentialblutbild notwendig (**obligat**).

*Kommentar: Die Behandlung mit Natalizumab führt zu Blutbildveränderungen. Aufgrund des Wirkmechanismus kann es insbesondere zu einem Anstieg der peripheren Leukozyten kommen. Die Frequenz der CD34+-Stammzellen sowie B-Zellen in der Peripherie steigt an. Zudem kann es zu einer Linksverschiebung im Blutbild kommen. Sehr selten kommt es zu einem deutlichen Abfall von CD4+-Zellen, die dann als Zeichen einer Beeinträchtigung der Immunkompetenz zu werten wären. In diesen Fällen sollte Rücksprache mit einem qualifizierten Zentrum erfolgen und die Therapie mit Natalizumab zunächst nicht fortgeführt werden.*

- ▶ Eine einmalige Bestimmung der Leberwerte (GOT, GPT, GGT) innerhalb von drei Monaten nach Therapiestart ist **obligat**. Danach sollten sie alle drei Monate im ersten halben Jahr unter laufender Therapie kontrolliert werden (**fakultativ**). Im Falle des Auftretens klinischer Zeichen einer Leberfunktionsstörung sind die entsprechenden Kontrollen obligat durchzuführen. Bei einem Anstieg der Lebertransaminasen über das Dreifache der Normwerte sollte Natalizumab ausgesetzt werden. Bei Rückkehr der Transaminasenwerte in den Normbereich kann die Natalizumab-Therapie fortgeführt werden. Die Leberwerte müssen dann engmaschig kontrolliert werden. Bei einem wiederholten Anstieg der Lebertransaminasen über das Fünffache der Normwerte muss Natalizumab permanent abgesetzt werden.

### 3. Radiologische Kontrolle

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie zur möglichen Einschätzung differentialdiagnostisch relevanter Komplikationen der Therapie sollte nach dem Basis-MRT des Schädels mit Kontrastmittel zum Behand-

lungsbeginn **einmal jährlich** in den ersten beiden Jahren (d. h. nach zwölf und 24 Monaten) ein MRT des Schädels durchgeführt werden (**obligat**). Auf die Kontrastmittelgabe sollte hierbei verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress gibt und wenn ein standardisiertes Ausgangs-MRT vorliegt. Sollte die Therapie nach zwei Jahren fortgeführt werden, müssen Maßnahmen höchster klinischer Vigilanz beachtet werden (**obligat**). Inwieweit engmaschigere MRT Untersuchungen (z. B. in drei- bis sechsmonatigen Abständen) zur besseren Risikokontrolle beitragen, ist gegenwärtig nicht sicher belegt, dennoch sollte bei Patienten mit entsprechender Risikokonstellation eine solche engmaschigere MRT-Überwachung erwogen werden (Empfehlung des Paul-Ehrlich-Instituts, 03/2016). Häufigere MRT-Untersuchungen können aber für die bessere Vergleichbarkeit sich über die Zeit ändernder zerebraler Befunde hilfreich sein. Idealerweise finden die Verlaufsuntersuchungen am selben Gerät mit denselben Sequenzen statt.

#### 4. Durchführung und Monitoring während der Infusion

Die Dauer der Infusion beträgt eine Stunde, die Nachbeobachtung eine weitere Stunde. Maßnahmen und Infrastruktur für die Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen müssen vorgehalten werden (**obligat**).

## Während der Natalizumab-Therapie

Schübe, die unter Natalizumab auftreten, können nach Standardvorgaben mit einer Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt werden (unter begleitender Weiterführung der Natalizumab-Therapie). Bei atypischer Präsentation sollte differentialdiagnostisch immer an eine PML gedacht werden. Relevant ist hier die Prüfung von Ursachen für ein mögliches zugrunde liegendes Therapieversagen (z. B. das Vorliegen von neutralisierenden Antikörpern gegen Natalizumab). Sollte sich der Verdacht auf eine PML erhärten, muss eine differentialdiagnostische Abklärung mittels MRT und Liquorpunktion (Nachweis von JCV-DNA) unmittelbar angeschlossen werden (**obligat**).

## Reevaluation nach 24 Monaten

- ▶ Die Weiterbehandlung nach 24 Monaten kann bei fehlender Kontraindikation erfolgen, wenn die Natalizumab-Wirksamkeit weiterhin belegbar, eine anhaltende Immunkompetenz gegeben und die Indikation weiterhin zu stellen ist (**obligat**).
- ▶ Die Gabe über 24 Monate hinaus ist mit dem Patienten gemeinsam ausführlich zu diskutieren und die Einwilligung in Schriftform zu dokumentieren (**obligat**; Aufklärungsblatt 24 Monate).
- ▶ Die mangelnde Eignung anderer Therapeutika zur Behandlung der aktiven MS sowie die Unwirksamkeit weniger riskanter Therapieoptionen (Therapieversagen unter vorangegangener Therapie für milde / moderate Verlaufsformen der MS) sollten dokumentiert werden (**fakultativ**).
- ▶ Therapiepausen („Drug Holidays“) stellen keine vernünftige Maßnahme zur Reduktion des Risikoprofils der Therapie bzw. des Risikos opportunistischer Infektionen dar und sind daher nach aktueller Datenlage außerhalb von Studien nicht empfehlenswert.
- ▶ Die Therapie darf bei Anzeichen einer beginnenden PML nicht fortgeführt werden (**obligat**).

*Kommentar: Aus Praktikabilitätsgründen werden hier Monate mit Therapiezyklen (= vier Wochen) gleichgesetzt und zur besseren Verständlichkeit mit Monaten gearbeitet.*

### 1. Schwangerschaft und Stillzeit

- ▶ Prinzipiell sollten Frauen im gebärfähigen Alter auf die Durchführung einer wirksamen Empfängnisverhütung aufmerksam gemacht werden (**obligat**).
- ▶ Bei explizitem Schwangerschaftswunsch einer Patientin kann die Therapie bis zum Eintreten der Schwangerschaft unter strenger Risiko-Nutzen-Abwägung fortgeführt werden, da die Krankheitsaktivität erst zwei bis sechs Monate nach Absetzen des Medikaments wieder zunimmt. Zeitlich fällt dies häufig mit dem ersten Schwangerschaftstrimenon zusammen, in dem die Krankheitsaktivität wiederum rückläufig ist. Zudem zeigen die bisherigen Schwangerschaften unter Natalizumab keine wesentlichen Auffälligkeiten im Vergleich zur Normalpopulation.
- ▶ In Fällen von hoher Krankheitsaktivität kann, wenn keine alternative Therapie, wie zum Beispiel Alemtuzumab, eingeleitet werden kann (weil z. B. schon eine Schwangerschaft eingetreten ist) oder dies nicht gewünscht wird, unter strenger Risiko-Nutzen-Abwägung und klinischer Kontrolle die Therapie mit Natalizumab fortgeführt werden. Die Therapie sollte in diesem Fall durch ein erfahrenes Zentrum erfolgen. Sollte Natalizumab in der Schwangerschaft weitergeführt werden, sollte die letzte Infusion vor der 34. Schwangerschaftswoche gegeben werden. Post partum sollte eine Anschlusstherapie erfolgen.
- ▶ Das Risiko für Blutbildauffälligkeiten bei den Kindern ist kleiner, wenn man Natalizumab zuletzt um die 30. SSW infundiert, allerdings kommt es dennoch bei 25 % der Mütter zu postpartalen Schüben, selbst wenn in den ersten beiden Wochen nach der Geburt wieder mit Natalizumab begonnen wird.
- ▶ Natalizumab geht in die Muttermilch über. Es ist allerdings nicht bekannt, ob dies Auswirkungen auf den Säugling hat. Bei Therapie mit Natalizumab darf daher sicherheitshalber nicht gestillt werden.

*Kommentar: Daten zu Schwangerschaften unter Natalizumab stammen aus den inzidentellen Schwangerschaften im Rahmen der Zulassungsstudien oder deren Extensionsstudien. Hier war die Fehlgeburtenrate im üblichen Rahmen, es kam zu keinen vermehrten Missbildungen. Als Teil des Risikomanagementplans für Natalizumab wird ein Schwangerschaftsregister geführt. Ein spezifisches Fehlbildungsmuster ergibt sich nach Daten aus dem firmeneigenen und Deutschen Schwangerschaftsregister sowie einer italienischen Publikation derzeit nicht. Die europäische Zulassungsbehörde hat die Ergebnisse des firmeneigenen Registers in die aktuelle Fachinformation aufgenommen und bewertet sie als unproblematisch (keine erhöhte Fehlgeburtensrate / kein Muster an Fehlbildungen). Im Deutschen Schwangerschaftsregister zeigt sich bei 100 exponierten Schwangerschaften kein Hinweis auf eine insgesamt erhöhte Fehlgeburtensrate im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Ob bei Exposition in der Frühschwangerschaft die frühe Fehlgeburtensrate erhöht ist, kann noch nicht abschließend beurteilt werden, im firmeneigenen Register war sie nicht erhöht. In einer aktuellen italienischen Publikation war sie gegenüber MS Kontrollen erhöht, lag aber mit 17 % im natürlich vorkommenden Rahmen.*

## 2. Impfungen

Die Wirksamkeit von Impfungen kann während und bis zu drei Monate nach Absetzen von Natalizumab eingeschränkt sein. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Natalizumab streng zu stellen (**obligat**). Bei zwingend erforderlichen Totimpfungen sollte nach angemessener Zeit eine Kontrolle des Impftiters erfolgen (**obligat**).

## 3. Infektionen

Bei akuten Infektionen unter Natalizumab sind unverzüglich Maßnahmen zu Diagnostik und Therapie einzuleiten. Sollten sich Zeichen einer Immunkompromittierung zeigen (z. B. Infekthäufung, Aktivierungen latenter Virusinfektionen, opportunistische Infektionen), ist Natalizumab abzusetzen (**obligat**).

## 4. Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) und Risikoprofil

Die Anwendung von Natalizumab ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PML assoziiert. Diese kann tödlich verlaufen (bisher in ungefähr 23 % der Fälle) oder zu einer schweren Behinderung führen. Die Prog-

nose einer Natalizumabassozierten PML hängt auch vom Intervall zwischen Symptombeginn und Diagnose ab. Anhand retrospektiver Analysen durch den Hersteller konnten mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML identifiziert werden: (I) Das Risiko einer PML steigt mit zunehmender Behandlungsdauer an, insbesondere wenn die Behandlung über 24 Monate hinaus fortgeführt wird. (II) Zusätzlich erhöht sich das Risiko einer PML, wenn vor der Behandlung mit Natalizumab eine potentiell immunsuppressive Vortherapie gegeben wurde. Dieses Risiko scheint unabhängig von der Dauer, der Art und dem Abstand der vorherigen immunsuppressiven Therapie zu sein. (III) Das Vorhandensein von Antikörpern gegen das JC-Virus ist entsprechend neuerer Daten mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer PML assoziiert (s. u.).

Entsprechend muss der Patient und möglichst seine Angehörigen nach zweijähriger Therapie erneut über die Risiken einer Behandlung – insbesondere über das erhöhte Risiko für eine PML – informiert und über erste Anzeichen einer PML und deren Symptome in Kenntnis gesetzt werden (**obligat**).

Für den Fall, dass der Verdacht auf eine PML besteht, muss die Gabe von Natalizumab so lange ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen werden kann (**obligat**). Sollte die klinische Untersuchung eine Zuordnung der neurologischen Symptome hinsichtlich eines MS-Schubs bzw. einer PML nicht erlauben, sind weitergehende Untersuchungen einschließlich einer MRT-Untersuchung des Schädels (mit Kontrastmittel) sowie ggf. des Rückenmarks, Liquoruntersuchungen auf DNA des JC-Virus und wiederholte neurologische Kontrolluntersuchungen durchzuführen (**obligat**). Auch eine negative JC-Virus PCR aus dem Liquor schließt eine PML unter Umständen nicht aus. Bei klinischem Verdacht sind wiederholte Liquoruntersuchungen notwendig und es wird die quantitative Bestimmung der Virus-DNA im Liquor in einem Referenzlabor empfohlen.

##### 5. PML und IRIS (inflammatorisches Immunkonstitutionssyndrom)

Ein IRIS tritt häufig bei Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden, nach dem Absetzen der Therapie oder der Elimination von Natalizumab auf. Inwieweit der Plasmaaustausch (PE) das Eintreten eines IRIS fördert, ist unklar, IRIS kann in jedem Fall auch ohne PE auftreten. In der Regel tritt das

IRIS innerhalb einiger Tage bis Wochen nach Plasmaaustausch auf. Es kann zu schweren neurologischen Komplikationen führen und ohne entsprechende intensivmedizinische Maßnahmen tödlich verlaufen. Momentan einzige empfohlene Therapie bei einem IRIS sind hochdosierte Steroide, daneben konventionelle intensivmedizinische Maßnahmen zur Kontrolle eines Hirnödems. Eine entsprechende Überwachung mit geeigneter Behandlung der damit einhergehenden Entzündungsreaktion sollte konsequent verfolgt werden (**obligat**).

#### 6. Rolle von JC-Virus-Antikörpern

In verschiedenen Studien wurde bei Natalizumab-behandelten MS-Patienten untersucht, wie häufig Serum-Antikörper gegen das JC-Virus auftreten. Bei etwas mehr als 50 % der Patienten lassen sich Antikörper im Serum nachweisen.

Ein negativer Antikörpertest kann basierend auf der aktuellen Datenlage zumindest ein Hinweis für ein geringeres PML-Risiko sein. Dennoch muss grundsätzlich auch an die Möglichkeit einer Neuinfektion unter Therapie gedacht werden. Darüber hinaus existieren Fallberichte von falsch-negativen Antikörper-Befunden bei älteren (> 65 Jahre) Patienten. Da nur sehr wenige der positiv getesteten Patienten unter Therapie mit Natalizumab im Verlauf eine PML entwickeln, ist dem Test per se jedoch eine geringe Spezifität zuzusprechen.

#### **Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erscheint ein Test bei folgenden Gruppen sinnvoll:**

- ▶ bei Patienten mit erhöhtem PML-Risiko unter Natalizumab, also Patienten mit einer vorangegangenen immunsuppressiven Therapie oder einer Behandlungsdauer mit Natalizumab von über zwei Jahren.

---

- ▶ bei Patientenwunsch zur Spezifizierung der individuellen Risikosituation.

---

- ▶ bei zuvor negativ getesteten Patienten zur Erfassung einer möglichen Serokonversion (halbjährliche Untersuchung empfohlen).

---

**Fazit:** Ableitend von diesen Erkenntnissen ist die Erhebung einer JCV-Serologie von Patienten mit mehr als zweijähriger Natalizumab-Behandlung sinnvoll. Das über alle Gruppen gemittelte Risiko einer PML-Entwicklung liegt nach derzeitigem Kenntnisstand (11 / 2017) bei 4,2/1.000 Patienten. Fällt der Antikörpertest positiv aus, sollte die weitere Therapie evaluiert werden oder ein Absetzen der Therapie erwogen werden. Ein negativer Test bedeutet bei gegenwärtiger Datenlage allerdings keinesfalls, dass Patienten nicht doch eine PML entwickeln können, und entbindet deswegen nicht von den geltenden und empfohlenen Maßnahmen zur Pharmakovigilanz. Bei einem negativen Befund sollte aufgrund der Möglichkeit einer Serokonversion halbjährlich eine Wiederbestimmung erfolgen (siehe Abbildung Seite 190).

Bei Patienten mit positivem Nachweis von JC-Antikörpern ohne vorangegangene immunsuppressive Therapie kann zusätzlich der JCV-Antikörper-Index, ein standardisiertes Maß für die Quantität der vorhandenen Antikörper, zur weiteren Risikoeinschätzung herangezogen werden. Als „nicht-immunsuppressive“ Vortherapien galten in den zugrunde liegenden Studien: (I) Steroide, (II) intravenöse Immunglobuline, (III) Interferon-beta-Präparate, (IV) Glatirameracetat. Für Patienten, die mit anderen Immuntherapien vorbehandelt wurden, besteht derzeit keine gesicherte Aussagekraft des JCV-Antikörper-Index. Entsprechend der Höhe des Antikörper-Index wurden in der Vergangenheit drei Risikogruppen definiert:

- ▶ geringes Risiko:  $\text{Index} \leq 0,9$

---

- ▶ mittleres Risiko:  $\text{Index} > 0,9 \leq 1,5$

---

- ▶ hohes Risiko:  $\text{Index} > 1,5$

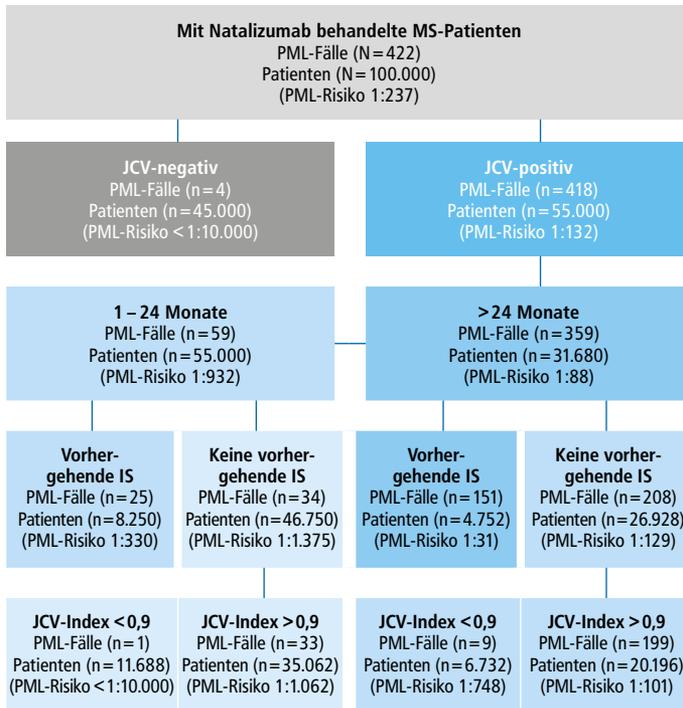
---

Basierend auf den initialen Daten wurde vom Paul-Ehrlich-Institut 2016 eine Risikotabelle, die das PML-Risiko in sog. „Behandlungsepochen“ darstellt, veröffentlicht (siehe **Abb. 1**, Seite 190).

Anti-JCV-Antikörperstatus					
negativ					
0,1 / 1.000 Patienten					
positiv					
Natalizumab-Behandlungsdauer	PML-Risikoabschätzung pro 1.000 Patienten				
	Patienten ohne immunsuppressive Behandlung				Patienten mit vorangegangener immunsuppressiver Behandlung
	ohne Indexwert	Anti-körperindex $\leq 0,9$	Anti-körperindex $> 0,9 \leq 1,5$	Anti-körperindex $> 1,5$	
1 – 12 Monate	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 – 24 Monate	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25 – 36 Monate	2	0,2	0,8	3	4
37 – 48 Monate	4	0,4	2	7	8
49 – 60 Monate	5	0,5	2	8	8
61 – 72 Monate	6	0,6	3	10	6

**Abb. 1:** Ursprüngliche PML-Risikoabschätzungen, inklusive Stratifizierung nach Indexgrenzwert bei Anti-JCV-Antikörperpositiven Patienten ohne vorangegangene immunsuppressive Behandlung.  
Quelle: PEI. Bull Arzneimittelsicherheit 2016; 1:11-20.

Basierend auf den offiziellen Daten zur PML-Inzidenz sowie der Verteilung weiterer Risikomarker wurde eine aktualisierte Projektion des individuellen Risikos veröffentlicht (siehe **Abb.2**). Die dort projizierten Risikokonstellationen wurden in der Auswertung von 4 großen open-label Studien mit insgesamt 37.249 Patienten weitgehend bestätigt (Ho PR, et al. Lancet Neurol. 2017;16(11):925-933).



**Abb. 2:** Aktualisierte statistische Projektion des individuellen PML-Risikos basierend auf verfügbaren Daten zu Inzidenz sowie relativer Verteilung entsprechender Risikomarker aus dem Zeitraum 2014-2016.  
Quelle: Schwab N, et al. Neurology. 2017; 88(12):1197-1205.

In der Vergangenheit wurden verschiedene zusätzliche Labortests zur Einschätzung des individuellen Risikos einer PML im Verlauf der Behandlung evaluiert. Dies schloss sowohl Blut-Tests (CD62L-Dichte auf T-Helferzellen) als auch Untersuchungen des Nervenwassers (Nachweis von sog. „Lipid-spezifischem IgM“) ein. Aktuell steht jedoch keines dieser Verfahren in der Regelversorgung flächendeckend zur Verfügung.

## Dauer der Therapie

Für die Behandlung mit Natalizumab existieren sehr robuste Daten zum Risiko-Nutzen-Profil. Die Entscheidung über eine Weiterbehandlung mit Natalizumab nach zwei Jahren sollte in Abhängigkeit von der individuellen Wirksamkeit des Medikaments, unter Berücksichtigung der dann verfügbaren Sicherheitsdaten, möglicher Alternativen und des individuellen Risikos des Patienten erfolgen (siehe auch PML-Risiko unter „Besondere Hinweise“ und „Reevaluation nach 24 Monaten“). Der Patient muss darüber hinaus erneut aufgeklärt werden (Patientenaufklärungsbogen zur Langzeittherapie). Eine Weiterbehandlung kann erfolgen, jedoch müssen alle klinischen und paraklinischen Maßnahmen der Pharmakovigilanz beachtet werden.



# Die Therapie mit Natalizumab

## Workflow-Tabelle

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

<sup>1</sup> Bzw. bis zur Remission therapiespezifischer Effekte

<sup>2</sup> 1 Monat, wenn Teriflunomid aktiv durch Colestyramin eliminiert wurde

<sup>3</sup> Regelmäßige Blutbildkontrollen über mindestens 5 Jahre nach Beendigung der Therapie mit Cladribin

<sup>4</sup> Pflichtkontrolle Thrombozyten bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion

<sup>5</sup> CD4-T-Zellen, CD8-T-Zellen, CD19-B-Zellen, NK-Zellen

<sup>6</sup> Einmalige Bestimmung innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn ist obligat

<sup>7</sup> Separate schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich

<sup>8</sup> Bei negativem Testresultat HALBJÄHRLICHE Wiederholung der Testung

<sup>9</sup> Alle 6-12 Monate; abhängig vom individuellen Risiko eines Patienten eine PML zu entwickeln

	Vor Therapiestart			
	Vorbehandlung mit			
	Naive Patienten, Glätirameracetat, Beta-Interferone, Dimethylfumarat	Teriflunomid	Fingolimod	Azathioprin, MTX, Mifoxantron
Wartezeiten	keine <sup>1</sup>	≥ 4 Wo <sup>1,2</sup>	≥ 4 Wo <sup>1</sup>	≥ 3 Mo <sup>1</sup>
Klinische Untersuchung	✓	✓	✓	✓
» <b>Labor</b>				
Blutbild mit Differentialblutbild	✓	✓	✓	✓
Leukozyten-Subpopulationen <sup>5</sup>				
GOT, GPT, GGT	✓	✓	✓	✓
CRP	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
Schwangerschaftstest (F)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
» <b>Infektiologie</b>				
Hepatitis-B- und -C-Serologie	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
HIV-Serologie <sup>7</sup>	✓	✓	✓	✓
Tbc-Test	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
VZV-Serologie	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
JC-Virus-Antikörperstatus	(✓) <sup>8</sup>	(✓) <sup>8</sup>	(✓) <sup>8</sup>	(✓) <sup>8</sup>
» <b>Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>				
MRT des Schädels	✓	✓	✓	✓
Auswaschung		✓		
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓	✓	✓	✓

	Cladribin	Rituximab, Ocrelizumab, Alemtuzumab, Cyclosporin A, Cyclophosphamid	Studienmedikation	Während der Therapie			
				vierteljährlich	halbjährlich	alle 12 Monate	nach 24 Monaten
	≥ 6 Mo <sup>1</sup>	≥ 6 – 12 Mo <sup>1</sup>	n. d. <sup>1</sup>	Zusätzliche Gabe von Immuntherapeutika neben Natalizumab streng kontraindiziert. Behandlung von Schüben unter Natalizumab leitliniengerecht (inklusive eventuell notwendiger Schubeskalationstherapie, z. B. Plasmapherese)			
	✓	✓	✓	✓			
	✓ <sup>3</sup>	✓ <sup>4</sup>	✓		✓		
	✓	⊗	✓				
	✓	✓	✓	✓ <sup>6</sup>	⊗		
	⊗	⊗	⊗				
	⊗	⊗	⊗				
	⊗	⊗	⊗				
	⊗	⊗	⊗				
	⊗ <sup>8</sup>	⊗ <sup>8</sup>	⊗ <sup>8</sup>				⊗ <sup>8</sup>
	✓	✓	✓			✓	✓ <sup>9</sup>
	✓	✓	✓				✓

Natalizumab

Ocrelizumab

Mycophenolat Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie





# Ocrelizumab

Praktische Aspekte der  
Therapie mit Ocrelizumab

*Stand: Juli 2018*



Autoren	199
Indikation	199
Kontraindikationen	200
Dosierung	201
Pharmakokinetik	201
Pharmakodynamik	202
Diagnostik vor Beginn mit Ocrelizumab	202
Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien	204
Durchführung und Monitoring während der Infusion	208
Monitoring und Maßnahmen unter Ocrelizumab	209
Während der Ocrelizumab-Therapie	210
Besondere Hinweise	211
Dauer der Therapie	214
Workflow-Tabelle	216

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Ocrelizumab finden Sie auf der KKNMS-Website.



[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

## Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Friedemann Paul**  
Neurologische Klinik, Charité, Berlin
- ▶ **Prof. Dr. med. Martin S. Weber**  
Institut für Neuropathologie und Klinik für Neurologie,  
Universitätsmedizin der Georg-August-Universität Göttingen

## Indikation

Ocrelizumab (Ocrevus®) ist gemäß der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in Deutschland seit 2018 zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) zugelassen. Die Zulassung umfasst zum einen erwachsene Patienten mit aktiver, schubförmiger MS, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Zum anderen umfasst die Zulassung erwachsene Patienten mit früher primär progredienter MS und Hinweisen auf entzündliche Aktivität im MRT.

Diese formal breite Indikation erfordert eine eingehende Risiko-Nutzen-Abwägung, die auf der Basis der vorliegenden Zulassungsstudien OPERA I, OPERA II und ORATORIO getroffen werden kann. Vor dem Hintergrund dieser Studiendaten kommentieren wir die Indikationsstellung zum Einsatz von Ocrelizumab wie folgt:

*Kommentar: In OPERA I und II wurden sowohl nicht vortherierte, als auch vortherierte Patienten mit schubförmiger MS eingeschlossen. Voraussetzung war der Nachweis von Krankheitsaktivität, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (MRT), innerhalb der letzten zwei Jahre. Ocrelizumab eignet sich daher nicht für Patienten mit schubförmiger MS ohne objektivierbare klinische und kernspintomografische Aktivität oder Dynamik, evaluiert in einem Zeitraum von zwei Jahren vor geplanter Therapieinitiation. In ORATORIO wurden PPMS-Patienten*

*zwischen 18 bis einschließlich 55 Jahren, mit einem EDSS von 3,0 bis 6,5 und einer Krankheitsdauer von weniger als 10 Jahren (EDSS  $\leq$  5,0 beim Screening) oder von weniger als 15 Jahren (EDSS  $>$  5,0 beim Screening) untersucht. Für PPMS-Patienten ab 56 Jahren, mit höherem EDSS und / oder längerer Erkrankungsdauer liegen formal keine Daten zur Wirksamkeit vor. Zudem zeigten sich in der Altersgruppe zwischen 45 und 55 Jahren geringere Effekte auf die Krankheitsprogression im Vergleich zur Altersgruppe unter 45. Daher sollte bei Patienten mit höherem Lebensalter, Erkrankungsdauer und Behinderungsgrad eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.*

## Kontraindikationen

### **Ocrelizumab ist kontraindiziert bei ...**

- ▶ ... Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- ▶ ... aktiven schwerwiegenden Infektionen.

### **Eine relative Kontraindikation besteht bei ...**

- ▶ ... chronischen Infektionskrankheiten wie HIV, Hepatitis B oder C. Hier sollte Ocrelizumab nicht angewandt werden, da ein negativer Effekt auf die Immunkompetenz im Rahmen dieser Erkrankungen nicht auszuschließen ist.
- ▶ ... Patienten mit signifikanter Infektionsneigung (z. B. Dekubitus, Aspirationsneigung, rezidivierende Harnwegsinfekte, rezidivierende respiratorische Infekte).
- ▶ ... Patienten mit angeborener oder erworbener Immunschwäche, z. B. unter onkologischer Therapie oder Immunsuppression bei anderer Autoimmunerkrankung.

- ▶ ... Patienten mit malignen Vorerkrankungen in der Vorgeschichte, hier sollte eine Abstimmung mit dem behandelnden Onkologen erfolgen.

---

- ▶ ... Schwangerschaft oder während der Stillzeit.

---

- ▶ ... Kindern unter 18 Jahren. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischer MS vor.

---

- ▶ ... Patienten mit progressiver MS und Krankheitsdauer über 15 Jahren und/oder EDSS >6,5. Es liegen formal keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe vor. Daher sollte eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

---

## Dosierung

Ocrelizumab wird als monoklonaler Antikörper in einer Dosierung von 600 mg – aufgeteilt zunächst in zwei Einzeldosen von 300 mg im Abstand von 14 Tagen – und ab dem 2. Zyklus in einer Dosierung von 600 mg alle sechs Monate intravenös verabreicht. Dosisanpassungen nach Gewicht, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit müssen nicht vorgenommen werden.

## Pharmakokinetik

- ▶ Die maximale Ocrelizumab-Konzentration im Serum ist am Ende der Infusion nachweisbar, woran sich eine Plasmaelimination in Form eines linearen 2-Kompartimentmodells anschließt.

---

- ▶ Ocrelizumab hat eine Halbwertszeit von ca. 23 – 28 Tagen.

---

- ▶ Ocrelizumab geht als IgG-Antikörper mit hoher Wahrscheinlichkeit in die Muttermilch über.

---

## Pharmakodynamik

- ▶ Ocrelizumab (Ocrevus®), ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an CD20 bindet, und hierdurch unreife und reife B-Zellen depletiert. Frühe Vorstufen von B-Zellen, reife Plasmazellen sowie CD20 negative B-Zellen werden dagegen nicht eliminiert.
- 

## Diagnostik vor Beginn mit Ocrelizumab

### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen

#### Kontraindikationen

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollte vor Therapiebeginn sowie vor jeder Infusion das Vorliegen möglicher Kontraindikationen, wie z. B. einer schweren Infektion, ausgeschlossen werden (**obligat**). Bei Patienten mit aktiver Infektion sollte die Ocrelizumab-Gabe verschoben werden, bis die Infektion vollständig kontrolliert ist. Anamnese und Untersuchung sollten detailliert dokumentiert werden (**obligat**).

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Vor Beginn der Therapie müssen Blutbild und Differentialblutbild bestimmt werden (**obligat**). Insbesondere empfiehlt es sich, den Status von CD19+- und / oder CD20+-B-Zellen zu erheben und als Ausgangswert zu dokumentieren (**fakultativ**). Des Weiteren sollte im Serum Gesamt-IgG als Ausgangswert quantifiziert werden (**obligat**).
- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Bei allen Patienten sollten eine akute Entzündung (CRP, Urinstatus) sowie chronische aktive bakterielle und virale Infektionen (HBV, HCV, HIV, VZV) ausgeschlossen werden (**obligat**). Für den HIV-Test ist eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich. Bei Verdacht auf Tbc in der Vorgeschichte oder bei Personen, die in Gebieten mit höherer Tbc-Prävalenz leben, sollte die

Tbc-spezifische Immunreaktion untersucht werden (mittels Tbc-spezifischem ELISPOT oder Interferon-Release-Test, z. B. Quantiferon®) (**fakultativ**). Bei positivem Testergebnis muss die Gefahr einer Tbc-Reaktivierung abgeklärt werden (Röntgen-Thorax und ggf. weitere Diagnostik) (**obligat**).

- ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss eine Schwangerschaft, ggf. mittels Schwangerschaftstest, ausgeschlossen werden (**obligat**).

### 3. Impfungen

- ▶ Vor Behandlungsbeginn sollte der Impfstatus überprüft werden (**obligat**).
- ▶ Die Wirksamkeit von Impfungen kann während und nach der Gabe von Ocrelizumab eingeschränkt sein. Ggf. ist der Impferfolg mittels Titerkontrolle zu überprüfen (**fakultativ**).
- ▶ Patienten sollen die jeweils gültigen Impfempfehlungen (inklusive Pneumokokken) der STIKO für Patienten unter immunsuppressiver Therapie mindestens sechs Wochen vor der Behandlung mit Ocrelizumab erfüllt haben (**fakultativ**).
- ▶ Vor Behandlungsbeginn sollte daher auch eine Untersuchung der Immunität gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) durchgeführt werden. Bei VZV seronegativen Patienten sollte eine Impfung gegen VZV durchgeführt werden (Lebendimpfstoff) (**fakultativ**). Die Behandlung mit Ocrelizumab sollte erst bei ausreichendem anti-VZV Antikörpertiter begonnen werden (**fakultativ**).
- ▶ Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Ocrelizumab streng zu stellen (**fakultativ**).

### 4. Radiologische Diagnostik

Ein Ausgangs-MRT des Schädels mit Kontrastmittel (nicht älter als drei Monate), das gemäß publizierter Standards durchzuführen und zu befunden ist, muss vor Behandlungsbeginn mit Ocrelizumab für eine korrekte Indikationsstellung und als Ausgangsbefund für eine mögliche Krankheitsprogression oder unvorhergesehene Nebenwirkungen vorliegen (**obligat**).

*Kommentar: Verschiedene Publikationen beschreiben Ablagerungen bzw. Signalveränderungen in speziellen Hirnarealen nach mehrmaligen Kontrastmittelgaben. Ein Krankheitsbild oder Symptome sind auf diese jedoch bislang nicht zurückzuführen. Das Kompetenznetz Multiple Sklerose empfiehlt, bei der Diagnosestellung weiterhin Gadolinium-haltige makrozyklische Kontrastmittel einzusetzen, um die Diagnose nicht zu verzögern und ein aussagekräftiges, standardisiertes Ausgangs-MRT zu erzielen. Lineare Gadolinium-haltige Kontrastmittel sind jedoch zu vermeiden. Im Krankheitsverlauf kann dann auf die Kontrastmittelgabe verzichtet werden, solange kein klinischer Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress vorliegt und wenn leitliniengerechte MRT-Kontrollen und Befundung bezüglich der T2-Läsionslast gemäß publizierter Standards unter Therapie routinemäßig durchgeführt werden.*

- 5. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken**  
Eine standardisierte Aufklärung über die Risiken (insbesondere PML, s. u.) und Nutzen der Ocrelizumab-Therapie und eine schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten sind vor Behandlungsbeginn **obligat**.

## Abstand und Maßnahmen, abhängig von VortheraPIen

Wenn von einer anderen Dauertherapie auf Ocrelizumab umgestellt wird, sollten die Nebenwirkungen der VortheraPIe abgeklungen sein.

- 1. Behandlungsnaive Patienten:** Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o.g. Maßnahmen hinaus nötig.
- 2. Patienten, die mit Interferon-beta oder Glatirameracetat vorbehandelt waren:** Eventuelle Effekte jener Therapien auf das Blutbild (z. B. Lymphopenie, Leukopenie, Anämie) und/oder auf die Leber- / Nierenwerte sollten abgeklungen sein. Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o.g. Maßnahmen hinaus und in der Regel kein Sicherheitsabstand nötig.

3. Patienten, die mit **Dimethylfumarat** vorbehandelt waren: Ein genereller Sicherheitsabstand ist nicht notwendig, jedoch muss eine Normalisierung des Differentialblutbilds nach letzter Gabe abgewartet werden. Eventuelle weitere Effekte auf das Blutbild (z. B. Zytopenie) sowie auf die Leber- / Nierenwerte sollten abgeklungen sein.
4. Patienten, die mit **Teriflunomid** vorbehandelt waren: Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit ist ein Auswaschen des Teriflunomid vor Umstellung notwendig (**obligat**), und es sollte nach der Auswaschprozedur dokumentiert sein, dass Teriflunomid im Blut nicht mehr nachweisbar ist (**obligat**). Eventuelle Effekte des Teriflunomids auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) und/oder die Leberwerte sollten abgeklungen sein. Daraus ergibt sich ein Sicherheitsabstand von etwa vier Wochen.
5. Patienten, die mit **Fingolimod** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen einzuhalten bzw. eine Normalisierung des Differentialblutbilds nach letzter Gabe abzuwarten (**obligat**). Eventuelle weitere Effekte auf das Blutbild sowie auf andere Laborveränderungen oder die Vitalwerte sollten abgeklungen sein.

*Kommentar: Beim Absetzen von Fingolimod ist zu beachten, dass es bei ca. 10 % der mit Fingolimod behandelten Patienten zu einem Rebound-Phänomen mit teils fulminant verlaufenden Schüben kommen kann. In der Regel tritt das Rebound-Phänomen zwei bis vier Monate nach Absetzen von Fingolimod auf. Patienten mit hochaktiver Verlaufsform ihrer MS vor Beginn mit Fingolimod, aber auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Fingolimod scheinen eher zu einem Rebound zu neigen.*

6. Patienten, die mit **Natalizumab** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis acht Wochen einzuhalten. Eventuelle Effekte auf das Immunsystem (z. B. Lymphozytose, Zytopenie) sollten abgeklungen sein. Bei allen Patienten muss eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) soweit möglich ausgeschlossen werden (MRT unmittelbar vor Therapiebeginn inklusive hoch-sensitiver FLAIR-Sequenz). Bei V. a. PML muss eine Liquoruntersuchung einschl. JCV-PCR erfolgen. Insbesondere bei Patienten mit positiven JCV-Antikörperstatus und einer Therapiedauer > 24 Monaten ist eine erhöhte Vigilanz erforderlich.

7. Patienten, die mit **Mitoxantron, Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin A** oder **Cyclophosphamid** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens drei Monaten einzuhalten. Eventuelle Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) bzw. auf die Leberfunktion sollten abgeklungen sein. Im Falle der Vorbehandlung mit Mitoxantron sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden (sofern die letzte Untersuchung drei Monate oder länger zurückliegt), bevor die Therapie mit Ocrelizumab begonnen wird. Unter der Therapie mit Ocrelizumab sollte die klinische Aufmerksamkeit für die mögliche späte Manifestation einer akuten myeloischen Leukämie speziell nach Mitoxantron aufrecht erhalten werden und die Laborkontrollen auch in dieser Hinsicht durchgesehen werden (Differentialblutbild) (**obligat**).
8. Patienten, die mit **Cladribin** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, nach dem letzten Behandlungszyklus einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs Monaten einzuhalten. Vor Beginn einer anderen Immuntherapie muss ein Differentialblutbild einschließlich einer Lymphozytentypisierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) erstellt werden (**obligat**). Regelmäßige Blutbildkontrollen sollten auch nach Therapieende über mindestens fünf Jahre erfolgen (**fakultativ**). Therapiespezifische Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

Bei Umstellung aufgrund von hoher Krankheitsaktivität unter Cladribin-Behandlung muss im Einzelfall über die Wartezeit entschieden werden, und es sollte eine zeitnahe Vorstellung an einem für MS spezialisierten Zentrum erfolgen.

9. Patienten, die mit **Rituximab** oder anderen B-Zell-depletierenden Antikörpern vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, nach der letzten Infusion einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs Monaten einzuhalten. Der Sicherheitsabstand kann gegebenenfalls verkürzt werden, wenn durch Lymphozytentypisierung zirkulierende B-Zellen nachgewiesen werden und eine beginnende B-Zell-Repopulation angezeigt wird (Anmerkung: eine unter der Norm liegende B-Zell-Zahl kann streng genommen nur als Zeichen der Repopulation interpretiert werden, wenn B-Zellen nach der Infusion komplett depletiert, also nicht nachweisbar waren). Eine Umstellung von anderen B-Zell-depletierenden Therapien auf Ocrelizumab bei stabilen Patienten ist nicht obligat.
10. Patienten, die mit **Alemtuzumab** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, nach der letzten Infusion einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis zwölf Monaten einzuhalten. Eventuelle Effekte, z. B. auf das Immunsystem (Zytopenie), sollten abgeklungen sein. Vor Beginn der Behandlung wird empfohlen, einen kompletten Immunstatus einschließlich Lymphozytentypisierung zu erheben (**fakultativ**). Während der Behandlung mit Ocrelizumab muss das nach der letzten Alemtuzumab-Infusion vorgeschriebene klinische und Labormonitoring (einschließlich Thrombozyten, Kreatinin, Urinsediment) fortgeführt werden (**obligat**).
11. Patienten, die mit **Studienmedikamenten** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand einzuhalten, der mindestens fünf Plasmahalbwertszeiten des Studienmedikaments entspricht bzw. bis pharmakodynamische Effekte des Studienmedikaments abgeklungen sind. Dies sollte anhand objektiver, für das Studienmedikament bekannter Maße dokumentiert werden, z. B. Zytopenie, Leberwerterhöhungen, einschlägige Vitalparameter (**obligat**).

## Durchführung und Monitoring während der Infusion

Um das Risiko einer Infusionsreaktion zu minimieren, erfolgt vor Ocrelizumab-Gabe eine Vorthherapie mit 100 mg Methylprednisolon intravenös (**obligat**). Zusätzlich muss vor und während der Ocrelizumab-Infusionsphase ein Antihistaminikum gegeben werden (z. B. Dimetinden und Ranitidin) (**obligat**) und es kann eine Behandlung mit Antipyretika (z. B. Paracetamol, Ibuprofen) erfolgen (**fakultativ**). Die Infusionen müssen über eine Venenverweilkanüle mit sicherer intravenöser Gabe durchgeführt werden (**obligat**).

Ocrelizumab muss vor der Infusion in 0,9-prozentiger NaCl-Lösung auf 1,2 mg/ml verdünnt werden. Somit ergibt sich folgendes Schema: Initialdosis 300 mg in 250 ml 0,9 % NaCl jeweils für Infusion 1 (Tag 0) und Infusion 2 (Tag 14). Ab dem zweiten Zyklus dann 600 mg Ocrelizumab in 500 ml 0,9 % NaCl. Anschließend wird die Lösung als intravenöse Infusion bei einer Geschwindigkeit von 30 ml/Stunde gestartet und kann schrittweise auf bis zu 180 ml/Stunde (Initialdosen) bzw. 200 ml/Stunde (Folgedosen) gesteigert werden. Für die Initialdosis ergibt sich eine Infusionszeit von je ca. 2,5 Stunden und für Folgedosen eine Infusionszeit von ca. 3,5 Stunden. Während der Infusion muss auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden. Alle 30 Minuten sollten die Vitalparameter gemessen und dokumentiert werden (**fakultativ**). Bei Auftreten einer Infusionsreaktion muss die Geschwindigkeit reduziert bzw. bei schweren Reaktionen gestoppt werden. Zur symptomatischen Therapie der Infusionsreaktion stehen Antipyretika (z. B. Paracetamol) und Antihistaminika (z. B. Dimetinden) auch intravenös zur Verfügung. Die Symptome bilden sich in der Regel innerhalb kurzer Zeit zurück, sobald die Infusion beendet bzw. unterbrochen wurde. Patienten müssen mindestens eine Stunde nach Beendigung der Infusion überwacht werden (**obligat**).

Mittel zur Behandlung anaphylaktischer und/oder schwerer Reaktionen müssen verfügbar und das Infusionsteam hinsichtlich der Behandlung von anaphylaktischen und/oder schweren Infusionsreaktionen geschult sein (**obligat**). Ein uneingeschränkter Zugang zu einer intensivmedizinischen Versorgungs- und Behandlungseinheit im eigenen Haus oder im nächstgelegenen Krankenhaus (z. B. via Rettungstransportwagen) ist nach der Erstversorgung einer schweren Infusions- oder allergischen Reaktion erforderlich (**obligat**).

Bei vielen Patienten treten während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung mit Ocrelizumab infusionsassoziierte Nebenwirkungen bis hin zu schwerwiegenden infusionsbedingten Reaktionen (IRRs) auf. Einige Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl) können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

*Kommentar: Infusionsreaktionen, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Ocrelizumab-Infusion auftreten, sind in der Regel auf eine Zytokinfreisetzung während der Infusion zurückzuführen. Typische Nebenwirkungen sind Kopfschmerz, Ausschlag, Pruritus und Schwindel. Die klinischen Merkmale von anaphylaktischen Reaktionen, die deutlich seltener auftreten, können jenen von infusionsassoziierten Effekten ähneln, sind aber schwerwiegender und potenziell lebensbedrohlich. Behandelnde Ärzte sollten die kardiologische Anamnese des Patienten kennen, da auch kardiale Symptome wie Tachykardie zu den möglichen Reaktionen gehören können.*

## Monitoring und Maßnahmen unter Ocrelizumab

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Nach dem ersten Behandlungsmonat und dann vierteljährlich müssen klinisch-neurologische Kontrolluntersuchungen mit mindestens einmal jährlicher EDSS-Erhebung durchgeführt werden (**obligat**).

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Ein Blutbild und Differentialblutbild müssen in dreimonatlichen Intervallen bestimmt werden (**obligat**), inklusive Bestimmung der CD19+- und/oder CD20+-B-Zellen (**fakultativ**). Immunglobuline im Serum sollte alle 6 Monate quantifiziert werden IgG (**obligat**), IgM und IgA (**fakultativ**).

*Kommentar: Bei einem IgG-Abfall kann es zu einer erhöhten Infektanfälligkeit kommen. Sollte eine erhöhte Infektanfälligkeit unter Behandlung mit Ocrelizumab auftreten, sollte bei niedrigem IgG die Weiterführung der Therapie überprüft werden. Bei Vorliegen einer schweren Hypogammaglobulinämie ( $\text{IgG} < 2,5 \text{ g/l}$ ) und gleichzeitiger Infekthäufung kann eine Substitution von Immunglobulinen i.v./s.c. erwogen werden.*

### 3. Radiologische Kontrolle

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie zur möglichen Einschätzung differentialdiagnostisch relevanter Komplikationen der Therapie sollte einmal jährlich ein MRT des Schädels gemäß publizierter Standards durchgeführt werden (**fakultativ**). Abhängig vom klinischen Verlauf kann ein MRT des Rückenmarks sinnvoll sein. Auf die Kontrastmittelgabe sollte verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress gibt und das Verlaufs-MRT standardisiert zum Ausgangs-MRT durchgeführt wurde, um die Vergleichbarkeit vor allem bezüglich der T2-Läsionslast zu gewährleisten.

## Während der Ocrelizumab-Therapie

Schübe, die unter Ocrelizumab auftreten, können nach Standardvorgaben mit einer Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt werden.

Ebenfalls möglich ist die Eskalationstherapie des MS-Schubs mittels Plasmaferese (PE) oder Immunadsorption (IA). Eine beschleunigte Elimination des Ocrelizumabs infolge der PE/IA ist denkbar, daher sollte die PE/IA falls möglich vor der Ocrelizumab-Gabe erfolgen. Ggf. kann es sinnvoll sein, die nächste geplante Gabe von Ocrelizumab nach PE/IA zeitlich vorzuziehen.

Bei atypischer Schubpräsentation sollte differentialdiagnostisch immer an eine PML gedacht werden. Relevant ist hier die Prüfung von Ursachen für ein mögliches zugrundeliegendes Therapieversagen (z. B. persistierende CD19+ und/oder CD20+-B-Zellen). Sollte sich der Verdacht auf eine PML erhärten, muss eine differentialdiagnostische Abklärung mittels MRT und Liquorpunktion (Nachweis JCV-DNA) unmittelbar angeschlossen werden und Ocrelizumab bis zur Klärung ausgesetzt werden.

Eine Kombination von Ocrelizumab mit anderen Immuntherapien ist außerhalb von entsprechenden Studien nicht indiziert.

## Besondere Hinweise

### 1. Kinder und jugendliche Patienten

Ocrelizumab ist derzeit nur zur Behandlung Erwachsener zugelassen. Die Erfahrung aus Studien umfasst im Wesentlichen Patienten zwischen dem 18. und 55. Lebensjahr. In der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen beschränkt sich die bisherige Erfahrung auf wenige Einzelfallberichte (s. o., relative Kontraindikationen).

### 2. Schwangerschaft und Stillzeit

- ▶ Ocrelizumab sollte während der Schwangerschaft/Stillzeit grundsätzlich nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind auf die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung hinzuweisen (**obligat**). Laut EMA-Empfehlung sollte mindestens 12 Monate nach Gabe von Ocrelizumab verhütet werden, was sehr konservativ erscheint. Änderungen dieser Verfahrensweise können im Einzelfall abhängig von der individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung in Rücksprache mit spezialisierten MS-Zentren und Gynäkologen vorgenommen werden, siehe auch Kapitel Spezialsituationen.

- ▶ Aus den Zulassungsstudien und nach tierexperimentellen Daten sind keine teratogenen Wirkungen und keine Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität bekannt. Eine unerwartete Schwangerschaft unter Ocrelizumab ist keine zwingende Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch, Ocrelizumab sollte aber umgehend abgesetzt, also nicht erneut appliziert werden.
- ▶ Es ist zu erwarten, dass Ocrelizumab in die Muttermilch übergeht. Es sollte daher in der Stillzeit grundsätzlich nicht angewendet werden.

*Kommentar: In den klinischen Studien mit Ocrelizumab wurden keine exponierten Schwangerschaften berichtet. In Sicherheitsanalysen wurde im Herbst 2017 von 25 Schwangerschaften unter Ocrelizumab berichtet. Hinweise auf Aborte oder angeborene Fehlbildungen fanden sich nicht. Ein Schwangerschaftsregister für Ocrelizumab wird in Deutschland etabliert.*

### 3. Impfungen

Erste Studienuntersuchungen zu Impfungen unter Ocrelizumab liegen inzwischen vor, die nahelegen, dass der Impferfolg unter bestehender B-Zell-Depletierung vermindert ist. Insofern sollten alle von der STIKO für Patienten unter Immunsuppression empfohlenen Impfungen einschließlich Pneumokokken 6 Wochen vor Therapiebeginn durchgeführt bzw. aufgefrischt werden. Ggf. ist der Impferfolg mittels Titerkontrolle zu überprüfen. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Ocrelizumab streng zu stellen (**fakultativ**).

#### 4. Infektionen inklusive PML

Bei akuten Infektionen unter Ocrelizumab sind unverzüglich Maßnahmen zu Diagnostik und Therapie einzuleiten. Eine Verlängerung des Therapieintervalls bzw. Verschiebung der nächsten Ocrelizumab-Infusion kann sinnvoll sein und sollte erwogen werden. Bei Auftreten chronischer Infektionen wie HIV oder Hepatitis B/C sollte Ocrelizumab abgesetzt werden (Laborkontrollen in diesen Fällen **obligat**). Es sind vereinzelt carry-over PML-Fälle unter Monotherapie mit Ocrelizumab und anderen anti-CD20 monoklonalen Antikörpern aufgetreten, so dass erhöhte Vigilanz bezüglich dieser seltenen aber schwerwiegenden Komplikation angezeigt ist.

#### 5. Krebsvorsorgeuntersuchungen

Da in klinischen Studien unter Ocrelizumab-Behandlung einzelne maligne Erkrankungen (z. B. Brustkrebs) beobachtet wurden, sollten die Patienten angewiesen werden, die Standardleitlinien für Krebsvorsorgeuntersuchungen zu beachten (**obligat**).

## Dauer der Therapie

Die maximale Therapiedauer mit Ocrelizumab ist momentan nicht bekannt. Jedoch scheint es aus immunologischer Sicht möglich, dass das Auftreten infektiologischer und/oder neoplastischer Nebenwirkungen mit der Therapiedauer steigt. Die Indikation der Therapiefortführung sollte zunächst nach einem Jahr im Rahmen von regelmäßigen klinischen und paraklinischen Untersuchungen, inklusive des Ausschlusses einer Hypogammaglobulinämie sorgfältig überprüft werden. Dabei ist selbstverständlich die Verträglichkeit zu berücksichtigen und eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung vorzunehmen. Das momentane Wissen zur Sicherheit und Wirksamkeit beruht im Wesentlichen auf Daten mit kontinuierlicher Exposition in Monotherapie über zwei Jahre.

Die Weiterführung einer Therapie ist vom Erfolg der Behandlung abhängig zu machen, insbesondere gilt dies für progrediente MS-Formen. Dies ist am Beginn der Behandlung zu besprechen, zudem ist eine Entscheidung zur Weiterführung der Therapie abhängig vom Erfolg der Therapie im Zeitrahmen von 1 bis maximal 2 Jahren nach Initiierung der Behandlung.

*Kommentar: Zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht geklärt, ob Ocrelizumab kontinuierlich verabreicht werden muss, um seine maximale klinische Wirksamkeit zu entfalten. Es ist möglich, wenn auch momentan noch nicht hinreichend untersucht, dass die Wirkung von Ocrelizumab über die eigentliche Depletionsphase hinaus anhält und B-Zellen nach Ocrelizumab-vermittelter Depletion in weniger pathogener Form zurückkehren.*



# Die Therapie mit Ocrelizumab

## Workflow-Tabelle

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

<sup>1</sup> bzw. bis zur Remission therapie-spezifischer Effekte

<sup>2</sup> Wenn Teriflunomid aktiv durch Colestyramin eliminiert wurde

<sup>3</sup> Bei Mitoxantron: Echokardiographie vor Therapiebeginn mit Ocrelizumab

<sup>4</sup> Mind. 1x jährl. EDSS-Erhebung

<sup>5</sup> Bei Mitoxantron: Laborkontrollen auch hinsichtlich Anzeichen der Ausbildung einer Akuten Myeloischen Leukämie

<sup>6</sup> Über mind. 5 Jahre nach Therapieende

<sup>7</sup> Pflichtkontrolle Thrombozyten und Kreatinin bis zu 4 Jahre nach letzter Alemtuzumab-Infusion

<sup>8</sup> IgG obligat, IgM und IgA fakultativ

<sup>9</sup> CD4-T-Zellen, CD8-T-Zellen, NK-Zellen, insbesondere CD19+- und / oder CD20+-B-Zellen

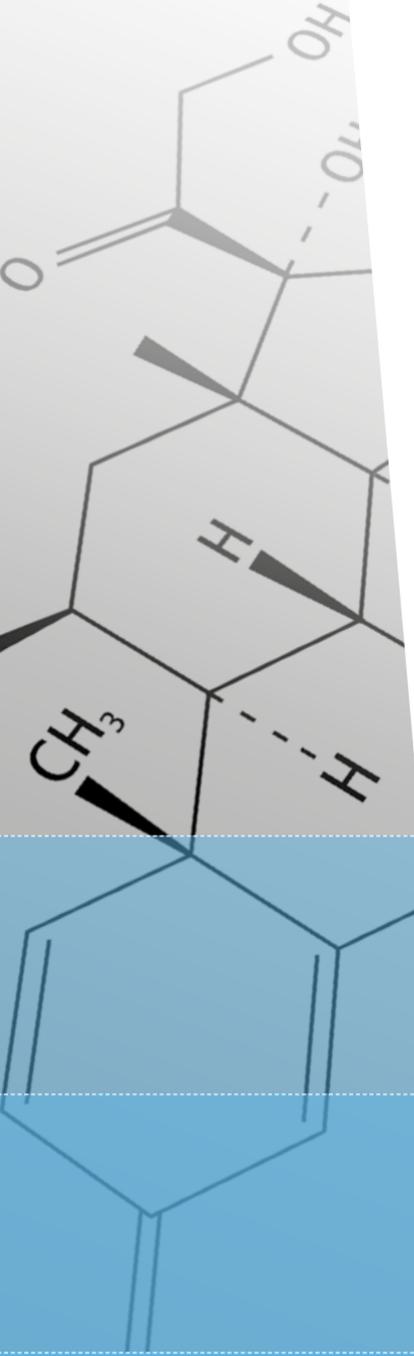
<sup>10</sup> Separate schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich  
<sup>11</sup> bei positivem Testergebnis: Abklärung einer Tbc-Reaktivierung mittels Röntgen-Thorax u. w.

<sup>12</sup> bei negativem Testresultat HALB-JÄHRLICHE Wiederholung der Testung  
<sup>13</sup> inklusive hochsensitive FLAIR-Sequenz

	Vor Therapiestart			
	Vorbehandlung mit			
	Naive Patienten, Interferon-beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat	Teriflunomid	Fingolimod	Natalizumab
Wartezeiten	keine <sup>1</sup>	≥ 4 Wo <sup>1,2</sup>	≥ 4 Wo <sup>1</sup>	≥ 6-8 Wo <sup>1</sup>
▶ Methylprednisolon 100 mg intravenös				
▶ H1- + H2-Blockade (z. B. Dimetinden und Ranitidin)				
▶ Behandlung mit Antipyretika				
▶ Dokumentation Vitalparameter alle 0,5 h				
▶ Überwachung nach Beendigung Infusion (≥1h)				
▶ Therapeutika u. geschultes Pers. z. Beh. anaphylaktischer Reaktionen				
▶ Zugang zu intensiv-medizin. Behandlung im Haus				
Klinische Untersuchung	✓	✓	✓	✓
» <b>Labor</b>				
Blutbild mit Differentialblutbild	✓	✓	✓	✓
Gesamt-IgG im Serum	✓	✓	✓	✓
Leukozyten-Subpopulationen <sup>9</sup>	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
CRP, Urinstatus	✓	✓	✓	✓
Schwangerschaftstest (F)	✓	✓	✓	✓
» <b>Infektiologie</b>				
Hepatitis-B- und -C-Serologie	✓	✓	✓	✓
HIV-Serologie <sup>10</sup>	✓	✓	✓	✓
Tbc <sup>11, 12</sup>	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
VZV-Serologie	✓	✓	✓	✓
JC-Virus Antikörperstatus				✓
Überprüfung Impfstatus, ggf. Auffrischung	✓	✓	✓	✓
» <b>Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>				
MRT des Schädels	✓	✓	✓	✓ <sup>13</sup>
Auswaschung		✓		
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓	✓	✓	✓



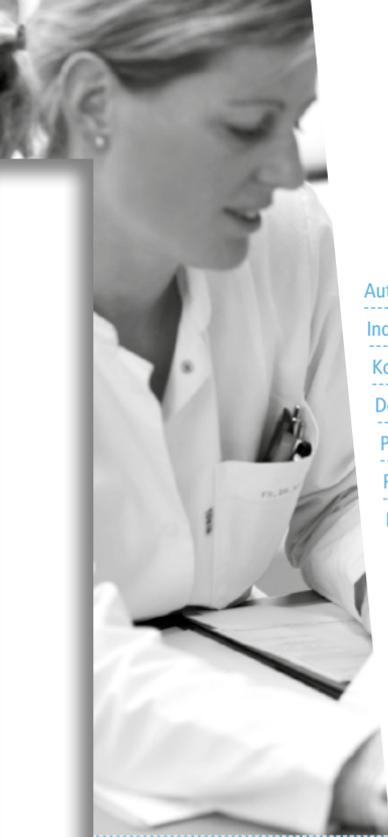




# Schubtherapie

Praktische Aspekte der  
Therapie mit Glukokortikosteroiden

*Stand: Juli 2018*



Autoren	221
Indikation	221
Kontraindikationen	223
Dosierung	225
Pharmakokinetik	226
Pharmakodynamik	227
Diagnostik vor Beginn mit Glukokortikosteroiden	228
Monitoring und Maßnahmen unter der GKS-Therapie	230
Eskalation der Schubtherapie	233
Besondere Hinweise	236
Schubtherapie (Grafik)	237
Workflow-Tabelle	238

## Praktische Aspekte der Therapie mit Glukokortikosteroiden (Schubtherapie)

### Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung von folgenden Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Achim Berthele**  
Neurologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar,  
TU München
- ▶ **Prof. Dr. med. Tania Kümpfel**  
Institut für Klinische Neuroimmunologie,  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

### Indikation

Glukokortikosteroide (GKS) werden in der MS-Therapie zur Behandlung akuter Schübe eingesetzt.

Idealerweise sollte eine Schubtherapie eine möglichst komplette Rückbildung des entstandenen neurologischen Defizits bewirken und damit die langfristige Prognose der Erkrankung hinsichtlich des bleibenden neurologischen Defizits positiv beeinflussen. In der Therapie des akuten MS-Schubs sind hochdosierte Glukokortikosteroide als Pulstherapie allgemein anerkanntes Mittel der ersten Wahl. GKS führen zu einer schnelleren Symptomrückbildung. Eine Wirkung auf die generelle Schubrate, Erkrankungsaktivität und langfristige Prognose der Erkrankung ist dagegen nicht sicher belegt.

Unter einem Schub ist ein neu auftretendes neurologisches Defizit zu verstehen, das durch eine MS-bedingte frische entzündliche Läsion im ZNS verursacht wird.

Da eine objektive Darstellung dieser neuen entzündlichen Läsion mit der MRT nicht immer gelingen kann, beruht die Diagnose eines MS-Schubs und die Indikation zur Schubtherapie überwiegend auf klinischen Kriterien. Je nach betroffenem neurologischem System sind die berichteten Defizite unterschiedlich gut objektivierbar, unterliegen Schwankungen in der subjektiven Wahrnehmung durch

den Betroffenen und können auch durch physikalische Einflüsse auf die Nervenleitfunktion vorgetäuscht werden (z. B. Uhthoff-Phänomen). Es gilt also, rein funktionelle oder subjektive, flüchtige Schwankungen neurologischer Funktionen („Pseudoschub“) von einer tatsächlichen entzündungsbedingten Funktionsstörung abzugrenzen.

Ein akuter Schub ist daher wie folgt zu definieren:

1. **Ein vom Patienten berichtetes, neu aufgetretenes neurologisches Defizit in einem der Systeme Sehfunktion, Hirnstamm, Pyramidenbahn, Sensorium, Kleinhirn, Kognition oder Blasen- / Mastdarmfunktion ...**
2. **... welches unabhängig von einer Erhöhung der Körpertemperatur oder dem Vorliegen eines fiebrigen Infekts aufgetreten ist und nicht durch eine anderweitige physische oder organische Ursache hervorgerufen sein kann und ...**
3. **... seit mindestens 24 Stunden anhält. Auch paroxysmale Symptome, die über diesen Zeitraum wiederholt auftreten, erfüllen dieses Kriterium.**

Bei Wiederauftreten eines zunächst in Besserung begriffenen oder abgeklungenen neurologischen Defizits innerhalb von 30 Tagen handelt es sich um einen reaktivierten Schub, bei Wiederauftreten nach 30 Tagen um einen erneuten Schub. Tritt innerhalb der 30 Tage ein neurologisches Defizit in einer neuen Lokalisation hinzu, spricht man von einem „Schubkomplex“.

Grundsätzlich qualifiziert jeder akute Schub eine GKS-Therapie, die möglichst umgehend eingeleitet werden sollte. Bei der Indikationsstellung sind jedoch weitere Faktoren zu berücksichtigen:

- ▶ Schwere des Schubs: Auswirkung auf den Gesamt-EDSS oder Scores der einzelnen funktionellen Systeme oder subjektiv behindernde Defizite (z. B. paroxysmale Symptome, Störung der Feinmotorik).
- ▶ Abstand zum Symptombeginn: Bei einer Symptombdauer von mehr als vier Wochen vor Einleitung einer ersten GKS-Therapie ist diese weniger aussichtsreich.
- ▶ Verträglichkeit einer etwaigen früheren hochdosierten GKS-Therapie.
- ▶ Komorbiditäten und relative Kontraindikationen.

Diese Faktoren fließen auch in die zu wählende Dauer und Dosierung der GKS-Therapie ein.

Bei alleinigem Nachweis entzündlicher Aktivität in der MRT (kontrastmittelaufnehmende Läsionen) ohne Nachweis eines klinischen Korrelats kann nach der derzeitigen Datenlage dagegen keine generelle Therapieempfehlung gegeben werden.

*Kommentar: Der Ansatzpunkt einer GKS-Therapie ist ungeachtet der genannten Faktoren bei jedem Schub immer der gleiche. Nichtsdestotrotz sind die genannten Faktoren zur Risiko-Nutzen-Abwägung einer GKS-Therapie notwendig:*

*Bei erst kurzer Symptombdauer, guter Verträglichkeit der GKS und Fehlen relevanter Begleiterkrankungen oder Kontraindikationen ist die hochdosierte GKS-Therapie grundsätzlich indiziert.*

*Bei weit zurückliegendem Symptombeginn und / oder bestehenden relativen Kontraindikationen kann es jedoch sinnvoll sein, eine GKS-Therapie zurückzustellen.*

*Bei schweren Schüben wird man dagegen auch bei relevanten Begleiterkrankungen die Behandlung immer frühzeitig anstreben und diese selbst dann noch beginnen, wenn die Symptomatik bereits seit längerer Zeit ohne Rückbildungstendenz anhält.*

## Kontraindikationen

Glukokortikosteroide sind kontraindiziert bei ...

- ▶ ... anaphylaktoiden Reaktionen gegen GKS bzw. allergischen Reaktionen gegen spezifische GKS-Präparate (Beistoffe).

---

- ▶ ... florider erregerbedingter Pneumonie; Sepsis.

---

- ▶ ... frischer tiefer Beinvenenthrombose oder Lungenembolie.

---

Eine relative Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... Diabetes mellitus: engmaschigere BZ-Kontrollen und passagere Anpassung der Diabetes-Medikation (einschließlich vorübergehender Insulin-Therapie bei Typ-II-Diabetikern).

---

- ▶ ... bekannten psychiatrischen Erkrankungen oder entsprechenden Symptomen in der Anamnese: strenge Indikationsstellung, ggf. Ko-Medikation oder Durchführung unter stationären Bedingungen.

---

- ▶ ... (floridem) Ulkus des Gastrointestinaltrakts; floriden entzündlichen Darmerkrankungen oder Divertikulitis: sehr strenge Indikationsstellung, nur in Rücksprache mit behandelndem Internisten / Gastroenterologen.

---

- ▶ ... deutlich erhöhten Leberwerten (3x des oberen Normwertes): strenge Indikation und Rücksprache mit Hepatologen erforderlich.

---

- ▶ ... aktivem / symptomatischem Infekt: ggf. GKS-Therapie unter keimgerechter antibiotischer Abdeckung durchführen. Insbesondere bei Patienten aus Risikogruppen oder Endemiegebieten sollte vor Beginn der GKS-Therapie ein Röntgen-Thorax vorliegen (Gefahr der Reaktivierung einer Tuberkulose).

---

- ▶ ... akuten Virusinfektionen (z. B. Herpes zoster / simplex, chronisch aktive Virushepatitis); systemischen Mykosen und Parasitosen: ggf. zusätzliche antiinfektiöse Therapie.

---

- ▶ ... schwer einstellbarer arterieller Hypertonie; schwerer Herzinsuffizienz: in Rücksprache mit Kardiologen.

---

- ▶ ... bekannten Herzrhythmusstörungen: Kontrolle des Serum-Kaliums besonders wichtig!

---

- ▶ ... bekannter Hypothyreose, Leberzirrhose: ggf. GKS-Dosis reduzieren.

---

- ▶ ... schwerer Osteoporose.

---

- ▶ ... bereits unter GKS erlittenen schweren Komplikationen, z. B. Knochennekrosen.

---

- ▶ ... Eng- und Weitwinkelglaukom.

---

- ▶ ... Schwangerschaft: siehe Abschnitt „Besondere Hinweise“(s. Seite 236).

---

## Dosierung

- ▶ Als therapeutischer Standard gilt die intravenöse (i. v.) GKS-Hochdosistherapie über drei bis fünf Tage. Vorzugsweise wird Methylprednisolon (MP) i. v. in einer täglichen Dosierung von 1.000 mg/Tag gegeben; auch eine reduzierte Dosis von 500 mg/Tag ist möglich. Methylprednisolon i. v. ist für die Behandlung von MS-Schüben zugelassen.
- ▶ Die Infusion sollte aufgrund der zirkadianen Rhythmik der körpereigenen Cortisolsekretion morgens in einer Einzeldosis als Kurzinfusion über 30 bis 60 Minuten gegeben werden.
- ▶ Im Anschluss an die intravenöse Therapiephase ist, insbesondere bei Patienten mit noch nicht ausreichender Symptombesserung, eine oral ausschleichende MP-Gabe über zehn, maximal 14 Tage zu erwägen.

### Beispiel:

Beginn mit 100 mg MP oral, dann alle zwei Tage um 20 mg reduzieren.

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
mg	100	100	80	80	60	60	40	40	20	20

- ▶ Wenn eine intravenöse GKS-Applikation nicht möglich ist, kommt eine orale MP-Hochdosistherapie in Betracht. Dabei handelt es sich um eine *Off-Label*-Therapie.
- ▶ Für eine intrathekale Gabe von GKS (Triamcinolonacetonid) zur Schubtherapie gibt es keine Evidenz.

*Kommentar:* Auch wenn belastbare Daten zur optimalen Dosis und Dauer der GKS-Hochdosistherapie fehlen, ist die intravenöse Behandlung mit 1.000 mg MP pro Tag über drei bis fünf Tage als etablierter Standard anzusehen. Bei leichten Schüben und/oder rascher Rückbildung ist eine Therapie über drei Tage häufig ausreichend. Bei ausbleibender Besserung ist die Ausweitung der i. v. Therapie über fünf Tage hinaus dagegen nicht sinnvoll. Eine reduzierte MP-Dosis (500 mg/Tag i. v.) kann bei Patienten erwogen werden, die bei früheren Behandlungen auf diese Dosis gut angesprochen haben oder unter starken GKS-Nebenwirkungen leiden. Auch die ausschleichende orale GKS-Behandlung ist nicht evidenzbasiert. Trotzdem ist insbesondere bei Patienten mit noch nicht ausreichender Symptombesserung nach erfolgter abgeschlossener intravenöser GKS-Therapie und guter Verträglichkeit eine orale Ausschleichphase für maximal zehn bis 14 Tage zu erwägen.

*Mehrere neuere Studien und eine Metaanalyse aus 2017 konnten zeigen, dass eine Hochdosistherapie mit äquivalenter oraler MP-Gabe über drei Tage einer intravenösen Gabe mit 3 x 1000 mg hinsichtlich Wirkung auf die Schubrückbildung und Nebenwirkungsprofil nicht unterlegen ist und somit eine Option darstellt. Hinsichtlich der Praktikabilität ist allerdings zu beachten, dass Methylprednisolon in Deutschland und Österreich nur in einer maximalen Dosierung von 40 mg/Tablette erhältlich ist, d. h. 25 Tabletten am Tag eingenommen werden müssen.*

## Pharmakokinetik

Grundsätzlich können die verschiedenen GKS anhand ihrer Wirkungsstärke, ihrer mineralokortikoiden Wirkung, ihrer unterschiedlichen Plasmahalbwertszeiten und ihrer Äquivalenzdosis unterschieden werden (siehe Tabelle). Bei Unverträglichkeit gegenüber Methylprednisolon (MP) kann auch eine Therapie mit Dexamethason, Prednison oder Prednisolon erfolgen.

Steroid ▼	Plasmahalbwertszeit (min)	Relative glukortikoide Potenz	Mineralokortikoide Potenz	Cushing-Schwelle (mg/die)
Cortisol	90	1	1	30
Prednison	> 200	4	0,6	7,5
Prednisolon	> 200	4	0,6	7,5
Methylprednisolon	> 200	5	0	6
Dexamethason	> 300	30	0	1,5

- ▶ GKS werden überwiegend in der Leber verstoffwechselt und danach biliär oder renal ausgeschieden.
- ▶ Eine Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten ist nicht notwendig.

- ▶ Es bestehen zahlreiche Wechselwirkungen mit gängigen Medikamenten, z. B. Ovulationshemmer (GKS-Wirkung verstärkt), Cumarine (Cumarin-Wirkung abgeschwächt), CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin; GKS-Wirkung abgeschwächt), NSAR (Risiko für GI-Blutungen erhöht).
- ▶ Die biologische HWZ von GKS ist um ein vielfaches länger als die Plasma-HWZ, d. h. Wirkungen und Nebenwirkungen halten nach der letzten Gabe noch Tage an.

## Pharmakodynamik

GKS haben vielfältige Wirkungen und beeinflussen den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Dabei können nicht-genomische von genomischen Wirkmechanismen unterschieden werden:

- ▶ Regulation der Genexpression vieler Gene (z. B. Hemmung inflammatorischer Gene) nach Bildung des Glucocorticoid / Cortisol-Rezeptor-Komplex intrazellulär
- ▶ Hemmung und Apoptose von aktivierten B- und T-Lymphozyten
- ▶ Hemmung der Synthese von pro-inflammatorischen Zytokinen
- ▶ Membranstabilisierung (u. a. an der Blut-Hirnschranke)

### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

Eine sorgfältige Anamnese und Untersuchung ist **obligat**, um Ausprägung und Schwere des Erkrankungsschubs zu dokumentieren sowie mögliche andere Ursachen für eine Verschlechterung der neurologischen Funktionen auszuschließen. Außerdem werden dabei mögliche Kontraindikationen (siehe unten) für eine hochdosierte GKS-Therapie festgestellt.

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Vor Beginn der Therapie sind Blutbild mit Differentialblutbild, Elektrolyte ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ), Blutzucker (ggf.  $\text{HbA}_{1c}$ ) und Leberenzyme **obligat** zu bestimmen.
- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Vor Beginn der Therapie müssen akute Entzündungen (Körpertemperatur, BSG und/oder CRP **obligat**; Urinstatus **fakultativ**) ausgeschlossen werden. Bei Hinweisen auf einen Infekt und/oder spezielle Begleiterkrankungen sind gezielte Labor- und technische Zusatzuntersuchungen bezüglich der Ursache **obligat**.

*Kommentar: Hochdosierte GKS sollten bei Patienten mit Zeichen akuter Infektionen (Fieber  $> 38,5$  °C oder / und auf einen Infekt zurückzuführende Leukozytose bzw. BSG / CRP-Erhöhung) **nicht** gegeben werden.*

- ▶ Schwangerschaftstest: Ein Schwangerschaftstest ist zu empfehlen, sofern eine Schwangerschaft nicht anderweitig ausgeschlossen werden kann (**fakultativ**).

### 3. Radiologische Diagnostik

- ▶ Vor Beginn der Schubtherapie muss bei pulmonaler Vorerkrankung (einschließlich, aber nicht ausschließlich, bei abgeheilter Tuberkulose), klinischen Hinweisen auf okkulte Infektionen oder Bestehen von Risikofaktoren (Herkunft des Patienten, Reiseanamnese, Exposition in Beruf und privatem Umfeld) ein aktuelles Röntgenbild der Lunge (nicht älter als sechs Monate) vorliegen (**obligat**).
- ▶ Bei Lungengesunden ist vor erstmaliger GKS-Therapie die Anfertigung eines Röntgenbilds **fakultativ**. Vor Durchführung eines Röntgenbilds der Lunge muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen worden sein (**obligat**).

### 4. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

Eine dokumentierte mündliche Aufklärung über die Durchführung und möglichen Risiken einer hochdosierten GKS-Therapie ist **obligat**. Hierbei sollte insbesondere auf folgende Aspekte eingegangen werden:

- ▶ Eine kurzfristige hochdosierte GKS-Therapie führt in der Regel nicht zu den bekannten Nebenwirkungen einer oralen Langzeit-GKS-Therapie (iatrogener Diabetes mellitus, Osteoporose, Muskelatrophie, Cushing-Symptomatik, Katarakt u. a.).
- ▶ Eine sehr häufige Nebenwirkung ist die Leukozytose mit Lymphopenie/ Linksverschiebung und die Polyglobulie. Aufgrund der Immunsuppression besteht grundsätzlich eine höhere Infektneigung. Begleitende Infekte können sich verstärken oder reaktiviert werden.
- ▶ Häufige Nebenwirkungen sind: diabetogene Stoffwechsellage; Hypokaliämie; Veränderung der Stimmung (euphorisch oder depressiv); Schlafstörungen; Hitzewallungen; „Schwellungsgefühl“, v. a. im Gesicht, ohne äußerlich sichtbare Cushing-Symptome; gastrointestinale Beschwerden; metallischer Geschmack; erhöhte Leberenzyme.

- ▶ Seltene Nebenwirkungen sind: Magen-Darm-Ulzera; gastrointestinale Blutungen; floride psychotische oder schwere depressive Reaktionen; Bradykardien (sehr selten: Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern durch Hypokaliämie); hypertensive Entgleisungen; Glaukom-Anfall; aseptische Knochennekrosen (Hüftkopf, Humeruskopf); Sehnenrupturen; Venenthrombosen (sehr selten: Sinusvenenthrombosen und Thrombosen der inneren Hirnvenen) Muskelkrämpfe; *Drug-induced liver injury* (DILI; sehr selten mit Lebersversagen); anaphylaktoide Reaktionen.
- 

## Monitoring und Maßnahmen unter der GKS-Therapie

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

- ▶ Die hochdosierte GKS-Therapie muss aufgrund möglicher Nebenwirkungen unter ärztlicher Kontrolle durchgeführt werden (**obligat**).
  - ▶ Jeder Hinweis auf akute psychiatrische Symptome unter Therapie muss zu einer umgehenden Evaluation und ggf. Mitbehandlung führen.
- 

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Kontrollen der Elektrolyte und des Blutzuckers sind **obligat**, um sicherzustellen, dass eine behandlungsbedürftige Elektrolyt-entgleisung oder diabetogene Stoffwechsellage rechtzeitig erkannt wird.
  - ▶ Bei auffälligen Werten bei diesen Kontrollen und / oder bestehenden Vor- oder Begleiterkrankungen muss das Monitoring unter hochdosierter GKS-Therapie intensiviert werden (weitere / engmaschigere Laborkontrollen, EKG-, Blutdruck- und Pulskontrollen etc.). Eine einmalige Kontrolle der Leberenzyme nach Abschluss der Therapie ist zu empfehlen (**fakultativ**).
-

*Kommentar: Bei den obligaten Kontrollen des Blutzuckers und der Elektrolyte kann insbesondere bei stationär begonnener Behandlung wie folgt verfahren werden: während des Zeitraums der intravenösen Gabe dreimalige Blutzucker-Bestimmung am ersten Tag (Blutzucker-Tagesprofil), danach bei nicht behandlungsbedürftigen Befunden einmal täglich (eine Stunde nach GKS-Infusion); Elektrolytkontrollen alle zwei Tage. In der oralen Ausschleichphase bei unkompliziertem Verlauf genügt eine einmalige Blutzucker- und Elektrolytkontrolle am fünften Tag. Der optimale Zeitpunkt für eine fakultative Kontrolle der Leberenzyme ist unklar, da eine GKS-bedingte Leberschädigung (DILI) mit sehr variabler Latenz auftreten kann. Eine rezente Analyse aller publizierten Fälle berichtet eine Spanne von 1 bis 10 Wochen mit einem Median von 4 Wochen.*

- ▶ Weitere Laborkontrollen sind von Auffälligkeiten im Ausgangslabor und klinischen Zeichen im Verlauf (z. B. sich entwickelndes Fieber) abhängig zu machen.
- ▶ Der behandelnde Arzt muss insbesondere mit dem Management einer steroidinduzierten diabetogenen Stoffwechsellaage vertraut sein.

### 3. Kardiologische Kontrolle

- ▶ Bei bereits bekannter latenter oder manifester arterieller Hypertonie sind Blutdruckkontrollen **obligat**. Ggf. müssen Antihypertensiva angepasst werden (cave: Kalium-Verlust durch Diuretika).

### 4. Durchführung und Monitoring der Behandlung

- ▶ Die hochdosierte GKS-Therapie kann insbesondere im Wiederholungsfall ambulant erfolgen, eine stationäre Behandlung ist jedoch in speziellen Situationen (sehr schwerer / immobilisierender Schub, Ultra-Hochdosis-therapie, Begleiterkrankungen, insbesondere psychiatrische Vorerkrankungen, fehlende Unterstützung im privaten Umfeld, Nebenwirkungen bei vorangegangener GKS-Therapie) zu empfehlen.

- ▶ Für den Zeitraum der GKS-Therapie ist eine Magenschutztherapie (vorzugsweise mit einem Protonenpumpenhemmer) **obligat**.

---

- ▶ In der Phase der hochdosierten GKS-Gabe ist eine medikamentöse Thromboseprophylaxe (z. B. mit niedermolekularen Heparinen) zu empfehlen. Die Thromboseprophylaxe ist bei immobilisierten Patienten, unter Ultra-Hochdosis-GKS-Therapie und bei Hinweisen auf ein erhöhtes Thromboseisiko aus der Anamnese / Vorgeschichte **obligat**.

---

- ▶ Bei Schlafstörungen können vorübergehend kurzwirksame Benzodiazepine gegeben werden. Schlafstörungen treten insbesondere bei nicht-morgendlicher Gabe / Einnahme der Steroide auf.

---

- ▶ Eine bestehende Immuntherapie für moderate bzw. hochaktive Verlaufsformen der MS muss während der hochdosierten GKS-Therapie nicht unterbrochen werden.

*Kommentar: Sollten weitere diagnostische Maßnahmen unter laufender GKS-Therapie erfolgen, ist zu beachten, dass GKS sehr rasch ...  
... zu einer Rückbildung einer etwaigen Liquor-Pleozytose führen.  
... eine bestehende Blut-Hirn-Schrankenstörung bessern und damit in der MRT frische entzündliche Läsionen kein Kontrastmittel mehr aufnehmen. Dies ist insbesondere bei der Anwendung der aktuellen McDonald-Kriterien zur Beurteilung der zeitlichen Dissemination zu berücksichtigen.*

## Eskalation der Schubtherapie

Vor Beginn der Eskalation der Schubtherapie muss eine erneute neurologische Untersuchung mit Dokumentation des neurologischen Status erfolgen.

### 1. First-Line: Erneute GKS-Therapie

Bleiben die Symptome des Schubs auch zwei Wochen nach Beendigung der ersten intravenösen GKS-Pulstherapie funktionell relevant beeinträchtigend, ist eine Eskalation der Schubtherapie mit erneuter hochdosierter GKS-Therapie – bei schweren Schüben in ultrahoher Dosierung (dies z. B. auch bei einer Optikusneuritis mit unverändert relevanter Visusminderung) – zu initiieren:

- ▶ Standarddosis: 1.000 mg Methylprednisolon i. v. täglich über fünf Tage.
- ▶ Ultra-Hochdosis: 2.000 mg Methylprednisolon i. v. täglich über fünf Tage.

Eine erneute dokumentierte Aufklärung ist **obligat**. Ein erneutes anschließendes orales Ausschleichen kann je nach Symptomremission und Verträglichkeit erwogen werden.

*Kommentar: Bei Reaktivierung der Schubsymptomatik und initial gutem Ansprechen auf die erste GKS-Therapie wird üblicherweise ein erneuter GKS-Puls in Standarddosis durchgeführt, bei bislang nicht-responsivem oder sich verschlechterndem Schub die Ultra-Hochdosis gewählt.*

### 2. Second Line: Plasmapherese bzw. Immunadsorption

Bei anhaltendem behinderndem neurologischen Defizit in der standardisierten neurologischen Untersuchung zwei Wochen nach Beendigung der zweiten intravenösen GKS-Pulstherapie oder bei unter GKS-Therapie progressiven besonders schweren Schüben muss eine Apherese-Therapie (Plasmapherese [Plasma exchange, PE] bzw. Immunadsorption [IA]) erwogen werden. Diese sollte in darauf spezialisierten MS-Zentren unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Die PE- / IA-Behandlung bedarf einer Aufklärung des Patienten in schriftlicher Form.

Es ist unklar, ob eines der beiden Apherese-Verfahren überlegen ist; die meisten Daten liegen jedoch für die PE vor. In der Regel werden fünf Apherese-Behandlungen durchgeführt. Im Einzelfall kann bei verzögertem Ansprechen auf sieben bis acht Anwendungen erweitert werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Besserung von nicht steroidresponsiven Schüben durch die PE liegt bei bis zu 70 %, wenn der Beginn des Schubereignisses nicht länger als maximal sechs Wochen zurückliegt. Ein Ansprechen nach längerem Intervall zwischen Schubmanifestation und Beginn ist aber in Einzelfällen beschrieben.

Bei der PE werden bei jeder Behandlung 1 bis 1,5 Plasmavolumen meistens gegen Albumin, alternativ gegen Fresh Frozen Plasma (FFP) ausgetauscht. Die IA bietet den Vorteil, dass keine Substitution von Albumin (und damit eine geringere Beeinträchtigung der Gerinnung) oder Fresh Frozen Plasma (und damit keine Übertragung von Blutprodukten) notwendig ist.

Bei der Apherese handelt es sich um ein invasives Verfahren. Nebenwirkungen und mögliche Komplikationen sind unter anderem

- ▶ Blutdruckregulationsstörungen, Nierenschäden, Volumenbelastung (bei PE / IA).

---

- ▶ Tetanie-Symptome durch Elektrolytverschiebungen (bei PE).

---

- ▶ Gerinnungsstörungen (bei PE).

---

- ▶ Nebenwirkungen und Komplikationen einer mitunter notwendigen Antikoagulation (bei PE / IA).

---

- ▶ Allergische Symptome auf Albumin / FFP oder Membranen (bei PE / IA).
- ▶ Mechanische Irritationen oder Komplikationen (z. B. Blutungen oder Thrombosen) durch die großvolumigen Zugänge (zentraler Venenkatheter oder Shaldon-Katheter) (bei PE / IA).
- ▶ Infektionen an der und über die Punktionsstelle bis hin zur Sepsis (bei PE / IA).
- ▶ Auftreten eines Lungenödems / transfusionsbezogenen akuten Lungenversagens (TRALI) (sehr selten) (bei PE).

*Kommentar: In Einzelfällen kann von der stufenweisen Eskalation der MS-Schubtherapie abgewichen werden. Die Apherese-Behandlung kann bereits zu einem früheren Zeitpunkt erfolgen, insbesondere wenn*

- die individuelle Situation des Patienten eine ultrahochdosierte intravenöse GKS-Pulstherapie nicht ermöglicht oder
- der Patient bei einem vorausgehenden Schub bereits sehr gut auf eine PE angesprochen hat oder
- sich die neurologische Symptomatik unter Steroidtherapie weiter rasch verschlechtert.

*Umgekehrt ist aber auch die Invasivität der Apherese-Behandlung bei der Indikationsstellung zu beachten. Nicht jedes persistierende Schubsymptom rechtfertigt das Risiko einer Apherese.*

*Voraussetzung ist vielmehr ein anhaltend deutlich EDSS-wirksames oder ein einzelnes funktionelles System stark beeinträchtigendes und damit objektiv behinderndes Defizit (Beispiele für typische, aber nicht ausschließliche Indikationen: schwere Optikusneuritis mit Visus  $\leq 0,5$ , höhergradige Paresen, schwere Hirnstamm- oder spinale Symptome mit Verlust der Gehfähigkeit).*

### 1. Schwangerschaft und Stillzeit

- ▶ Eine GKS-Applikation in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten erhöht möglicherweise das Risiko eines Abortes und das Risiko für fetale Missbildungen (v. a. Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte), sodass die Indikation für eine hochdosierte GKS-Therapie in dieser Zeit sehr streng gestellt werden sollte.

---

- ▶ Tritt ein Schub im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft auf, kann mit hochdosierten GKS behandelt werden. Dabei sollte bevorzugt Prednisolon gegeben werden, das nur zu ca. 10 % plazentagängig ist. Wegen der typischen Nebenwirkungen der GKS (z. B. diabetogene Stoffwechsellage) sollte eine besonders sorgfältige Überwachung der Schwangeren erfolgen.

---

- ▶ Bei Mehrfachbehandlungen mit Steroiden kann es zur intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR), zur Frühgeburt sowie zur vorübergehenden Hypoglykämie, Hypotonie und Elektrolytstörungen beim Neugeborenen kommen.

---

- ▶ Plasmaaustauschverfahren (Immunadsorption) können eine Alternative zu mehrfachen Steroidbehandlungen sein.

---

- ▶ Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol) als Magenschutz können gegeben werden.

---

- ▶ Da es postpartal zu einem Anstieg der Schubrate kommt, kann eine hochdosierte GKS-Therapie während der Stillperiode erforderlich werden. Ein Abstillen ist dazu nicht zwingend erforderlich und auch eine Stillkarenz von vier Stunden nach Verabreichung der GKS wird nicht mehr obligat empfohlen (siehe hierzu auch Kapitel „Spezialsituationen“).

---

### 2. Impfungen

- ▶ Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Glukokortikosteroiden streng zu stellen. Nach erfolgter Impfung mit einem Lebendimpfstoff muss zwei Wochen Abstand vor Beginn der Therapie mit Glukokortikosteroiden eingehalten werden.
-

# Die Therapie mit Glukokortikosteroiden

## Schubtherapie

### Plasmapherese Immunadsorption

5- bis 7-maliger Austausch

2 Wochen nach  
Beendigung der zweiten  
i. v. Pulstherapie / spä-  
testens 6 Wochen nach  
Symptombeginn

*Bei anhaltendem, behinderndem neurologischem Defizit*

### 2. Glukokortikosteroidpulstherapie i. v.

5 Tage 1.000 / 2.000 mg Methylprednisolon,  
ggf. mit oralem Ausschleichschema

- » Magenschutz
- » ggf. Thromboseprophylaxe

2 Wochen nach  
Beendigung der ersten  
i. v. Pulstherapie

*Falls Symptome funktionell relevant beeinträchtigend bleiben*

### 1. Glukokortikosteroidpulstherapie i. v.

3 bis 5 Tage 1.000 mg Methylprednisolon,  
ggf. mit oralem Ausschleichschema

- » Magenschutz
- » ggf. Thromboseprophylaxe

**SYMPTOMBEGINN**

## Die Therapie mit Glukokortikosteroiden

### Workflow-Tabelle

<sup>1</sup> Ggf. HbA1c

<sup>2</sup> Ggf. zur Differentialdiagnostik

	Vor Beginn jeder GKS-Therapie
Klinische Untersuchung	✓
Anamnese	✓
<b>» Labor</b>	
Blutbild	✓
Differentialblutbild	✓
Gerinnungswerte	
BSG	✓
Leberwerte (GOT, GPT, GGT)	✓
Kreatinin	
Elektrolyte	✓
CRP	✓
Blutzucker	✓ <sup>1</sup>
Urinstatus	(✓)
Schwangerschaftstest	(✓)
<b>» Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>	
EKG	(✓)
Röntgen-Thorax	(✓)
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓

	Während der Therapie mit GKS	Eskalation: vor erneuter GKS-Therapie	Eskalation: Plasmapherese Immunadsorption
	✓	✓	✓
		✓	✓
		(S) <sup>2</sup>	✓
		(S) <sup>2</sup>	(S)
		(S) <sup>2</sup>	✓
	(S)	(S) <sup>2</sup>	✓
			✓
	✓	(S) <sup>2</sup>	✓
		(S) <sup>2</sup>	✓
	✓	(S) <sup>2</sup>	✓
		(S) <sup>2</sup>	(S)
			(S)
			(S)
			(S)
		✓	✓

Mycophenolat Mofetil (MMF)

Azathioprin

Rituximab

NMOSD

Spezialsituationen

Schubtherapie





# Spezial- situationen

Praktische Aspekte der  
MS-Therapie in Spezialsituationen

*Stand: Juli 2018*



Autoren	243
Schwangerschaft und Kinderwunsch	243
Impfungen	263
Reisen	265
Narkose / OP	266
Epilepsie	266
Sport	268
Ernährung	269
Rauchen	272

## Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung von folgenden Autoren erstellt:

- ▶ **PD Dr. med. Kerstin Hellwig**  
Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum
- ▶ **Prof. Dr. med. Mathias Mäurer**  
Klinik für Neurologie und Neurologische Frührehabilitation, Klinikum Würzburg Mitte, Standort Juliusospital, Würzburg

## Schwangerschaft und Kinderwunsch

- 1. Verlauf der MS in der Schwangerschaft und post partum**
  - ▶ Die Schubrate nimmt in der Schwangerschaft kontinuierlich ab (bis zu 80 % im letzten Drittel).

---

  - ▶ Nach der Entbindung kommt es in den ersten drei Monaten zu einem signifikanten Schubanstieg. Etwa 30 % der Frauen erleiden in den ersten drei Monaten einen Schub.

---

  - ▶ Im zweiten Trimenon nach der Geburt geht die Schubrate auf das präpartale (unbehandelte) Niveau zurück.

---

  - ▶ Schwangerschaften scheinen sich nicht negativ auf die Progredienz der Erkrankung bzw. Behinderung auszuwirken.

---

## 2. Familiäre Belastung / Genetik

Während das Risiko, an einer MS zu erkranken, in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland ca. 0,1–0,2% beträgt, erhöht es sich, wenn ein Blutsverwandter an MS erkrankt ist.

Folgende Häufigkeiten werden je nach Verwandtschaftsgrad zum MS-Betroffenen angegeben:

– Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung	1 / 1000
– Cousin hat MS	7 / 1000
– Nachkomme eines MS-Elternteils	20 / 1000
– Geschwister hat MS	35 / 1000
– Nachkommen von zwei MS-Elternteilen	200 / 1000
– monozygoter Zwilling hat MS	270 / 1000

## 3. Fertilität und Schwangerschaftsverlauf bei Frauen mit MS

- ▶ Die Fertilität von Männern und Frauen mit Multipler Sklerose ist per se nicht eingeschränkt.

---

- ▶ Die Immuntherapien der MS schränken nach momentanem Wissensstand die Fertilität nicht ein.

---

- ▶ Interaktionen von oralen Kontrazeptiva und den verfügbaren Therapien für milde / moderate und hochaktive Verlaufsformen liegen nicht vor. Für Cladribin wird eine Interaktionsstudie geplant.

---

- ▶ Die Schwangerschaftsverläufe von Frauen mit MS und gesunden Frauen sind ähnlich.

---

- ▶ Einschränkungen für die Geburt ergeben sich durch die MS nicht, der postpartale Schubanstieg ist unabhängig vom Entbindungsmodus, somit gilt:
  - kein Kaiserschnitt nur wegen MS
  - keine Einschränkungen für eine Periduralanästhesie (PDA).

## 4. Schwangerschaftsregister

Ein bundesweites MS-Schwangerschaftsregister wird in Bochum geführt, nähere Informationen unter [www.ms-und-kinderwunsch.de](http://www.ms-und-kinderwunsch.de).

## 5. Schubtherapie in der Schwangerschaft

- ▶ Tritt ein Schub in der Schwangerschaft auf (bei etwa 25 % der Patientinnen), kann bei einer schweren Symptomatik nach dem ersten Trimenon wie gewohnt hochdosiert mit Cortison behandelt werden. Die Indikation sollte, insbesondere im ersten Trimenon, streng gestellt werden.
- ▶ Prednisolon / Methylprednisolon sollte bevorzugt eingesetzt werden, da es im Gegensatz zu Dexamethason, welches die fetale Lungenreife unterstützt, nur zu ca. 10 % plazentagängig ist. Dexamethason hingegen ist zu 100 % im fetalen Blut nachweisbar.
- ▶ Da im Tierversuch und zum Teil auch beim Menschen das Risiko einer Kiefer-Lippen-Gaumen-Spaltbildung nicht ausgeschlossen ist und Steroide als „schwache Teratogene“ diskutiert werden, sollte zwischen der achten und elften Gestationswoche mit einer Cortison-Therapie zurückhaltend umgegangen werden. In der Regel wird nur ein Cortisonpuls in der Schwangerschaft erforderlich sein. Es kann jedoch insbesondere bei Mehrfachbehandlungen mit Steroiden zur intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR), zur Frühgeburt sowie zur vorübergehenden Hypoglykämie, Hypotonie und zu Elektrolytstörungen beim Neugeborenen kommen. Sollte in seltenen Fällen eine Glukokortikoid-Therapie bis kurz vor der Geburt notwendig sein, ist auf eine mögliche Nebenniereninsuffizienz des Neugeborenen zu achten.
- ▶ Plasmaaustauschverfahren (Immunadsorption) können eine Alternative zu mehrfach nötigen Steroidbehandlungen sein.
- ▶ Ein sog. Magenschutz mit Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol) kann gegeben werden.
- ▶ Heparin zur Thromboseprophylaxe kann gegeben werden.

## 6. Verlaufsmodifizierende Immuntherapie und Kinderwunsch

Da die gängigen Medikamente in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert oder eingeschränkt zugelassen sind, wird eine Unterbrechung der Therapie bzw. eine Beendigung meist schon vor einer geplanten Konzeption, spätestens mit Eintritt der Schwangerschaft empfohlen. Zu den meist akzidentiellen Schwangerschaften unter neueren Immuntherapien gibt es lediglich wenige Untersuchungen mit zum Teil uneinheitlichen Er-

gebnissen. Zu Glatirameracetat- und Interferon-beta-exponierten Schwangerschaften liegen aussagekräftige Fallzahlen vor. Im Folgenden wird der Originaltext der einzelnen Immuntherapeutika aus der jeweiligen Fachinformation, versehen mit einem Kommentar, vorgestellt.

- ▶ Generell wird eine Unterbrechung der Schwangerschaft wegen Medikamentenexposition bei Konzeption nicht empfohlen,
- ▶ eine intensivierete Ultraschallvorsorge (13. und 20. Woche) kann jedoch angeraten sein.
- ▶ Eine immunmodulatorische Therapie ist in der Schwangerschaft aufgrund des günstigen natürlichen Verlaufs meist nicht notwendig, kann aber im Einzelfall sinnvoll sein.

### Glatirameracetat

**Fachinformation:** Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Bisherige Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Copaxone® hin. Bislang liegen keine relevanten epidemiologischen Daten vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Copaxone® während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, dass der Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fetus überwiegt. Daten zum Übergang von Glatirameracetat, seiner Metaboliten oder deren Antikörper in die Muttermilch liegen nicht vor. Bei der Gabe von Copaxone an eine stillende Mutter ist Vorsicht geboten. Sowohl für die Mutter als auch für das Kind ist das jeweilige Risiko gegen den Nutzen der Behandlung abzuwägen.

*Kommentar: Copaxone® zeigt im Tierversuch und in klinischen Fallsammlungen weder teratogenes (fruchtschädigendes) noch abortives (fehlgeburtbegünstigendes) Potential. Die Auswertung von Daten aus dem Deutschen Schwangerschaftsregister mit 150 Frauen, die Copaxone® in der Frühschwangerschaft eingenommen hatten, zeigte keinen negativen Effekt auf den Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft. Auch neue Daten der Firma Teva Pharma mit mehreren tausend Schwangerschaften zeigten keinen negativen Effekt auf den*

*Schwangerschaftsausgang, wenn Frauen unter Copaxone® schwanger wurden. Diese Daten haben kürzlich zur Änderung der Fachinformation (s. o.) geführt – die Kontraindikation zur Anwendung in der Schwangerschaft wurde kürzlich für die 20-mg-Dosierung (Dezember 2016) sowie für die 40-mg-Dosierung aufgehoben.*

- *Glatirameracetat sollte bei Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests abgesetzt werden.*
- *In Einzelfällen kann die Weiterbehandlung in der Schwangerschaft erwogen werden.*
- *Männer müssen Glatirameracetat vor einer geplanten Zeugung nicht absetzen.*
- *In Einzelfällen kann die Behandlung in der Stillzeit erwogen werden.*

## Interferone

**Fachinformation:** Es liegen begrenzte Daten über die Anwendung von Interferon-beta während der Schwangerschaft vor. Die zur Verfügung stehenden Daten deuten auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Spontanaborte hin. Der Beginn einer Behandlung während der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Therapie mit Interferonen geeignete Kontrazeptionsmaßnahmen treffen. Tritt während der Behandlung mit Interferonen eine Schwangerschaft ein oder ist eine Schwangerschaft geplant, sollte die Patientin über die möglichen Risiken informiert und ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei Patientinnen mit einer hohen Schubrate vor Therapiebeginn sollte das Risiko eines schweren Schubs nach Abbruch der Therapie im Falle einer Schwangerschaft gegen das Risiko eines Spontanaborts abgewogen werden.

*Kommentar: Interferone können nach Risiko-Nutzen-Abwägung durch den behandelnden Arzt in der Schwangerschaft gegeben werden. Hierbei ist das Risiko einer Fehlgeburt (vornehmlich aus frühen Tierversuchsdaten) gegen das Risiko, einen Schub durch das Absetzen der Interferone zu erleiden, abzuwägen. Neuere Daten der firmeneigenen Schwangerschaftsregister zeigen, dass die Abortrate im Bereich gesunder Frauen liegt, ohne Hinweise für Teratogenität der Substanz. Neue Daten aus dem Deutschen MS- und Schwangerschaftsregister zeigen,*

*dass das Geburtsgewicht von Neugeborenen nach der Konzeption unter IFN-beta nicht reduziert ist. Heute gängige Praxis ist, die Therapie bis zur Bestätigung der Schwangerschaft beizubehalten und bei Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests zu beenden. Das in der Fachinformation aufgeführte Fehlgeburtsrisiko, welches in Tierversuchen unter hoher IFN-Dosis beschrieben wurde, hat sich auch in großen Fallsammlungen bei schwangeren Frauen nicht bestätigen lassen. Es liegen genügend Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang vor, so dass ein Absetzen vor der Schwangerschaft nicht empfohlen werden muss.*

- Interferon-beta sollte bei Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests abgesetzt werden.*
- In Einzelfällen kann die Weiterbehandlung mit Interferon-beta in der Schwangerschaft erwogen werden.*
- Männer müssen Interferon-beta vor einer geplanten Zeugung nicht absetzen.*
- In Einzelfällen kann die Behandlung in der Stillzeit erwogen werden.*

### **Dimethylfumarat**

**Fachinformation:** Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dimethylfumarat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Tecfidera® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen. Tecfidera® sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutigen Bedarf angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

***Kommentar:** Tierversuche geben keinen Hinweis auf teratogene Risiken. Ein verringertes Gewicht der Jungtiere bei Geburt bzw. Ossifikationsstörungen traten nur in höheren Dosierungen, die auch für das Muttertier toxisch waren, auf. Ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko bei Kaninchen ist für die 16fach höhere Dosis als beim Menschen beschrieben. Ca. 200 Schwangerschaften unter Tecfidera® oder Fumaderm® dokumentierten kein erhöhtes Fehlgeburts- oder Fehlbildungsrisiko. Eine Interaktion mit oralen Kontrazeptiva wurde ausgeschlossen. Allerdings sollte bei Diarrhoen als Nebenwirkung der Therapie auf eine verminderte oder aufgehobene Wirksamkeit der Pille hingewiesen werden.*

- Dimethylfumarat sollte mit dem Versuch, schwanger zu werden, abgesetzt werden **oder** spätestens bei Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests.
- Dimethylfumarat sollte nicht in der Schwangerschaft weitergeführt werden.
- Männer müssen Dimethylfumarat vor einer geplanten Zeugung nicht absetzen.
- Unter Dimethylfumarat sollte nicht gestillt werden, da es sich um ein kleines Molekül mit hoher oraler Bioverfügbarkeit handelt.

### Teriflunomid

**Fachinformation:** Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Teriflunomid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Teriflunomid kann schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen verursachen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Teriflunomid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Teriflunomid und danach so lange, wie die Plasmaspiegel von Teriflunomid über 0,02 mg/l liegen, eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Während dieses Zeitraums sollten Frauen mit ihrem behandelnden Arzt sprechen, wenn sie planen, die Verhütungsmethode abzusetzen oder zu wechseln.

Die Patientinnen müssen angewiesen werden, dass sie im Falle eines Ausbleibens der Menstruation oder jeglicher anderer Gründe für den Verdacht auf das Bestehen einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt benachrichtigen, um einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sollte dieser positiv sein, müssen der Arzt und die Patientin das Risiko für die Schwangerschaft besprechen. Es ist möglich, dass ein rasches Senken der Blutspiegel von Teriflunomid durch das Einleiten eines Verfahrens zur beschleunigten Elimination beim ersten Ausbleiben der Menstruation das Risiko für den Fötus senkt.

Bei Frauen, die eine Teriflunomid-Behandlung erhalten und schwanger werden möchten, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden, und es ist zu empfehlen, ein Verfahren zur beschleunigten Elimination durchzuführen, um schneller einen Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l zu erreichen: Wenn kein Verfahren zur beschleunigten Elimination angewendet wird, ist zu erwarten,

das es durchschnittlich acht Monate dauert, bis Spiegel von unter 0,02 mg/l erreicht werden. Allerdings kann es bei einigen Patienten bis zu zwei Jahre dauern, bis Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l erreicht werden. Daher sollten die Plasmaspiegel von Teriflunomid gemessen werden, bevor eine Frau versucht, schwanger zu werden. Wenn festgestellt wurde, dass eine Plasmakonzentration von unter 0,02 mg/l erreicht wurde, muss die Plasmakonzentration nach einem Zeitraum von mindestens 14 Tagen erneut gemessen werden. Wenn die Plasmakonzentrationen bei beiden Messungen unter 0,02 mg/l liegen, ist kein Risiko für den Fötus zu erwarten.

*Kommentar: Obwohl Teriflunomid in Tierversuchen teratogen war, lag die Prävalenz großer Fehlbildungen bei circa 3 % in circa 100 Schwangerschaften, was einem natürlich vorkommenden Risiko entspricht. Dies könnte damit zusammenhängen, dass es spezies-spezifische Unterschiede der Enzymkinetik der Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) gibt. So war die Hemmung der DHODH durch Teriflunomid in Ratten ausgeprägter als im Menschen. Unterschiede in der Enzymkinetik könnten der Grund sein, warum die Plasmaexposition von Teriflunomid eine teratogene Wirkung auf Ratten, aber bisher nicht auf Menschen hatte. Dennoch erlauben diese Befunde keine abschließende Beurteilung des teratogenen Risikos von Teriflunomid.*

- Unter der Therapie sind effektive kontrazeptive Maßnahmen notwendig.*
- Bei Kinderwunsch ist Teriflunomid abzusetzen, es sollte ein beschleunigtes Eliminationsverfahren mit Spiegelkontrolle durchgeführt werden.*
- Wird eine Frau ungeplant unter Teriflunomid schwanger, sollte eine beschleunigte Elimination mit Colestyramin durchgeführt werden und die Spiegel kontrolliert werden (siehe oben).*
- Das Risiko einer über den Mann vermittelten embryofetalen Toxizität aufgrund der Teriflunomid-Behandlung gilt als niedrig. Die geschätzte Plasmaexposition der Frau über das Sperma eines behandelten Patienten ist schätzungsweise 100-mal niedriger als die Plasmaexposition nach einer oralen Dosis von 14 mg Teriflunomid.*
- Unter Teriflunomid darf nicht gestillt werden, da es sich um ein kleines Molekül mit hoher oraler Bioverfügbarkeit handelt.*
- Während des Auswaschverfahrens kann die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva herabgesetzt sein.*

## Alemtuzumab

**Fachinformation:** Bisher liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lemtrada® bei Schwangeren vor. Lemtrada® sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken für den Fötus überwiegt.

Menschliches IgG passiert bekanntermaßen die Plazentaschranke; Alemtuzumab kann ebenfalls die Plazentaschranke überschreiten und dadurch ein potentielles Risiko für den Fötus darstellen. In Toxizitätsstudien an Tieren wurde Reproduktionstoxizität nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob die Verabreichung von Alemtuzumab bei schwangeren Frauen zur Fruchtschädigung oder zur Einschränkung der Fruchtbarkeit führen kann. Eine Schilddrüsenerkrankung stellt ein spezielles Risiko für schwangere Frauen dar. Ohne eine Behandlung der Hypothyreose während der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko eines Spontanaborts und fötaler Auswirkungen, wie etwa geistige Retardierung und Zwergwuchs. Bei Müttern mit Basedow-Krankheit können mütterliche Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper auf einen in der Entwicklung befindlichen Fötus übertragen werden und eine vorübergehende neonatale Basedow-Krankheit zu Folge haben.

Alemtuzumab wurde in der Milch und bei den Jungen säugender Mäuse nachgewiesen.

Es ist nicht bekannt, ob Alemtuzumab in die menschliche Milch übergeht. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte das Stillen während einer Behandlungsphase von Lemtrada® und vier Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potentiellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für den gestillten Säugling überwiegen.

Bisher liegen keine hinreichenden klinischen Sicherheitsdaten zu den Auswirkungen von Lemtrada® auf die Fertilität vor. Eine Teilstudie mit 13 männlichen Patienten, die mit Alemtuzumab (entweder 12 mg oder 24 mg) behandelt wurden, gab keine Hinweise auf Aspermie, Azoospermie, ständig niedrige Spermienzahlen, Motilitätsstörungen oder einen Anstieg morphologischer Anomalien bei den Spermien.

CD52 ist bekanntermaßen im Reproduktionsgewebe des Menschen und von Nagetieren vorhanden. Daten aus Tierstudien haben Wirkungen auf die Fertilität bei humanisierten Mäusen gezeigt; eine potentielle Wirkung auf die menschliche Fertilität während des Zeitraums der Exposition, basierend auf den verfügbaren Daten, ist jedoch nicht bekannt.

*Kommentar: Alemtuzumab kann, wenn es Schwangeren im Verlauf verabreicht wird, die Plazentaschranke passieren. Daher sollte zu Beginn der Behandlung ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. Allerdings ist Alemtuzumab schon nach 30 Tagen im Serum nicht mehr nachweisbar, so dass eine direkte Medikamententoxizität in der Frühschwangerschaft unwahrscheinlich erscheint.*

*Problematisch könnten Infekte sein, die vor allem in den ersten Wochen nach den Infusionen auftreten, oder sekundäre Autoimmunerkrankungen, die häufiger im weiteren Verlauf entstehen. Dysthyreote Stoffwechsellagen können z. B. die Fertilität beeinträchtigen, Autoantikörper ggf. auch im Verlauf zum Fötus übergehen. Schon vor der Planung einer Schwangerschaft sollte der TSH-Wert bei hypothyreoten Frauen  $< 2,5$  mU/l liegen. Bei einer Hypothyreose steigt der Bedarf an Schilddrüsenhormon bei der großen Mehrzahl der Frauen, TSH sollte daher häufiger (alle vier bis acht Wochen) als im Alemtuzumab-Nachsorgeprogramm vorgesehen kontrolliert werden.*

*Zur besseren Beurteilung des Therapieeffekts sollten beide Therapiezyklen abgeschlossen sein, bevor eine Schwangerschaft geplant wird. Wenige Schwangerschaften bei Frauen mit MS zeigten bislang eine gute Kontrolle der Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft, wobei post partum circa 20 % der Frauen einen Schub erlitten und zum Teil mit einem dritten Zyklus behandelt wurden. Es erlitten mehr Frauen Schübe post partum, die nur einen Zyklus erhalten hatten.*

- Vor der Behandlung sollte ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen.*
- Eine zuverlässige Kontrazeption ist während und vier Monate nach der Behandlungsphase angeraten.*
- Für Männer ergeben sich durch die Behandlung mit Alemtuzumab keine Einschränkungen.*

## Cladribin

**Fachinformation:** Bisher ist nicht bekannt, ob Mavenclad® möglicherweise die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva vermindert. Daher sollten Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, während der Behandlung mit Mavenclad® sowie für mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis eines jeden Behandlungsjahres zusätzlich eine Barrieremethode anwenden.

Vor Behandlungsbeginn sowohl in Jahr 1 als auch in Jahr 2 sollten Frauen im gebärfähigen Alter sowie Männer, die zeugungsfähig sind, über die Möglichkeit eines schwerwiegenden Risikos für den Fötus und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode informiert werden.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Behandlungsbeginn mit Mavenclad® in Jahr 1 und Jahr 2 eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Eine Schwangerschaft muss zudem während der Behandlung mit Mavenclad® und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis durch Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode verhindert werden. Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten während der Behandlung mit Mavenclad® sowie für mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis eines jeden Behandlungsjahres zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. Frauen, die während der Therapie mit Mavenclad® schwanger werden, sollten die Behandlung beenden.

Da Mavenclad® in die DNA-Synthese eingreift, sind unerwünschte Wirkungen auf die Gametogenese beim Menschen zu erwarten. Daher müssen männliche Patienten während der Behandlung mit Mavenclad® sowie für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis Vorkehrungen treffen, damit bei ihrer Partnerin keine Schwangerschaft eintritt.

Aufgrund von Erfahrungen am Menschen mit anderen die DNA-Synthese hemmenden Substanzen ist davon auszugehen, dass Mavenclad® angeborene Fehlbildungen verursachen kann, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Es ist nicht bekannt, ob Mavenclad® in die Muttermilch übergeht. Im Hinblick auf das Potenzial schwerwiegender unerwünschter Wirkungen bei gestillten Kindern ist während der Behandlung mit Mavenclad® und für 1 Woche nach der letzten Dosis das Stillen kontraindiziert.

Bei Mäusen zeigten sich keine Effekte auf die Fertilität oder Reproduktionsfunktion bei den Nachkommen. Allerdings wurden Effekte auf Testes von Mäusen und Affen beobachtet.

*Kommentar: Cladribin hat eine kurze Halbwertszeit von weniger als 24 Stunden. In dem klinischen Studienprogramm sind nur wenige Schwangerschaften aufgetreten, von denen die meisten elektiv beendet wurden. Drei gesunde Kinder wurden geboren. Es ist unabdingbar, die Patienten (Frauen wie Männer) über die Notwendigkeit einer effektiven Verhütung sechs Monate nach der Einnahme aufzuklären. Daten zur Krankheitsaktivität während und nach der Schwangerschaft existieren bislang nicht. Messungen zu Cladribin in der Muttermilch bei Frauen gibt es nicht, allerdings ist ein nennenswerter Übergang auch aufgrund der Lipophilie des Medikaments zu erwarten.*

- Vor jedem Behandlungszyklus muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen.
- Frauen müssen in den ersten vier Wochen nach der Einnahme mit einer zusätzlichen Barriere­methode verhüten.
- Frauen und Männer müssen sechs Monate nach der letzten Einnahme sicher verhüten.
- Sollte eine Schwangerschaft unter Cladribin aufgetreten sein (sowohl bei der Einnahme durch den Mann, als auch durch die Frau) ist eine genetische Beratung zu erwägen. Eine intensivier­te Ultraschall­diagnostik ist zu veranlassen.
- Das Stillen ist eine Woche nach der letzten Einnahme wieder möglich.

## Fingolimod

**Fachinformation:** Vor Therapiebeginn mit Gilenya® sollten Frauen im gebärfähigen Alter über die möglicherweise schwerwiegenden Folgen für das ungeborene Kind und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung aufgeklärt werden. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt, darunter Fehlgeburten und Organdefekte, insbesondere persistierender Truncus arteriosus und ventrikulärer Septumdefekt. Darüber hinaus ist bekannt, dass der durch

Fingolimod modulierte Rezeptor (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor) während der Embryogenese an der Gefäßbildung beteiligt ist. Da die Elimination von Fingolimod aus dem Körper nach Beendigung der Behandlung etwa zwei Monate dauert, kann ein potenzielles Risiko für ein ungeborenes Kind weiterbestehen. Die Verhütung sollte über diesen Zeitraum fortgesetzt werden. Vor dem Therapiebeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden und die Anwendung einer aktiven Verhütungsmethode wird empfohlen. Tritt unter der Therapie mit Gilenya® eine Schwangerschaft ein, wird ein Absetzen empfohlen. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für die Anwendung von Fingolimod bei Schwangeren vor.

*Kommentar: Unter Fingolimod sind bei aktuell mehreren hundert Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang vereinzelte Fehlbildungen ohne spezifisches Muster beschrieben, die die natürlich vorkommende Prävalenz von großen Fehlbildungen nicht überschreiten. Die Fehlgeburtenrate scheint nicht beeinflusst. Ob oder in welchem Ausmaß Fingolimod beim Menschen schwach teratogen sein kann, kann abschließend noch nicht beurteilt werden.*

- Vor Therapiebeginn muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen.
- Es gibt keine bekannte Abschwächung der Wirkung von oralen Kontrazeptiva.
- Fingolimod sollte zwei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Vereinzelt treten schwere Schübe nach Absetzen der Therapie auf.
- Sollte dennoch eine Schwangerschaft unter der Therapie eintreten, muss die Behandlung beendet werden. Eine intensivierte Ultraschalldiagnostik ist anzuraten.
- Männer müssen Fingolimod vor einer geplanten Zeugung nicht absetzen.
- Unter Fingolimod sollte nicht gestillt werden, da es sich um ein kleines Molekül mit hoher oraler Bioverfügbarkeit handelt.

## Mitoxantron

**Fachinformation:** Im Tierversuch zeigen sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Mitoxantron. Mitoxantron kann jedoch erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Vor jeder

Gabe sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Mitoxantron sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung für das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

*Kommentar:*

- *Mitoxantron ist ein Immunsuppressivum mit genotoxischem Potenzial, weshalb Patienten **beider** Geschlechter empfohlen wird, die Therapie sechs Monate vor geplanter Schwangerschaft abzusetzen. Sollte eine Schwangerschaft unter Mitoxantron entstanden sein, sollte eine genetische Beratung veranlasst werden.*
- *Die Fachinformation sieht einen Schwangerschaftstest vor jeder Gabe vor.*
- *Männer müssen über die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien vor der Behandlung aufgeklärt werden (leider keine Kostenübernahme der GKV; Kosten liegen bei ca. 300 Euro/Jahr). Mitoxantron führt bei bis zu 30 % der Frauen zu einer bleibenden Amenorrhoe.*

### **Natalizumab**

**Fachinformation:** Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Daten aus klinischen Studien, ein prospektives Schwangerschaftsregister, Fälle aus der Anwendungspraxis und die vorhandene Literatur weisen nicht auf einen Effekt einer Tysabri®-Exposition auf den Ausgang einer Schwangerschaft hin. Das abgeschlossene prospektive Tysabri®-Schwangerschaftsregister umfasste 355 Schwangerschaften mit verwertbarem Ausgang. Es gab 316 Lebendgeburten, von denen bei 29 Geburtsfehler gemeldet wurden. 16 von diesen 29 wurden als schwere Fehlbildungen eingestuft. Die Fehlbildungsrate entspricht den Raten anderer Schwangerschaftsregister mit Beteiligung von MS-Patienten. Es gibt keine Anzeichen für ein spezifisches Muster von Geburtsfehlern unter Tysabri®.

In der Literatur wird über Fälle von vorübergehender leichter bis mittelgradiger Thrombozytopenie und Anämie bei Säuglingen berichtet, deren Mütter im dritten Schwangerschaftstrimester Tysabri® ausgesetzt waren. Daher wird empfohlen, dass Neugeborene, deren Mütter während des dritten Schwangerschaftstrimesters dem Arzneimittel ausgesetzt waren, auf potentielle hämatologische Anomalien hin überwacht werden.

Wenn eine Frau unter der Anwendung von Tysabri® schwanger wird, sollte das Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden. Eine Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich der Anwendung von Tysabri® während der Schwangerschaft sollte den klinischen Zustand der Patientin und das mögliche Wiederkehren der Krankheitsaktivität nach Absetzen des Arzneimittels miteinbeziehen.

*Kommentar: Ein spezifisches Fehlbildungsmuster ergibt sich nach Daten aus dem firmeneigenen und Deutschen Schwangerschaftsregister sowie einer italienischen Publikation derzeit nicht. Die europäische Zulassungsbehörde hat die Ergebnisse des firmeneigenen Registers in die aktuelle Fachinformation aufgenommen und bewertet sie als unproblematisch (keine erhöhte Fehlbildungsrate / kein Muster an Fehlbildungen). Im Deutschen Schwangerschaftsregister zeigt sich bei 100 exponierten Schwangerschaften kein Hinweis auf eine insgesamt erhöhte Fehlbildungsrate im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Ob bei Exposition in der Frühschwangerschaft die frühe Fehlgeburtsrate erhöht ist, kann noch nicht abschließend beurteilt werden, im firmeneigenen Register war sie nicht erhöht. In einer aktuellen italienischen Publikation war sie gegenüber MS-Kontrollen erhöht, lag aber mit 17 % im natürlich vorkommenden Rahmen.*

- Da Natalizumab häufig bei Frauen mit hochaktiver MS angewendet wird, sollte vor einem Absetzen der Medikation eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Analyse erfolgen.
- Frauen, die Natalizumab vor der Konzeption absetzen, erleiden häufiger Schübe im ersten Drittel der Schwangerschaft. Bis zu 40 % der Frauen, die zu Beginn des ersten Trimenons die letzte Natalizumabinfusion erhalten haben, werden Schübe in der Schwangerschaft bekommen. Daher kann die Therapie unter strenger Risiko-Nutzen-Abwägung bis zum Eintreten der Schwangerschaft oder auch in der Schwangerschaft fortgeführt werden.

- Sollte Natalizumab in der Schwangerschaft weitergeführt werden, so sollte es nur bis zur 34. Schwangerschaftswoche gegeben werden.
- Das Risiko für Blutbildauffälligkeiten bei den Kindern ist kleiner, wenn man Natalizumab zuletzt um die 30. SSW infundiert, allerdings kommt es dennoch bei 25% der Mütter zu postpartalen Schüben, selbst wenn in den ersten beiden Wochen nach der Geburt wieder mit Natalizumab begonnen wird.
- Führt man Natalizumab in der Schwangerschaft weiter, sollte in den ersten beiden Wochen post partum eine Anschlusstherapie erfolgen.
- Post partum sollte eine hämatologische Nachbeobachtung der Neugeborenen erfolgen, da bei der Mehrzahl der Neugeborenen, deren Mütter nach der 30. Woche mit Natalizumab behandelt wurden, Anämien oder Thrombozytopenien beschrieben wurden, die jedoch ohne weitere Therapie in den Monaten nach der Geburt reversibel waren. Daher wird empfohlen, in einer Klinik mit angeschlossener Pädiatrie zu entbinden und folgende Blutwerte beim Kind zu bestimmen: LDH, Bilirubin, Haptoglobin und großes Blutbild.
- Männer müssen Natalizumab vor einer geplanten Zeugung nicht absetzen.
- Natalizumab ist in deutlich geringerer Konzentration als im Serum in der Muttermilch nachweisbar, die orale Bioverfügbarkeit der Substanz ist gering. Erfahrungen zu gestillten Säuglingen unter Therapie liegen nicht vor.

### Ocrelizumab

**Fachinformation:** Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ocrevus® und für 12 Monate nach der letzten Infusion von Ocrevus® eine Empfängnisverhütung anwenden.

Ocrevus® ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-G1-Subklasse. Von Immunglobulinen ist bekannt, dass sie die Plazentaschranke passieren können. Es gibt eine begrenzte Menge an Daten zur Anwendung von Ocrevus® bei schwangeren Frauen. Zu Säuglingen, die Ocrevus® ausgesetzt waren, liegen keine Daten zur B-Zell-Zahl vor und die eventuelle Dauer einer B-Zell-Depletion bei Säuglingen ist unbekannt.

Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft anderen anti-CD20-Antikörpern ausgesetzt waren, wurde über eine vorübergehende B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie berichtet.

Tierexperimentelle Studien (embryo-fetale Toxizität) deuten auf keine teratogenen Effekte hin. Eine B-Zell-Depletion in utero wurde festgestellt. Eine Reproduktionstoxizität wurde in prä- und postnatalen Entwicklungsstudien beobachtet.

Ocrevus soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Es ist nicht bekannt, ob Ocrevus® oder dessen Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Verfügbare pharmakodynamische und toxikologische Daten von Tieren haben ein Übergehen von Ocrevus® in die Muttermilch gezeigt. Ein Risiko für Neugeborene und Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sind darauf hinzuweisen, während der Therapie mit Ocrevus® nicht zu stillen.

Präklinische Daten basierend auf Studien zur männlichen und weiblichen Fertilität bei Cynomolgus-Affen lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

*Kommentar: Ocrelizumab hat eine Halbwertszeit von 26 Tagen.*

*In den USA sieht das Label eine Pause von 6 Monaten bis zur möglichen Schwangerschaft vor.*

*Ocrelizumab war nicht teratogen im Tierversuch und wie bei anderen monoklonalen Antikörpern ist der transplazentare Transfer im ersten Drittel unwahrscheinlich. Im klinischen Studienprogramm traten nur wenige exponierte Schwangerschaften auf, aus denen sich keine Rückschlüsse zur Sicherheit machen lassen. Nach Rituximab (maximal 6 Monate vor der Schwangerschaft gegeben) wurden bei circa 100 Schwangerschaften keine Warnsignale beobachtet. Vor diesem Hintergrund und der Zulassung für die aktive Form der MS erscheint das aktuelle europäische Label mit einer Therapiepause von 12 Monaten sehr konservativ.*

- *Vor jeder Infusion sollte ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen.*
- *4 Monate nach der Infusion kann eine Schwangerschaft geplant werden. Auf die bislang noch fehlende Datenlage beim Menschen sollte hingewiesen werden. Theoretische relevante Risiken liegen in einer höheren Infektionsgefahr in der Schwangerschaft.*
- *Sollte auf Grund einer schweren Exazerbation die Gabe von Ocrelizumab in der Schwangerschaft erwogen werden, muss dies in einem spezialisierten MS-Zentrum geschehen und bei der Geburt die B-Zellen des Kindes bestimmt werden. Sollten die B-Zellen beim Neugeborenen erniedrigt sein, muss eine Kontrolle vor den ersten Impfungen erfolgen, die bis zur Normalisierung verschoben werden müssen.*
- *Eine Reduktion der B-Zellen beim Neugeborenen ist unwahrscheinlich, wenn Ocrelizumab vor der Schwangerschaft verabreicht wurde, allerdings liegen hierzu keine Daten vor.*
- *Männer müssen Ocrelizumab vor einer geplanten Zeugung nicht absetzen.*
- *Ocrelizumab wurde nicht in der Muttermilch gemessen, allerdings ist der Übertritt in die Milch, in deutlich niedriger Konzentration als im Serum, anzunehmen. Erfahrungen zu gestillten Kindern liegen nicht vor.*

## 7. Spezifische symptomatische Therapie und Kinderwunsch

### **Fampridin (Fampyra®)**

- ▶ Im Tierversuch verminderte Überlebensfähigkeit von Föten und Nachkommen bei für das Muttertier toxischen Dosen.
- ▶ Keine bekannten Auswirkungen auf Fertilität, keine Teratogenität, Eliminationshalbwertszeit: sechs Stunden.
- ▶ Empfohlenes Vorgehen: Absetzen ab dem Versuch, schwanger zu werden, spätestens beim Feststellen der Schwangerschaft.

### **Cannabinoide (Sativex®)**

- ▶ Im Tierversuch zeigte sich keine Teratogenität, allerdings eine erniedrigte Überlebensrate bei prä- und postnataler Exposition.

- ▶ Da die Eliminationshalbwertszeit abhängig ist von der Anzahl der Sprühstöße und der Ansammlung im Fettgewebe (mit verzögerter Freisetzung), sollte Sativex® in der konkreten Planungsphase einer Schwangerschaft, spätestens aber bei Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests, abgesetzt werden.
- ▶ Cannabinoide können aufgrund ihres lipophilen Charakters in beachtlichem Umfang in die Muttermilch übergehen, daher sollte unter Sativex® nicht gestillt werden.
- ▶ Cannabinoide können sich negativ auf die Anzahl und Motilität der Spermien auswirken.

## 8. Reproduktionsmedizin und MS

- ▶ Reproduktionsmedizinische Behandlungen können Schübe auslösen. Frauen mit MS sollten hierüber aufgeklärt werden.
- ▶ Ein generelles Abraten von dieser Behandlung scheint jedoch nicht gerechtfertigt.
- ▶ Es scheint keine bestimmte Hormongabe für den Schubanstieg verantwortlich zu sein und auch das Zeitintervall zwischen den Stimulationen spielt keine Rolle. Das bedeutet, dass die reproduktionsmedizinische Therapie lediglich von gynäkologischen / reproduktionsmedizinischen Erwägungen abhängig gemacht werden sollte.
- ▶ Möglicherweise wird das Schubrisiko durch das Beibehalten einer sicheren, schwangerschaftskompatiblen MS-Therapie während der Behandlungen gesenkt.

## 9. Besonderheiten post partum

- ▶ Schübe können mit hochdosierten Steroiden auch in der Stillzeit behandelt werden, eine Stillkarenz wird nicht mehr zwingend empfohlen und muss nicht länger als vier Stunden sein.
- ▶ Bei MS-Patientinnen mit erhöhter Schubrate vor der Schwangerschaft, schweren Schüben in der Schwangerschaft oder bekannter postpartaler Exazerbation aus vorangegangenen Schwangerschaften kann erwogen

werden, direkt nach der Entbindung eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) zur Schubprophylaxe durchzuführen (evidenzbasierte Empfehlung der Klasse II). Auch wenn Frauen stillen möchten, gilt diese Behandlung als für das Kind unbedenklich. In Deutschland sind IVIg bei der MS-Behandlung nicht zugelassen. Es sollten IVIg in einer Dosierung von 0,15g/kg KG (entsprechend ungefähr 10g) alle vier Wochen eingesetzt werden.

*Kommentar: Die Arbeiten, die den Effekt von post partum applizierten IVIg untersuchten, wurden nicht placebokontrolliert durchgeführt. In den Untersuchungen konnte ein positiver Effekt auf die postpartale Schubrate gezeigt werden. Bei den mit IVIg behandelten Frauen fehlte der typische signifikante postpartale Schubanstieg im Vergleich zum Vorschwangerschaftsniveau und zu historischen Kontrollen. In der sog. GAMPP-Studie zeigte sich hinsichtlich der Schubrate jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen zwei unterschiedlichen IVIg-Dosisarmen.*

- ▶ **Ausschließliches Stillen** scheint sich positiv auf die postpartale Schubrate auszuwirken, sodass Frauen mit Stillwunsch dahingehend unterstützt und bestärkt werden sollten, sofern keine klare Therapieindikation besteht. Wenn möglich sollte auf zusätzliche Flaschennahrung verzichtet werden, da ein positiver Effekt auf die Schubrate nur dann beschrieben wurde, wenn Frauen ausschließlich gestillt haben. Die Effekte von Stillen auf die Schubrate post partum werden jedoch in der Fachliteratur kontrovers diskutiert, sodass die Entscheidung zu stillen nicht von dem Effekt auf die Schubrate abhängig gemacht werden sollte.
- ▶ Die gängigen Immuntherapeutika wie Interferone oder Glatirameracetat sind in der Stillzeit nicht zugelassen, wenngleich es sich um große Moleküle mit geringer oraler Bioverfügbarkeit handelt, was einen Übertritt in die Muttermilch und / oder zum Säugling sehr unwahrscheinlich macht. Eine erste, kleine Nachbeobachtung von Kindern (76 Babys), die unter Injektionstherapien gestillt wurden, zeigten eine normale Entwicklung, was Größe, Gewicht, Kopfumfang und das Erreichen von Entwicklungsmeilensteinen betraf.

- ▶ Unter oralen Immuntherapeutika wie Dimethylfumarat, Teriflunomid oder Fingolimod sollte wegen des möglichen Übertritts in die Milch und der oralen Bioverfügbarkeit nicht gestillt werden.

---

- ▶ Natalizumab oder andere monoklonale Antikörper sind in deutlich geringerer Konzentration als im Serum in der Muttermilch nachweisbar, die orale Bioverfügbarkeit der Substanz ist gering. Erfahrungen zu gestillten Säuglingen unter Therapie liegen nicht vor.

---

- ▶ Bei entsprechender Indikation sollte i. d. R. sofort nach der Entbindung mit einer immunmodulatorischen Therapie angefangen werden.

---

- ▶ Es gibt erste Hinweise, dass der frühe Einsatz von Natalizumab oder Fingolimod (in den ersten zwei Wochen nach der Geburt) die postpartale Schubaktivität bei hochaktiven Verläufen senkt.

---

- ▶ Mitoxantron ist in der Milch nachweisbar und daher in der Stillzeit kontraindiziert.

---

- ▶ Eine Woche nach der letzten Cladribin-Einnahme darf gestillt werden.

---

- ▶ Nimmt die Mutter mehr als 6.000 IE Vitamin D in der Stillzeit ein, braucht das Kind keine Vitamin D-Prophylaxe.

## Impfungen

- ▶ Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Impfungen im Kindes- und Jugendalter die Wahrscheinlichkeit, an einer MS zu erkranken, nicht erhöhen.

---

- ▶ Eine Assoziation von Impfungen zum Schutz vor Hepatitis B, Tetanus, Diphtherie, Influenza, Masern und Röteln besteht nicht. Dies konnte an großen Patientenkollektiven und Datenbankanalysen überzeugend gezeigt werden.

---

- ▶ Basierend auf diesen Daten gilt daher heute die Empfehlung, MS-Patienten entsprechend den Empfehlungen der STIKO ohne Ausnahmen zu impfen.

- ▶ Zusätzlich wird eine Impfung zum Schutz vor einer Influenza (jährliche Gripeschutzimpfung) bereits vor dem 60. Lebensjahr bei allen MS-Patienten empfohlen. Das Risiko einer Verschlechterung und Schubauslösung durch eine Influenza ist deutlich höher einzuschätzen als potenzielle Risiken der Impfung für die MS. Auch wenn unter immundepletierenden Therapien ein niedrigerer Titer nach einer Gripeschutzimpfung zu erwarten ist, zeigen die meisten Patienten auch unter der Therapie eine Impfantwort, die das Infektionsrisiko reduziert. Daher sollte die Gripeschutzimpfung grundsätzlich auch unter Ocrelizumab oder Alemtuzumab erfolgen.
- ▶ Zu Impfungen bei Patienten, die ein Immuntherapeutikum erhalten, gibt es nur wenige Daten. Sorge ist hier ein vermindertes Ansprechen auf die Impfung. Für die Influenzaimpfung ist die Datenlage allerdings relativ umfangreich. Unter Interferon-Therapie, Fingolimod und Teriflunomid wurde bei Hersteller-gesponserten Studien das Erlangen eines ausreichenden Impfschutzes gezeigt. Eine rezente norwegische Studie zeigte bei Behandlung mit Glatirameracetat und Interferonen einen ähnlichen Impferfolg wie bei gesunden Kontrollen, bei Natalizumab und Fingolimod ergab sich ein geringerer Schutz, sodass hier ggf. eine weitere Impfdosis erforderlich wird. Die Erkenntnisse zur Influenzaimpfung sind wahrscheinlich auch auf die Gabe von anderen Totimpfstoffen (bei DMF Diphtherie, Tetanus, Pneumokokken und Meningokokken) übertragbar. Für Cladribin und die depletierenden Antikörper Alemtuzumab und Ocrelizumab liegen noch keine publizierten Daten vor. Der Impferfolg kann durch die Bestimmung von Antikörpertitern überprüft werden (vier bis sechs Wochen nach Impfung).
- ▶ Bei Lebendimpfstoffen (hierzu zählen z. B. Varizellen, Gelbfieber, BCG/ Tuberkulose, Mumps/ Masern/ Röteln) wird eine verstärkte Impfreaktion befürchtet. Bei diesen sollte unter immunmodulatorischer Therapie die Indikation streng gestellt werden. Lebendimpfungen unter Mitoxantron sind nicht indiziert.
- ▶ Für die von der STIKO im Erwachsenenalter vorgeschlagenen Impfungen (Tetanus, Diphtherie, Influenza, Pneumokokken) gibt es bei Patienten mit einer Immuntherapie keine Bedenken.

- ▶ Nach der Behandlung mit Alemtuzumab sollte eine Impfung möglichst erst vier bis sechs Monate nach der letzten Gabe durchgeführt werden, wenn sich das Immunsystem zumindest teilweise wieder rekonstituiert hat. Ähnliches gilt bei anderen depletierenden Antikörpern wie z. B. Ocrelizumab und Rituximab.
- ▶ Der VZV-Titerschutz ist vor einer Therapie mit Fingolimod, Alemtuzumab, Cladribin und Ocrelizumab zu prüfen und im Falle eines unzureichenden Schutzes bzw. vorheriger Nichtexposition ist eine Immunisierung durchzuführen. Die STIKO empfiehlt darüber hinaus die Impfung gegen Varizellen bei seronegativen Patienten vor jeglicher immunsuppressiver Therapie.

## Reisen

- ▶ Für Patienten mit MS bestehen i. d. R. keine Einschränkungen für Reisen.
- ▶ In Ländern mit tropischem / subtropischem Klima sollte bedacht werden, dass Symptome sich aufgrund eines Uhthoff-Phänomens verschlechtern können.
- ▶ Für einige Immuntherapeutika sollte bedacht werden, dass eine Kühlung erforderlich ist. Entsprechend sollte auf Kühlmöglichkeiten am Reiseort geachtet werden. Folgende Lagerungen werden von den Herstellern derzeit empfohlen:
  - Avonex®: Zimmertemperatur (bis 25 °C).
  - Betaferon® / Extavia®: Zimmertemperatur (bis 25 °C), lichtgeschützt.
  - Copaxone®: Kühlschranks (2 bis 8 °C), lichtgeschützt.  
Fertigspritzen können einmalig bis zu einem Monat bei Zimmertemperatur (15 bis 25 °C) aufbewahrt werden.
  - Plegridy®: Pen im Kühlschranks lagern (2 bis 8 °C). Plegridy kann bis zu 30 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) außerhalb des Kühlschranks gelagert werden, muss aber vor Licht geschützt werden.
  - Rebif®: Fertigspritze / Patrone im Rebismart® in Aufbewahrungspackung: Kühlschranks (2 bis 8 °C), lichtgeschützt, einmalig bis 14 Tage bis 25 °C.

- ▶ Bei bestehender Injektionstherapie sollte bei Flugreisen eine entsprechende Bescheinigung (möglichst in englischer Sprache) mitgeführt werden. Entsprechende Unterlagen werden über die meisten Hotlines der Herstellerfirmen bereitgestellt.
- 

## Narkose / OP

- ▶ Allgemein wird ein Zusammenhang zwischen Anästhesien (gleich welcher Art) und Schubauslösung oder Erkrankungsprogression als unwahrscheinlich erachtet. Am besten untersucht ist dies bei Periduralanästhesien bei schwangeren MS-Patientinnen.
  - ▶ Ebenso wird operativen Eingriffen kein Einfluss auf die MS zugeordnet.
  - ▶ Spezifische Empfehlungen zu Anästhesieverfahren bei MS bestehen nicht.
  - ▶ Einflüsse von Immuntherapien auf die Anästhesie sind nicht beschrieben.
  - ▶ Aufgrund der durch Steroide verursachten Wundheilungsstörung sollte bei elektiven Operationen ein Abstand zu Steroid-Therapien gehalten werden.
- 

## Epilepsie

- ▶ Epileptische Anfälle treten bei MS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger auf (Prävalenz bei MS ca. 3 %, Normalbevölkerung 0,5 – 1 %).
  - ▶ Pathophysiologisch wird das vermehrte Auftreten von epileptischen Anfällen mit kortikalen, subkortikalen und hippocampalen Läsionen in Verbindung gebracht, d. h., es handelt sich um eine Form der sekundären Epilepsie / symptomatische Anfälle. Sicherlich gibt es aber auch eine Koinzidenz von primärer Epilepsie und MS. Anfälle können als Schubsymptomatik auftreten und ihr Auftreten ist in diesen Fällen möglicherweise zeitlich limitiert.
-

- ▶ Primär und sekundär generalisierte Anfälle treten ungefähr gleich häufig auf, während einfach-fokale Anfälle doppelt so oft auftreten wie komplex-fokale Anfälle.
- ▶ Ein epileptischer Anfall kann auch Erstmanifestation einer MS sein. Die Anfälle können bei allen Verlaufsformen auftreten. Untersuchungen zum Einfluss von epileptischen Anfällen auf den Verlauf der MS liegen nicht vor.
- ▶ Zu Prognose und Verlauf der Epilepsie bei MS sind die vorhandenen Untersuchungen nicht einheitlich.

*Kommentar: Frühere Studien haben eine bessere Prognose der Epilepsie bei MS gefunden und z. T. auch eine spontane Zurückbildung der Epilepsie. Dies wurde aber nicht in allen Studien bestätigt.*

- ▶ Kontrollierte Studien zur Therapie von epileptischen Anfällen spezifisch bei Patienten mit MS liegen nicht vor. Die meisten verfügbaren Antiepileptika wurden auch bei MS-Patienten eingesetzt. Daher gelten die gleichen Therapieempfehlungen wie bei Patienten ohne MS.
- ▶ Bei Anfällen im Rahmen von MS-Schüben kann sich auch eine Steroid-Therapie positiv auf das Sistieren der Anfälle auswirken.

*Kommentar: Wenn ein epileptischer Anfall erstmals während eines akuten Schubs auftritt, kann mit einer antiepileptischen Therapie abgewartet werden. Rezidivierende Anfälle sollten jedoch antiepileptisch behandelt werden.*

- ▶ Der Einfluss von Immuntherapien auf epileptische Anfälle ist nicht untersucht. Allgemein wird davon ausgegangen, dass die verfügbaren Immuntherapien keinen Einfluss auf epileptische Anfälle haben.

*Kommentar: Der Beginn einer Interferon-beta-Therapie hat zu keinem erhöhten Auftreten von epileptischen Anfällen geführt. In lediglich einer der Interferon-beta-Zulassungsstudien ist es in der Verum-Gruppe zu vier Anfällen gekommen, während dies bei keinem der Patienten in der Placebogruppe der Fall war.*

- ▶ Epileptische Anfälle wurden als Nebenwirkungen von 4-Aminopyridin (Fampridin, Fampyra®) beschrieben. Die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt und kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden. Bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte und / oder die gegenwärtig an epileptischen Anfällen leiden, ist Fampridin daher kontraindiziert. Bei Patienten, die unter Fampridin einen Krampfanfall bekommen, muss das Medikament abgesetzt werden.
- ▶ Zum Auftreten von epileptischen Anfällen unter der Therapie mit Sativex® liegen keine verlässlichen Angaben vor. Solange keine weiteren Informationen verfügbar sind, sollte laut Fachinfo bei der Behandlung von Patienten mit Epilepsie in der Anamnese oder mit rezidivierenden Anfällen vorsichtig vorgegangen werden.

## Sport

- ▶ Bewegung und Sport gelten mittlerweile als Empfehlung für Patienten mit Multipler Sklerose.
- ▶ Frühere Beobachtungen einer Verschlechterung von Symptomen unter körperlicher Aktivität sind auf eine Erhöhung der Körpertemperatur und einen temperaturabhängigen Leitungsblock partiell denervierter Axone zurückzuführen (Uhthoff-Phänomen). Mit einer Symptomrückbildung kann meist nach 30 Minuten gerechnet werden.
- ▶ Auch intensive sportliche Aktivität wirkt sich nicht negativ auf den Krankheitsverlauf aus. Im Gegenteil existieren mittlerweile zu fast allen Kardinalsymptomen der MS (Spastik, kognitive Dysfunktion, Ataxie etc.) kontrollierte Studien, die eine positive symptomatische Wirkung von Sport und Bewegung zeigen konnten.
- ▶ Bei MS-Patienten liegt die körperliche Aktivität unterhalb der Normalbevölkerung. Auch wenn dies zum Teil am Schweregrad der Symptome liegt, so stellt der Bewegungsmangel ein Risiko für koronare Herzkrankheit, Adipositas, Diabetes mellitus oder Osteoporose dar.

- ▶ Mit Sport sollen nicht nur die Funktionen des Bewegungsapparats verbessert werden. Sport hat auch soziale Integrationsfunktionen und wirkt sich positiv auf Wohlbefinden, Lebensqualität und Fatigue aus.

---

- ▶ Die Ausübung von Sport hängt vom jeweiligen Behinderungsgrad ab. MS-Patienten ohne Funktionseinschränkung können jegliche Sportart betreiben, die ihnen Spaß macht. Bei vorhandenen Funktionseinschränkungen muss die Sportart individuell angepasst werden. Es sollte darauf geachtet werden, dass die körperliche Anstrengung jederzeit unterbrochen werden kann. MS-Patienten sollten – wie auch gesunde Personen – vorwiegend in einem moderaten Bereich trainieren.

---

- ▶ Folgende Trainingsempfehlungen werden derzeit gegeben:
  - Ausdauertraining: 10 bis 40 Minuten bei mäßiger Intensität; zwei bis drei Einheiten pro Woche
  - Krafttraining: zwei bis drei Trainingseinheiten pro Woche; 8 bis 15 Wiederholungen; ein bis drei Serien mit zwei bis vier Minuten Serienpause; vier bis acht Übungen pro Trainingseinheit
  - Dehnen: 20 bis 60 Sekunden, 10 bis 15 Minuten täglich
  - Gleichgewichtstraining: Verlagerung und Kontrolle des Körperschwerpunkts in Stand und Gang

---

## Ernährung

- ▶ Der Nachweis, dass Ernährungsgewohnheiten die Inzidenz oder den Verlauf der MS beeinflussen, ist bislang nicht schlüssig gelungen. Dies gilt auch für bestimmte Diäten wie z. B. nach Evers oder Fratzer.

---

- ▶ Eine spezielle Ernährung bei der MS wird nicht empfohlen.

---

- ▶ Eine argentinische Studie an Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) konnte einen Zusammenhang zwischen vermehrter Salzaufnahme und klinischer und kernspintomographischer Aktivitätszunahme zeigen. Im Durchschnitt war das Risiko, neue MR-Läsionen zu entwickeln, ca. 2,8-fach höher, wenn die Salzaufnahme größer als 2 g/Tag (empfohlener

Grenzwert) betrug und 3,4-fach höher, wenn die Salzaufnahme mehr als 4,8 g/Tag überstieg. Im Gegensatz dazu konnte allerdings eine europäisch-kanadische Studie keine Assoziation zwischen Salzaufnahme und MS-Aktivität oder Progression in der Studienkohorte nachweisen. Trotz der widersprüchlichen Ergebnisse gibt es Hinweise, dass eine zu hohe Salzaufnahme für MS-Patienten ungünstig sein könnte.

- ▶ Eine ausgewogene Ernährung nach den Regeln der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE, [www.dge.de](http://www.dge.de)) ist demnach zu empfehlen.
- ▶ Eine zusätzliche Vitaminsubstitution ist nur erforderlich bei nachgewiesenem Vitaminmangel.
- ▶ Für die B-Vitamine und Vitamin C gilt eine höher dosierte Vitaminzufuhr als unbedenklich. Ausnahme ist das Vitamin B6, welches bei Überdosierung neurotoxische Effekte hat und zu einer sensorischen Axonopathie mit sensibler Ataxie führen kann.
- ▶ Bei Vitamin A, E, K und D (fettlösliche Vitamine) muss vor einer zu hohen Aufnahme gewarnt werden, weil diese im Körper akkumulieren können und mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko behaftet sind.
- ▶ In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang von Vitamin-D-Stoffwechsel und Multipler Sklerose bzw. Schubrate und MRT-Läsionen beschrieben. Inwiefern eine Vitamin-D-Substitution tatsächlich den Erkrankungsverlauf beeinflussen kann, ist bislang nicht belegt. Eine kontrollierte Studie zur Add-on-Therapie von hochdosiertem Vitamin D zu einer Interferon-beta-Gabe hat den primären klinischen Endpunkt nicht erreicht.

*Kommentar: Gegenwärtig kann daher weiterhin keine durchgängige Empfehlung zum therapeutischen Einsatz von Vitamin D im Sinne eines belegten krankheitsmodifizierenden Einflusses gegeben werden. Eine Substitution bei MS-Patienten ist bei erniedrigtem Vitamin-D-Spiegel gerechtfertigt, was den prophylaktischen oder präventiven Einsatz angeht, so sollten weitere Studien abgewartet werden.*

Ist eine Vitamin-D-Substitution gewünscht, so sollte diese pragmatisch mit 2.000 IE/Tag (von einigen Fachgesellschaften werden Dosierungen bis 4.000 IE als unbedenklich angegeben) oder 20.000 IE 1x Woche (Dekristol) durchgeführt werden.

Die DGE empfiehlt als tägliche Zufuhr 800 – 1.000 IE (20–25 µg). Darunter erreichen > 90 % eine Serumkonzentration von > 50 nmol/L.

In Nahrungsmitteln sind folgende Mengen Vitamin D enthalten:

– Lebertran	1 EL	1.360 IE
– Lachs, gegart	80 g	360 IE
– Makrele, gegart	80 g	345 IE
– Sardinen in Öl	50 g	250 IE
– Avocado	125 g	250 IE
– Thunfisch in Öl	65 g	200 IE

- ▶ Eine Sonnenexposition von Gesicht und Händen für täglich zehn Minuten ist in der Regel für eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung genügend.
- ▶ Für Nahrungsergänzungsmittel wie z. B. mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Selen oder Enzymzusätze gibt es keine validen wissenschaftlichen Daten, die einen Nutzen für den Krankheitsverlauf der MS belegen.
- ▶ Insbesondere bei immobilen MS-Patienten mit einem erhöhten Osteoporose-Risiko sollte auf eine ausreichende Kalziumzufuhr geachtet werden, hier ggf. großzügige Kalzium- und mäßige Vitamin-D-Substitution.
- ▶ Es gibt aktuell einige wissenschaftliche Evidenz, dass dem Mikrobiom (und seiner möglichen Beeinflussung durch dietätische Faktoren) eine wesentliche Bedeutung bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen zukommt. Trotz wesentlicher Erkenntnisse zur Rolle des Darms für die Autoimmunität bleibt jedoch die Frage nach einem konkreten Darmkeim, der für die MS mitverantwortlich sein könnte, offen – und es ist auch unsicher, ob diese Frage überhaupt beantwortet werden kann. Auffällig ist, dass alle bisherigen Studien unterschiedliche Veränderungen des Mikrobioms fanden und sich kein einheitliches Muster zwischen unterschiedlichen Kohorten nachweisen ließ. Die meisten Studien gehen zudem über einen rein deskriptiven Ansatz nicht hinaus. Dementsprechend ist es vor dem Hintergrund der Studienlage auch nicht anzuraten, Stuhltransplantationen zur Behandlung der MS anzubieten. Eine solche Maßnahme entbehrt zum jetzigen Zeitpunkt jeder rationalen Grundlage.

## Rauchen

- ▶ Mittlerweile ist anhand von Studien gut belegt, dass Rauchen in vielerlei Hinsicht einen negativen Einfluss auf die MS hat, so dass ein genereller Verzicht für MS-Patienten nachdrücklich zu empfehlen ist.
- ▶ Raucher haben ein 2fach erhöhtes Risiko der Konversion CIS zu CDMS gegenüber Nichtrauchern.
- ▶ In prospektiven Studien hatten Raucher ein höheres Risiko einer PPMS, schwerere Symptome bei Krankheitsbeginn, ein höheres Risiko der SPMS-Konversion, eine höhere kumulative Läsionslast und eine raschere Hirnatrophie.
- ▶ Die Effekte sind umso ausgeprägter, je früher mit dem Rauchen begonnen wurde.
- ▶ Beendigung des Nikotinkonsums führt zu einer langsameren Krankheitsprogression / Konversion zur SPMS.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

# NMOSD

Praktische Aspekte der Diagnostik und  
Therapie der Neuromyelitis-optica-  
Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

*Stand: Juli 2018*



Autoren	275
Hintergrund	275
1. Diagnose der NMO-Spektrum-Erkrankung	277
1.1 Vorgehen bei Verdacht auf eine NMO-Spektrum-Erkrankung	279
1.2 Bestimmung von AQP4-Antikörpern	281
1.3 MOG-Antikörper-assoziierte Enzephalomyelitis und / oder Optikusneuritis	282
2 Therapie der NMO-Spektrum-Erkrankungen	283
2.1 Behandlung des akuten Erkrankungsschubes	283
2.2 Intervalltherapie der NMOSD	285



[www.kompetenznetz-  
multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

# Praktische Aspekte der Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

## Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Orhan Aktas**  
Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum,  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- ▶ **Prof. Dr. med. Ingo Kleiter**  
Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum Kempfenhausen  
für Multiple Sklerose Kranke gGmbH, Berg
- ▶ **Prof. Dr. med. Tania Kümpfel**  
Institut für Klinische Neuroimmunologie,  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
- ▶ **Prof. Dr. med. Corinna Trebst**  
Neurologische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover

## Hintergrund

Die Neuromyelitis optica (NMO) und ihre limitierten oder abortiven Formen, zusammenfassend NMO-Spektrum-Erkrankungen (engl. *NMO spectrum disorders*, NMOSD) genannt, stellen wichtige Differentialdiagnosen der Multiplen Sklerose dar.

Historisch ist die NMO (früher auch Devic-Syndrom) lange Zeit als Subtyp der Multiplen Sklerose (MS) klassifiziert worden. Die Entdeckung eines spezifischen Autoantikörpers (Aquaporin-4-Antikörper, AQP4-Ak, früher auch NMO-IgG) im Serum von NMO-Patienten im Jahr 2004 stützte die Annahme einer direkten Beteiligung des humoralen Immunsystems bei der Erkrankung und erlaubte eine Abgrenzung der NMO von der MS als eigenständige Krankheitsentität. AQP4-Ak sind pathogenetisch relevant und hochspezifisch. Die Erkrankung verläuft überwiegend in Schüben, selten auch monophasisch,

während chronisch-progrediente Verläufe – im Gegensatz zur MS – nicht vorkommen. Die Schubfrequenz ist meist hoch (etwa 1 Schub/Jahr), zwischen einzelnen Schüben können aber auch mehr als 25 Jahre liegen. In Einzelfällen kann die Abgrenzung einer NMO von einer MS sehr schwierig sein, mit entsprechenden Konsequenzen auch für therapeutische Entscheidungen. Da sich gezeigt hat, dass nicht nur die Sehnerven und das Rückenmark betroffen sein können, wurde der Begriff NMO erweitert: Man spricht heute von NMO-Spektrum-Erkrankungen (engl. NMOSD), ein Begriff, der auch in die aktuellen Diagnosekriterien aufgenommen wurde (siehe unten). Zu anderen typischerweise betroffenen Bereichen des ZNS gehören insbesondere der Hirnstamm mit der Area postrema, deren Beteiligung zu unstillbarem Schluckauf oder Übelkeit / Erbrechen führen kann, andere Hirnstammaffektionen, eine diencephale Beteiligung, gelegentlich mit symptomatischer Narkolepsie sowie auch eine zerebrale Beteiligung mit z. B. ausgeprägter Beteiligung des Corpus callosum.

Bemerkenswert ist das Überwiegen des weiblichen Geschlechts (bis zu 9:1 gegenüber 3:1 bei MS). Der Altersgipfel der Erstmanifestation ist in Deutschland mit 39 Jahren deutlich später als bei der MS, allerdings sind auch Fälle mit Erstmanifestation vom Kindes- bis ins hohe Erwachsenenalter beschrieben. Die NMOSD zeigt eine gegenüber der MS höhere Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen und kann z. B. gemeinsam mit einer Myasthenia gravis oder Kollagenosen wie dem Lupus erythematodes auftreten.

*Kommentar: Zur Erfassung epidemiologischer Daten der NMOSD-Patienten in Deutschland und zur Optimierung der Betreuung dieses seltenen Krankheitsbilds ist eine Kontaktaufnahme mit dem NEMOS-(Neuromyelitis optica Studiengruppe)Register wünschenswert ([www.nemos-net.de](http://www.nemos-net.de)). Kinder und Jugendliche mit NMOSD können im Rahmen der ESPED-(Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) Studie zur Erfassung der Häufigkeit über die behandelnden Kinderkliniken gemeldet werden ([www.esped.uni-duesseldorf.de](http://www.esped.uni-duesseldorf.de)) und zusätzlich im NEMOS Junior Zentrum in der Jugendklinik Datteln erfasst werden.*

## 1. Diagnose der NMO-Spektrum-Erkrankung

Die Diagnose erfolgt anhand der aktuellen Kriterien des „*International Panel for NMO Diagnosis*“ (IPND) von 2015, die den AQP4-Ak-Status betonen. Die Diagnose einer NMOSD ist bei Nachweis von AQP4-Ak bereits dann möglich, wenn eines der folgenden klinischen Kardinalsyndrome im Rahmen eines akuten Schubs aufgetreten ist und andere Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden:

1. Optikusneuritis

---

2. Myelitis

---

3. Area-postrema-Syndrom

---

4. Hirnstammsyndrom

---

5. Symptomatische Narkolepsie oder dienzebrales Syndrom (mit typischer dienzebrale MRT-Läsion)

---

6. Symptomatisches zerebrales Syndrom (mit für eine NMOSD typischer zerebraler MRT-Läsion)

---

Bei AQP4-Ak-negativen Patienten müssen nach Ausschluss anderer Differentialdiagnosen mindestens zwei der genannten klinischen Kardinalsyndrome im Rahmen eines oder mehrerer akuter Schübe aufgetreten sein. Zusätzlich müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Bei mindestens einem der Kardinalsyndrome muss es sich um eine Optikusneuritis, eine Myelitis oder ein Area-postrema-Syndrom handeln.
2. Es muss sich um mindestens zwei unterschiedliche Kardinalsyndrome handeln (räumliche Dissemination).
3. Je nach Klinik müssen die folgenden, unterstützenden MRT-Kriterien erfüllt sein:

Optikusneuritis	a. Kraniales MRT mit Normalbefund oder nur unspezifischen Marklagerläsionen <i>oder</i> b. MRT der Sehnerven mit entweder T2-Hyperintensität oder KM-Anreicherung, jeweils mindestens die Hälfte der Länge des N. Optikus einnehmend oder das Chiasma betreffend
Myelitis	a. Spinales MRT mit intramedullärer Läsion, die sich über mindestens drei Segmente erstreckt (engl. <i>longitudinally extensive transverse myelitis</i> , LETM) <i>oder</i> b. Fokale Rückenmarksatrophie, die sich über mindestens drei Segmente erstreckt
Area-postrema-Syndrom	Nachweis einer Läsion in der dorsalen Medulla oblongata (Area postrema)
Hirnstamm-syndrom	Nachweis einer periependymalen Hirnstammläsion
Diencephales Syndrom oder Narkolepsie	Läsionen mit Beteiligung des Hypothalamus, Thalamus, oder periependymaler Areale des dritten Ventrikels
Zerebrales Syndrom	Große, konfluierende, einseitige oder beidseitige Läsionen, subkortikal oder im Marklager gelegen; langstreckige (mindestens die Hälfte des Corpus callosum umfassende), diffuse, heterogene oder ödematöse Corpus-callosum-Läsionen; langstreckige Läsionen entlang des Kortikospinaltrakts – ein- oder beidseitig – unter Beteiligung der Capsula interna und Kleinhirnschenkel; ausgedehnte periependymale Hirnläsionen, häufig mit Schrankenstörung

Bei Diagnose einer AQP4-Ak-negativen NMOSD sollten die Anti-MOG-Antikörper (Anti-MOG-Ak) bestimmt werden, da diese mit einer ähnlichen klinischen Manifestation einhergehen können (siehe unten).

*Kommentar:* Die Diagnose einer AQP4-Ak-negativen NMOSD stellt eine besondere Herausforderung dar und erfordert eine sorgfältige differentialdiagnostische Einordnung. Patienten mit AQP4-IgG-negativer NMOSD sollten auf MOG-IgG untersucht werden.

## 1.1 Vorgehen bei Verdacht auf eine NMO-Spektrum-Erkrankung

Bei Patienten, die sich mit einer isolierten – insbesondere bilateralen – Optikusneuritis, einer langstreckigen Myelonläsion, einem Area-postrema-Syndrom, ungewöhnlichen mittelliniennahen, ventrikelnahen oder tumorähnlichen Läsionen oder demyelinisierenden Ereignissen präsentieren und die schlecht auf eine Steroid-Akuttherapie ansprechen, sollte anhand der o. g. Kriterien die Diagnose einer NMOSD geprüft werden. Die differentialdiagnostische Aufarbeitung folgt denselben Grundsätzen wie bei der Initialdiagnostik der MS. In beiden Fällen ist der Ausschluss alternativer Diagnosen wesentlich.

### Folgende obligate (Labor-)Untersuchungen sind bei der Ersteinordnung zu empfehlen:

- ▶ Differentialblutbild

---

- ▶ Klinische Chemie mit CRP, Leber- und Nierenwerten, Glucose

---

- ▶ AQP4-Ak (zellbasierter Assay unbedingt empfohlen)

---

- ▶ MOG-Ak bei fehlendem Nachweis von AQP4-Ak (zellbasierter Assay obligat)

---

- ▶ ANA Screening, bei positivem Ergebnis Titrierung und weiterführende Differenzierung (ENA, dsDNS). Bei klinischen Hinweisen für eine rheumatologische Erkrankung zusätzlich ACPA, z.B. anti-CCP

---

- ▶ Vitamin-B12-Spiegel

---

*Kommentar: Bei fehlendem Nachweis von AQP4- und / oder MOG-Antikörpern und weiterem klinischem Verdacht einer NMOSD empfehlen sich die wiederholte Testung im Verlauf und der Gebrauch unterschiedlicher Testverfahren oder Testlabore. Zellbasierte Testsysteme sind gegenüber Immunpräzipitations- und ELISA-Verfahren grundsätzlich zu bevorzugen.*

**Diese können durch folgende fakultative Untersuchungen ergänzt werden:**

- ▶ Anti-Phospholipid-Antikörper, Lupusantikoagulans,  $\beta$ 2-Mikroglobulin

---

- ▶ HIV- und HTLV-1-Serologie

---

- ▶ Borrelia-burgdorferi- und Treponema-pallidum-Serologie

---

- ▶ Überlangkettige Fettsäuren

---

- ▶ Holotranscobalamin, Methylmalonsäure

---

- ▶ Paraneoplastische Antikörper und Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper

---

- ▶ Kupfer, Zink

---

- ▶ Manuelles Blutbild und Charakterisierung der Lymphozyten-Subpopulationen (bei DD Lymphom)

---

- ▶ Eiweiß-Elektrophorese, Immunfixation im Serum

---

- ▶ Röntgen-Thorax (mit Frage nach bilärer Lymphadenopathie), ACE, löslicher IL-2-Rezeptor, FDG-PET-Untersuchung mit der Frage hypermetaboller Lymphknoten (bei DD Neurosarkoidose) und / oder Tumorerkrankung (ggf. auch Dünnschicht-CT wenn FDG-PET nicht zur Verfügung)

---

- ▶ Ggf. erweiterte Tumorsuche insbesondere bei V. a. lymphoproliferative Erkrankung

---

- ▶ Lipidstatus, HbA1c

---

- ▶ Bei Hinweisen für eine zusätzliche Erkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis sollten eine weitere Einordnung und interdisziplinäre Zusammenarbeit mit einem Rheumatologen erfolgen

---

**Eine Liquordiagnostik ist obligat und sollte folgende Parameter umfassen:**

- ▶ Zytologie: Zellzahl und -differenzierung

---

- ▶ Proteinanalytik (in synchron abgenommenen Liquor-Serum-Proben): Gesamtprotein, Albuminquotient, IgG/IgA/IgM-Quotienten, IgG-Index, oligoklonale Banden, MRZ-Reaktion

---

*Kommentar:* Im Gegensatz zur MS gelingt bei der NMOSD der Nachweis von OKB im Liquor in nur 15 – 30 % (und hier meist transient) und die MRZ-Reaktion (Antikörperindizes gegen Masern, Röteln, Zoster) ist nur selten positiv. In der Liquorzytologie finden sich insbesondere im Schub auch Granulozyten und die Pleozytose kann stärker als bei der MS ausgeprägt sein (mit Zellzahlen  $> 50/\mu\text{l}$ ).

Die initiale Bildgebung sollte neben der kranialen MRT mit N.-optikus-Darstellung auch eine MRT der gesamten spinalen Achse umfassen. Die Untersuchungen sollten initial mit Kontrastmittel durchgeführt werden.

*Kommentar:* Die kraniale MRT von NMOSD im Erwachsenenalter ist bei vielen Patienten initial unauffällig. Wenn Auffälligkeiten zu sehen sind, dann zeigen die Läsionen oft ein anderes Verteilungsmuster als bei der MS. Läsionen werden vor allem an Stellen gefunden, an denen auch histologisch die höchste AQP4-Expression nachgewiesen werden kann, d. h. vor allem in den zirkumventrikulären Regionen. Die MRT-Befunde bei Kindern mit NMOSD können deutlich abweichen.

*Kommentar:* Verschiedene Publikationen beschreiben Ablagerungen bzw. Signalveränderungen in speziellen Hirnarealen nach mehrmaligen Kontrastmittelgaben. Ein Krankheitsbild oder Symptome sind auf diese jedoch bislang nicht zurückzuführen. Das Kompetenznetz Multiple Sklerose empfiehlt, gadoliniumhaltige makrozyklische Kontrastmittel einzusetzen. Lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel sind jedoch zu vermeiden.

## 1.2 Bestimmung von AQP4-Antikörpern

AQP4-Ak werden im Serum bestimmt, die Untersuchung im Liquor bringt in der Regel keinen diagnostischen Zugewinn. Die Proben sollen nach Möglichkeit vor dem Beginn einer immunrelevanten Therapie (inklusive Kortikosteroide) gewonnen werden. Derzeit stehen mehrere Verfahren zum Nachweis von AQP4-Ak im Serum zur Verfügung. Es werden gewebebasierte, zellbasierte und proteinbasierte Verfahren unterschieden, wobei zellbasierte Verfahren als Goldstandard gelten. Dabei liegt die Sensitivität der verfügbaren serologischen Tests zwischen 60 und 90 %. Die Spezifität wird mit 91 bis nahezu 100 % angegeben. Bei Patienten

mit begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer NMOSD, aber initial negativem Befund, sollte eine erneute Bestimmung mit einem alternativen Test erfolgen. Ebenso kann eine erneute Testung im Verlauf der Erkrankung bei initial AQP4-Ak-negativen Patienten im erneuten Schub oder im (therapiefreien) Intervall sinnvoll sein. Eine Korrelation von AQP4-Ak-Serumtitern und Krankheitsaktivität wurde wiederholt gezeigt; aus methodischen Gründen kommt dem Langzeitmonitoring bislang jedoch keine klinische Bedeutung im Rahmen der Schubprädiktion oder des Therapiemonitorings zu. Auch bei stabilem klinischen Erkrankungsverlauf unter immunsuppressiver Therapie bleiben die Antikörper meist nachweisbar. Nach Plasmapherese (sowie seltener unter Rituximab-Therapie) können die Antikörperkonzentrationen im Serum vorübergehend unter die Nachweisgrenze abfallen.

### 1.3 MOG-Antikörper-assoziierte Enzephalomyelitis

Bei AQP4-Ak-negativer NMOSD muss an eine MOG-Ak-assoziierte Erkrankung gedacht werden. In mehreren Fallserien konnten bei Patienten mit LETM bzw. rON MOG-Ak nachgewiesen werden. Zwischenzeitlich hat sich das Spektrum der möglichen MOG-Ak-assoziierten ZNS-Manifestationen deutlich erweitert und es wurden Fälle mit Hirnstammsyndromen, zerebralen Läsionen (u. a. auch tumorähnliche Läsionen, kortikale Läsionen), aber auch Fälle mit kurzstreckiger Myelitis und MS-ähnliche Fälle beschrieben. Der Verlauf ist wie bei den AQP4-Erkrankungen meist schubförmig, kann aber auch monophasisch verlaufen. Die Bestimmung der MOG-Ak muss mittels eines sog. zellbasierten Assays (Zielantigen: humanes Voll-Längen-MOG-Protein) erfolgen und bei unklarem Ergebnis bzw. anhaltendem Verdacht ggf. wiederholt und validiert werden. Früher eingesetzte peptidbasierte ELISA-, RIA- und Western-Blot-Tests gelten als obsolet. Internationale Konsensus-Empfehlungen zur MOG-IgG-Testung sowie zur Diagnose der MOG-Enzephalomyelitis wurden kürzlich veröffentlicht (frei abrufbar unter <https://rdcu.be/NotH>).

Bisherige Fallserien haben gezeigt, dass MOG-Ak-assoziierte Erkrankungsschübe auf hochdosierte Steroidgaben (ggf. mit oraler Ausschleichphase, da Symptome häufiger als bei MS steroidabhängig sind) und bei nicht ausreichender Besserung auf eine Plasmapherese bzw. Immunsorption ansprechen. Zum Einsatz einer frühzeitigen Plasmapherese analog zur

klassischen AQP4-Ak-positiven NMOSD liegen keine ausreichenden Daten vor. Auch zur Langzeittherapie der MOG-Ak-assoziierten Erkrankungen liegen bislang nur wenige Fallserien oder Kohorten mit geringen Fallzahlen vor. Diese lassen vermuten, dass die bei der AQP4-positiven NMOSD eingesetzten immunsuppressiven Therapien (v. a. Rituximab, Azathioprin, Methotrexat, niedrig-dosierte Steroide) wirksam zur Stabilisierung der Erkrankung und Verhinderung weiterer Erkrankungsschübe sind.

## 2 Therapie der NMO-Spektrum-Erkrankungen

Die Immuntherapie und die Schubtherapie bei der NMOSD sind beide von wesentlicher Bedeutung, da sich rasch Behinderung durch schlechte Rückbildung der Schübe aufbauen kann. Somit sind eine intensive Schubtherapie und die Prävention neuer Schubereignisse gleichermaßen wichtig. Aufgrund der Seltenheit und des häufig schweren Verlaufs der Erkrankung existieren bislang keine prospektiven randomisierten placebokontrollierten Therapiestudien zur NMOSD. Die Empfehlungen zur Behandlung der NMOSD basieren daher auf wenigen retrospektiven und prospektiven Fallserien sowie Fallberichten, die lediglich eine geringe Evidenzklasse aufweisen.

### 2.1 Behandlung des akuten Erkrankungsschubes

Grundsätzlich lehnen sich die Prinzipien der Schubtherapie bei der NMOSD an die Schubtherapie der MS an. Wir verweisen insbesondere zu möglichen Nebenwirkungen und Monitoring zusätzlich auf das Kapitel zur Schubtherapie der MS in diesem Handbuch. Dennoch gibt es einige Besonderheiten, die bei der Schubtherapie der NMOSD zu beachten sind. NMOSD-Schübe sind häufig schwer und zeigen trotz intensiver Schubtherapie eine schlechte Rückbildungstendenz. Nur jeder zweite bis fünfte NMOSD-Schub zeigt eine komplette Remission. Besonders schlecht bilden sich bilaterale Optikusneuritiden und Myelitiden zurück. Die Behandlung eines NMOSD-Schubs sollte daher so früh wie möglich begonnen werden.

Die Initialtherapie besteht aus einer intravenösen Behandlung mit hochdosierten Steroiden, z. B. an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 1 g Methylprednisolon/Tag i. v. unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe. Aufgrund der Schwere der Erkrankung mit hohem Rezidivrisiko sollte eine orale Ausschleichphase mit Steroiden insbesondere bei

gleichzeitiger Einleitung einer Immuntherapie bis zu deren Wirkungseintritt erfolgen. Während der Gabe von oralen Steroiden über einen längeren Zeitraum (mindestens vier Wochen) sollten regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers, des Blutdrucks und der Elektrolyte erfolgen, auf entsprechende Nebenwirkungen (siehe Kapitel Schubtherapie MS) geachtet sowie ggf. eine Osteoporoseprophylaxe eingeleitet werden.

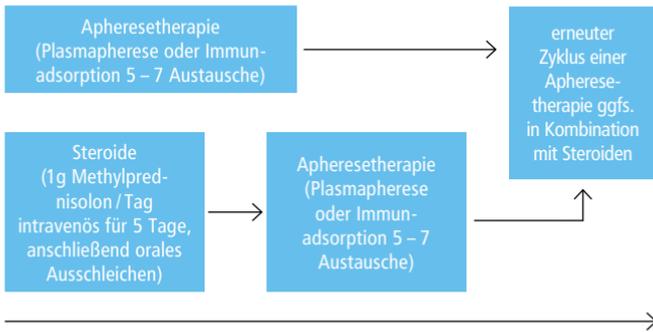
Bei bekannt gutem Ansprechen auf eine Plasmapherese / Immunadsorption bzw. schlechtem Ansprechen auf Hochdosis-Steroidtherapie bei früheren Erkrankungsschüben sollte die Apheresetherapie als Ersttherapie eines schweren Erkrankungsschubes gewählt werden. Bisher gibt es keine Hinweise, die eine eindeutige Überlegenheit einer der beiden Verfahren belegt. Bei Durchführung einer Immunadsorption ist ggf. die Kostenübernahme durch die Krankenkasse vorher zu bedenken. Der frühe Beginn der Apheresetherapie ist insbesondere bei der Myelitis mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert. Bereits wenige Tage können hier entscheidend sein. Auch für AQP4-negative NMOSD-Patienten wird ein gutes Ansprechen auf die Apheresetherapie beobachtet.

Bei nicht ausreichender Besserung oder Verschlechterung der neurologischen Symptomatik nach der Initialbehandlung mit Steroiden oder einer Apheresetherapie sollte rasch eine Eskalation der Schubtherapie erfolgen, um bleibende Defizite zu minimieren. Bei vorangegangener Steroidtherapie wird eine Plasmapherese bzw. eine Immunadsorption (fünf bis sieben Austausche) empfohlen. Auch bei initialer Apheresetherapie kann ein erneuter Zyklus Plasmapherese / Immunadsorption (fünf bis sieben Austausche) erwogen werden und ggfs. der frühzeitige Beginn einer hochaktiven immunsuppressiven Therapie oder eine zusätzlich überlappende hochdosierte Steroidtherapie.

*Kommentar: Bei bekannt gutem Ansprechen auf eine Plasmapherese / Immunadsorption bzw. schlechtem Ansprechen auf Hochdosis-Steroidtherapie bei früheren Erkrankungsschüben kann die Apheresetherapie auch als Ersttherapie eines schweren Erkrankungsschubes erwogen werden. Dies gilt insbesondere für die Myelitiden.*

In der Praxis hat sich bei NMOSD-Schüben (sowohl bei Antikörper-seropositiver NMOSD [AQP4-AK und MOG-AK] als auch Antikörper-seronegativer NMOSD) die möglichst rasche Eskalation der Schubtherapie bewährt. Dies weicht vom Vorgehen bei MS-Schüben ab, die oft eine bessere Remission unter Steroiden zeigen und daher erst nach einer Wartezeit ggf. erneut behandelt werden müssen.

**Flowchart Schubtherapie**



Bei weiter bestehenden funktionellen Defiziten Fortführung der Therapie so rasch wie möglich.

**2.2 Intervalltherapie der NMOSD**

Bei der NMOSD baut sich die langfristige Behinderung durch die schlechte Remission der Schübe auf, progrediente Verläufe sind bisher nicht beschrieben. Daher kommt der Prävention von Schüben und somit der langfristigen Immuntherapie ein besonderer Stellenwert zu. Bislang existieren keine Daten aus prospektiven randomisierten kontrollierten Therapiestudien und es gibt auch keine eindeutigen Hinweise auf Therapieunterschiede zwischen AQP4-Ak-positiven und -negativen NMOSD-Patienten. Daher sind die nachfolgenden Empfehlungen für beide Patientengruppen vorgesehen und basieren auf Erkenntnissen aus retrospektiven Kohorten und der mittlerweile sehr gut verstandenen Immunpathogenese. Ansatzpunkte der Immuntherapie sind zurzeit B-Zell-depletierende und allgemein immunsuppressive Strategien. Zusätzlich gibt es erste klinische Erfahrungen mit Inhibitoren des Interleukin-6 (Tocilizumab) des Komplementsystems (Eculizumab, Blockade von C5). Aus diesem Grund werden Pharmaka zur Hemmung dieser Systeme sowie neuere B-Zell-depletierende Therapien

(z. B. Anti-CD19-Therapie mit Inebilizumab) in ersten kontrollierten klinischen Studien für die Therapie der NMOSD untersucht.

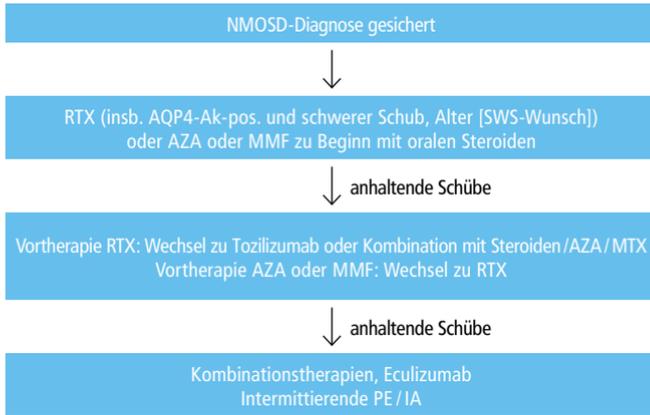
Da es sich bei allen Therapien um einen *Off-Label*-Gebrauch handelt, sollte vor Einleitung der Therapie ein ausführliches und dokumentiertes Aufklärungsgespräch erfolgen und die Patientin / der Patient über potentielle Nebenwirkungen (u. a. allergische Reaktion, schwere Infektionen, progressive multifokale Leukenzephalopathie [PML]) umfangreich informiert werden. Vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie gilt es, aktive oder chronische Infektionen zu erfassen (u. a. HIV, Hepatitiden, Tuberkulose). Ebenso ist es **obligat**, den aktuellen Impfstatus zu recherchieren und ggf. entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) zu handeln. Grundsätzlich sollte vor einer immunsuppressiven Behandlung bei VZV-(Varizella-Zoster-Virus-)seronegativen Patienten eine Impfung gegen VZV (Lebendimpfstoff) durchgeführt und ein ausreichender Anti-VZV-Antikörpertiter angestrebt werden. Ebenso sollte die Pneumokokkenimpfung vor Beginn einer Immunsuppression erwogen werden. Lebendimpfungen während einer Immuntherapie sollten vermieden werden. Die Empfehlungen der STIKO müssen unter individuellen Kosten-Nutzen-Betrachtungen umgesetzt werden, zu einer Verzögerung der Therapie durch Impfungen sollte es jedoch bei aktiver Erkrankung nicht kommen.

Der häufig schwere Verlauf der NMOSD rechtfertigt bei sicherer Diagnose die rasche Einleitung einer Immuntherapie bereits nach dem ersten Erkrankungsschub, insbesondere bei AQP-4-Ak-positiver NMOSD. First-Line-Therapien sind Rituximab und Azathioprin sowie Mycophenolat Mofetil (MMF), deren Wahl je nach Ausprägung der klinischen und kernspintomographischen Befunde und dem Zeitpunkt der therapeutischen Wirkung sowie unter Berücksichtigung des Verträglichkeits- und Nebenwirkungsprofils erfolgen sollte. Bislang wurde nicht in vergleichenden prospektiven Studien untersucht, ob eine dieser Therapien in ihrer Wirksamkeit überlegen ist. Allerdings zeigen retrospektive Kohortenanalysen und offene Vergleichsstudien eine Überlegenheit von Rituximab. Zusätzlich wird für Rituximab als unmittelbar B-Zell-depletierender Antikörper ein rascherer Wirkungseintritt angenommen und in mehreren Fallserien für Rituximab eine Schubratenreduktion von 80 – 90 % bei der NMOSD beschrieben. Daher ist Rituximab bei AQP4-Ak-positiven Patienten mit schwerem erstem Schub

(deutliche Beeinträchtigung oder inkomplette Remission trotz Schubtherapie) als First-Line-Therapie der ersten Wahl anzusehen (Evidenzgrad IV). Sowohl für den Therapiebeginn mit Rituximab als auch mit Azathioprin und MMF sollte eine überlappende, gegen Ende ausschleichende Therapie mit oralen Steroiden erwogen werden, um weitere Schübe in der Anfangszeit zu verhindern. Bei intolerablen Nebenwirkungen der First-Line-Therapien sollte zunächst zwischen den First-line Therapien gewechselt werden. Einzelne offene Vergleichsstudien zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit von Azathioprin und MMF. Im Einzelfall kann auch eine andere immunsuppressive Therapie (z. B. Methotrexat [MTX], Mitoxantron oder Ciclosporin A [CsA]) erwogen werden. Diese jeweils individuellen Therapieentscheidungen müssen das Alter des Patienten (einschl. Schwangerschaftswunsch), Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen einschließen. Falls es unter Therapie mit Rituximab weiterhin zu Erkrankungsschüben kommt, sollte evaluiert werden, ob eine ausreichende Dosierung mit Rituximab zu einer kompletten B-Zell-Depletion führt. In seltenen Fällen können möglicherweise humane antichimäre Antikörper (HACA) gegen Rituximab vorliegen, die die Wirksamkeit von Rituximab vermindern. In Einzelfällen und in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität kann dann ggf. ein Wechsel auf MMF oder Azathioprin erfolgen.

Bei erneutem Schubereignis unter einer suffizient dosierten Immuntherapie sollte ein Therapiewechsel oder eine Kombinationstherapie (auch mit niedrig-dosierten oralen Steroiden) angestrebt werden, wobei derzeit aufgrund der begrenzten Datenlage keine eindeutigen Empfehlungen zu Therapiesequenzen und Dosierungen ausgesprochen werden können. Bei hoher klinischer Krankheitsaktivität sind, neben Tocilizumab und im Einzelfall Eculizumab, Kombinationstherapien aus Rituximab oder Tocilizumab mit einem Immunsuppressivum (z. B. Methotrexat, diese Kombination wird in der Rheumatologie verwendet, und es liegen Einzelerfahrungen auch bei NMOSD Patienten vor) möglich. Ebenso können zusätzlich intermittierende Plasmapheresen / Immunadsorption erfolgen. Angesichts der begrenzten Datenlage kann generell die Teilnahme an einer klinischen Studie sinnvoll sein. Die Stufentherapie der NMOSD ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Dauer der Immuntherapie richtet sich nach Wirksamkeit und Verträglichkeit. Bislang gibt es kaum Erfahrungen zum Beenden einer Immuntherapie bei langjährig stabilem Verlauf einer NMOSD unter Therapie.

## Flowchart Immuntherapie



*Kommentar: Da die NMOSD mit einem hohen Risiko für weitere Erkrankungsschübe und einer Behinderungsprogression einhergeht, ist der möglichst rasche Beginn einer Immuntherapie zu empfehlen. Rituximab ist bei typischer Erstmanifestation (AQP4-Ak-positiver Patient mit schwerem Schub) als First-Line-Therapie der ersten Wahl zu sehen (Evidenzgrad IV).*

*Es hat sich gezeigt, dass viele der für MS eingesetzten Intervalltherapien unwirksam für NMOSD sind oder sogar den Krankheitsverlauf verschlechtern können. Entsprechend ungünstige Erfahrungen für Verschlechterung bzw. fehlende Wirksamkeit existieren bislang für Interferon-beta, Glatirameracetat, Fingolimod, Natalizumab und Alemtuzumab. Daher sind diese Präparate bei NMOSD nicht zu empfehlen. Bei Patienten, bei denen der v. a. eine NMOSD besteht, diese aber nicht eindeutig von einer MS abgegrenzt werden kann (AQP-4-Ak-negativ), sollten diese MS-Medikamente ebenfalls nicht zum Einsatz kommen.*

Nachdem Rituximab, Azathioprin und MMF die First-Line-Therapien der NMOSD darstellen, soll im Folgenden hinsichtlich praktischer Aspekte auf diese Medikamente detaillierter eingegangen werden.



Neuromyelitis-optica-  
Spektrum-Erkrankungen

# Rituximab

Praktische Aspekte der  
Therapie mit Rituximab

*Stand: Juli 2018*

Rituximab

Azathioprin

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)



Autoren	291
Indikation	291
Kontraindikationen	292
Dosierung	293
Pharmakokinetik	294
Pharmakodynamik	294
Diagnostik vor Beginn mit Rituximab	295
Abstand und Maßnahmen abhängig von Vortherapien	296
Durchführung und Monitoring während der Infusion	299
Monitoring und Maßnahmen unter Rituximab	300
Besondere Hinweise	301
Dauer der Therapie	303
Workflow-Tabelle	304

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Azathioprin finden Sie auf der KKNMS-Website.



[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

## Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Orhan Aktas**  
Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum,  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- ▶ **Prof. Dr. med. Ingo Kleiter**  
Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum Kempfenhausen  
für Multiple Sklerose Kranke gGmbH, Berg
- ▶ **Prof. Dr. med. Tania Kümpfel**  
Institut für Klinische Neuroimmunologie,  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
- ▶ **Prof. Dr. med. Corinna Trebst**  
Neurologische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover

*Kommentar: Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf das in Deutschland und weltweit bislang am längsten und weitesten genutzte Rituximab-Präparat MabThera®. Es ist anzunehmen, dass die Biosimilars gleich eingesetzt werden können.*

## Indikation

Rituximab steht für eine Reihe von sehr ähnlichen, gentechnisch hergestellten, monoklonalen chimären Antikörpern (Maus / Mensch) gegen CD20, die zur Behandlung von folliculären und B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, therapieresistenten chronisch-lymphatischen Leukämien (CLL) sowie bestimmten Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der granulomatösen Polyangiitis (GPA; auch Wegener'sche Granulomatose) und der mikroskopischen Polyangiitis zugelassen sind. Für die Behandlung der NMOSD liegt

zwar keine Zulassung vor, aber das bestehende Zulassungsspektrum belegt die Wirksamkeit von Rituximab bei B-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankungen. Zudem existiert eine Vielzahl von unabhängigen Fallserien, die den günstigen Effekt von Rituximab bei Patienten mit einer NMOSD gezeigt haben (Evidenzgrad IV). Basierend auf diesen Daten wird derzeit in einer prospektiven klinischen Studie die Wirkung einer therapeutischen B-Zell-Depletion geprüft.

## Kontraindikationen

### Eine absolute Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Besonders ist auf Patienten mit bekannter Allergie gegen Maus-Proteine zu achten, die kein Rituximab infundiert bekommen dürfen.
- ▶ ... schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) wegen der erforderlichen Infusionsmenge. Eine kardiovaskuläre Vorerkrankung oder eine Herzinsuffizienz (NYHA III) stellen ein erhöhtes Risiko dar, besonders beim Auftreten von Infusionsreaktionen.

### Eine relative Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... aktiven schwerwiegenden Infektionen oder aktiver Tuberkulose.
- ▶ ... chronischen Infektionskrankheiten wie HIV, Hepatitis B oder C, da ein negativer Effekt auf die Immunkompetenz im Rahmen dieser Erkrankungen nicht auszuschließen ist.
- ▶ ... Patienten mit signifikanter Infektionsneigung (z. B. Dekubitus, Aspirationsneigung, rezidivierende Harnwegs- oder respiratorische Infekte).
- ▶ ... Schwangerschaft oder während der Stillzeit.
- ▶ ... Kindern unter 18 Jahren. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischer NMOSD vor.

## Dosierung

Wegen fehlender kontrollierter Studien existieren keine gesicherten Evidenzen zur Dosierung und zu Therapieintervallen bei der NMOSD. Diese Empfehlungen folgen daher den Erfahrungen aus kontrollierten prospektiven Studien zur Behandlung anderer Autoimmunerkrankungen, inkl. der Multiplen Sklerose, sowie den empirisch etablierten Schemata aus Fallserien zur NMOSD-Therapie. Häufiger als das onkologische Dosierungsschema (Induktion mit 375 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab i. v. in Woche 0, 1, 2 und 3) wird inzwischen das rheumatologische Schema eingesetzt (Induktion mit 1000 mg i. v. in Woche 0 und 2). Für eine Erhaltungstherapie werden die nachfolgenden Rituximab-Behandlungsintervalle gemäß der Quantifizierung von CD19+- und/ oder CD20+-B-Zell-Werten geplant, alternativ erfolgt eine Therapie alle sechs Monate, üblicherweise in einer reduzierten Dosierung von z. B. 500 mg Rituximab i. v. als Einzelgabe (Evidenzgrad IV). Um in der Anfangsphase weitere Schübe zu vermeiden, sollte 2–3 Monate überlappend mit oralen Steroiden behandelt werden (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20–30 mg/Tag, 2.–3. Monat 10–20 mg/Tag), dazu gibt es allerdings keine ausreichenden Studien. Die bekannten Steroidnebenwirkungen müssen dabei in der Komedikation beachtet werden (z. B. Osteoporoseprophylaxe).

***Kommentar:** Es existieren keine gesicherten Evidenzen zu Dosisanpassungen nach Gewicht, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit. Einzelnen Berichten nach führen auch niedrigere Rituximab-Dosierungen zu einer Reduktion bzw. Depletion von B-Lymphozyten im peripheren Blut, allerdings wahrscheinlich auf Kosten der klinischen Wirksamkeit. Wichtig scheint vor allem zu Beginn der Behandlung eine hochdosierte Induktionsphase mit nachhaltiger B-Zell-Depletion zu sein.*

## Pharmakokinetik

**Daten zur Pharmakokinetik bei Patienten mit NMOSD sind bisher nicht erhoben worden.**

- ▶ Nach Gabe von zwei Infusionen Rituximab à 1.000 mg im Abstand von zwei Wochen betrug in Studien zur rheumatoiden Arthritis die durchschnittliche Halbwertszeit 20,8 Tage (Schwankungsbereich 8,5 bis 35,9 Tage). Auch bei erneuten Behandlungszyklen zeigte sich eine ähnliche Halbwertszeit.

---

- ▶ Rituximab kann als IgG-Antikörper die Plazentaschranke passieren und geht wahrscheinlich in die Muttermilch über.

---

## Pharmakodynamik

- ▶ Rituximab bindet an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten, induziert eine B-Zell-Lyse und bewirkt dadurch eine B-Zell-Depletion im Blut.

---

- ▶ Die B-Zellen beginnen sich – individuell unterschiedlich – meist nach sechs Monaten zu erholen und erreichen in der Regel nach neun bis zwölf Monaten wieder Normalwerte. Einige Patienten zeigen eine Re-Population auch früher als nach 6 Monaten. Bei langjähriger Therapie kann es zu einer langanhaltenden Suppression der B-Zellen kommen, die ein Jahr oder länger persistieren kann.

---

- ▶ Das Auftreten von humanen antichimären Antikörpern (HACA) wurde in Rheumastudien mit bis zu 11 % beschrieben, wobei das Auftreten von damit assoziierten Infusionsreaktionen oder eines Wirkverlustes nicht ausreichend beurteilt werden kann.

---

### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollte vor Therapiebeginn sowie vor jeder Infusion das Vorliegen möglicher Kontraindikationen, wie z. B. einer schweren Infektion, ausgeschlossen werden (**obligat**). Bei Patienten mit aktiver Infektion sollte die Rituximab-Gabe verschoben werden, bis die Infektion vollständig kontrolliert ist. Anamnese und Untersuchung sollten detailliert dokumentiert werden (**obligat**).

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Vor Beginn der Therapie müssen Blutbild und Differentialblutbild sowie Leberwerte (GOT, GPT, Bilirubin, AP) bestimmt werden (**obligat**). Insbesondere empfiehlt es sich, den Status von CD19+ und / oder CD20+-B-Zellen zu erheben und als Ausgangswert zu dokumentieren (**obligat**). Des Weiteren muss im Serum Gesamt-IgG als Ausgangswert quantifiziert werden (**obligat**).
- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Bei allen Patienten sollten eine akute Entzündung (CRP, Urinstatus) sowie chronische aktive bakterielle und virale Infektionen (Tbc, Lues, HBV, HCV, HIV) ausgeschlossen werden (**obligat**). Für den HIV-Test ist eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich. Bei Verdacht auf Tbc in der Vorgeschichte oder bei Personen, die in Gebieten mit höherer Tbc-Prävalenz leben, sollte die Tbc-spezifische Immunreaktion untersucht werden (mittels Tbc-spezifischem ELISPOT oder Interferon-Gamma-Release-Test, z. B. Quantiferon®) (**obligat**). Bei positivem Testergebnis muss die Gefahr eine Tbc-Reaktivierung abgeklärt werden (Röntgen-Thorax und ggf. weitere Diagnostik) (**obligat**). Zudem muss überprüft werden ob Immunität gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) vorhanden ist (Nachweis von VZV-IgG im Serum, anamnestisch durchgemachte Windpocken-Erkrankung). Bei fehlender Immunität sollte vor Beginn der Therapie eine Impfung durchgeführt werden.

- ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss eine Schwangerschaft, ggf. mittels Schwangerschaftstest, ausgeschlossen werden (**obligat**).
- 

### 3. Radiologische Diagnostik

Ein Ausgangs-MRT des Rückenmarks und des Gehirns, möglichst mit Gabe eines nichtlinearen Kontrastmittels zur Untersuchung auf Schrankenstörung, muss vor Behandlungsbeginn mit Rituximab durchgeführt werden (nicht älter als drei Monate) und als Ausgangsbefund für den weiteren Therapieverlauf dienen (**obligat**).

### 4. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

Eine standardisierte Aufklärung über die Risiken und Nutzen der Rituximab-Therapie und eine schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten sind vor Behandlungsbeginn **obligat**. Die standardisierte Aufklärung mit Einwilligungserklärung zur Therapie sollte speziell auf folgende Risiken eingehen:

- ▶ Infusionsreaktionen
  - ▶ erhöhtes Risiko für Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen. Auch das unter einer Monotherapie mit Rituximab sehr seltene, aber mögliche Auftreten einer PML muss erwähnt werden.
- 

## Abstand und Maßnahmen abhängig von Vortherapien

Grundsätzlich sollte eine längere Therapiepause bei NMOSD aufgrund des Risikos schwerer Erkrankungsschübe vermieden werden und rasch eine Therapie eingeleitet oder fortgesetzt werden. Wenn von Azathioprin, MMF oder einer anderen immunsuppressiven Therapie (Mitoxantron, Methotrexat, Ciclosporin A, Cyclophosphamid) aufgrund von Wirkungslosigkeit (Auftreten von Schüben) auf Rituximab umgestellt wird, sollte dies ohne Therapiepause erfolgen. Jedoch sollten nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung möglichst Effekte auf das Immunsystem (z. B. Leuko- / Lymphopenie) oder die Leberfunktion abgeklungen sein. Ggf. muss zum Ausschluss einer infektiösen entzündlichen ZNS-Erkrankung (z. B. VZV-Infektion, PML) vorher eine Liquordiagnostik erfolgen.

Bei Patienten, die bei initial falscher Diagnose einer MS mit einem MS-Medikament behandelt wurden und bei denen es darunter zu einer Verschlechterung der NMOsD gekommen ist bzw. schwere Schübe auftraten (z. B. nach Natalizumab, Fingolimod oder Alemtuzumab), sollten ebenfalls rasch Rituximab erhalten. In diesen Fällen sind die sonst üblich empfohlenen Wartezeiten (analog zu den Empfehlungen bei Therapieumstellungen bei MS-Patienten) nicht einzuhalten. Dennoch sollte auch hier eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen und möglichst Effekte auf das Immunsystem (z. B. Leuko- / Lymphopenie) oder die Leberfunktion abgeklungen sein. In Einzelfällen sollte eine überbrückende orale Steroidtherapie bei Therapieumstellung erwogen werden. Bei ungewöhnlicher Präsentation und / oder v. a. PML sowie zum Abschluss einer infektiösen entzündlichen ZNS-Erkrankung (z. B. VZV-Infektion) sollte eine Liquordiagnostik (einschl. JCV-PCR) erfolgen und ein MRT unmittelbar vor Therapiebeginn inklusive T2-, DWI- und hochsensitiver FLAIR-Sequenz vorliegen (**obligat**). Die Patienten sollten in einem für NMOsD spezialisierten Zentrum betreut werden.

- ▶ **Behandlungsnaive Patienten:** Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.

---

- ▶ Patienten, die mit **Teriflunomid** vorbehandelt waren: Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit ist ein Auswaschen des Teriflunomids vor Umstellung notwendig (**obligat**) und es sollte nach der Auswaschprozedur dokumentiert sein, dass Teriflunomid im Blut nicht mehr nachweisbar ist (**fakultativ**).

---

- ▶ Patienten, die mit **Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod oder Cladribin** vorbehandelt waren: Eventuelle Effekte auf das Immunsystem (z. B. Lymphozytose, Zytopenie) sollten abgeklungen sein. Nach Gabe von Alemtuzumab und vor Beginn der Behandlung wird empfohlen, einen kompletten Immunstatus einschließlich Lymphozytentypisierung zu erheben (**fakultativ**). Während der Behandlung mit Rituximab muss das nach der letzten Alemtuzumabinfusion vorgeschriebene klinische und Labormonitoring (einschließlich Thrombozyten, Kreatinin, Urinsediment) eingehalten werden (**obligat**).

---

- ▶ Patienten, die mit **Mitoxantron, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin A** oder **Cyclophosphamid** vorbehandelt waren: Eventuelle Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) bzw. die Leberfunktion sollten abgeklungen sein. Im Falle der Vorbehandlung mit Mitoxantron sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden (sofern die letzte Untersuchung drei Monate oder länger zurückliegt), bevor die Therapie mit Rituximab begonnen wird. Unter der Therapie mit Rituximab sollte die klinische Aufmerksamkeit für die mögliche späte Manifestation einer akuten myeloischen Leukämie speziell nach Mitoxantron aufrechterhalten werden und die Laborkontrollen auch in dieser Hinsicht durchgesehen werden (Differentialblutbild) (**obligat**).

---

- ▶ Patienten, die mit **Ocrelizumab** vorbehandelt wurden, können zum jeweils nächsten geplanten Infusionszeitpunkt auf Rituximab umgestellt werden.

---

- ▶ Patienten, die mit **Studienmedikamenten** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand einzuhalten, der mindestens fünf Plasmahalbwertszeiten des Studienmedikaments entspricht bzw. bis pharmakodynamische Effekte des Studienmedikaments abgeklungen sind. Dies sollte anhand objektiver, für das Studienmedikament bekannter Maße dokumentiert werden, z. B. Zytopenie, Leberwerterhöhungen, einschlägige Vitalparameter (**obligat**).

## Durchführung und Monitoring während der Infusion

Rituximab kann zu akuten Infusionsreaktionen und lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen führen. Es kann daher nur unter engmaschiger Überwachung von erfahrenem medizinischem Fachpersonal angewendet werden, und es muss eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar sein (**obligat**). Zeichen einer akuten oder verzögerten Infusionsreaktion wie Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Luftnot, Angina pectoris, Blutdruckabfall, Fieber, Myalgien und Arthralgien sind zu beachten (**obligat**). Vor Beginn der Infusion werden jeweils 100 mg (Methyl-)Prednisolon i. v., Paracetamol und ein Antihistaminikum i. v. oder oral verabreicht, um etwaige Unverträglichkeitsreaktionen abzuschwächen (**fakultativ**). In Einzelfällen können zwecks Verbesserung der Verträglichkeit auch höhere Steroiddosierungen eingesetzt werden. Die Infusionen müssen über eine Venenverweilkanüle mit sicherer intravenöser Gabe durchgeführt werden (**obligat**).

Bezüglich der Handhabung und Herstellung der Infusionslösung sowie Infusionsgeschwindigkeit sollte sich nach der Fachinformation gerichtet werden. Während der Infusion sollten alle 30 Minuten die Vitalparameter gemessen und dokumentiert werden (**fakultativ**). Bei Auftreten einer Infusionsreaktion muss die Geschwindigkeit reduziert bzw. bei schweren Reaktionen die Infusion gestoppt werden. Zur symptomatischen Therapie der Infusionsreaktion stehen Antipyretika (z. B. Paracetamol) und Antihistaminika (z. B. Dimenhydrinat [z. B. Fenistil®]) auch intravenös zur Verfügung. Die Symptome einer Infusionsreaktion bilden sich in der Regel innerhalb kurzer Zeit zurück, sobald die Infusion beendet bzw. unterbrochen wurde.

*Kommentar: Infusionsreaktionen, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Rituximab-Infusion auftreten, sind in der Regel auf eine Zytokinfreisetzung während der Infusion zurückzuführen. Typische Nebenwirkungen sind Kopfschmerz, Ausschlag, Pruritus und Schwindel. Die klinischen Merkmale von anaphylaktischen Reaktionen, die deutlich seltener auftreten, können jenen von infusionsassoziierten Effekten ähneln, sind aber schwerwiegender und potenziell lebensbedrohlich. Behandelnde Ärzte sollten die kardiologische Anamnese des Patienten kennen, da auch kardiale Symptome wie Tachykardie zu den möglichen Reaktionen gehören können.*

## Monitoring und Maßnahmen unter Rituximab

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Nach dem ersten Behandlungsmonat und dann vierteljährlich müssen klinisch-neurologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden (**obligat**). Hierbei sollte gezielt nach vermehrten Infektionen gefragt und diese dokumentiert werden.

### 2. Labor-Basisprogramm

Ein Blutbild und Differentialblutbild sowie Leberparameter (GOT, GPT, Bilirubin, AP) müssen zu Therapiebeginn in Abhängigkeit möglicher Vortherapien zunächst nach zwei und vier Wochen und dann bei guter Verträglichkeit alle drei Monate erfolgen (**obligat**). Alle drei Monate bzw. vor einer erneuten Rituximab-Gabe sind die CD19+- und / oder CD20+-B-Zellen zu bestimmen (**fakultativ**). Mindestens in sechsmonatlichen Intervallen sollten zudem die Gesamt-IgG im Serum bestimmt werden (**obligat**).

### 3. Radiologische Kontrolle

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie zur möglichen Einschätzung differentialdiagnostisch relevanter Komplikationen der Therapie sollte einmal jährlich eine MRT des Rückenmarks und des Gehirns durchgeführt werden (**fakultativ**).

Auf die Kontrastmittelgabe sollte verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für Krankheitsaktivität gibt, keine klinischen Hinweise für eine PML oder andere infektiöse- oder nicht-infektiöse ZNS-Erkrankung vorliegen und ein standardisiertes Ausgangs-MRT vorliegt.

## Während der Rituximab-Therapie

Zu Beginn der Rituximab-Therapie können noch Schübe auftreten, daher wird eine überlappende Therapie mit oralen Steroiden (z. B. im ersten Monat Prednisolon 20–30 mg/Tag, zweiter bis dritter Monat 10–20 mg/Tag) in den ersten drei Monaten empfohlen. Schübe, die unter Rituximab-Therapie auftreten, können nach Standardvorgaben mit einer Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt werden. Ebenfalls möglich ist die Eskalationstherapie des Schubs mittels Plasmapherese (PE) oder Immunadsorption (IA). Eine beschleunigte Elimination von Rituximab infolge der PE/IA ist denkbar, daher sollte die PE/IA falls möglich vor der Rituximab-Gabe erfolgen, da andernfalls mit einem Wirkverlust von Rituximab gerechnet werden muss.

Bei atypischer Präsentation und / oder Therapieversagen sollte differentialdiagnostisch immer an eine PML gedacht werden. Relevant ist hier die Prüfung von Ursachen für ein mögliches zugrundeliegendes Therapieversagen (z. B. persistierende CD19+-und / oder CD20+-B-Zellen). Sollte sich der Verdacht auf eine PML erhärten, muss eine differentialdiagnostische Abklärung mittels MRT und Liquorpunktion (Nachweis JCV-DNA) unmittelbar angeschlossen werden.

## Besondere Hinweise

### 1. Kinder und jugendliche Patienten

Rituximab ist derzeit nur zur Behandlung von Erwachsenen zugelassen. Die Erfahrung in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen beschränkt sich auf wenige Einzelfallberichte; eine allgemein gültige Risiko-Nutzen-Abwägung ist deshalb nicht möglich.

### 2. Schwangerschaft und Stillzeit

- ▶ Rituximab sollte während der Schwangerschaft / Stillzeit nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind auf die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung hinzuweisen (**obligat**).

- ▶ Aus den Zulassungsstudien und nach tierexperimentellen Daten sind keine teratogenen Wirkungen und keine Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität bekannt. Eine unerwartete Schwangerschaft unter Rituximab ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch, Rituximab sollte aber nicht in der Schwangerschaft gegeben werden.

---

*Kommentar: Über mögliche fruchtschädigende Wirkungen einer Rituximab-Therapie bei Mann und Frau liegen bisher keine ausreichenden Daten vor. Zwar existieren einzelne Fallberichte über vergleichsweise gute Erfahrungen von Frauen mit einer NMOSD wie auch mit rheumatologischen Erkrankungen, die unter einer Rituximab-Therapie schwanger wurden, systematische Studien fehlen allerdings. Es ist davon auszugehen, dass Rituximab in die Muttermilch übergeht, daher sollte es in der Stillzeit grundsätzlich nicht angewendet werden.*

### 3. Impfungen

- ▶ Die Wirksamkeit von Impfungen kann während und nach der Gabe von Rituximab eingeschränkt sein. Ggf. ist der Impferfolg mittels Titerkontrolle zu überprüfen (**fakultativ**).
- ▶ Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Rituximab zu vermeiden (**obligat**).

## Dauer der Therapie

Da es sich bei der NMOSD um eine chronisch verlaufende Erkrankung handelt, ist wahrscheinlich auch eine lebenslange Therapie notwendig. Belastbare Erfahrungen zur Entwicklung der Erkrankung nach Absetzen einer Rituximab-Therapie liegen für keinen Zeitpunkt vor; daher ist bei Beenden der Therapie ohne Initiierung einer alternativen Therapie mit erneuten Schüben zu rechnen. Zudem ist die maximale verträgliche Therapiedauer mit Rituximab momentan nicht bekannt. Grundsätzlich existieren Erfahrungen mit einer bis zu zwölfjährigen Rituximab-Therapie innerhalb des NEMOS-Verbundes und bei den genannten anderen Autoimmunerkrankungen, unter der keine besonderen spezifischen Infektionsrisiken erkennbar waren. Einzelne Fälle opportunistischer Infektionen sowie einer PML traten meist bei bereits immunsuppressiv vorbehandelten rheumatologischen Patienten mit einer Kombinationstherapie auf, so dass die Übertragbarkeit auf die typische NMOSD-Therapiesituation (Monotherapie) eingeschränkt ist. Aus immunologischer Sicht ist allerdings anzunehmen, dass mit zunehmender Therapiedauer die Wahrscheinlichkeit infektiologischer Nebenwirkungen steigt, insbesondere dann, wenn die Immunglobulin-Konzentrationen im Serum abnehmen. Bei Auftreten von vermehrten Infektionen und verminderten Serum-IgG-Spiegeln sollte eine Substitution mit Immunglobulin G erfolgen. Bisher fanden sich auch keine Hinweise auf ein erhöhtes Malignomrisiko. Aus Einzelfällen ist die Gefahr einer *Late-Onset*-Neutropenie (also einer einige Wochen bis Monate nach Gabe von Rituximab auftretenden Neutropenie) bekannt. Eine abschließende Beurteilung auch hinsichtlich anderer Langzeitrisiken ist zurzeit noch nicht möglich. Daher sollte die Indikation der Therapiefortführung im Rahmen von regelmäßigen klinischen und paraklinischen Untersuchungen sorgfältig überprüft werden. Unter Berücksichtigung der Verträglichkeit ist eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung vorzunehmen. Bei längerfristigen (>6 Monate) Kombinationstherapien (z. B. Rituximab + Methotrexat, und / oder + Steroide) sollte eine Pneumocystis-Pneumonie (PCP)-Prophylaxe (z. B. mit Cotrimoxazol 3 x / Woche) erwogen werden.

*Kommentar:* Zum jetzigen Zeitpunkt ist davon auszugehen, dass Rituximab regelmäßig verabreicht werden muss, um seine klinische Wirksamkeit dauerhaft zu entfalten.

# Die Therapie mit Rituximab

## Workflow-Tabelle

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

- <sup>1</sup> Bei hoher klinischer Aktivität keine oder nur kurze Therapiepause (< 3 Monate)
- <sup>2</sup> Bei Mitoxantron: Echokardiographie vor Therapiebeginn mit Rituximab
- <sup>3</sup> Bei Mitoxantron: Laborkontrollen auch hinsichtlich Anzeichen der Ausbildung einer Akuten Myeloischen Leukämie
- <sup>4</sup> CD4-T-Zellen, CD8-T-Zellen, NK-Zellen, insbesondere CD19+- und / oder CD20+-B-Zellen.
- <sup>5</sup> Separate schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich
- <sup>6</sup> Bei positivem Testergebnis: Abklärung einer Tbc-Reaktivierung mittels Röntgen-Thorax u. w., bei negativem Test halbjährliche Kontrollen
- <sup>7</sup> Bei atypischer Präsentation sowie Vortherapie mit Natalizumab, Fingolimod und Alemtuzumab, wenn keine Wartezeit möglich aufgrund hoher Krankheitsaktivität
- <sup>8</sup> Vor Therapie ggf. Erst- bzw. Auffrischungsimpfung gegen VZV und Pneumokokken (STIKO-Empfehlung)

Vor Therapiestart

Vorbehandlung mit

Naive Patienten,  
Interferone,  
Glattirameracetat,  
Dimethylfumarat

Wartezeiten	keine
Methylprednisolon 100 mg intravenös	
H1- + H2-Blockade (z. B. Dimetinden und Ranitidin)	
Behandlung mit Antipyretika	
Dokumentation Vitalparameter alle 0,5 h	
Überwachung nach Beendigung Infusion (2 h)	
Therapeutika u. geschultes Personal zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen	
Zugang zu intensiv-medizin. Behandlung im Haus	
Klinisch-neurologische Untersuchung	✓
Vitalparameter	✓
<b>» Labor</b>	
Blutbild inkl. Differentialblutbild	✓
Leukozyten-Subpopulationen <sup>4</sup>	✓
GOT, GPT, GGT, Bilirubin, AP	✓
CRP, Urinstatus	✓
Immunglobulin-Konz. i. S. (IgG, IgM und IgA)	✓
Schwangerschaftstest (F)	✓
<b>» Infektiologie</b>	
Hepatitis-B- und -C-Serologie	✓
HIV-Serologie <sup>5</sup>	✓
Tbc <sup>6</sup>	✓
VZV-Serologie	✓
JCV-DNA im Liquor <sup>7</sup>	
Lues	✓
Überprüfung Impfungen ggf. Auffrischung <sup>8</sup>	✓
<b>» Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>	
MRT des Schädels / Rückenmarks	✓
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓







Neuromyelitis-optica-  
Spektrum-Erkrankungen

# Azathioprin

Azathioprin



Praktische Aspekte der  
Therapie mit Azathioprin

*Stand: Juli 2018*

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)



Autoren	309
Indikation	309
Kontraindikationen	310
Dosierung	310
Pharmakokinetik	311
Pharmakodynamik	312
Diagnostik vor Beginn mit Azathioprin	312
Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien	313
Monitoring und Maßnahmen unter Azathioprin	314
Während der Azathioprin-Therapie	315
Besondere Hinweise	315
Dauer der Therapie	316
Über Tocilizumab	317
Workflow-Tabelle	318

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Azathioprin finden Sie auf der KKNMS-Website.



[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

## Praktische Aspekte der Therapie mit Azathioprin

### Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Orhan Aktas**  
Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum,  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- ▶ **Prof. Dr. med. Ingo Kleiter**  
Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum Kempfenhausen  
für Multiple Sklerose Kranke gGmbH, Berg
- ▶ **Prof. Dr. med. Tania Kümpfel**  
Institut für Klinische Neuroimmunologie,  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
- ▶ **Prof. Dr. med. Corinna Trebst**  
Neurologische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover

### Indikation

Azathioprin ist in Deutschland zur Behandlung der schubförmigen MS sowie einiger anderer Autoimmunerkrankungen und der Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation zugelassen. Für die Behandlung der NMOSD liegt keine Zulassung vor. Zu Azathioprin gibt es eine ältere, kleine prospektive Fallserie sowie eine offene randomisierte Vergleichsstudie gegenüber Rituximab und zahlreiche retrospektive Studien, die alle eine Wirksamkeit bei NMOSD gezeigt haben (Evidenzgrad IV). Azathioprin ist ein Purinanalogen, das als Antimetabolit wirkt und die Synthese der Purinnukleotide im Rahmen der RNA- /DNA-Synthese hemmt, wovon insbesondere sich schnell teilende Immunzellen betroffen sind.

## Kontraindikationen

### Eine absolute Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- ▶ ... schwerer Leberfunktionsstörung oder Knochenmarksuppression.

### Eine relative Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... aktiven schwerwiegenden Infektionen oder aktiver Tuberkulose. Bei chronischen Infektionskrankheiten wie HIV, Hepatitis B oder C sollte Azathioprin nicht angewandt werden, da ein negativer Effekt auf die Immunkompetenz im Rahmen dieser Erkrankungen nicht auszuschließen ist.
- ▶ ... Vorliegen einer Tumorerkrankung. Die Therapie mit Azathioprin sollte nur nach Rücksprache mit einem Onkologen erfolgen.
- ▶ ... Pankreatitis.
- ▶ ... Schwangerschaft oder während der Stillzeit.
- ▶ ... Kindern unter 18 Jahren. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischer NMOsD vor.

## Dosierung

Abhängig von möglichen Vorerkrankungen und dem Alter des Patienten sowie unter Berücksichtigung der Risiken und Nebenwirkungen sollte eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin 2–3 mg/kg/KG/Tag per os erfolgen. Die Therapie sollte mit 25–50 mg täglich in der ersten Woche begonnen und dann unter regelmäßigen Laborkontrollen aufdosiert werden. Alternativ existieren – sofern eine engmaschige Betreuung sichergestellt ist – gute Erfahrungen (Evidenzklasse IV) mit raschen Aufdosierungen: nach einer Probedosis (von z. B. 50 mg täglich für drei Tage) Beginn der Zieldosis von 2–3 mg/kg/KG täglich (d. h. meist 150 mg täglich) und ggf. Nachjustierung. Bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol oder anderen Urikostatika muss die Dosis von Azathioprin auf

ein Viertel reduziert werden. Es wird unter der Therapie eine absolute Lymphozytenzahl von 600 – 1.000/ $\mu$ l angestrebt. Entsprechend sollte die Dosis angepasst werden. Die absoluten Leukozytenzahlen sollten zwischen 3.000 und 5.000/ $\mu$ l (bei gleichzeitiger Steroidtherapie: 6.000–8.000/ $\mu$ l) liegen. Bis zum vollen Wirkungseintritt sind vier bis sechs Monate, in Einzelfällen auch längere Zeiträume zu veranschlagen. Daher sollte die Azathioprin-Therapie in den ersten Monaten bis Wirkungseintritt in Kombination mit einer oralen Steroidtherapie (erster Monat üblicherweise 20 – 30 mg Prednisolon/Tag, ab zwei bis vier Monaten 15 – 20 mg/Tag) erfolgen. Grundsätzlich ist eine Monotherapie mit Azathioprin anzustreben und die orale Steroidtherapie sollte im weiteren Verlauf ausgeschlichen und abgesetzt werden. Bei ca. 10 % der Bevölkerung besteht durch einen Polymorphismus der Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) ein verminderter Abbau von Azathioprin. Dadurch besteht ein erhöhtes Risiko einer Myelotoxizität. Eine generelle Testung auf die Aktivität der TPMT wird nicht empfohlen, dies sollte jedoch bei rascher Verschlechterung des Blutbildes erfolgen bzw. bei höheren Eingangsdosierungen oder Unverträglichkeit.

## Pharmakokinetik

- ▶ Nach oraler Einnahme wird Azathioprin gut resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden ein bis zwei Stunden nach Einnahme erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt drei bis fünf Stunden.
- ▶ Azathioprin wird größtenteils zu 6-Thioinosinsäure und Methyl-Mercaptopurin-Ribonukleotid metabolisiert.
- ▶ 50 % der Dosis wird innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einnahme über den Urin überwiegend renal eliminiert, ggf. muss bei starker Nierenfunktionseinschränkung die Dosis adaptiert werden.
- ▶ Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann der Metabolismus ebenfalls verändert sein.
- ▶ Azathioprin kann in geringer Dosis die Plazentaschranke passieren und geht in die Muttermilch über.

## Pharmakodynamik

- ▶ Azathioprin ist ein Imidazolderivat von 6-Mercaptopurin (6-MP). Es wird in vivo rasch zu 6-MP und 1-Methyl-4-Nitro-5-Thioimidazol metabolisiert.
  - ▶ Das freigesetzte 6-MP wirkt als Purin-Antimetabolit.
- 

## Diagnostik vor Beginn mit Azathioprin

### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollte vor Therapiebeginn nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen, wie z. B. schweren Infektionen oder vorbestehendem Hautkrebs, gefragt und diese dokumentiert werden (**obligat**). Die Risiko-Nutzen-Abwägung sollte jeweils dokumentiert werden.

### 2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Vor Beginn der Therapie müssen Blutbild plus Differentialblutbild, Leberwerte (GOT, GPT, GGT, Bilirubin, AP) und Nierenwerte (Kreatinin) bestimmt werden (**obligat**).
  - ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Bei allen Patienten sollten eine akute Entzündung (CRP, Urinstatus) und chronische virale Infektionen, wie Hepatitis B und C bzw. HIV, ausgeschlossen werden (**fakultativ**). Für den HIV-Test ist eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich. Bei V. a. Tbc in der Vorgeschichte oder Personen, die in Gebieten mit höherer Tbc-Prävalenz leben, sollte auf die Tbc-spezifische Immunreaktion untersucht werden (mittels Tbc-spezifischem ELISPOT oder Interferon-Release-Test, z. B. Quantiferon®) (**obligat**). Bei positivem Testergebnis muss die Gefahr einer Tbc-Reaktivierung abgeklärt werden (Röntgen-Thorax und ggf. weitere Diagnostik) (**obligat**).
  - ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss eine Schwangerschaft, ggf. mittels Schwangerschaftstest, ausgeschlossen werden (**obligat**).
-

### 3. Radiologische Diagnostik

Ein Ausgangs-MRT-Scan des Rückenmarks und des Gehirns, möglichst mit Gabe eines nichtlinearen Kontrastmittels zur Untersuchung auf Schrankenstörung, muss vor Behandlungsbeginn mit Azathioprin durchgeführt werden (nicht älter als drei Monate), um für den weiteren Therapieverlauf über einen Ausgangsbefund zu verfügen (**obligat**).

### 4. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

Eine standardisierte Aufklärung über die Risiken und Nutzen der Azathioprin-Therapie und eine schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten sind vor Behandlungsbeginn obligat. Die standardisierte Aufklärung mit Einwilligungserklärung zur Therapie sollte speziell auf folgende Risiken eingehen:

- ▶ Myelosuppression und erhöhte Gefahr für Infektionen. Auch das seltene, aber mögliche Auftreten von Fällen einer PML muss erwähnt werden.

---

- ▶ Hepatotoxizität / Pankreatitis

---

- ▶ mögliche Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen, Hauttumoren oder anderen Tumorerkrankungen bei Langzeittherapie

---

## Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien

Grundsätzlich sollte eine längere Therapiepause bei NMOSD aufgrund des Risikos schwerer Erkrankungsschübe vermieden werden. Wenn von MMF oder einer anderen immunsuppressiven Dauertherapie (z. B. Mitoxantron, Methotrexat, Ciclosporin A, Cyclophosphamid) auf Azathioprin umgestellt wird, sollten nach Risiko-Nutzen-Abwägung möglichst die Nebenwirkungen der Vortherapie (z. B. Lympho- / Leukopenien, Leberwerterhöhungen) abgeklungen sein (**fakultativ**). Bei Vortherapie mit Rituximab (oder Ocrelizumab) kann auch eine Kombinationstherapie oder eine überlappende Therapie notwendig sein. In Einzelfällen ist eine überbrückende orale Steroidtherapie zu erwägen. Patienten, die bei initial falscher Diagnose einer MS mit einem MS-Medikament behandelt wurden und bei denen es darunter zu einer Verschlechterung der

NMOSD gekommen ist bzw. schwere Schübe auftraten (z. B. nach Natalizumab, Fingolimod oder Alemtuzumab), sollten ebenfalls rasch eine Azathioprin-Therapie erhalten. Es gelten dieselben Empfehlungen wie für Rituximab (siehe oben).

## Monitoring und Maßnahmen unter Azathioprin

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Nach dem ersten Behandlungsmonat und dann vierteljährlich müssen klinisch-neurologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden (**obligat**). Hierbei sollte gezielt nach Oberbauchbeschwerden und Übelkeit sowie vermehrten Infektionen gefragt und diese dokumentiert werden.

### 2. Labor-Basisprogramm

Ein Blutbild und Differentialblutbild sowie Leberwertkontrollen (GOT, GPT, Bilirubin, AP) müssen zu Therapiebeginn regelmäßig, zunächst mindestens einmal wöchentlich, nach acht Wochen Therapiedauer monatlich bis maximal vierteljährlich erfolgen (**obligat**). Anhand der absoluten Lymphozytenzahlen wird die Dosis des Medikaments angepasst. Ein Abbruch der Therapie ist empfohlen bei einem bestätigten Anstieg der GOT und GPT über das Fünffache der oberen Normgrenze (upper limit normal, ULN) oder bei einem Anstieg der GOT und GPT über das Dreifache des ULN bei gleichzeitiger Erhöhung des Bilirubins über das Zweifache des ULN. Auf mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten ist zu achten (cave: Abfall der Lymphozyten nach Beendigung einer gleichzeitigen oralen Steroidtherapie; erhöhte Leberwerte bei gleichzeitiger Steroidtherapie).

### 3. Radiologische Kontrolle

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie zur möglichen Einschätzung differentialdiagnostisch relevanter Komplikationen der Therapie sollte einmal jährlich eine MRT des Rückenmarks und des Gehirns durchgeführt werden (**fakultativ**). Auf die Kontrastmittelgabe sollte verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für Krankheitsaktivität gibt, keine klinischen Hinweise für eine PML oder andere infektiöse- oder nicht-infektiöse ZNS-Erkrankung vorliegen und eine standardisierte Ausgangs-MRT vorliegt.

## Während der Azathioprin-Therapie

Aufgrund der Wirklatenz von Azathioprin können zu Beginn noch Schübe auftreten. Daher sollte die Azathioprin-Therapie in den ersten Monaten bis Wirkungseintritt in Kombination mit einer oralen Steroidtherapie (erster Monat üblicherweise 20–30 mg Prednisolon/Tag, zweiter bis vierter Monat 15–20 mg/Tag) erfolgen. Schübe, die unter Azathioprin-Therapie auftreten, können nach Standardvorgaben mit einer Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt werden. Ebenfalls möglich ist die Eskalationstherapie des Schubs mittels Plasmapherese (PE) oder Immunadsorption (IA).

## Besondere Hinweise

### 1. Kinder und jugendliche Patienten

Die Erfahrung in der Anwendung von Azathioprin bei Kindern und Jugendlichen beschränkt sich auf wenige Einzelfallberichte; eine allgemein gültige Risiko-Nutzen-Abwägung ist deshalb nicht möglich. Bei den Dosierungen und Empfehlungen zur Überwachung der Therapie gelten dieselben Maßnahmen wie bei Erwachsenen.

### 2. Schwangerschaft und Stillzeit

- ▶ Azathioprin sollte nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, weshalb eine effektive Kontrazeption für Frauen und Männer empfohlen wird (**obligat**). Eine unerwartete Schwangerschaft unter Azathioprin ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. In mehr als 2.000 Schwangerschaften ließ sich bislang kein teratogenes Risiko erkennen (siehe <https://www.embryotox.de/azathioprin.html>).
- ▶ Eine Fortführung der Therapie mit Azathioprin in der Schwangerschaft kann nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung im Rahmen einer spezialisierten Beratung erwogen werden und in Spezialzentren überwacht werden. Da Azathioprin und seine Metaboliten in erheblichem Maße die Plazenta und Fruchtblase passieren und so von der Mutter in den Fetus gelangen können, ist während der Schwangerschaft eine besonders sorgfältige gynäkologische Überwachung anzuraten.

- ▶ Azathioprin geht in die Muttermilch über, wenngleich neueste Daten einen nicht nennenswerten Umfang ergeben haben. Daher ist eine Therapie mit Azathioprin während der Stillzeit streng abzuwägen bzw. kontraindiziert.

*Kommentar: In der Schwangerschaft, bei konkretem Kinderwunsch bzw. noch offener Familienplanung sollte die Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum erfolgen.*

### 3. Impfungen

Umfassende Untersuchungen zu Impfungen und Azathioprin liegen nicht vor. Bei Impfstoffen mit abgetöteten Erregern oder Toxoiden ist eine verminderte Immunantwort wahrscheinlich, der Impferfolg sollte mittels Titerbestimmungen überprüft werden (**fakultativ**). Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Azathioprin und bis zu vier Monate nach Beendigung der Therapie zu vermeiden (**obligat**).

## Dauer der Therapie

Da es sich bei der NMOSD um eine chronisch verlaufende Erkrankung handelt, ist wahrscheinlich auch eine lebenslange Therapie notwendig. Belastbare Erfahrungen zur Entwicklung der Erkrankung nach Absetzen einer Azathioprin-Therapie liegen für keinen Zeitpunkt vor; daher ist bei Beendigung der Therapie ohne Initiierung einer alternativen Therapie mit einem Risiko erneuter Schübe zu rechnen.

Unter Dauertherapie mit Azathioprin steigt das Malignomrisiko nach mehr als zehn Jahren Therapie um den Faktor 4,4.

## Praktische Aspekte zu Kombinationstherapien oder der Therapie mit Tocilizumab

Bei Therapieversagen von Rituximab sollte eine Umstellung entweder auf Tocilizumab oder eine Kombinationstherapie erfolgen. Als Kombinationstherapie kommen Rituximab und Methotrexat oder auch Tocilizumab und Methotrexat in Frage, beides Kombinationstherapien, die bei rheumatologischen Erkrankungen eingesetzt werden. Kombinationstherapien mit anderen Immunsuppressiva, z. B. MMF, Cyclosporin A, Tacrolimus, oder auch mit oralen Steroiden sind ebenso denkbar. In Einzelfällen kann auch eine Therapie mit Mitoxantron oder Eculizumab erwogen werden und eine intermittierende Plasmapherese / Immunadsorption erfolgen. Hinsichtlich Diagnostik vor Beginn der Therapie, Wartezeiten und Monitoring dieser seltenen Therapien sollte in jedem Fall eine Vorstellung in einem für NMOSD spezialisierten Zentrum erfolgen.

### Über Tocilizumab

Tocilizumab ist ein Interleukin-6-Rezeptor-Blocker und wird bei der NMOSD als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 8 mg/kg i. v. als Infusion über 1 h (+1 h Nachbeobachtung) alle vier Wochen verabreicht. Längere Infusionsintervalle (mehr als sechs Wochen) sollten vermieden werden, da es dann zum Auftreten von neuen Erkrankungsschüben kommen kann. Bislang gibt es noch keine Erfahrung mit subkutaner Gabe von Tocilizumab bei der NMOSD. Nebenregelmäßigen Leberwertkontrollen und BB-Kontrollen (in den ersten drei Monaten monatlich, dann alle zwei bis drei Monate) sollte insbesondere auf klinische Zeichen von Infekten geachtet werden, da durch die Unterdrückung der Akute-Phase-Reaktion das CRP als üblicher Infektparameter nicht zuverlässig verwendet werden kann bzw. ein CRP-Anstieg abgeschwächt sein kann. Vor Beginn und dann vier bis acht Wochen nach Beginn sowie im Verlauf einmal/Jahr sollte ein Lipidstatus erhoben werden, da eine Hypercholesterinämie häufig ist. Bezüglich detaillierter Informationen zur Handhabung und Überwachung soll auf die Fachinformation und die Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie verwiesen werden (<http://dgrh.de/therapieueberwachen.html>).

# Die Therapie mit Azathioprin

## Workflow-Tabelle

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

<sup>1</sup> Bei hoher klinischer Aktivität keine oder nur kurze Therapiepause

<sup>2</sup> Bei Mitoxantron: Echokardiographie vor Therapiebeginn mit Azathioprin

<sup>3</sup> Bei Mitoxantron: Laborkontrollen auch hinsichtlich Anzeichen der Ausbildung einer Akuten Myeloischen Leukämie

<sup>4</sup> CD4-T-Zellen, CD8-T-Zellen, CD19-B-Zellen, NK-Zellen

<sup>5</sup> Separate schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich

<sup>6</sup> Bei positivem Testergebnis: Abklärung einer Tbc-Reaktivierung mittels Röntgen-Thorax u. w.

<sup>7</sup> Bei atypischer Präsentation sowie Vortherapie mit Rituximab, Natalizumab, Fingolimod und Alemtuzumab, wenn keine Wartezeit möglich aufgrund hoher Krankheitsaktivität

<sup>8</sup> Vor Therapie ggf. Erst- bzw. Auffrischungsimpfung gegen ZVZ und Pneumokokken (STIKO-Empfehlung)

	Vor Therapiestart		
	Vorbehandlung mit		
	Naive Patienten	MMF, Mitoxantron, Methotrexat, Cyclosporin A, Cyclophosphamid	Rituxumab, Ocrelizumab, B-Zell-depletierende Antikörper
Wartezeiten	keine <sup>1</sup>	nach Abklingen Therapieeffekte <sup>1,2</sup>	nach Abklingen Therapieeffekte <sup>1</sup>
Klinisch-neurologische Untersuchung	✓	✓	✓
<b>» Labor</b>			
Blutbild inkl. Differentialblutbild	✓	✓ <sup>3</sup>	✓
Leukozyten-Subpopulationen <sup>4</sup>			✓
GOT, GPT, GGT, Bilirubin, AP	✓	✓	✓
Kreatinin	✓	✓	✓
CRP, Urinstatus	(✓)	(✓)	(✓)
Schwangerschaftstest (F)	✓	✓	✓
<b>» Infektiologie</b>			
Hepatitis-B- und -C-Serologie	(✓)	(✓)	(✓)
HIV-Serologie <sup>5</sup>	(✓)	(✓)	(✓)
Tbc <sup>6</sup>	(✓)	(✓)	(✓)
JCV-DNA im Liquor <sup>7</sup>		(✓)	(✓)
Überprüfung Impfungen ggf. Auffrischung <sup>8</sup>	✓	✓	✓
<b>» Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>			
MRT des Schädels / Rückenmarks	✓	✓	✓
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓	✓	✓

		Während der Therapie						
Studienmedikamente		initial wöchentlich	nach 8 Wochen Therapie alle 4–8 Wochen	anschließend alle 12 Wochen (bei guter Verträglichkeit)	nach 1 Monat Therapie	vierteljährlich	jährlich	
≥ 5 Plasma-halbwertszeiten <sup>1</sup>								
	✓				✓	✓		
	✓	✓	✓	✓				
	✓	✓	✓	✓				
	✓	✓	✓	✓				
	Ⓢ							
	✓							
	Ⓢ							
	Ⓢ							
	Ⓢ							
	✓							
	✓						Ⓢ	
	✓							

Azathioprin  
Mycophenolat Mofetil (MMF)





Neuromyelitis-optica-  
Spektrum-Erkrankungen

# Mycophenolat Mofetil

Praktische Aspekte  
der Therapie mit  
Mycophenolat Mofetil (MMF)

*Stand: Juli 2018*

Mycophenolat  
Mofetil (MMF)



Autoren	323
Indikation	323
Kontraindikationen	324
Dosierung	324
Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	325
Diagnostik vor Beginn mit MMF	326
Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien	328
Monitoring und Maßnahmen unter MMF	328
Während der MMF-Therapie	329
Besondere Hinweise	330
Dauer der Therapie	331
Workflow-Tabelle	332

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Mycophenolat Mofetil (MMF) finden Sie auf der KKNMS-Website.



[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

# Praktische Aspekte der Therapie mit Mycophenolat Mofetil (MMF)

## Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung von folgenden Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Orhan Aktas**  
Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum,  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- ▶ **Prof. Dr. med. Ingo Kleiter**  
Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum Kempfenhausen  
für Multiple Sklerose Kranke gGmbH, Berg
- ▶ **Prof. Dr. med. Tania Kümpfel**  
Institut für Klinische Neuroimmunologie,  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
- ▶ **Prof. Dr. med. Corinna Trebst**  
Neurologische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover

## Indikation

MMF ist in Deutschland zur Prophylaxe einer Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation zugelassen. Für die Behandlung der NMOSD liegt keine Zulassung vor. Zu MMF gibt es mehrere Fallserien und retrospektive Studien, die eine Wirksamkeit bei Patienten mit NMOSD gezeigt haben (Evidenzgrad IV).

## Kontraindikationen

### Eine absolute Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- ▶ ... Schwangerschaft oder während der Stillzeit.

### Eine relative Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... aktiven schwerwiegenden Infektionen oder aktiver Tuberkulose. Bei chronischen Infektionskrankheiten wie HIV, Hepatitis B oder C sollte MMF nicht angewandt werden, da ein negativer Effekt auf die Immunkompetenz im Rahmen dieser Erkrankungen nicht auszuschließen ist.
- ▶ ... Vorliegen einer Tumorerkrankung. Die Therapie mit MMF sollte nur nach Rücksprache mit einem Onkologen erfolgen.
- ▶ ... Kindern unter 18 Jahren. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischer NMOSD vor.

## Dosierung

Abhängig von möglichen Vorerkrankungen und dem Alter des Patienten sowie unter Berücksichtigung der Risiken und Nebenwirkungen sollte eine immunsuppressive Therapie mit MMF 2g/Tag per os erfolgen. Die Therapie wird mit 2 x 500mg/Tag begonnen und dann auf insgesamt 2 x 1g/Tag per os unter regelmäßigen Laborkontrollen innerhalb weniger Wochen aufdosiert. MMF sollte vor oder mit dem Essen und mit zwei Stunden Abstand zu Eisenpräparaten und Antazida / Protonenpumpenhemmern eingenommen werden. Mit einem vollen Wirkungseintritt ist frühestens nach 8 – 12 Wochen zu rechnen. Daher sollte auch die MMF-Therapie in den ersten Monaten bis Wirkungseintritt in Kombination mit einer oralen Steroidtherapie (erster Monat üblicherweise 20 – 30 mg Prednisolon/Tag, ab zwei bis vier Monaten 15 – 20 mg/Tag) erfolgen. Grundsätzlich ist eine Monotherapie mit MMF anzustreben, und die orale Steroidtherapie sollte im weiteren Verlauf ausgeschlichen und abgesetzt werden.

## Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

- ▶ MMF wird im Körper in Mycophenolsäure (MPA) umgewandelt. MPA ist ein selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, der die Guanosin-Nucleotidsynthese und somit die Proliferation von T- und B-Lymphozyten hemmt. MPA wirkt dabei stärker auf Lymphozyten als auf andere Zellen.
- ▶ Nach oraler Einnahme wird MMF schnell und gut resorbiert und in einer vollständigen präsystemischen Metabolisierung in MPA, den aktiven Metaboliten umgewandelt. Hohe Plasmakonzentrationen werden bereits eine Stunde nach Einnahme erreicht. Aufgrund des enterohepatischen Kreislaufs beobachtet man im Allgemeinen 6 – 12 Stunden nach der Einnahme einen zweiten sekundären Anstieg der Plasmakonzentration von MPA. MMF zeigt eine Plasma-Halbwertszeit von ca. 17,5 h.
- ▶ Über 90 % der Dosis wird innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einnahme renal eliminiert, ggf. muss bei starker Nierenfunktionseinschränkung die Dosis adaptiert werden.
- ▶ Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann der Metabolismus ebenfalls verändert sein.
- ▶ MMF kann die Plazentaschranke passieren.
- ▶ Auf mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, insbesondere auf Medikamente, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen können (z. B. ACE-Hemmer oder verschiedene Antibiotika, siehe Fachinformation), ist zu achten. Bei gleichzeitiger Gabe von Aciclovir kann es zu höheren Plasmakonzentrationen von Aciclovir kommen, ebenso kann es zu einem Konzentrationsanstieg von MPA kommen. Bei gleichzeitiger Gabe von Antazida und Protonenpumpenhemmern kann der MPS-Spiegel vermindert sein (siehe oben).
- ▶ MMF darf nicht mit Azathioprin und Ciclosporin A kombiniert werden.

## Diagnostik vor Beginn mit MMF

### 1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung muss vor Therapiebeginn das Vorliegen möglicher Kontraindikationen, wie z. B. einer schweren Infektion oder von vorbestehenden Tumorerkrankungen, auch Hautkrebs, sowie eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden (**obligat**). Die Risiko-Nutzen-Abwägung sollte jeweils dokumentiert werden.

### 2. Labor-Basisprogramm

▶ Routinelaborparameter: Vor Beginn der Therapie müssen Blutbild und Differentialblutbild, Leberwerte (GOT, GPT, GGT) und Nierenwerte (Kreatinin) bestimmt werden (**obligat**).

▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Bei allen Patienten müssen eine akute Entzündung (CRP, Urinstatus) sowie chronische aktive bakterielle und virale Infektionen (HBV, HCV, HIV) ausgeschlossen werden (**obligat**). Für den HIV-Test ist eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich. Bei Verdacht auf Tbc in der Vorgeschichte oder bei Personen, die in Gebieten mit höherer Tbc-Prävalenz leben, sollte die Tbc-spezifische Immunreaktion untersucht werden (mittels Tbc-spezifischem ELISPOT oder Interferon-Gamma-Release-Test, z. B. Quantiferon®) (**fakultativ**). Bei positivem Testergebnis muss die Gefahr einer Tbc-Reaktivierung abgeklärt werden (Röntgen-Thorax und ggf. weitere Diagnostik) (**obligat**).

Zudem muss überprüft werden, ob Immunität gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) vorhanden ist (Nachweis von VZV-IgG im Serum, anamnestisch durchgemachte Windpocken-Erkrankung) (**obligat**). Bei fehlender Immunität sollte vor Beginn der Therapie eine Impfung durchgeführt werden.

▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss eine Schwangerschaft mittels Schwangerschaftstest ausgeschlossen werden (**obligat**).

### 3. Radiologische Diagnostik

Ein Ausgangs-MRT-Scan des Rückenmarks und des Gehirns, möglichst mit Gabe eines nichtlinearen Kontrastmittels zur Untersuchung auf Schrankenstörung, muss vor Behandlungsbeginn mit MMF durchgeführt werden (nicht älter als drei Monate), um für den weiteren Therapieverlauf über einen Ausgangsbefund zu verfügen (**obligat**).

---

### 4. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

Eine standardisierte Aufklärung über die Risiken und Nutzen der MMF-Therapie und eine schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten sind vor Behandlungsbeginn **obligat**. Die standardisierte Aufklärung mit Einwilligungserklärung zur Therapie sollte speziell auf folgende Risiken eingehen:

- ▶ Blutbildveränderungen und erhöhte Gefahr für Infektionen: Grundsätzlich besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, unter Therapie mit MMF. Auch das seltene, aber mögliche Auftreten einer PML muss erwähnt werden.
  - ▶ Bei Langzeittherapie muss auf die mögliche Entwicklung von Hauttumoren oder anderen Tumorerkrankungen hingewiesen werden. Wie stark unter langfristiger Therapie mit MMF das Risiko für eine Tumorerkrankung steigt, ist unklar, aber es muss mit einem erhöhten Risiko für Hauttumore und Lymphome gerechnet werden.
- 
- ▶ Teratogenität.
-

## Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien

Grundsätzlich sollte eine längere Therapiepause bei NMOSD aufgrund des Risikos schwerer Erkrankungsschübe vermieden werden. Wenn von Azathioprin oder einer anderen immunsuppressiven Dauertherapie (z. B. Mitoxantron, Methotrexat, Ciclosporin A, Cyclophosphamid) auf MMF umgestellt wird, sollten nach Risiko-Nutzen-Abwägung möglichst die Nebenwirkungen der Vortherapie (z. B. Lympho- / Leukopenien, Leberwerterhöhungen) abgeklungen sein (**fakultativ**). Bei Vortherapie mit Rituximab (oder Ocrelizumab) kann auch eine Kombinationstherapie oder eine überlappende Therapie notwendig sein. In Einzelfällen ist bei Therapieumstellung eine überbrückende orale Steroidtherapie zu erwägen. Patienten, die bei initial falscher Diagnose einer MS mit einem MS-Medikament behandelt wurden und bei denen es darunter zu einer Verschlechterung der NMOSD gekommen ist bzw. schwere Schübe auftraten (z. B. nach Natalizumab, Fingolimod oder Alemtuzumab), sollten ebenfalls rasch eine MMF-Therapie erhalten. Es gelten dieselben Empfehlungen wie für Rituximab (siehe oben).

## Monitoring und Maßnahmen unter MMF

### 1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Nach dem ersten Behandlungsmonat und dann vierteljährlich müssen klinisch-neurologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden (**obligat**). Hierbei sollte gezielt nach Oberbauchbeschwerden und gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit und Durchfall) sowie vermehrten Infektionen gefragt und diese dokumentiert werden.

### 2. Labor-Basisprogramm

Ein Blutbild und Differentialblutbild sowie Leberwertkontrollen (GOT, GPT, GGT) müssen zu Therapiebeginn regelmäßig, zunächst in den ersten drei Monaten alle zwei Wochen, und dann alle zwei Monate erfolgen, bei gu-

ter Verträglichkeit maximal vierteljährlich (**obligat**). Bei Vortherapie mit einem Immunsuppressivum und bestehenden Blutbildveränderungen sollten zu Beginn wöchentliche Blutbildkontrollen erfolgen. Bei deutlichen und anhaltenden Blutbildveränderungen (Anämie, Neutropenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie) kann nach hämatologischer Rücksprache ggf. eine Dosisreduktion erfolgen oder es muss ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

### 3. Radiologische Diagnostik

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie zur möglichen Einschätzung differentialdiagnostisch relevanter Komplikationen der Therapie sollte einmal jährlich ein MRT des Rückenmarks und des Gehirns durchgeführt werden (**fakultativ**). Auf die Kontrastmittelgabe sollte verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für Krankheitsaktivität gibt und keine klinischen Hinweise für eine PML oder andere infektiöse oder nicht-infektiöse ZNS-Erkrankungen vorliegen und ein standardisiertes Ausgangs-MRT vorliegt.

## Während der MMF-Therapie

Aufgrund der Wirklatenz von MMF können zu Beginn noch Schübe auftreten. Daher sollte die MMF-Therapie in den ersten Monaten bis Wirkungseintritt in Kombination mit einer oralen Steroidtherapie (erster Monat üblicherweise 20–30 mg Prednisolon/Tag, zweiter bis vierter Monat 15–20mg/Tag) erfolgen. Schübe, die unter MMF-Therapie auftreten, können nach Standardvorgaben mit einer Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt werden. Ebenfalls möglich ist die Eskalationstherapie des Schubs mittels Plasmapherese (PE) oder Immunadsorption (IA). Es gelten die gleichen Empfehlungen wie bei Rituximab bei atypischen Präsentationen eines Schubes bezüglich einer PML.

## Besondere Hinweise

### 1. Kinder und jugendliche Patienten

Die Erfahrung in der Anwendung von MMF bei Kindern und Jugendlichen beschränkt sich auf wenige Einzelfallberichte; eine allgemein gültige Risiko-Nutzen-Abwägung ist deshalb nicht möglich. Im Alter zwischen 2 und 18 Jahren wurde MMF nach Organtransplantation in einer Dosis von 600mg/m<sup>2</sup> eingesetzt. Bei den Empfehlungen zur Überwachung der Therapie gelten dieselben Maßnahmen wie bei Erwachsenen, möglicherweise besteht ein höheres Risiko für Nebenwirkungen.

---

### 2. Schwangerschaft und Stillzeit

- ▶ MMF wirkt stark teratogen und darf nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, weshalb eine effektive Kontrazeption für Frauen und Männer empfohlen wird (**obligat**). Frauen sollten bis sechs Wochen nach Beendigung der Behandlung mindestens eine zuverlässige Form der Kontrazeption anwenden.

---

  - ▶ Bei männlichen Patienten wird empfohlen, dass der Patient und /oder dessen Partnerin während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.

---

  - ▶ MMF geht vermutlich in die Muttermilch über und eine Therapie mit MMF ist während der Stillzeit streng kontraindiziert.
- 

*Kommentar: MMF darf nicht in der Schwangerschaft angewendet werden. Dies sollte vor Beginn einer Therapie bei der Familienplanung berücksichtigt werden. Bei konkretem Kinderwunsch bzw. noch offener Familienplanung sollte die Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum erfolgen.*

### 3. Impfungen

Umfassende Untersuchungen zu Impfungen und MMF liegen nicht vor. Bei Impfstoffen mit abgetöteten Erregern oder Toxoiden ist eine verminderte Immunantwort wahrscheinlich, der Impferfolg sollte mittels Titerbestimmungen überprüft werden (**fakultativ**). Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit MMF und bis zu vier Monate nach Beendigung der Therapie zu vermeiden (**obligat**).

### Dauer der Therapie

Da es sich bei der NMOsD um eine chronisch verlaufende Erkrankung handelt, ist wahrscheinlich auch eine lebenslange Therapie notwendig. Belastbare Erfahrungen zur Entwicklung der Erkrankung nach Absetzen einer MMF-Therapie liegen für keinen Zeitpunkt vor; daher ist bei Beendigung der Therapie ohne Initiierung einer alternativen Therapie mit einem Risiko erneuter Schübe zu rechnen.

# Die Therapie mit Mycophenolat Mofetil (MMF)

## Workflow-Tabelle

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

- <sup>1</sup> bei hoher klinischer Aktivität keine oder nur kurze Therapiepause
- <sup>2</sup> bei Mitoxantron: Echokardiographie vor Therapiebeginn mit Mycophenolat Mofetil
- <sup>3</sup> bei Mitoxantron: Laborkontrollen auch hinsichtlich Anzeichen der Ausbildung einer Akuten Myeloischen Leukämie
- <sup>4</sup> CD4-T-Zellen, CD8-T-Zellen, CD-19-B-Zellen, NK-Zellen
- <sup>5</sup> separate schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich
- <sup>6</sup> bei positivem Testergebnis: Abklärung einer Tbc-Reaktivierung mittels Röntgen-Thorax u. w.
- <sup>7</sup> bei atypischer Präsentation sowie Vortherapie mit Rituximab, Natalizumab, Fingolimod und Alemtuzumab wenn keine Wartezeit möglich aufgrund hoher Krankheitsaktivität
- <sup>8</sup> vor Therapie ggf. Erst- bzw. Auffrischungsimpfungen insbesondere gegen VZV und Pneumokokken (STIKO-Empfehlung)

	Vor Therapiestart		
	Vorbehandlung mit		
	Naive Patienten	Mitoxantron, Methotrexat, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Azathioprin	Rituxumab, B-Zell-depletierende Antikörper
Wartezeiten	keine <sup>1</sup>	nach Abklingen Therapieeffekte <sup>1</sup>	nach Abklingen Therapieeffekte <sup>1</sup>
Klinisch-neurologische Untersuchung	✓	✓ <sup>2</sup>	✓
» <b>Labor</b>			
Blutbild mit Differentialblutbild	✓	✓ <sup>3</sup>	✓
Leukozyten-Subpopulationen <sup>4</sup>			✓
GOT, GPT, GGT	✓	✓	✓
Kreatinin	✓	✓	✓
CRP, Urinstatus	✓	✓	✓
Schwangerschaftstest (F)	✓	✓	✓
» <b>Infektiologie</b>			
Hepatitis-B- und -C-Serologie	✓	✓	✓
HIV-Serologie <sup>5</sup>	✓	✓	✓
Tbc <sup>6</sup>	(✓)	(✓)	(✓)
VZV-Serologie	✓	✓	✓
JCV-DNA im Liquor <sup>7</sup>		(✓)	(✓)
Überprüfung Impfungen ggf. Auffrischung <sup>8</sup>	✓	✓	✓
» <b>Funktionsdiagnostik + Bildgebung</b>			
MRT des Schädels / Rückenmarks	✓	✓	✓
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓	✓	✓

		Während der Therapie					
		initial alle 2 Wochen	nach 12 Wochen Therapie alle 2 Monate	anschließend alle 12 Wochen (bei guter Verträglichkeit)	nach 1 Monat Therapie	vierteljährlich	jährlich
Studienmedikamente		Schübe, die unter MMF-Therapie auftreten, können nach Standardvorgaben mit einer Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt werden. Ebenfalls möglich ist die Eskalationstherapie des Schubs mittels Plasmapherese (PE) oder Immunadsorption (IA)					

iv 5 Plasma-halbwertszeiten<sup>1</sup>

✓					✓	✓	
✓	✓	✓	✓	✓			
✓	✓	✓	✓	✓			
✓							
✓							
✓							
✓							
✓							
✓							
✓							
✓							⊗
✓							

Mycophenolat Mofetil (MMF)

## Mitwirkende

Zusätzlich zu den Autoren haben an diesem Qualitätshandbuch die Mitglieder des KKNMS, der Fachausschuss „Versorgungsstrukturen und Therapeutika“ des KKNMS, die Mitglieder der Arbeitsgruppe Leitlinien zur Multiplen Sklerose der DGN sowie die Mitglieder der Studiengruppe Neuromyelitis optica mitgearbeitet. Angaben zu den Mitgliedern dieser Gremien finden Sie unter: [www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

Die vorliegenden Empfehlungen sind mit dem Ärztlichen Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e.V., dem Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN) und dem Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) abgestimmt.

Die pharmazeutischen Hersteller hatten Gelegenheit zur Kommentierung der Kapitel über die von ihnen produzierten Medikamente.

Dieses Handbuch entstand in enger Kooperation mit folgenden Organisationen:



---

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) wird seit 2009 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Es verfolgt das Ziel, Forscher zum Krankheitsbild MS bundesweit und interdisziplinär zusammenzubringen, um einen schnellen Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis zu ermöglichen. Rechtsträger des KKNMS ist der gemeinnützige Verein KKNMS e. V., der 2010 gegründet wurde.



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Die Patientenaufklärungen zu den einzelnen Therapien können Sie auch auf der Website des KKNMS herunterladen:

[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

**Das Qualitätshandbuch „Multiple Sklerose / Neuro-myelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen“** ist eine Handreichung für Ärzte, die MS- oder NMOSD-Patienten betreuen. Das KKNMS informiert darin über Indikation und Kontraindikationen, Dosierung und Pharmakokinetik sowie über die notwendigen Untersuchungen vor, während und nach der Behandlung mit den zugelassenen Therapien für milde / moderate wie (hoch-)aktive MS-Verlaufsformen und NMO-Spektrum-Erkrankungen. Zusätzlich enthält es das Stufentherapieschema, Informationen zur Schubtherapie sowie zu Spezialsituationen wie Schwangerschaft und Stillzeit, Impfungen, Reisen, Narkose / OP oder Sport. Für jede Therapie stellt das KKNMS außerdem auf seiner Webseite Patientenaufklärungsbögen zum Ausdrucken zur Verfügung.

---

### **Sitz der Geschäftsstelle**

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz MS  
Klinikum rechts der Isar, TU München

Einsteinstraße 1  
81675 München  
Telefon +49 89 4140-4628  
Telefax +49 89 4140-4655  
E-Mail [info@kkn-ms.de](mailto:info@kkn-ms.de)  
[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

---

### **Spendenkonto KKNMS e. V.**

Bank für Sozialwirtschaft  
IBAN: DE46 7002 0500 0009 8026 00  
BIC: BFSWDE33MUE