

ACHTUNG!

Aktuelle Sicherheitsinformationen, veröffentlicht im Rahmen von Rote-Hand-Briefen¹ nach Erscheinen der Informationen für Patienten zu „Dimethylfumarat (Tecfidera®)“ von DMSG-Bundesverband und KKNMS.

Wir bitten um Kenntnisnahme folgender Informationen:

- Rote-Hand-Brief zu Tecfidera® (Dimethylfumarat): Aktualisierte Empfehlungen im Zusammenhang mit Fällen von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei leichter Lymphopenie (09.11.2020)
 - <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-tecfidera.html>
 - https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-tecfidera.pdf?__blob=publicationFile&v=4

Alle erschienenen Rote-Hand-Briefe zu Dimethylfumarat (Tecfidera®) erhalten Sie in der entsprechenden Datenbank des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unter https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe/Informationsbriefe/functions/RI_rhb_Filtersuche_Formular.html?nn=3872330. Hier geben Sie bitte als Suchbegriff den Wirkstoff und nicht den Namen des Präparates ein.

¹⁾ Rote-Hand-Briefe enthalten Sicherheitsinformationen für Arzneimittel, die zur therapierelevanten Änderungen der Anwendung/Fachinformation führen. Darin wird über bedeutende, nach Zulassung neu erkannte Arzneimittelrisiken und Maßnahmen zu ihrer Minderung informiert. Der Hersteller ist zur Versendung der Rote-Hand-Briefe in Abstimmung mit der jeweils zuständigen Bundesbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM] oder Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) verpflichtet.



Dimethylfumarat Tecfidera[®]



Informationen für Patienten

Stand: Februar 2018

Vorwort	2
Das Medikament	4
Wirkung	5
Nebenwirkungen	10
Einnahme und Therapiekontrolle	14
Häufige Fragen	17
Autoren und Interessenkonflikte	19
Impressum	20

Anhang

Glossar	22
Weitere Informationen	32
Schlüsselpublikationen	32

Das Wesentliche in Kürze

Kleiner Entscheidungsleitfaden	34
Managementmöglichkeiten der schubförmigen Multiplen Sklerose	36
Faktenbox Fumarat	37

Dimethylfumarat
Tecfidera®

Informationen für Patienten
Stand: Februar 2018

Vorwort

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

diese Patienteninformation fasst das Wissen zu Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken einer Therapie mit Dimethylfumarat, im Weiteren als Fumarat bezeichnet, bei Multipler Sklerose (MS) zusammen. Die Daten zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen beruhen auf den Studien, die zur Zulassung von Fumarat für Erwachsene mit schubförmiger MS in Deutschland geführt haben.

Dabei orientiert sich diese Information an den Leitlinien zur Erstellung von Gesundheitsinformationen*. Das bedeutet, sie ist verständlich geschrieben und stützt sich auf den aktuellen Stand der Wissenschaft.

Was ist das Ziel dieser Information?

Die Broschüre soll ein Baustein in Ihrem Entscheidungsprozess über eine MS-Immuntherapie* sein. Dabei gibt es meistens verschiedene Behandlungsalternativen. Das Gespräch mit einem behandelnden Neurologen kann diese Information in keinem Fall ersetzen. Vielmehr kann Ihnen diese Broschüre dabei helfen, sich auf ein Arztgespräch vorzubereiten, in dem eine Entscheidung über eine Therapie getroffen wird.

Wie ist das Handbuch aufgebaut?

Im Hauptteil der Broschüre finden Sie Angaben zur Wirkweise, zur Einnahme und zu notwendigen Kontrolluntersuchungen sowie Daten zur Wirksamkeit des Medikaments und zu den Nebenwirkungen ausführlich dargestellt. Es folgt der Anhang mit Hintergrundinformationen und einem Glossar der wichtigsten Begriffe. Ein kleiner Entscheidungsleitfaden mit einer Übersicht über alle zugelassenen Medikamente sowie eine Faktenbox, die alle Schlüsselinformationen aus den Studien auf einer Seite zusammenfasst, befinden sich auf den letzten Seiten dieser Broschüre.

Zum besseren Verständnis haben wir folgende Erläuterungen zum Text bereitgestellt:

- ▶ **Fußnoten** = hochgestellte Ziffern wie ¹
Wichtige Begriffe, wie Fachausdrücke, werden mit Fußnoten (hochgestellte Ziffern) erklärt.

Zum Beispiel: Gesichtsrötung (Flush¹)

- ▶ **Glossarverweise** = hochgestelltes Sternchen wie *
- Wenn es ergänzende oder weiterführende Informationen gibt, sind diese mit einem hochgestellten Sternchen gekennzeichnet. Im alphabetisch sortierten Glossar werden diese erläutert.

Zum Beispiel: Laut der Metaanalyse*

Wenn dies das erste Patientenhandbuch ist, das Sie zur Hand nehmen, kann es hilfreich sein, zuerst im Glossar den Abschnitt „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten“ (Seite 22) zu lesen.

Das Medikament

Fumarat (Tecfidera®) – kurzgefasst

Fumarat ist zugelassen für Erwachsene mit schubförmiger MS. Es wird als Tablette von 120 oder 240 mg 2 x täglich eingenommen. Bei einem Teil der Patienten reduziert Fumarat die Schubrate und hält die Zunahme der Beeinträchtigung auf. An wichtigen Nebenwirkungen treten auf: Flush (Gesichtsrötung), Magen-Darmbeschwerden, Verminderung von weißen Blutzellen. Zur Überwachung muss alle 6 – 8 Wochen ein Blutbild gemacht werden. Das Medikament wird in der Apotheke unter dem Namen Tecfidera® vertrieben.

Was ist Fumarat?

Fumarat ist abgeleitet von der Fumarsäure, einer in der Natur häufig vorkommenden organisch-chemischen Substanz. Eine Variante der Fumarsäure wird bereits seit mehr als 20 Jahren zur Behandlung der Schuppenflechte eingesetzt.

Wie wirkt Fumarat?

Fumarat gehört zu den sogenannten Immuntherapien* der MS. Sie wurden unter der Vorstellung entwickelt, dass es sich bei der MS vor allem um eine Erkrankung des Immunsystems handelt. Generell zielen diese darauf ab, die Immunreaktionen teilweise zu unterdrücken. Die genaue Wirkungsweise von Fumarat bei MS ist nicht geklärt. Bekannt ist aber, dass Fumarat Entzündungen hemmen kann.

Für wen ist Fumarat zugelassen?

Fumarat ist seit 2014 von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose zugelassen.

Wie wird Fumarat eingenommen?

Fumarat wird 2 x täglich (morgens und abends) als Kapsel eingenommen. Zugelassen ist eine Dosis von 2 x 120 mg (Startdosis) in den ersten 2 Wochen und dann 2 x 240 mg (Erhaltungsdosis).

Wirkung

Wie wirksam ist Fumarat bei schubförmiger MS?

Die Wirkung von Fumarat auf die Schubrate und die Zunahme der Behinderung* wurde in 2 Zulassungsstudien* (DEFINE¹ und CONFIRM²) geprüft und 2012 veröffentlicht. Insgesamt wurden 2.667 Patienten mit aktiver MS über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit aktiver MS, die in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn mindestens einen Schub hatten oder bei denen bis zu 6 Wochen vor Studienbeginn eine kontrastmittelaufnehmende Läsion in der MRT* sichtbar war.

Im Glossar finden Sie unter „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten“ (Seite 22) eine allgemeine Einführung in die Thematik, welche Ihnen helfen kann, die nachfolgenden Informationen zur Wirkung von Fumarat besser zu verstehen.

1. Wirkung auf die Schubfreiheit

Die Grafik 1 zeigt, wie viele Patienten nach 2 Jahren Therapie mit Fumarat oder Einnahme von Placebos noch schubfrei waren. Daraus kann man den absoluten Nutzen (absolute Risikoreduktion*) und den relativen Nutzen (relative Risikoreduktion*) berechnen.

2. Wirkung auf die Anzahl der Schübe pro Jahr

Die jährliche Schubrate zeigt, wie viele Schübe durchschnittlich pro Jahr pro Patient auftraten. Sie lag in der Placebo-Gruppe bei 0,37 Schüben gegenüber 0,19 in der Fumarat-Gruppe. Etwas verständlicher ausgedrückt: Die Patienten in der Placebo-Gruppe haben im Durchschnitt alle 3 Jahre einen Schub, die Patienten in der Fumarat-Gruppe nur alle 5 Jahre.

¹ DEFINE: Determination of the Efficacy and safety of oral Fumarate IN relapsing rEmitting MS study. Zulassungsstudie mit Placebo als Vergleich.

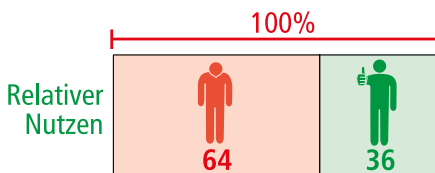
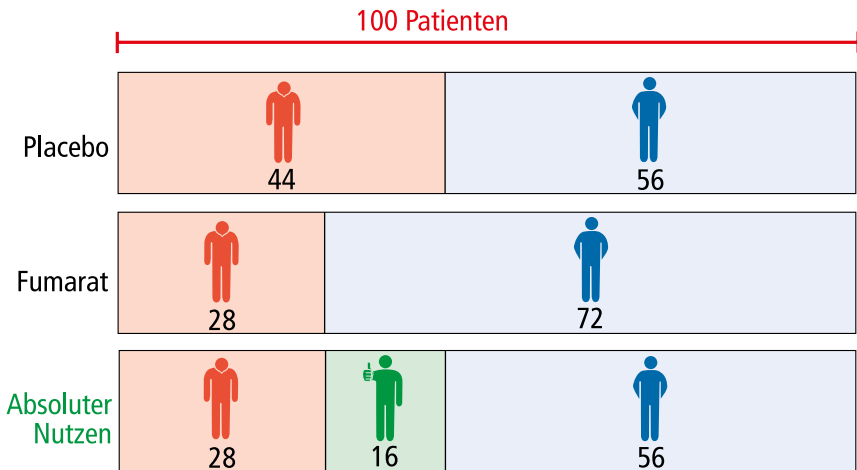
² CONFIRM: COmparator and aN oral Fumarate In Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Zulassungsstudie mit Placebo und Copaxone als Vergleich.

Grafik 1: Wirkung auf die Schubfreiheit

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.

Absoluter Nutzen

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit Schüben in der Fumarat-Gruppe (28) von denen mit Schüben in der Placebo-Gruppe (44) abzieht. Tatsächlich profitieren 44 - 28, also 16 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



Relativer Nutzen

Man kann die Wirkung aber auch nur bezogen auf die Patienten mit Schüben darstellen. In der Placebo-Gruppe haben 44 Patienten einen Schub, in der Fumarat-Gruppe sind es nur 28, also 16 weniger. 16 von 44 sind in Prozent umgerechnet 36 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder der **relativen Risikoreduktion**).



Schübe



Nutzen



Keine Schübe

3. Wirkung auf die Behinderung

Die Zunahme der Behinderung wurde in den Zulassungsstudien* mit Hilfe des EDSS* gemessen, einer Behinderungsskala von 0 bis 10 (wobei 0 keiner Behinderung entspricht). Die Grafik 2 zeigt, wie viele Patienten nach 2 Jahren Therapie mit Fumarat oder Einnahme von Placebos keine Zunahme der Behinderung hatten. Dargestellt ist wieder der absolute Nutzen (absolute Risikoreduktion*) und der relative Nutzen (relative Risikoreduktion*).

Im Glossar sind auch einige Angaben zum Nutzen von Medikamenten bei anderen Erkrankungen zu finden, damit Sie einen Eindruck bekommen, wie groß die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien sind (unter „Therapieeffekte“, Seite 30).

4. Wirkung auf die MRT in zwei Jahren

In der MRT* treten Kontrastmittelanreicherungen^{3*} und so genannte T2-Herde^{4*} auf, die als Ausdruck der Entzündung bei MS betrachtet werden. Dabei können Herde größer werden oder ganz neu auftreten.

20 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 36 % in der Fumarat-Gruppe waren über die Studiendauer frei von neuen oder vergrößerten T2-Herden*.

³ Kontrastmittelanreicherung: Kontrastmittel kann bei einer MRT-Untersuchung gespritzt werden und lagert sich bei verschiedenen Krankheiten im Gehirn, vor allem bei Entzündungen, im Gewebe ein.

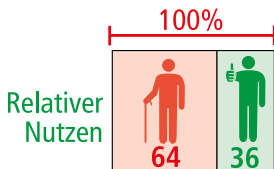
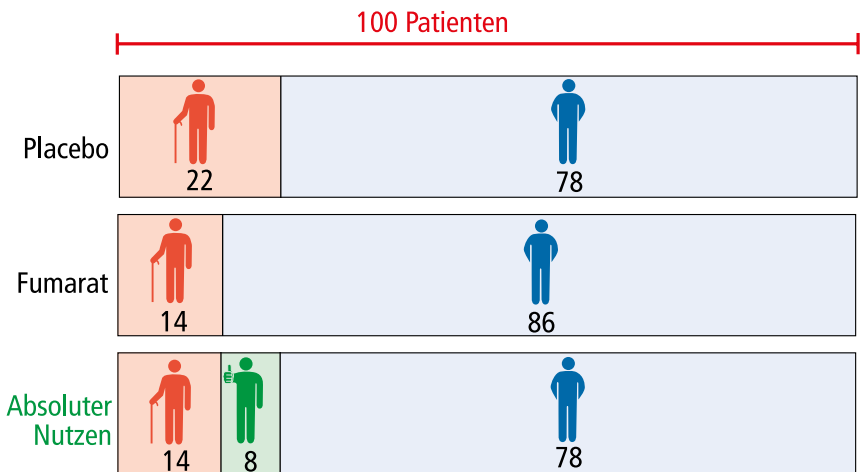
⁴ T2-Herde: In der so genannten T2-MRT-Sequenz sind frische und alte Entzündungsherde (Läsionen) gleichermaßen als helle Flecken im Gehirn oder Rückenmark sichtbar.

Grafik 2: Wirkung auf die Behinderung

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.

Absoluter Nutzen

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit einer Behinderungszunahme in der Fumarat-Gruppe (14) von denen mit einer Behinderungszunahme in der Placebo-Gruppe (22) abzieht. Tatsächlich profitieren 22 - 14, also 8 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



Relativer Nutzen

Man kann die Wirkung aber auch nur bezogen auf die Patienten mit einer Zunahme der Behinderung darstellen. In der Placebo-Gruppe haben 22 Patienten eine Zunahme der Behinderung, in der Fumarat-Gruppe sind es nur 14, also 8 weniger. 8 von 22 sind in Prozent umgerechnet 36 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).

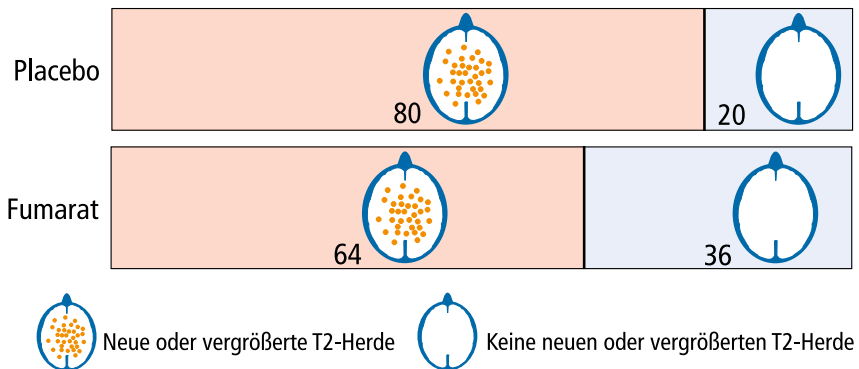


62 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 87 % in der Fumarat-Gruppe hatten über die Studiendauer keine Herde mit Kontrastmittelanreicherungen.

Im Glossar finden Sie Daten zu dem Anteil der Patienten, bei denen es über 2 Jahre keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität gab („NEDA – no evidence of disease activity“, Seite 27).

Grafik 3: Wirkung auf die MRT

Da Kontrastmittelanreicherungen nur eine Momentaufnahme sind, stellen wir nur die Entwicklung der T2-Herde im Querschnitt eines Gehirns grafisch dar. Dargestellt ist die Anzahl von 100 Patienten ohne bzw. mit neuen oder vergrößerten Herden.



Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen hat Fumarat?

Laut der Metaanalyse* hatten 512 (67 %) der Patienten in der Fumarat-Gruppe Nebenwirkungen und 376 (49 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant*. Bei 45 (6 %) Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 98 (13 %) in der Fumarat-Gruppe führten die Nebenwirkungen zum Abbruch der Behandlung. Auch dieser Unterschied war signifikant*.

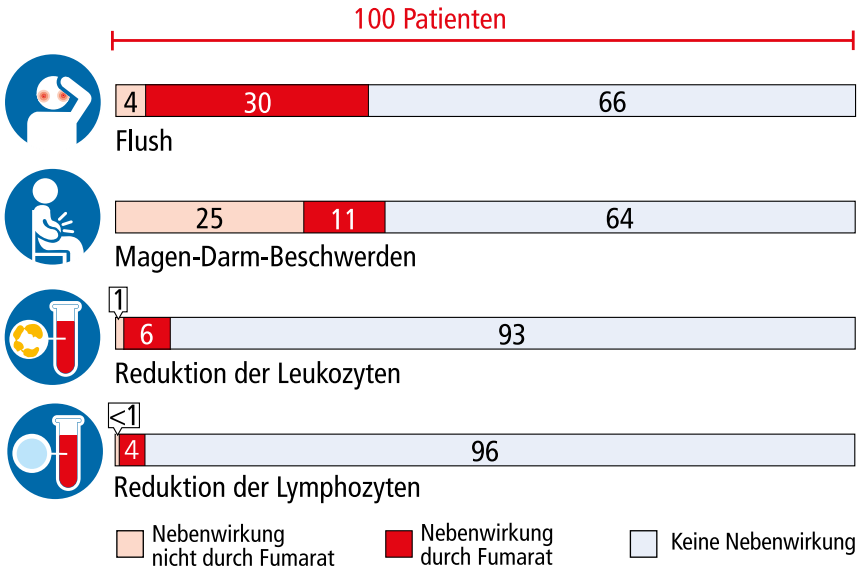
Grundsätzlich ist wichtig zu wissen, dass Nebenwirkungen in Studien nicht nur bei den Patienten auftreten, die ein neues Medikament erhalten, sondern auch in der Studiengruppe mit einem bekannten Medikament oder Placebo (siehe Glossar „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten“, Seite 22).

Gesichtsrötung (Flush⁵) trat am häufigsten (circa 30 % der Patienten) innerhalb der ersten 4 Wochen auf. Nach einem Monat war sie noch bei 5 %, nach einem Jahr bei 3 % der Patienten nachweisbar. Die Einnahme von Aspirin® (200 – 400 mg) 30 Minuten vor der Einnahme von Fumarat kann den Flush mindern. Allerdings sollte Aspirin nach spätestens 4 Wochen wieder abgesetzt werden, woraufhin der Flush zurückkehren kann.

⁵ Flush: Ungefährliche, anfallsartige Rötung des Gesichts, Dauer normalerweise 10 Minuten.

Grafik 4: Nebenwirkungen

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.



Beispiel Magen-Darm-Beschwerden: In der Placebo-Gruppe hatten 25 von 100 Patienten Magen-Darm-Beschwerden, in der Fumarat-Gruppe waren es hingegen 36 von 100. Das bedeutet, dass in der Fumarat-Gruppe 11 Patienten mehr Magen-Darm-Beschwerden hatten als in der Placebo-Gruppe. Die Zahlen stellen also den Unterschied in der Nebenwirkungshäufigkeit zwischen der Fumarat- und der Placebo-Gruppe dar.

Die genaue Verteilung von Nebenwirkungen in Placebo-Gruppe und Fumarat-Gruppe können Sie in der Faktenbox auf der hinteren Umschlaginnenseite nachsehen.

Zu den **Magen-Darm-Beschwerden** zählen **Oberbauchschmerzen** (4 %), Übelkeit (3 %) und Erbrechen (4 %). Diese waren zu Beginn häufiger und klangen meist nach einigen Wochen ab. Nach 4 Wochen berichteten noch 6 % der Patienten, die Fumarat einnahmen, über Magen-Darm-Beschwerden, aber auch 4 % derjenigen, die ein Placebo bekamen. Nach einem Jahr waren es nur noch 2 %. Treten unter der Behandlung Durchfälle und Erbrechen auf, ist die Wirkung der Antibabypille unsicher.

Eine deutliche Verminderung (unter 3.000 Zellen/ μ l) der Zahl der **weißen Blutkörperchen (Leukozyten*)** im Blut trat bei 6 von 100 Patienten unter der Einnahme von Fumarat auf. Insbesondere eine Untergruppe, die **Lymphozyten***, war dabei betroffen, bei 4 von 100 Patienten sank die Zahl auf unter 500/ μ l.

Schwere Nebenwirkungen und Todesfälle

Durch Fumarat bedingte schwere Nebenwirkungen und Todesfälle traten in den Studien nicht gehäuft auf. In einer Fumarat-Gruppe kam es zu einem Schub mit tödlichen Komplikationen und in einer Placebo-Gruppe trat ein tödlicher Schlaganfall auf. 2 weitere Todesfälle bei Patienten, die mit Fumarat behandelt wurden, waren durch Unfälle bedingt.

Krebserkrankungen

In CONFIRM* trat in der Placebo-Gruppe ein Brustkrebs auf, in der Glatirameracetat-Gruppe 4 unterschiedliche Tumore und keine Tumore unter Fumarat. In DEFINE* traten in allen 3 Gruppen je 2 Tumore auf. Neben 2 Tumoren in der Placebo-Gruppe waren dies unter Fumarat ein Brustkrebs, ein Gebärmutterhalstumor, ein Hautkrebs und ein Harnwegstumor. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant*, d. h. Krebserkrankungen traten bei Fumarat-Einnahme nicht gehäuft auf. Dennoch ist zu beachten, dass alle Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen, das Krebsrisiko erhöhen können. Dies kann aber nur in Langzeitstudien geklärt werden.

Infektionen

Infekte traten bei der Therapie mit Fumarat nicht gehäuft auf. Dennoch ist zu beachten, dass alle Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen, das Infektionsrisiko erhöhen können. Auch dies kann nur in Langzeitstudien geklärt werden.

Welche neuen Nebenwirkungen wurden nach Abschluss der Zulassungsstudien berichtet?

Bei der Behandlung mit einem verwandten Wirkstoff (Fumaderm®), der zur Therapie der Schuppenflechte (Psoriasis) eingesetzt wird, erkrankten bislang 9 Patienten an einer Viruserkrankung des Gehirns, der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Sie tritt nur bei Menschen mit geschwächter Abwehr auf und kann zu schweren Behinderungen führen oder sogar tödlich sein. Bei der Behandlung von MS-Patienten mit Fumarat waren dies bis zum Juni 2017 5 von über 271.000 weltweit behandelten Patienten. Möglicherweise steht das Risiko einer PML bei Fumarat im Zusammenhang mit einer deutlich reduzierten Lymphozytenzahl*. Nach Übereinkunft von MS-Spezialisten und Behörden wurde der untere Grenzwert für Lymphozyten* auf 500 pro Mikroliter (μl) festgelegt. Dieser Wert sollte nicht dauerhaft unterschritten werden. Zwischen 500 und 800/ μl wird eine stärkere Überwachung empfohlen. Es ist dabei aber zu bedenken, dass die im Blut gemessene Anzahl der Lymphozyten* nur einen groben Anhalt darüber geben kann, ob die Abwehrfunktionen des Immunsystems, beispielsweise gegen das PML-Virus, intakt sind.

Einnahme und Therapiekontrolle

Wann sollte Fumarat nicht eingenommen werden?

Fumarat sollte nicht eingenommen werden

- ▶ von Kindern unter 18 Jahren,
- ▶ während der Schwangerschaft und Stillzeit,
- ▶ bei einer Allergie gegen Fumarat,
- ▶ bei Magen-Darm-Erkrankungen, Leber- oder Nieren-Erkrankungen
- ▶ und chronischen Infektionen wie Hepatitis oder AIDS.

Worauf ist bei Therapiebeginn zu achten?

Weil Fumarat das Immunsystem hemmt, sollten vor Therapiebeginn alle Standardimpfungen durchgeführt werden, die die STIKO (Ständige Impfkommission) für Menschen empfiehlt, deren Immunsystem teilweise blockiert werden soll.

Bei Patienten, die bereits eine Therapie erhalten haben, die das Immunsystem beeinflusst oder hemmt, müssen Sicherheitsabstände* eingehalten werden. Diese richten sich nach der Wirkdauer der Medikamente. Eine Kurzzeitbehandlung mit Kortikosteroiden (Kortison), z. B. zur Schubtherapie, ist auch während der Behandlung möglich.

Was muss bei der Therapie kontrolliert werden?



Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) empfiehlt:

Grafik 5: Therapiekontrolle

Vor Therapiebeginn zwingend


 Großes Blutbild	 Nierenwerte	 Schwangerschaft
 Leberwerte	 Elektrolyte	 MRT

Vor Therapiebeginn wünschenswert

 Infektionssuche	 Hepatitis B	 Hepatitis C
 HI-Virus		

Während der Therapie

alle 6 Wochen zwingend

 Großes Blutbild
--

jährlich

 MRT
--

- ▶ Bei Leukozytenwerten* unter 3.000/ μ l und Lymphozytenwerten* unter 500/ μ l sollte das Medikament ausgesetzt werden.
- ▶ Wenn die 6-wöchigen Blutbildkontrollen im 1. Therapiejahr unauffällig waren, können sie ab dem 2. Jahr alle 3 – 6 Monate erfolgen. Wird aber ein Abfall der Lymphozytenzahlen* beobachtet, muss wieder häufiger kontrolliert werden.

Diese Empfehlungen sind als Vorsichtsmaßnahme zu werten. Gegenwärtig gibt es keinen Anhalt dafür, dass vorübergehende Erniedrigungen der Anzahl von Leukozyten* und Lymphozyten* ein Risiko darstellen.

Wie lange wird behandelt?

Fumarat wird als Dauertherapie eingesetzt. Nutzen und Risiko der Einnahme müssen laufend überprüft werden. Ein Abschätzen des Nutzens ist oft frühestens nach einem Jahr möglich. Als Hinweise für eine Wirksamkeit werden allgemeine Schubfreiheit und das Fehlen neuer Herde in der MRT* angesehen. Deshalb empfiehlt das KKNMS eine Ausgangs-MRT und anschließend jährlich eine MRT, um Nutzen und auch mögliche Risiken abzuschätzen.

Häufige Fragen

Schwangerschaft und Stillzeit

Fumarat sollte in Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden. Dies ist als Vorsichtsmaßnahme zu werten, eine schädigende Wirkung auf den Embryo ist bislang nicht bekannt. Bis 2015 sind unter Fumarat-Einnahme 63 Schwangerschaften aus Studien und 135 Schwangerschaften nach Zulassung berichtet worden. Bei keiner kam es zu Komplikationen, die durch Fumarat verursacht wurden. Das Medikament sollte nur in Ausnahmefällen in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Möglicherweise geht Fumarat in die Muttermilch über und sollte in der Stillzeit deshalb nicht eingenommen werden.

Impfungen

Bisher sind keine negativen Effekte auf Impferfolge bekannt. Einige wenige Daten sprechen dafür, dass Standardimpfungen unter Fumarat wirksam bleiben. Sogenannte Lebendimpfstoffe, bei denen lebendige, aber unschädlich gemachte Erreger verwendet werden, müssen möglichst vermieden werden. Fumarat-Patienten haben möglicherweise keine ausreichende Abwehr und könnten durch die eigentlich harmlosen Impferreger krank werden.

Infektionen

Grundsätzlich muss Fumarat beim Auftreten üblicher Infekte nicht abgesetzt werden. Bei schweren Infekten oder gehäuften Infekten muss im Einzelfall jedoch ein Absetzen erwogen werden.

Welche Alternativen bestehen zu Fumarat?

Fumarat ist nur eine von verschiedenen zugelassenen MS-Therapien. Eine Übersicht finden Sie am Ende der Broschüre auf Seite 36. Eine weitere Möglichkeit ist auch, (noch) keine Immuntherapie* durchzuführen. Ohne Therapie folgt die MS dem natürlichen Verlauf. Wie dieser aussieht, kann man aus den Daten der Placebo-Gruppe in der Zulassungsstudie* abschätzen: Über 2 Jahre blieben in der Placebo-Gruppe 56 von 100 Patienten schubfrei und 78 von 100 ohne Zunahme der Behinderung*. Ein begrenzter Vergleich fand nur in der CONFIRM-Studie* mit Glatirameracetat (Copaxone®) statt. Es finden sich hier keine klaren Hinweise für eine größere Wirksamkeit von Fumarat im Vergleich zu Glatirameracetat.

Im Kleinen Entscheidungsleitfaden finden Sie einige Fragen, die helfen können, gemeinsam mit Ihrem behandelnden Arzt zu entscheiden, welcher Weg für Sie der richtige ist (Seite 34).

Autoren und Interessenkonflikte

Wer hat das Handbuch erstellt?

Dieses Patientenhandbuch wurde unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. Christoph Heesen und seine Mitarbeiter Anne Rahn, Insa Schiffmann und Klarissa Stürner**
INIMS, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- ▶ **Prof. Dr. Uwe K. Zettl**
Sektion Neuroimmunologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock

Die vorliegenden Informationen sind mit dem Vorstand des **Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)** und den Autoren des Qualitätshandbuchs für Ärzte des KKNMS sowie mit dem Vorstand des Ärztlichen Beirats der **Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e.V.** und den Betroffenenvertretern Edeltraud Faßhauer und Jutta Scheiderbauer sowie Vertretern des **Bundesbeirats MS-Erkrankter** der DMSG abgestimmt.

Die Firma Biogen hatte Gelegenheit das Handbuch zu kommentieren.

Gibt es Interessenkonflikte der Autoren?

Uwe K. Zettl erhielt Forschungsunterstützung und / oder Honorare für Vorträge von Almirall, Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Roche , Sanofi Genzyme und Teva.

Christoph Heesen erhielt Forschungsförderungen sowie Honorare für Vorträge von Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi Genzyme und Teva.

Impressum

1. Auflage März 2018

Stand der Empfehlung: 21.02.2018 (Gültig bis: 21.02.2020)

Herausgeber:

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e. V.
Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) e. V.

Redaktion: Geschäftsstelle des KKNMS

Layout: www.dietrabanten.de

Grafiken: www.idm-didaktik.com

Druck: www.walchdruck.de

Wichtiger Hinweis:

Die Informationen basieren auf dem Wissensstand und der Datenlage vom März 2018. Die Autoren haben die Inhalte mit größter Sorgfalt erarbeitet. 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.

Gefördert von:

BARMER

Für Auswahl, Erarbeitung und Zusammenstellung sämtlicher Inhalte sind DMSG, Bundesverband e. V. und KKNMS verantwortlich. Dieses Handbuch wird im Rahmen der Selbsthilfeförderung nach § 20 h Sozialgesetzbuch V durch die BARMER finanziert. Gewährleistungs- oder Leistungsansprüche gegenüber den Krankenkassen können daraus nicht erwachsen.

Glossar

A ▶ Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten:

a) Wirkungen

Die Wirksamkeit von Medikamenten wird in Zulassungsstudien ermittelt. Der Behandlungseffekt wird bestimmt, indem man die Ergebnisse (z. B. die Anzahl der Schübe oder die Zunahme der Behinderung* unter der Therapie) der Patienten, die das Studienmedikament erhalten, zum Beispiel mit denen einer Placebo-Gruppe vergleicht. Placebo ist dabei ein Scheinmedikament. Die Patienten, die an der Studie teilnehmen, wissen nicht, ob sie das Medikament oder das Placebo bekommen. Echte Wirkungen und Nebenwirkungen eines Medikaments sind nur die, die im Vergleich zu der Placebo-Gruppe *häufiger* auftreten. Bei neueren MS-Therapiestudien wird ein neues Medikament meist mit einem alten MS-Medikament und nicht mit einem Placebo verglichen.

Die MS verläuft auch ohne Therapie bei einem Teil der Patienten (ca. 70 %) über einen Zeitraum von 2 bis 3 Jahren stabil, d. h. die Patienten haben keine Zunahme der Behinderung*. Um überhaupt einen Behandlungseffekt gegenüber der Placebo-Gruppe nachzuweisen, müssen an den Zulassungsstudien* meist mehr als 500 Patienten teilnehmen. Außerdem fallen die Therapieeffekte* meist nicht sehr groß aus. Sie könnten eventuell größer werden, wenn die Medikamente länger als 2 Jahre eingenommen werden. Denn mit zunehmender Dauer der Erkrankung nimmt auch die Zahl der ohne Therapie stabilen Patienten ab. Da die Zulassungsstudien für MS-Medikamente jedoch üblicherweise auf 2 Jahre begrenzt sind, liegen hierzu keine aussagekräftigen Daten vor. Langfristige Effekte – vor allem zu Nebenwirkungen und

deren Kontrolle – werden in weiterführenden Studien untersucht. Da hier meist alle Patienten mit dem neuen Medikament behandelt werden und auch ein Teil der Patienten aus der Zulassungsstudie nicht mehr weiter mitmacht, ist die Aussagekraft dieser Studien sehr begrenzt.

Studienergebnisse können berichtet werden, indem die Senkung des Risikos (z. B. für Schübe oder Fortschreiten der Behinderung) durch das Medikament dargestellt wird. Dies bezeichnet man als Risikoreduktion*.

b) Nebenwirkungen

Grundsätzlich spricht man in Studien nicht von Nebenwirkungen, sondern von „unerwünschten Ereignissen“, weil man den Zusammenhang zum Medikament nicht sicher kennt. Ein gutes Beispiel sind die seltenen Krebserkrankungen.

In Studien werden grundsätzlich alle Arten von Nebenwirkungen erfasst, weil man im Vorhinein nicht sagen kann, ob es sich um durch ein Medikament bedingte Nebenwirkungen handelt oder zufällige Ereignisse, die auch ohne Therapie aufgetreten wären.

Auch bei Placebo-Gabe treten solche Nebenwirkungen auf, denn schon der Glaube daran, ein Medikament zu erhalten, kann sowohl Wirkungen, als auch Nebenwirkungen hervorrufen. Bei den Nebenwirkungen spricht man dann von einem Nocebo-Effekt.

Bei Studien, die zwei Medikamente vergleichen, kann die Häufigkeit typischer Nebenwirkungen für jede der Substanzen ermittelt werden. Nebenwirkungen, die bei allen Studiensubstanzen auftreten, können in der Häufigkeit nicht gut abgeschätzt werden, weil es keine Kontrollgruppe ohne Therapie gibt.

In diesen Patientenhandbüchern werden vor allem die Nebenwirkungen berichtet, die bei einem Medikament häufiger auftraten als bei Placebo. Darüber hinaus gibt es aber seltene schwere Nebenwirkungen, die bedeutsam sein können, obwohl sie nicht statistisch signifikant* häufiger oder erst nach der Zulassung gehäuft auftreten. Manchmal führen solche seltenen, aber schweren Nebenwirkungen dazu, dass ein Medikament nicht zugelassen oder wieder vom Markt genommen wird.

B ▶ Behinderung: s. EDSS

C ▶ CONFIRM: s. Zulassungsstudien

D ▶ DEFINE: s. Zulassungsstudien

E ▶ EDSS (Expanded Disability Status Scale):

Der EDSS ist die Skala, die bei MS den Grad der Behinderung anzeigt. Seine Werte liegen zwischen 0 (keine Behinderung) und 10 (Tod durch MS). Er wird bestimmt, indem für verschiedene Einschränkungen (z. B. Gefühls-, Seh- oder Blasenstörungen) durch einen Arzt Punkte vergeben werden. Ab einem Wert von 4.0 richtet sich die Skala sehr stark nach der Gehstrecke des Patienten. Wie gut andere Funktionen (z. B. Sehen, Stimmung oder Gehirnleistung) sind, macht dann kaum einen Unterschied. Nicht immer bildet der EDSS deshalb ab, wie gut oder schlecht es einem Patienten wirklich geht. Er ist eine arztbasierte Behinderungsbeurteilung und keine patientenbasierte Behinderungsmessung.

I ▶ Immuntherapie:

Das Konzept Immuntherapie wurde unter der Vorstellung entwickelt, dass es sich bei der MS vor allem um eine Erkrankung des Immunsystems handelt. Die Immuntherapie zielt darauf ab, Immunreaktionen teilweise zu unterdrücken und so das Fortschreiten der MS zu ver-

hindern. Eine Therapie soll vor neuen Schüben und der Zunahme der Behinderung* schützen.

Unter dem Ansatz, dass man eine Therapie mit einem mäßig wirksamen aber auch risikoärmeren Medikament anfängt und nur bei „Nicht-Ansprechen“ zu einem stärkeren Medikament übergeht, entstand ein zweistufiges Behandlungskonzept mit einer Unterteilung in Therapien für milde / moderate Verläufe und für hochaktive MS. Die Übersicht „Managementmöglichkeiten der schubförmigen Multiplen Sklerose“ (Seite 36) gibt Ihnen einen Überblick über die zugelassenen Immuntherapien.

K ▶ Kontrastmittel / Kontrastmittelanreicherung:

Mit Kontrastmittel können Störungen der so genannten Blut-Hirn-Schranke nachgewiesen werden. Man geht davon aus, dass so aktive Entzündungsherde im Gehirn dargestellt werden können. Grundsätzlich ist das Gehirn durch die Blut-Hirn-Schranke vor Bestandteilen aus dem Blut, wie Bakterien, geschützt. Bei MS ist diese Barriere teilweise durchlässig, so dass Blutbestandteile einer gewissen Größe ins Hirngewebe eindringen können. Kontrastmittel enthält Partikel dieser Größe. Wenn MS-Läsionen Kontrastmittel aufnehmen, die Blut-Hirn-Schranke also gestört ist, spricht man von einem „aktiven“ Herd. Wahrscheinlich ist dies Zeichen einer aktiven Entzündungsreaktion.

L ▶ Leitlinie:

Eine Leitlinie ist eine Behandlungsrichtlinie von medizinischen Fachgesellschaften.

Die „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation“ gibt Empfehlungen für die Erstellung von Informationsmaterialien für Patienten vor. Dazu gehört, dass zu allen Fragen, die beantwortet werden, die gesamte wissenschaftliche Literatur systematisch gesichtet wird und die Ergebnisse patientenverständlich aufbereitet werden. Das ist viel Arbeit und wird oft nicht ordentlich durchgeführt. Auch die Patienten-

handbücher für MS genügen diesen Kriterien nur teilweise.

Die „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation“ wurde von einer Arbeitsgruppe der Fachrichtung Gesundheit der Universität Hamburg entwickelt und vom „Netzwerk Evidenzbasierte Medizin“ herausgegeben. Verschiedene Fachgesellschaften waren an der Entwicklung beteiligt, wie die „Arbeitsgemeinschaft für Leitlinien in der Medizin“ und das „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)“. Die Leitlinie findet sich hier:

www.leitlinie-gesundheitsinformation.de

▶ **Leukozyten und Lymphozyten:**

Als Leukozyten werden die weißen Blutzellen bezeichnet. Sie finden sich im Blut in einer Menge von ca. 3.000 – 10.000 Zellen pro Mikroliter (= μl) und sind hauptsächlich für die Abwehr von bakteriellen Erregern zuständig. Unterhalb von 2.000 Zellen/ μl steigt das Risiko von Infekten, unterhalb von 1.000 Zellen/ μl muss eine schützende stationäre Behandlung erfolgen.

Lymphozyten sind eine Untergruppe der Leukozyten und vor allem für die Abwehr von Viren verantwortlich. Sie finden sich im Blut in einer Menge von 1.000 – 3.000 Zellen/ μl . Unterhalb von 1.000 Zellen/ μl , sicher unterhalb von 500 Zellen/ μl steigt das Risiko von Infekten. Eine genaue Grenze kann nicht angegeben werden.

M ▶ **MRT bei MS**

(Kontrastmittelanreicherungen, T1- und T2-Sequenz):

Die MRT (oder Kernspintomographie / Kernspin oder Magnetresonanztomographie) zeigt bei MS verschiedene Arten von Herden und Veränderungen des Hirnvolumens, die als Zeichen der Entzündungsaktivität und auch als Abbau von Hirngewebe angesehen werden. Zwei verschiedenartige MRT-Bilder, die Sequenzen genannt werden, kommen dabei häufig zum Einsatz:

1. In der T2-Sequenz sind frische und alte Entzündungsherde (Läsionen) gleichermaßen als helle Flecken im Gehirn oder Rückenmark sichtbar.
2. In der T1-Sequenz sind Entzündungsherde grau oder schwarz. Um nur frische Entzündungen anzuzeigen, kann ein Kontrastmittel über die Vene gespritzt werden. Es lagert sich nur in aktiven Herden ein, welche dann in der T1-Sequenz hell leuchten.

▶ **Metaanalyse:**

Eine Metaanalyse ist eine systematische Übersichtsarbeit. Sie versucht, nach transparenten Kriterien alle Daten zu einer Therapie oder Diagnosemaßnahme aus verschiedenen Studien zusammenzufassen. Im besten Fall kann auch eine rechnerische Zusammenfassung zu den verschiedenen Ergebnissen (Nutzen und Nebenwirkungen) erfolgen. Der höchste wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweis einer Therapie sind mehrere hochwertige randomisierte kontrollierte Studien*, die in einer Metaanalyse einen klaren Nutzen zeigen.

N ▶ **NEDA – no evidence of disease activity:**

NEDA kann als Therapieziel herangezogen werden. Es heißt Freiheit von Krankheitsaktivität, d. h. keine Schübe, keine Zunahme der Behinderung*, keine neuen oder vergrößerten T2-Herde und keine Kontrastmittelanreicherungen*. Dadurch misst NEDA alles, was man an Krankheitsaktivität bei MS bestimmen kann. Da aber vor allem die T2-Herde im Verlauf mehr werden, auch unter allen Therapien, bestimmt der MRT-Befund* maßgeblich, ob NEDA erreicht wird. NEDA zu erreichen ist sehr schwierig. Und ob das Vorliegen von NEDA über 1 – 2 Jahre eine Stabilität in der Zukunft voraussagen kann, ist unklar. In den Zulassungsstudien* von Fumarat wurde NEDA bei Placebo in 49 % und bei Fumarat in 65 % erreicht.

R ▶ Randomisierte kontrollierte Studie:

Randomisierte kontrollierte Studien bieten die beste Möglichkeit für die Überprüfung des Nutzens und Schadens eines Medikaments. Deshalb müssen alle Zulassungsstudien nach dieser Methode durchgeführt werden. Patienten werden dabei zufällig mindestens 2 Gruppen zugeteilt, von denen eine Gruppe ein Scheinmedikament (= Placebo) oder ein anderes MS-Medikament, die andere das echte bzw. zu testende Medikament erhält. Nur im Vergleich mit einer Placebo-Gruppe oder einem anderen MS-Medikament kann die wahre Wirkung eines Medikaments bestimmt werden.

▶ Risikoreduktion, absolute und relative:

Diese beiden Kennzahlen sind nicht ganz einfach zu verstehen, aber für die Bewertung von Studienergebnissen wichtig. Dabei erscheint die relative Risikoreduktion meist deutlich höher als die absolute und wird bevorzugt eingesetzt, um Patienten und Ärzte von Medikamenten zu überzeugen. Beide beschreiben aber den gleichen Sachverhalt.

Die absolute Risikoreduktion (ARR) gibt an, wie viele Patienten einen tatsächlichen Nutzen von der Therapie haben. Hierbei werden alle Studienteilnehmer in die Berechnung einbezogen, ob mit Ereignis (z. B. Schub) oder ohne Ereignis (z. B. schubfreie Patienten). Wenn zum Beispiel 5 von 100 Patienten in der Kontrollgruppe (z. B. Placebo) Schübe haben, aber unter einem Medikament nur 4 von 100, dann ist die absolute Risikoreduktion bzw. der absolute Nutzen $5 - 4$ von 100, also 1 von 100 (1%).

Die relative Risikoreduktion (RRR) gibt den Nutzen von Studienteilnehmern mit einer Therapie, bei denen das untersuchte Ereignis (z. B. Schübe) auftrat, im Vergleich zur Kontrollgruppe (z. B. Placebo) an. Zum Beispiel haben 5 von 100 Patienten in der Kontrollgruppe Schübe, aber unter einem Medikament nur 4 von 100. Dann entspricht die relative

Risikoreduktion der Differenz, also $5 - 4 = 1$, aber nicht bezogen auf 100, sondern auf die 5 Patienten mit Schüben in der Kontrollgruppe. Damit ist die relative Risikoreduktion bzw. der relative Nutzen 1 von 5, oder auf 100 umgerechnet: 20 von 100, also 20 %.

Auf das Verhältnis kommt es an: Je seltener bestimmte Ereignisse auftreten und dann durch eine Therapie noch seltener werden, desto höher wird die RRR. Wären zum Beispiel in der Placebo-Gruppe nur 2 von 100 Patienten, die eine Zunahme der Behinderung* haben und in einer Therapiegruppe dann nur noch 1 von 100 Patienten mit Behinderungszunahme, dann wäre die absolute Risikoreduktion 1, die relative aber 50 %. Noch deutlicher wird das, wenn Ereignisse noch seltener sind: Bei 2 von 10.000 Patienten mit Behinderungszunahme gegenüber 1 von 10.000 ist die ARR 0,01, die RR bleibt 50 %. Deshalb ist die alleinige Angabe der RRR irreführend.

Was nützt mir das als Patient? Wenn in einer Studie nur sehr selten Ereignisse auftreten, die dann aber von einem Medikament verhindert werden können, ist die relative Risikoreduktion groß. Das gilt für die Schubratenreduktion in neuen MS-Studien. Die absolute Risikoreduktion wird dann aber immer kleiner.

Nur beide Zahlen zusammen liefern ein realistisches Bild über die Wirkung. Pharmafirmen werben oft mit der Angabe der relativen Risikoreduktion.

S ▶ Sicherheitsabstände:

Bei Patienten, die bereits eine Therapie erhalten haben, die das Immunsystem beeinflusst oder hemmt, müssen Sicherheitsabstände vor Umstellung auf Dimethylfumarat eingehalten werden. Diese richten sich nach der Wirkdauer der Medikamente. Die Wartezeit beträgt nach der Behandlung mit ...

- ▶ Fingolimod und Teriflunomid (nach Auswaschung!) mindestens 4 Wochen.

- ▶ Natalizumab und Daclizumab mindestens 6 – 8 Wochen.

- ▶ Azathioprin, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Methotrexat und Mitoxantron mindestens 3 Monate.

- ▶ Cladribin mindestens 6 Monate.

- ▶ Alemtuzumab, Ocrelizumab und Rituximab mindestens 6 – 12 Monate.

Bei der vorherigen Verwendung von Interferonen oder Glatirameracetat müssen, solange sich etwaige Blutbildveränderungen normalisiert haben, keine Sicherheitsabstände eingehalten werden.

▶ **Signifikant:**

Der Begriff bedeutet, dass mit statistischen Rechenmethoden überprüft wurde, ob ein Effekt zufällig ist oder nicht. Signifikante Ergebnisse beruhen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf einem Zufall.

T ▶ **T2-Läsion:** s. MRT bei MS

▶ **Therapieeffekte:**

Wie groß sind die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien? Ein solcher Vergleich ist schwierig, weil Krankheiten und Therapien, Wirkungen und Nebenwirkungen nur sehr begrenzt vergleichbar sind. Wenn durch eine Therapie bei einer Krankheit bei 100 Behandelten 2 Todesfälle verhindert werden, ist das sicher anders zu bewerten, als wenn von 100 behandelten MS-Patienten 2 schubfrei bleiben. Auch müssen die Art und die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit betrachtet werden. Im Folgenden sind einige Beispiele aufgeführt, die einen Anhalt dafür geben, wie groß Therapieeffekte bei verschiedenen Erkrankungen sind. Zwei Beispiele:

Morbus Crohn: Morbus Crohn ist eine entzündliche Darmerkrankung, die ähnlich wie die MS in Schüben verläuft. Eine Immuntherapie* mit Azathioprin wird zur Verhinderung von Schüben bei Morbus Crohn-Patienten ohne aktuelle Krankheitsaktivität angewendet. Hier haben 14 von 100 Patienten einen Nutzen von der Therapie, da bei ihnen über 1 Jahr keine Schübe aufgetreten sind.

Herzinfarkt: Eine große Studie zur Gabe von Blutfettsenkern (Statinen) zeigte, dass durch die Therapie bei weniger als 1 von 100 (0,6 auf 100) behandelten Patienten über einen Zeitraum von 3 Jahren ein Tod durch Herzinfarkt verhindert wurde.

Z ▶ Zulassungsstudien DEFINE und CONFIRM:

In DEFINE wurden zwei unterschiedliche Fumarat-Dosierungen mit Placebo verglichen. In CONFIRM wurden 2 Fumarat-Dosierungen mit Placebo und Glatirameracetat (Copaxone®) verglichen. Dabei wurden die 4 Gruppen zufällig zugeteilt. Patienten mit Glatirameracetat wussten, welche Substanz sie bekommen, Patienten mit Fumarat oder Placebo wussten dies nicht.

Magnetresonanztomographie-Untersuchungen* wurden nur an ausgewählten Studienzentren durchgeführt, weshalb nur für eine Untergruppe von 888 Patienten Ergebnisse vorliegen.

Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf die zugelassene, 2 x tägliche Gabe. Die in den Studien ebenfalls getestete 3 x tägliche Gabe war insgesamt nicht wirksamer. Insgesamt zeigten beide Studien eine signifikant* überlegene Wirksamkeit gegenüber einer Placebo-Gabe.

Weitere Informationen

1. Website des **Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)**
www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

2. Website der **Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e. V.**
www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/was-ist-ms

3. **DGN-Leitlinie zur MS**
www.dgn.org/leitlinien

4. **DECIMS-Wiki:**
Informationsplattform zu allen MS-Medikamenten
des KKNMS-Projektes DECIMS (**DE**cision **CO**aching **I**n **MS**)
<http://wiki2.kkn-ms.de/index.php/log-in>
(Zugänglich nach Beantragung von Logindaten)

Schlüsselpublikationen

- ▶ CONFIRM: Fox RJ et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12):1087-9.
[Zulassungsstudie mit Placebo und Copaxone als Vergleich.](#)

- ▶ DEFINE: Gold R et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.
[Zulassungsstudie mit Placebo als Vergleich.](#)

- ▶ O’Gorman J et al. Effect of aspirin pretreatment or slow dose titration on flushing and gastrointestinal events in healthy volunteers receiving delayed-release dimethyl fumarate. Clin Ther. 2015 Jul 1;37:1402-19.
Untersuchung zum Nutzen von einschleichendem Aufdosieren und Aspiringabe, um Flush-Beschwerden zu lindern.

- ▶ Phillips JT et al. Clinical significance of gastrointestinal and flushing events in patients with multiple sclerosis treated with delayed-release dimethyl fumarate. Int J MS Care 2015 Sep – Oct;17:236-43.
Analyse der Entwicklung der Hauptnebenwirkungen unter Fumarat über zwei Jahre aus den Zulassungsstudien.

- ▶ Viglietta V et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. Ann Clin Transl Neurol. 2015 Feb;2(2):103-18.
Zusammenfassende Analyse beider Zulassungsstudien.

- ▶ Xu Z et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; Issue 4. Art. No.: CD011076.
Qualitativ hochwertige Metaanalyse* aller Fumarat-Studien nach Kriterien der Cochrane Collaboration.

Kleiner Entscheidungsleitfaden

Diese Broschüre stellt nur eine der vielen möglichen Immuntherapien* bei MS vor. Alle weiteren zugelassenen Medikamente finden Sie in der Übersicht auf der nächsten Seite. Alle Medikamente können MS weder heilen noch sicher zum Stillstand bringen. Die Entscheidung ob, wann und mit welchem Medikament eine Therapie begonnen wird, muss deshalb sehr individuell getroffen werden. Der Nutzen kann dabei am besten für Patienten abgeschätzt werden, die den Patienten in den jeweiligen Medikamentenstudien ähneln, also ähnliche Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität und Behinderung* haben.

Vier Schlüsselfragen sollten Sie bei der Entscheidung immer im Hinterkopf haben:

- ▶ Welche Therapieoptionen stehen zur Auswahl?

- ▶ Was ist der mögliche Nutzen und Schaden der Therapieoptionen?

- ▶ Wie wahrscheinlich sind Nutzen und Schaden der Therapieoptionen?

- ▶ Was passiert, wenn ich nichts tue?

Diese Fragen sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, um gemeinsam eine Therapieentscheidung zu treffen.

Die Entscheidung hängt aber auch von vielen anderen Aspekten ab, wie:

- ▶ Habe ich eine gesicherte MS-Diagnose?

- ▶ Wie sieht meine persönliche Prognose aus?

- ▶ Wieviel Angst macht mir die MS?

- ▶ Wieviel Angst machen mir Nebenwirkungen?

- ▶ Wie sehr belastet es mich, durch die Therapie und Überwachung regelmäßig an die MS erinnert zu werden?

- ▶ Was erwarte ich und woran erkenne ich, dass die Therapie wirkt?

- ▶ Wer hilft mir bei der Entscheidung?

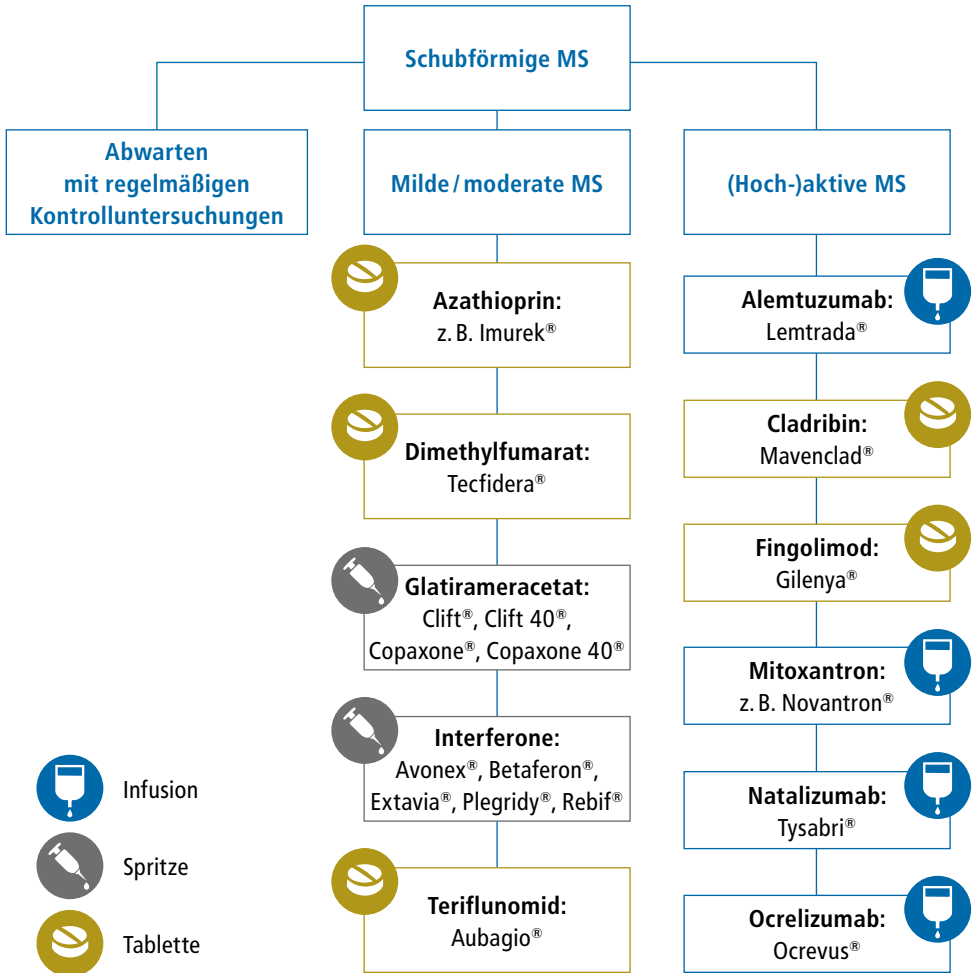
- ▶ Wie setze ich die Therapie praktisch um (Rezept, Lagerung, Einnahme, Reisen, Kontrolluntersuchungen)?

- ▶ Was kann ich tun, außer Medikamente zu nehmen?

Wichtig ist:

Nehmen Sie sich Zeit für die Entscheidung und überlegen Sie, welche Informationsquellen und welche Personen Ihnen helfen könnten!

Managementmöglichkeiten der schubförmigen Multiplen Sklerose



Die Unterteilung in Medikamente für milde und hochaktive MS folgt dem Konzept der Therapieleitlinie von 2014. Wissenschaftlich geprüft sind die Substanzen nicht nach dieser Unterteilung. Über Definition, was mild und was hoch aktiv ist, besteht darüber hinaus keine Einigkeit. Dennoch hilft die Unterteilung für die Übersicht. Die Medikamente sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt, das heißt, es ist keine Rangliste in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit.

Faktenbox Fumarat

zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose

Fumarat ist eine organisch-chemische Substanz, die 2014 zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (MS) zugelassen wurde. Fumarat wird 2 x täglich als Tablette eingenommen. Die Wirkung von Fumarat auf die MS wurde in zwei Studien mit 2.667 Patienten über 2 Jahre untersucht.

Stellen Sie sich 2 Gruppen mit jeweils 100 Personen mit einer schubförmigen MS vor:

- ▶ Eine Gruppe hat 2 Jahre 2 x täglich eine Tablette Fumarat (Tecifidera®) eingenommen.
- ▶ Die andere Gruppe hat 2 Jahre lang täglich ein Placebo eingenommen.

Wie viele Personen hatten:

Nutzen	Placebo	Fumarat
Zunahme der Behinderung*	22 von 100	14 von 100
mindestens einen Schub	44 von 100	28 von 100
neue oder vergrößerte T2-Herde	80 von 100	64 von 100
Nebenwirkungen	Placebo	Fumarat
Nebenwirkungen	49 von 100	67 von 100
Studienabbruch aufgrund Nebenwirkungen	6 von 100	13 von 100
Flush	4 von 100	34 von 100
Magen-Darm-Beschwerden	25 von 100	36 von 100
Erniedrigung der Leukozyten*	1 von 100	7 von 100
Erniedrigung der Lymphozyten*	<1 von 100	4 von 100

Hinweis: Nach Abschluss der Studien haben 5 von über 245.000 MS-Betroffenen mit Fumarat eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) entwickelt.

Was gilt es zu beachten? Alle 6 – 8 Wochen Blutbildkontrollen notwendig.



Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V.

Einsteinstraße 1 | 81675 München

Telefon +49 89 4140-4628

E-Mail info@kkn-ms.de

www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.

Krausenstr. 50 | 30171 Hannover

Telefon +49 511 9 68 34-0

E-Mail dmsg@dmsg.de

www.dmsg.de