

ACHTUNG!

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

Wir bitten um Kenntnisnahme folgender Informationen:

- Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): Aktualisierte Empfehlungen, um das Risiko arzneimittelinduzierter Leberschäden zu minimieren (10.11.2020)
 - <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-gilenya.html>
 - https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-gilenya.pdf?__blob=publicationFile&v=7
- Rote-Hand-Brief zu ▼Fingolimod (Gilenya®): Neue Kontraindikation bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter (02.09.2019)
 - <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-gilenya.html>
 - https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-gilenya.pdf?__blob=publicationFile&v=4

Alle erschienenen Rote-Hand-Briefe zu Fingolimod (Gilenya®) 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.



Fingolimod Gilenya®

Informationen für
Patienten

Stand: September 2019

Vorwort	2
Das Medikament	4
Wirkung	7
Nebenwirkungen	13
Einnahme und Therapiekontrolle	21
Häufige Fragen	25
Autoren und Interessenkonflikte	28
Impressum	30

Anhang

Glossar	32
Weitere Informationen	50
Schlüsselpublikationen	51

Das Wesentliche in Kürze

Kleiner Entscheidungsleitfaden	52
Managementmöglichkeiten der schubförmigen Multiplen Sklerose	55
Faktenbox – Fingolimod bei schubförmiger MS im Kindes- und Jugendalter	56
Faktenbox – Fingolimod bei schubförmiger MS bei Erwachsenen	57

Fingolimod
Gilenya®

Informationen für Patienten
Stand: September 2019

Vorwort

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

diese Patienteninformation fasst das Wissen zu Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken einer Therapie mit Fingolimod (Gilenya®) bei Multipler Sklerose (MS) zusammen. Die Daten zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen beruhen auf den Studien, die zur Zulassung von Fingolimod 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. Daten zur Wirksamkeit des Medikaments und zu den Nebenwirkungen werden 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 32) zu lesen.

Das Medikament

Fingolimod (Gilenya®) – kurzgefasst

Fingolimod ist in Deutschland seit 2011 in einer Dosis von 0,5 mg pro Tag für Erwachsene zugelassen. Für Kinder ab 10 Jahren folgte die Zulassung im Jahr 2018. Hier richtet sich die Dosis nach dem Körpergewicht: bis 40 kg Körpergewicht beträgt sie 0,25 mg, über 40 kg Körpergewicht 0,5 mg. Das Medikament wird täglich als Kapsel eingenommen.

Bei einem Teil der Patienten reduziert Fingolimod die Schubrate und hält die Zunahme der Behinderung* auf. Häufige Nebenwirkungen des Medikaments sind eine Verminderung der Herzfrequenz in den ersten Stunden nach Einnahme, sowie – aufgrund der Wirkweise des Medikaments (siehe unten) – eine Verminderung der Anzahl weißer Blutkörperchen. Darüber hinaus werden Erhöhungen der Leberwerte beobachtet. Seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen sind Infektionserkrankungen und eine Veränderung des Augenhintergrunds. Zur Überwachung müssen regelmäßige Blutkontrollen erfolgen und bei vorliegendem Risiko oder entsprechenden Beschwerden spezielle Untersuchungen veranlasst werden.

Das Medikament wird in der Apotheke unter dem Namen Gilenya® vertrieben.

Was ist Fingolimod?

Fingolimod ist eine künstlich hergestellte chemische Verbindung, die dem Myriocin ähnelt. Myriocin ist ein Stoffwechselprodukt aus einem Pilz, das eine hemmende Wirkung auf das Immunsystem hat.

Wie wirkt Fingolimod?

Fingolimod setzt sich an die Bindungsstelle des sogenannten Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptors, der sich in vielen Geweben des Körpers befindet. Bei der MS entfaltet Fingolimod seine Wirkung in erster Linie über das Immunsystem. Durch das Medikament werden vor allem Lymphozyten* daran gehindert, aus den Lymphknoten ins Blut überzutreten. Dadurch gelangen weniger Lymphozyten* in das Nervensystem und können dieses nicht mehr schädigen. Fingolimod führt also zu einer Umverteilung (und nicht zu einer Zerstörung) von Lymphozyten. Dies macht die Bestimmung der Zellzahl im Blut schwierig. Die Wirkung von Fingolimod ist daher auch umkehrbar, d. h. nach dem Absetzen des Medikaments können die im Lymphknoten zurückgehaltenen Lymphozyten wieder in das Blut übertreten.

Für wen ist Fingolimod zugelassen?

Fingolimod ist seit 2011 von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Behandlung der (hoch)aktiven schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose* von erwachsenen Patienten zugelassen. Die Zulassung für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 10 Jahren erfolgte 2018. Es wird zur Therapie empfohlen, wenn die Patienten trotz angemessener Behandlung mit einem anderen MS-Medikament weiterhin Krankheitsaktivität aufweisen, oder wenn sie unter einer rasch fortschreitenden schweren schubförmigen Multiplen Sklerose leiden. Eine schwere MS ist definiert durch das Auftreten von 2 oder mehr Schüben in einem Jahr. Zusätzlich sollten in der Magnetresonanztomographie (MRT)* eine oder mehr kontrastmittelanreichernde Läsionen* nachweisbar sein oder mehr Läsionen als in den Voraufnahmen gefunden werden.

Wie wird Fingolimod eingenommen?

Fingolimod wird 1x täglich als Kapsel eingenommen.

Wird die Einnahme vergessen, ist die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusetzen. Genau wie bei Therapiebeginn wird eine Überwachung für die ersten 6 Stunden empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:

- ▶ 1 Tag oder mehrere Tage während der ersten 2 Behandlungswochen.
- ▶ mehr als 7 Tage während der 3. und 4. Behandlungswoche.
- ▶ mehr als 2 Wochen nach einem Behandlungsmonat.

Wirkung

Wie wirksam ist Fingolimod bei schubförmiger MS?

Die Wirkung von Fingolimod auf die Schubrate und die Zunahme der Behinderung* wurde in den Zulassungsstudien* (FREEDOMS¹ und FREEDOMS 2¹, im Folgenden werden diese FREEDOMS 1 und FREEDOMS 2 genannt) geprüft und 2010 und 2014 veröffentlicht. Im Folgenden werden, wenn möglich, die zusammengefassten Ergebnisse beider Studien dargestellt, die sich auf die Anwendung bei Erwachsenen beziehen. Die Daten zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Fingolimod bei Kindern und Jugendlichen sind im Glossar unter „Zulassungsstudie PARADIGMS“ zusammengefasst (Seite 47).

Insgesamt wurden bei FREEDOMS 1 und FREEDOMS 2 2.355 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose* über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die in dem Jahr vor Studienbeginn mindestens einen Schub hatten oder in den 2 Jahren vor Studienbeginn mindestens 2 Schübe. Die Patienten hatten einen EDSS-Wert* zwischen 0 und 5,5. In den Studien wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe bekam ein Placebo, eine Gruppe 1,25 mg Fingolimod und eine Gruppe 0,5 mg Fingolimod täglich. Da nur 0,5 mg Fingolimod in Deutschland zugelassen wurde, wird im Folgenden nur noch die 0,5 mg-Fingolimod-Gruppe erwähnt und als „Fingolimod-Gruppe“ bezeichnet.

Im Glossar finden Sie unter „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten“ (Seite 32) eine allgemeine Einführung in die Thematik, welche Ihnen helfen kann, die nachfolgenden Informationen zur Wirkung von Fingolimod besser zu verstehen.

¹ FREEDOMS: FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) study group.

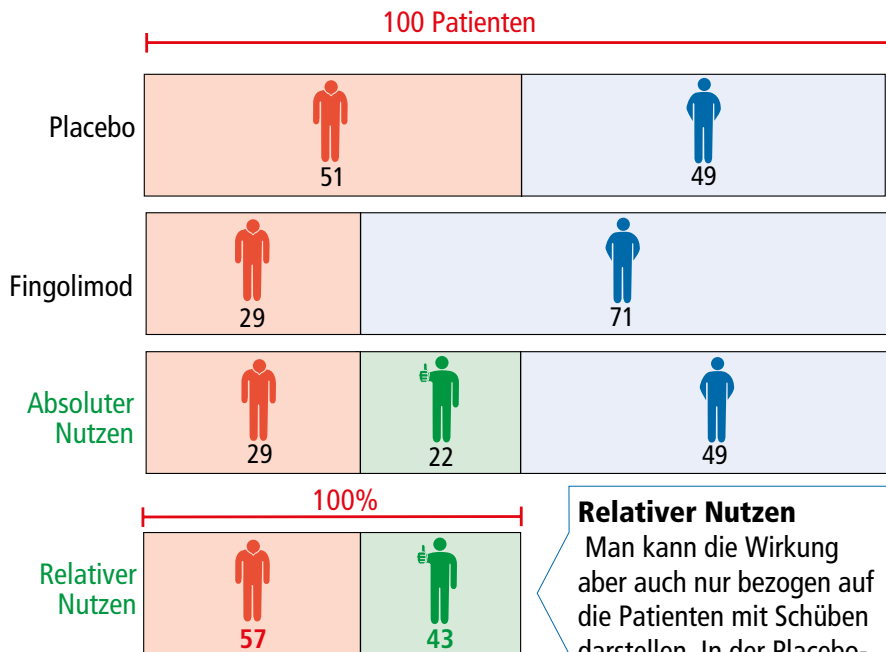
Beide Zulassungsstudien werden unter dem Akronym FREEDOMS und FREEDOMS 2 geführt.

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 Fingolimod-Gruppe (29) von denen mit Schüben in der Placebo-Gruppe (51) abzieht. Tatsächlich profitieren 51 - 29, also 22 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 51 Patienten einen Schub, in der Fingolimod-Gruppe sind es 22 weniger. 22 von 51 sind in Prozent umgerechnet 43 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion***).



Schübe



Nutzen



Keine Schübe

1. Wirkung auf die Schubfreiheit

Die Grafik 1 zeigt, wie viele Patienten nach 2 Jahren Therapie mit Fingolimod oder Einnahme von Placebo 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. In der FREEDOMS 1-Studie lag sie in der Placebo-Gruppe bei 0,4 Schüben gegenüber 0,18 in der Fingolimod-Gruppe (FREEDOMS 2: 0,4 und 0,2). Etwas verständlicher ausgedrückt: Die Patienten in der Placebo-Gruppe haben im Durchschnitt circa alle 2,5 Jahre einen Schub, die Patienten in der Fingolimod-Gruppe nur circa alle 5 Jahre.

3. Wirkung auf die Behinderung

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

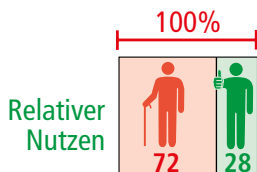
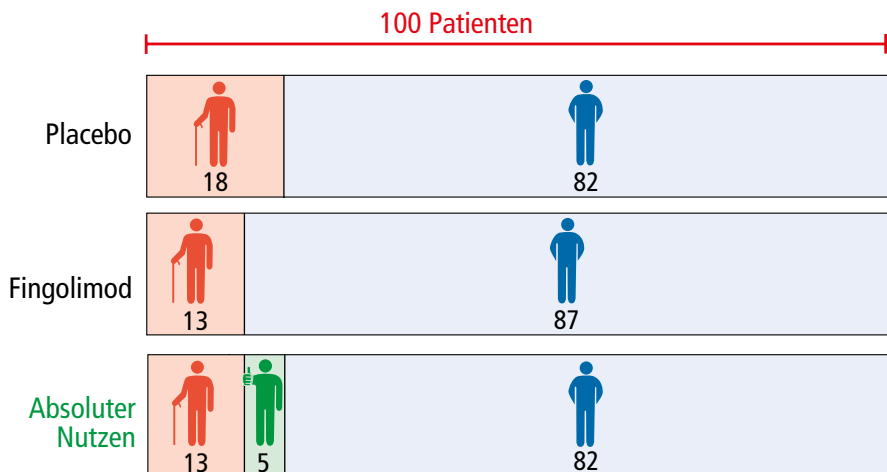
Im Glossar sind auch einige Angaben zum Nutzen von Medikamenten bei anderen Erkrankungen zu finden, damit Sie einen Eindruck bekommen, wie groß die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien sind (unter „Therapieeffekte“, Seite 44).

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 Fingolimod-Gruppe (13) von denen mit einer Behinderungszunahme in der Placebo-Gruppe (18) abzieht. Tatsächlich profitieren 18 - 13, also 5 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 18 Patienten eine Zunahme der Behinderung, in der Fingolimod-Gruppe sind es nur 13, also 5 weniger. 5 von 18 sind in Prozent umgerechnet 28 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).



Zunahme der Behinderung



Nutzen



Keine Zunahme der Behinderung

4. Wirkung auf die MRT in zwei Jahren

In der MRT* treten Kontrastmittelanreicherungen^{2*} und sogenannte T2-Herde^{3*} auf, die als Ausdruck der Entzündung bei MS betrachtet werden. Dabei können Herde größer werden oder ganz neu auftreten.

23 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 50 % der Patienten in der Fingolimod-Gruppe blieben über die Studiendauer frei von neuen oder vergrößerten T2-Herden*.

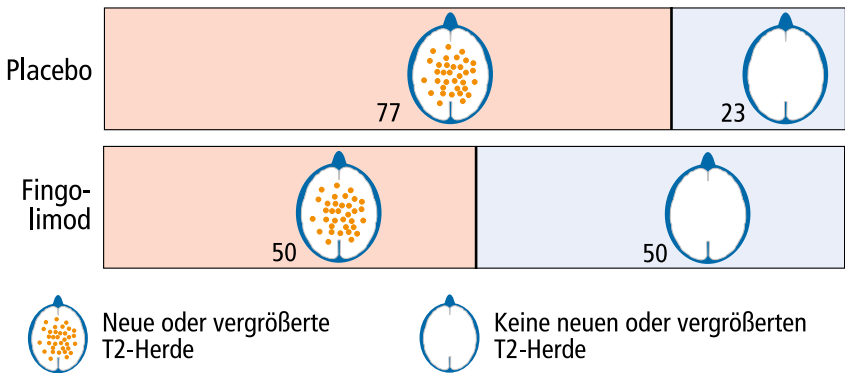
65 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 89 % in der Fingolimod-Gruppe hatten über die Studiendauer keine Herde mit Kontrastmittelanreicherungen*.

² Kontrastmittelanreicherung: Kontrastmittel kann bei einer MRT-Untersuchung gespritzt werden und lagert sich bei verschiedenen Krankheiten im Gehirn ein. Bei MS können diese Einlagerungen frische Entzündungen anzeigen.

³ T2-Herde: In der sogenannten T2-MRT-Sequenz sind frische und alte Entzündungsherde (Läsionen) gleichermaßen als helle Flecken im Gehirn oder Rückenmark sichtbar.

Grafik 3: Wirkung auf die MRT

Da Kontrastmittelanreicherungen nur eine Momentaufnahme sind, stellen wir 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 Fingolimod?

Dargestellt werden im Folgenden die Daten aus den beiden Zulassungsstudien* FREEDOMS 1 und 2 bei Erwachsenen. Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen finden sich im Glossar unter „Zulassungsstudie PARADIGMS“ (Seite 47).

Einer Metaanalyse* aus beiden Studien zufolge hatten 751 von 783 der Patienten (96 %) in der Fingolimod-Gruppe Nebenwirkungen und 730 von 773 der Patienten (94 %) in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant*. Mit Fingolimod brachen 13 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab, mit Placebo nur 9 %. Dieser Unterschied war signifikant*.

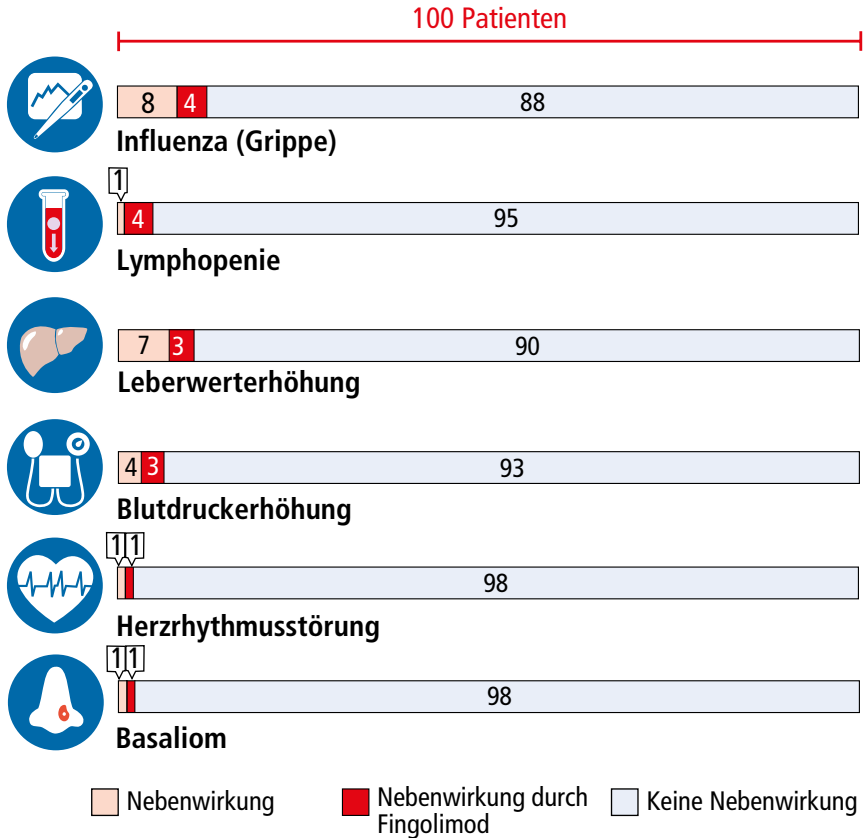
Grundsätzlich ist wichtig zu wissen, dass Nebenwirkungen in Studien nicht nur bei den Patienten auftreten, die ein neues Medikament erhalten, sondern auch in der Studiengruppe mit einem bekannten Medikament oder Placebo (siehe Anhang „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten“, Seite 32).

Die Darstellung der Nebenwirkungen folgt grundsätzlich der zusammenfassenden Analyse beider Zulassungsstudien* mit Bezug auf die zugelassene Dosis von 0,5 mg. Auffällige Befunde der Einzelstudien, aber auch auffällige Nebenwirkungen unter den nicht zugelassenen 1,25 mg werden zusätzlich berichtet.

Die genaue Verteilung von Nebenwirkungen in der Placebo-Gruppe und in der Fingolimod-Gruppe können Sie in der Faktenbox auf Seite 57 nachsehen.

Grafik 4: Nebenwirkungen

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.



Was bedeuten die Zahlen in den Balken?

In der Placebo-Gruppe hatten 7 von 100 Patienten Leberwerterhöhungen, in der Fingolimod-Gruppe waren es hingegen 10 von 100. Das bedeutet, dass in der Fingolimod-Gruppe 3 Patienten mehr Leberwerterhöhungen hatten als in der Placebo-Gruppe. Die Zahlen in den roten Balken stellen also den Unterschied in der Nebenwirkungshäufigkeit zwischen der Fingolimod- und der Placebo-Gruppe dar.

Influenza

Eine Influenza ist eine akute Infektion der Atemwege, die sogenannte echte Grippe, die durch einen bestimmten Virus (Influenza-Virus) ausgelöst wird. Beschwerden sind oft Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit und trockener Husten. Influenza trat in den einzelnen Zulassungsstudien* nicht signifikant* gehäuft auf, bei den zusammengefassten Zahlen tritt eine Influenza Erkrankung aber signifikant* häufiger unter Fingolimod auf. 90 Patienten der Fingolimod-Gruppen (12 %) und 65 Patienten der Placebo-Gruppen (8 %) litten unter der Erkrankung.

Untere Atemwegsinfektionen

Allgemein traten untere Atemwegsinfektionen nicht signifikant* häufiger bei Patienten der Fingolimod-Gruppe im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppen auf. Zu den unteren Atemwegsinfektionen wurden auch Lungenentzündungen und Bronchitiden gezählt. Bei der FREEDOMS 1-Studie fiel z. B. ein signifikanter* Unterschied bei Bronchitis auf. Hier gab es 34 Patienten (8 %) der Fingolimod-Gruppe, die über eine Bronchitis berichteten, und nur 15 Patienten (4 %) der Placebo-Gruppe. In der FREEDOMS 2-Studie traten Lungenentzündungen gehäuft auf, bei 5 (1 %) der Fingolimod-Gruppe und bei keinem in der Placebo-Gruppe. Fasst man die Daten zu den unteren Atemwegsinfektionen aber aus beiden Studien zusammen, so ist der Unterschied zwischen Placebo und Fingolimod nicht mehr signifikant.

Leberwerterhöhung

Ein häufig genutzter Leberwert, die sogenannte Alanin-Aminotransferase (auch ALT, ALAT oder GPT abgekürzt), erreichte bei 77 Patienten der Fingolimod-Gruppen (10 %) und 21 Patienten der Placebo-Gruppen (3 %) Werte, die das 3-fache der normalen Obergrenze betrugen. Dieser Unterschied war signifikant*. Bei einem Patienten der Fingolimod-Gruppe erreichten die Werte das 10-fache der Obergrenze. Bei allen Studienpatienten normalisierten sich nach Absetzen von Fingolimod die Leberwerte wieder. Die Veränderung des Leberwertes ALT trat besonders häufig bei Männern auf.

Bluthochdruck

Bei 58 der Fingolimod-Patienten (7 %) und 27 der Placebo-Patienten (4 %) wurden geringe Blutdruckerhöhungen beobachtet. Dieser Unterschied war signifikant*. Es gab einen sehr geringen Anstieg des Blutdrucks* bei allen Patienten, der sich ca. 1 Monat nach Therapiebeginn zeigte und während der Behandlung bestehen blieb.

Herzrhythmusstörung: atrioventrikuläre (AV)-Blöcke*

In den Fingolimod-Studien wurde während der ersten Gabe des Medikaments in der Beobachtungszeit eine signifikant* erhöhte Anzahl an sogenannten AV-Blöcken* beobachtet. Alle bildeten sich spontan zurück. In FREEDOMS 1 und 2 traten während der Erstgabe von 0,5 mg Fingolimod (6 Stunden Überwachung) 19 (2 %) AV-Blöcke 1. Grades auf und 9 (1 %) in der Placebo-Gruppe. Unter der höheren Dosis von 1,25 mg Fingolimod traten mit 5 % doppelt so viele AV-Blöcke auf wie unter 0,5 mg Fingolimod. Zusätzlich kam es in FREEDOMS 2 zu einem AV-Block 2. Grades unter Placebo. In FREEDOMS 2 gab es neben der 6 Stunden-Überwachung als zusätzliche Sicherheitsuntersuchung eine 24 Stunden-EKG-Messung. Hier fanden sich 13 (4 %) AV-Blöcke 1. Grades und 7 (2 %) AV-Blöcke 2. Grades unter Fingolimod. Unter Placebo traten 7 (2 %) AV-Blöcke 1. Grades auf. Auch im Studienverlauf sind einige wenige Fälle von AV-Blöcken beschrieben. Diese waren aber nicht gehäuft unter Fingolimod.

Herzschlagverlangsamung*

Fasst man die Daten aus FREEDOMS 1 und 2* zusammen, so trat eine Verlangsamung des Herzschlags bei 5 Patienten (1 %) der Fingolimod-Gruppe und 1 Patienten (<1 %) der Placebo-Gruppe auf. Dieser Unterschied war nicht signifikant*. Die Fälle traten in den ersten 6 Stunden, nachdem das Medikament neu gegeben wurde, auf. Alle normalisierten sich innerhalb von 24 Stunden wieder. Die Verlangsamung des Herzschlags betrug im Durchschnitt 12 – 13 Schläge pro Minute. Das sind ca. 20 % eines normalen Herzrhythmus von 60 bis 80 Schlägen pro Minute. Bei regelmäßiger Einnahme ging die durchschnittliche Herzfrequenz innerhalb eines Monats wieder auf den Ausgangswert zurück.

Durchfall

Durchfall trat in der FREEDOMS 1-Studie bei 50 Patienten (12 %) der Fingolimod-Gruppe und 31 Patienten (7 %) der Placebo-Gruppe und damit signifikant* gehäuft auf. Bei den zusammengefassten Zahlen beider Studien gab es aber keinen signifikanten* Unterschied.

Augenhintergrundveränderungen

Eine Veränderung des Augenhintergrunds mit Wassereinlagerung in der Netzhautmitte, an der Stelle des schärfsten Sehens (auch Makulaödem* genannt), kam in FREEDOMS 1 und 2* unter Fingolimod in insgesamt 14 Fällen vor und nur bei 2 Patienten in den Placebo-Gruppen. Diese Nebenwirkung ist vor allem bei der in Deutschland nicht zugelassenen Dosis von 1,25 mg Fingolimod aufgetreten. Die Veränderungen normalisierten sich in der Regel 1 bis 6 Monate nachdem die Therapie beendet wurde. Bei allen Patienten sollte eine Kontrolle des Augenhintergrunds ca. 4 Monate nach Beginn der Einnahme stattfinden, um diese seltene, aber ernsthafte Nebenwirkung zu entdecken.

Verminderung der Lymphozytenzahl im Blut

Durch den Wirkmechanismus von Fingolimod kann die Zahl freier Lymphozyten im Blut erniedrigt sein. Eine Erniedrigung der Lymphozytenzahl unter bestimmte Normwerte wird Lymphopenie* genannt. Es gab in FREEDOMS 1 und 2 zusammen 42 Patienten (5 %) in den Fingolimod-Gruppen gegenüber 2 Patienten (<1 %) in den Placebo-Gruppen, die erniedrigte Lymphozyten aufwiesen. Dieser Unterschied war signifikant*. Es gab 2 Fälle von schweren Lymphopenien (unter 200 Zellen pro Mikroliter Blut) in der 1,25 mg-Fingolimod-Gruppe in FREEDOMS 1.

Nach Übereinkunft von MS-Spezialisten und Behörden wurde der untere Grenzwert für Lymphozyten* unter Fingolimod-Therapie auf 200 pro Mikroliter (µl) festgelegt. Wird dieser Wert auch nach Therapiepause und erneuter Gabe wieder unterschritten, muss Fingolimod abgesetzt werden. Es ist dabei aber zu bedenken, dass die im Blut gemessene Anzahl der Lymphozyten* nur einen groben Anhaltspunkt darüber geben kann, ob die Abwehrfunktionen des Immunsystems intakt sind.

Schwere Nebenwirkungen und Todesfälle

In FREEDOMS 2* trat ein Todesfall in der Placebo-Gruppe auf, nachdem die Behandlung bereits abgebrochen war. In FREEDOMS 1 kam es zu 3 Todesfällen (ein Autounfall und eine Lungenembolie in der Placebo-Gruppe sowie ein Suizid in der 1,25 mg-Fingolimod-Gruppe). In der Verlängerungsstudie kam es in einigen Fällen zu Herzrhythmusstörungen (siehe oben).

Durch Fingolimod bedingte schwere Nebenwirkungen und Todesfälle traten in den Studien statistisch nicht gehäuft auf.

Krebserkrankungen

In FREEDOMS 1 traten keine Häufungen von Krebserkrankungen auf. In FREEDOMS 2 konnte man unter Einnahme von Fingolimod eine Häufung von Basalzellkarzinomen (auch Basaliome genannt) beobachten. Dies ist eine bestimmte Art von Hautkrebs. Hier gab es in der Fingolimod-Gruppe 10 (2,8 %) Fälle und in der Placebo-Gruppe 2 (0,6 %) Fälle. Dieser Unterschied war statistisch signifikant*. In FREEDOMS 1 bekamen 1 Patient der 1,25 mg-Fingolimod-Gruppe, 4 Patienten der 0,5 mg-Fingolimod-Gruppe und 3 Patienten der Placebo-Gruppe ein Basalzellkarzinom.

Auch andere einzelne Krebserkrankungen wurden in den Zulassungsstudien berichtet, es gab aber keine Häufungen bestimmter anderer Tumore (komplette Liste siehe Glossar „Zulassungsstudien FREEDOMS 1 und FREEDOMS 2“, Seite 46). Betrachtet man alle anderen Krebserkrankungen außer den Basalzellkarzinomen, dann gab es in den 1,25 mg-Fingolimod-Gruppen von FREEDOMS 1 und 2 insgesamt 7 Patienten, die eine Krebserkrankung entwickelten, 2 Patienten in den 0,5 mg-Fingolimod-Gruppen und 12 Patienten in den Placebo-Gruppen.

Nach der Zulassung wurden auch Fälle von Lymphdrüsenkrebs bei Einnahme von Fingolimod berichtet. Ob das Risiko gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist, ist nicht abschließend geklärt. Die bisherigen Daten reichen nicht aus, um ein sicher erhöhtes Krebserkrankungsrisiko unter Fingolimod zu belegen. Dennoch ist zu beachten, dass alle Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen, das Krebsrisiko erhöhen können. Dies kann aber nur in Langzeitstudien geklärt werden.

Schwere Infektionen

Es kam in FREEDOMS 2 signifikant* häufiger zu schweren Infektionen, wobei es in der Fingolimod-Gruppe 11 (3 %) schwere Infektionen gab und in der Placebo-Gruppe 4 (1 %). Bei der Zusammenfassung der Zahlen aus FREEDOMS 1 und 2 kamen schwere Infektionen aber nicht statistisch signifikant* häufiger vor.

In der vergleichenden Zulassungsstudie TRANSFORMS (siehe Anhang „Vergleich mit anderen Medikamenten“, Seite 45) traten 2 tödliche Gehirnentzündungen (Enzephalitiden) in der 1,25 mg Fingolimod-Gruppe auf. Eine der Gehirnentzündungen hatte den Viruserreger Varizella Zoster (VZV = Windpocken), die andere hatte den Viruserreger Herpes simplex (HSV). Weitere schwere Infektionen wurden nach Markteinführung berichtet. Vor Therapiebeginn wird eine Untersuchung auf Antikörper gegen VZV und bei negativem Ergebnis eine Impfung gegen Varizellen (Windpocken) empfohlen.

Welche neuen Nebenwirkungen wurden nach Abschluss der Zulassungsstudien berichtet?

Bei der Behandlung mit Fingolimod erkrankten bislang 28 Patienten bei über 284.000 behandelten Fällen an einer JC-Virus-Infektion, der **Progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)*** (Stand: Mai 2019) ohne dass sie zuvor mit Natalizumab behandelt worden waren. Bei 15 von diesen Fällen liegen Daten vor, wie sich die Erkrankung entwickelt hat. 3 von diesen 15 starben an den Folgen der PML. Ein Zusammenhang der PML-Fälle mit erniedrigten Lymphozytenzahlen konnte bislang für Fingolimod nicht gezeigt werden.

Mittlerweile sind 60 Fälle einer Pilzinfektion mit **Kryptokokken** beschrieben, von denen 46 als Hirnhautentzündung aufgetreten sind. 12 Patienten starben an dieser Erkrankung (Stand: Februar 2019). Bei neuen, schweren Kopfschmerzen und Fieber muss an eine Kryptokokkose gedacht werden, die sonst nur bei abwehrgeschwächten Patienten auftritt.

Nach der Markteinführung sind auch Fälle von Infektionen mit anderen Erregern, die bei immungeschwächten Patienten auftreten, berichtet worden. Dies waren virale Erreger (z. B. Varizella-Zoster-Virus [VZV], Herpes-simplex-Virus [HSV]) oder auch bakterielle Erreger (sogenannte atypische Mykobakterien). Manche Infektionen verliefen mit tödlichem Ausgang.

Einnahme und Therapiekontrolle

Wann sollte Fingolimod nicht eingenommen werden?

Fingolimod sollte nicht eingenommen werden bei

- ▶ deutlichen Leberfunktionsstörungen.
- ▶ schweren Herzrhythmusstörungen, Herzschlagverlangsamung, vorherigen Gefäßereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) und bei bestimmten Herz- und Blutdruckmedikamenten. Hier muss die Einnahme mit dem Arzt besprochen werden.
- ▶ aktiven (schweren) Infektionen (insbesondere Tuberkulose und Hepatitis B und C).
- ▶ Patienten mit einem eingeschränkten Immunsystem.
- ▶ Patienten mit aktiven, bösartigen Erkrankungen.
- ▶ Patienten mit Makulaödem (eine Erkrankung des Augenhintergrunds).
- ▶ vorliegender Schwangerschaft oder von stillenden Patientinnen.

Bei schweren Atemwegserkrankungen sollte Fingolimod nur mit Vorsicht und in Ausnahmesituationen angewendet werden.

Wie wird die Medikamentengabe durchgeführt?

Fingolimod sollte unter einer einmaligen 6-stündigen Überwachung des Herzens gestartet werden. Rhythmus, Blutdruck* und Herzfrequenz sollten stündlich kontrolliert werden. Nach den 6 Stunden sollte erneut ein EKG gemacht werden, bevor der Patient nach Hause entlassen werden kann.

Worauf ist bei Therapiebeginn zu achten?

Weil Fingolimod das Immunsystem hemmt, sollten vor Therapiebeginn alle Standardimpfungen durchgeführt werden, die die STIKO (Ständige Impfkommision) für Menschen empfiehlt, deren Immunsystem teilweise blockiert werden soll. Insbesondere muss überprüft werden, ob eine Immunität gegenüber Windpocken (Varizellen) besteht – ist dies nicht der Fall, muss unbedingt vor Gabe von Fingolimod gegen Varizellen geimpft werden.

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, siehe Glossar Seite 43, „Sicherheitsabstände“. 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 verschiedene Kontrolluntersuchungen (siehe Grafik 5 rechts).

Verminderung der Lymphozyten

Bei Lymphozytenwerten* unter 200 Zellen / μ l Blut sollte das Medikament ausgesetzt werden. Alle 2 Wochen sollten Blutbildkontrollen erfolgen. Das Medikament kann erst wieder eingenommen werden, wenn die Lymphozyten mindestens 600 / μ l betragen.

Wenn die 2 – 4-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.

Leberwerterhöhungen

Wenn die Leberwerte* stark ansteigen (mind. 5-fach über Normalwert), müssen wöchentliche Kontrollen der Werte GOT, GPT, GGT, AP und Bilirubin durchgeführt werden. Bei einem wiederholten Anstieg über das 5-fache der Normalwerte sollte Fingolimod abgesetzt werden.

Grafik 5: Therapiekontrolle

Vor Therapiebeginn zwingend

	Großes Blutbild		Leberwerte		Schwangerschaft
	MRT		12-Kanal-EKG		Windpocken
	Infektionssuche		Blutdruck		

Vor Therapiebeginn wünschenswert

	Hepatitis B		Hepatitis C		HI-Virus
			Dermatologische Untersuchung		

Während der Therapie nach 2 und nach 4 Wochen

	Großes Blutbild		Leberwerte
--	-----------------	--	------------

nach 3 Monaten

	Makula- untersuchung
---	-------------------------

alle 3-6 Monate

	Großes Blutbild		Leberwerte		Blutdruck
---	-----------------	---	------------	---	-----------

jährlich

	MRT		Dermatologische Untersuchung
---	-----	---	------------------------------

Makulaödem

Bei allen Patienten sollte 3 – 4 Monate nach Therapiebeginn eine augenärztliche Kontrolluntersuchung des Augenhintergrunds erfolgen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Entzündungen am Augenhintergrund (eine sogenannte Uveitis) sollte diese auch vor Therapiebeginn schon stattfinden. Wenn Sehstörungen auftreten, sollte in jedem Fall eine Augenuntersuchung durchgeführt werden.

Wie lange wird behandelt?

Es gibt bisher keine Empfehlung für die Dauer der Einnahme. In den Zulassungsstudien* wurde Fingolimod über 2 Jahre untersucht. Andere Sicherheitssignale oder Nebenwirkungen als die oben beschriebenen wurden in 2 bis 10 Jahren dauerhafter Fingolimod-Einnahme nicht beobachtet. 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 im 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

Fingolimod darf in Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden.

Auf eine wirksame Verhütung muss geachtet werden. Da Fingolimod über den Einnahmezeitraum hinaus wirken kann, muss es mindestens 2 Monate vor einem geplanten Schwangerschaftsbeginn abgesetzt werden. Sollte eine ungeplante Schwangerschaft auftreten, muss diese nicht abgebrochen werden, aber Fingolimod muss sofort abgesetzt werden.

In tierexperimentellen Studien wurde eine schädigende Wirkung von Fingolimod auf den Embryo beobachtet. Es gab ein gehäuftes Auftreten von Fehlgeburten und Herzfehlern. Zur Anwendung von Fingolimod bei schwangeren Frauen gibt es nur begrenzte Erfahrungen. 2.715 Schwangerschaften von Frauen, die Fingolimod einnahmen, sind bis Februar 2019 registriert und dokumentiert worden. Von 2.033 dieser Schwangerschaften gibt es Informationen zu Fehlgeburten. Diese traten in 237 Fällen auf. Diese Häufigkeit von Fehlgeburten liegt im Bereich der Normalbevölkerung. Am 02.09.2019 wurde eine Warnung der europäischen Zulassungsbehörde und des Herstellers herausgegeben, dass nach neuesten Daten unter Fingolimod die Fehlbildungsrate von 2 – 3 % in der gesunden Bevölkerung verdoppelt ist. Es können insbesondere Herzfehler, Nierenfehlbildungen und Fehlbildungen an Muskulatur und Skelett auftreten.

Möglicherweise geht Fingolimod in die Muttermilch über und sollte in der Stillzeit deshalb nicht eingenommen werden.

Impfungen

Die Wirksamkeit von Impfungen kann während der Einnahme und bis zu 2 Monate nach Absetzen von Fingolimod eingeschränkt sein. Grippe- und Tetanusimpfungen sind vermutlich unter Fingolimod möglich und wirksam. Sogenannte Lebendimpfstoffe*, bei denen lebende, aber abgeschwächte Erreger verwendet werden, sollten möglichst vermieden werden. Fingolimod-Patienten haben möglicherweise keine ausreichende Abwehr und könnten durch die eigentlich harmlosen Impferreger krank werden.

Infektionen

Beim Auftreten von Infektionen, vor allem bei anhaltendem oder hohem Fieber, sollte ein Arzt aufgesucht werden, um eine Erregersuche zu starten und eine Therapie zu bestimmen. Grundsätzlich muss Fingolimod beim Auftreten üblicher Infekte nicht abgesetzt werden. Bei schweren oder gehäuften Infekten kann im Einzelfall jedoch ein Absetzen erwogen werden.

Was passiert, wenn man Fingolimod absetzt?

Mehrere Fallberichte (Mai 2019: 52) haben gezeigt, dass 4 bis 16 Wochen nach Absetzen von Fingolimod ein sogenanntes Rebound-Phänomen auftreten kann. Dabei kommt es durch den plötzlichen Wegfall der Hemmung durch Fingolimod zu einem verstärkten Einstrom von Entzündungszellen ins Nervensystem. Dieses Phänomen kann mit erheblicher Krankheitsaktivität einhergehen.

Welche Alternativen bestehen zu Fingolimod?

Fingolimod ist nur eine von verschiedenen zugelassenen MS-Therapien. Eine Übersicht finden Sie am Ende der Broschüre auf Seite 55. Eine weitere Möglichkeit ist, (noch) keine Immuntherapie* durchzuführen.

Ohne Therapie folgt die MS dem natürlichen Verlauf. Wie dieser über 2 Jahre aussieht, kann man aus den Daten der Placebo-Gruppe in den Zulassungsstudien FREEDOMS 1 und FREEDOMS 2* abschätzen: Über 2 Jahre blieben in der Placebo-Gruppe 49 von 100 Patienten schubfrei und 82 von 100 (nach 6 Monaten) ohne Zunahme der Behinderung*.

Ein begrenzter Vergleich von Fingolimod zu anderen Medikamenten fand nur in der TRANSFORMS-Studie statt, in der es mit Interferon-beta 1a verglichen wurde. Hier wurde über 1 Jahr insgesamt 1.292 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose entweder täglich Fingolimod 0,5 mg, täglich Fingolimod 1,25 mg oder 1x wöchentlich Interferon-beta 1a intramuskulär gegeben. Fingolimod zeigte einen signifikant höheren Effekt auf die Schubrate (siehe Anhang „Vergleich mit anderen Medikamenten“ Seite 45).

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 52).

Autoren und Interessenkonflikte

Wer hat das Handbuch erstellt?

Dieses Patientenhandbuch wurde unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. Christoph Heesen und seine Mitarbeiterinnen Dr. phil. Anne Rahn, Dr. med. Insa Schiffmann, Dr. med. Klarissa Stürner und Marie Toussaint, Cand. med.**
INIMS, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- ▶ **Prof. Dr. Mathias Mäurer**
Klinik für Neurologie und Neurologische Frührehabilitation,
Klinikum Würzburg Mitte, Standort Juliusspital, Würzburg
- ▶ **Prof. Dr. Uwe K. Zettl**
Sektion Neuroimmunologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsmedizin Rostock

Die vorliegenden Informationen sind mit dem Vorstand des **Krankheits-bezogenen 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 Dr. Edeltraud Faßhauer und Dr. Jutta Scheiderbauer sowie Vertretern des **Bundesbeirats MS-Erkrankter** der DMSG abgestimmt.

Die Firma Novartis hatte Gelegenheit, das Handbuch zu kommentieren.

Gibt es Interessenkonflikte der Autoren?

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

M. Mäurer erhielt Honorar für Vorträge von Almirall, Bayer, Biogen, CSL Behring, Celgene, Merck, Novartis, Roche, Sanofi Genzyme und Teva.

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

A. Rahn, I. Schiffmann, M.Toussaint und K. Stürner sowie E. Faßhauer und J. Scheiderbauer haben keine Interessenkonflikte.

Impressum

1. Auflage September 2019

Stand der Empfehlung: 02.09.2019 (Gültig bis: 02.09.2021)

Herausgeber:

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

Redaktion: Geschäftsstelle des KKNMS, DMSG Bundesverband

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 September 2019. 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:



Gefördert aus der Selbsthilfeförderung nach § 20h SGB V durch die KKH Kaufmännische Krankenkasse. Für die Inhalte dieser Veröffentlichung übernimmt die KKH keine Gewähr.

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 bereits zugelassenen 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 – 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 eine Wirkung, 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.

Folgende einheitliche Definitionen gelten für die Häufigkeiten:

Sehr häufig: mehr als 1 Behandler von 10 ($> 10\%$)

Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100 ($1 - 10\%$)

Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000 ($0,1 - 1\%$)

Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000 ($0,01 - 0,1\%$)

Sehr selten: weniger als 1 Behandler von 10.000 ($< 0,01\%$)

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.

► **AV-Block:**

Ein AV-Block ist eine Störung des Herzrhythmus mit einer Verlangsamung der Erregungsleitung und damit des Herzschlags. Im Normalfall startet die Erregung des Herzens bei jedem Herzschlag im linken Vorhof des Herzens. „AV-Block“ steht für „atrioventrikulärer Block“, was bedeutet, dass bei einem AV-Block die Weiterleitung der Erregung zwischen Herzvorhof und Herzkammer gestört ist. Es gibt AV-Blöcke in 3 verschiedenen Graden. Bei einem AV-Block 1. Grades ist die Weiterleitung dauerhaft leicht verzögert, bei einem AV-Block 2. Grades ist sie verzögert und sogar zeitweise unterbrochen, und bei einem AV-Block 3. Grades ist sie dauerhaft unterbrochen und das Herz schlägt nur noch

sehr langsam im Rhythmus der Kammern. Sollte ein AV-Block unter einem Medikament neu auftreten, ist dies ein Grund für das Absetzen dieses Medikaments, vor allem wenn es ein AV-Block 2. Grades oder höher ist. Um zu unterscheiden, ob der AV-Block neu ist oder nicht, ist es wichtig, ein EKG vor der Einnahme des Medikaments zu machen und das Medikament unter Herzbeobachtung anzusetzen.

B ► Behinderung: s. EDSS

► Behinderungsprogression:

Die Zunahme der Behinderung über die Zeit zu messen ist nicht einfach, da bei der MS auch im fortgeschrittenen Stadium immer noch Schübe oder Schwankungen der Behinderung auftreten können. Deshalb ist man in Studien dazu übergegangen, dass eine Zunahme der Behinderung nach 3 oder auch 6 Monaten bestätigt werden muss. Je später dieser Bestätigungszeitpunkt ist, desto sicherer kann man sein, dass wirklich eine Progression vorliegt.

► Blutdruck:

Ein normaler Blutdruck liegt bei ca. 120 / 70 mmHg. Der erste Wert wird „systolischer Blutdruck“ genannt und entspricht dem Druck des Herzens, wenn es sich zusammenzieht und das Blut in die Arterien pumpt. Der zweite Wert wird „diastolischer Blutdruck“ genannt und entsteht, wenn das Herz erschlafft. Die Werte werden in Millimeter Quecksilbersäule gemessen, weil früher die Blutdruckmessgeräte Quecksilber enthielten. Ab Werten von 140 / 90 mmHg spricht man von Bluthochdruck. Bei Fingolimod-Einnahme zeigte sich eine mittlere Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 3 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 1 mmHg.

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 Beeinträchtigungsmessung.

F ▶ FREEDOMS: s. Zulassungsstudien

H ▶ HIV: Humanes Immundefizienz Virus, Auslöser von AIDS.

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 verhindern. 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 55) gibt Ihnen einen Überblick über die zugelassenen Immuntherapien*.

J ▶ JC-Virus (JCV):

Das JC-Virus, benannt nach den Initialen von John Cunningham, dem ersten Patienten bei dem es beschrieben wurde, ist Verursacher der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)*.

K ▶ Kontrastmittel / Kontrastmittelanreicherung:

Mit Kontrastmittel können Störungen der sogenannten 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 bestimmten 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 ▶ Läsion:

Abgrenzbare Veränderung bzw. Schädigung von Hirngewebe, die man in der MRT* sichtbar machen kann.

▶ Lebendimpfstoff:

Als Lebendimpfstoff bezeichnet man Impfstoffe mit einem in seiner Aktivität geschwächten Bakterium oder Virus, das noch lebt. Sie kommen zum Beispiel gegen Masern, Mumps, Röteln oder Windpocken zum Einsatz. Im Gegensatz dazu ist bei einem Totimpfstoff der Erreger abgetötet. Lebendimpfstoffe können für Patienten mit geschwächtem Abwehrsystem theoretisch gefährlich sein, weil es nicht ausgeschlossen ist, dass hier doch eine Erkrankung auftritt.

► **Leberwerte:**

Hier sind vor allem die Blutspiegel sogenannter Transaminasen ALAT (Alanin-Aminotransferase, auch ALT) und ASAT (Aspartat-Aminotransferase, auch AST) sowie die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) gemeint. Sie geben Aufschluss über einen möglichen Leberzellschaden.

► **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 Patientenhandbücher 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, Granulozyten 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.

Die Granulozyten stellen mit 50 bis 75 % der Zellen die Hauptgruppe bei den Leukozyten dar. Sie sind vor allem zur sogenannten unspezifischen Abwehr von Bakterien, Pilzen und Parasiten zuständig.

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/ μ l. Unterhalb von 1.000 Zellen/ μ l, sicher unterhalb von 500 Zellen/ μ l steigt das Risiko von Infekten. Eine genaue Grenze kann nicht angegeben werden.

M ▶ Makulaödem:

Ein Makulaödem ist eine Einlagerung von Flüssigkeit in der Netzhautmitte des Auges an der Stelle des schärfsten Sehens, der Makula. Dies kann zu Sehstörungen wie Verschwommensehen führen.

- ▶ **MRT bei MS (Kontrastmittelanreicherungen, T1- und T2-Sequenz):**
Bildgebendes Verfahren, das mithilfe einer Magnetisierung von Molekülen Strukturen im Körper sichtbar machen kann. 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 bis 2 Jahre eine Stabilität in der Zukunft voraussagen kann, ist unklar.

In den Zulassungsstudien* von Fingolimod wurde über NEDA nicht berichtet.

P ► **Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML):**

Die PML ist eine schwere Entzündung des Gehirns. Sie wird von einem Virus (JC-Virus*) verursacht, mit dem man sich im Laufe des Lebens infizieren kann, meist ohne dabei zu erkranken. Normalerweise verhindert ein gesundes Immunsystem die Vermehrung des JC-Virus und die Erkrankung PML bricht nie aus. Mit neuen Untersuchungsmethoden

finden sich bei etwa 60 % der MS-Patienten im Blut Antikörper gegen das JC-Virus. Dies ist ein Hinweis dafür, dass sich der Körper mit dem Virus auseinandergesetzt hat.

Bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem kann das Virus eine PML hervorrufen. Diese Personen sind z. B. AIDS-Patienten, Empfänger von Organtransplantationen oder Patienten, die eine Chemotherapie erhalten. Die Verdachtsdiagnose PML lässt sich anhand relativ typischer Veränderungen in Kernspin-Aufnahmen des Gehirns stellen. Die PML kann zu Lähmungen, Sehstörungen, Konzentrationsproblemen, Gedächtnisdefiziten und anderen Beeinträchtigungen der Hirnfunktion und sogar zum Tode führen. Gelingt es aber, die Funktion des Immunsystems rechtzeitig wiederherzustellen, kann der Patient die Erkrankung überleben. Allerdings bleiben meist Beeinträchtigungen unterschiedlicher Schwere, z. B. Lähmungen, Seh- oder Denkstörungen bis hin zu schwersten Behinderungen. Derzeit gibt es keine wirksame Therapie gegen die PML, die Behandlung besteht vor allem in einer Wiederherstellung des Immunsystems.

R ► Randomisierte kontrollierte Studie (RCT):

Randomisiert 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 neuen 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 RRR 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 ▶ Schubförmig-remittierende MS: s. Verlaufsformen der MS

▶ Schubförmig progrediente MS: s. Verlaufsformen der MS

▶ Sekundär progrediente MS: s. Verlaufsformen der MS

▶ Sicherheitsabstände:

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

- ▶ Teriflunomid (nach Auswaschung!) mindestens 4 Wochen.
- ▶ Natalizumab 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, Glatirameracetat oder Dimethylfumarat müssen, sofern 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 Blutfetttsenkern (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.

V ► Vergleich mit anderen Medikamenten:

In einer Zulassungsstudie (TRANSFORMS) von Cohen et al, die 2010 veröffentlicht wurde, wurden 1.292 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose über 1 Jahr entweder täglich oral mit Fingolimod oder wöchentlich mit Injektionen von Interferon-beta 1a (Avonex®) 30 µg behandelt. Dabei gab es eine Fingolimod-Gruppe, die 1,25 mg bekam, und eine, die 0,5 mg bekam.

Teilnehmen konnten Patienten zwischen 18 und 55 Jahren mit einem EDSS*-Wert zwischen 0 und 5,5. Sie hatten im letzten Jahr mindestens 1 Schub oder in den letzten 2 Jahren mindestens 2 Schübe. Untersucht wurden die jährliche Schubrate, neue Läsionen* im MRT und eine Zunahme der Behinderung. Die jährliche Schubrate war in der 1,25 mg Fingolimod-Gruppe 0,2, in der 0,5 mg Fingolimod-Gruppe 0,16 und in der Interferon-beta 1a-Gruppe 0,33. Ein Unterschied in der Zunahme der Behinderung zwischen den Gruppen wurde nicht festgestellt. Es traten 2 tödliche Gehirninfectionen in der 1,25 mg Fingolimod-Gruppe auf, eine Varizella-Zoster-Enzephalitis und eine Herpes-Enzephalitis. Im direkten Vergleich mit Interferon-beta-Präparaten wies Fingolimod also eine geringere Schubrate und weniger MRT-Läsionen* auf, die Zunahme der Behinderung war aber in beiden Gruppen gleich.

► Verlaufsformen der MS:

1. Klinisch isoliertes Syndrom (KIS):

Als KIS bezeichnet man die ersten Beschwerden, die auf eine MS hindeuten, also einen ersten Schub. Zusatzuntersuchungen liegen noch nicht vor oder die Ergebnisse lassen noch keine sichere MS-Diagnose zu.

2. Schubförmig-remittierende MS:

Hier treten Beschwerden auf und klingen wieder ab (remittieren). Dies ist die häufigste MS-Verlaufsform. Manchmal schon früh aber oft erst spät kann es sein, dass Beschwerden aus Schüben bestehen bleiben. Dieser Verlauf nennt sich dann schubförmig mit Residuen (Restsymptomen).

3. Sekundär progrediente und schubförmig progrediente MS:

Zwei Drittel der schubförmigen Verläufe münden in einen sekundär progredienten Verlauf: Schübe treten kaum noch auf, die Beeinträchtigungen werden mal langsamer, mal schneller schleichend größer (= progredient). Es können dabei auch noch zusätzliche Schübe auftreten, dann spricht man von sekundär chronisch progredienter MS (SPMS) mit aufgesetzten Schüben oder von schubförmig progredienter MS.

4. Primär progrediente MS

Hier ist der Verlauf von Beginn an schleichend. Oft trifft diese Form Männer um das 50. Lebensjahr.

Z ▶ Zulassungsstudien FREEDOMS 1 und FREEDOMS 2:

In der FREEDOMS-Studie von Kappos et al. 2010 wurden 1.272 Patienten mit schubförmiger MS zwischen 18 und 55 Jahren behandelt. Sie mussten einen EDSS*-Wert zwischen 0 und 5,5 aufweisen und im vergangenen Jahr vor Studienbeginn mindestens 1 Schub oder in den vergangenen 2 Jahren mindestens 2 Schübe gehabt haben. Sie wurden zufällig in 3 Gruppen aufgeteilt und bekamen täglich 0,5 mg Fingolimod, 1,25 mg Fingolimod oder ein Placebo. Beobachtet wurden die jährliche Schubrate, die Zeit bis zum ersten Schub, die Zunahme der Behinderung und Nebenwirkungen.

FREEDOMS 2 wurde von Calabresi et al. 2014 veröffentlicht. Hier wurden 1.083 Patienten über 2 Jahre entweder ein Placebo, 0,5 mg oder 1,25 mg Fingolimod gegeben. Die Gruppe mit 1,25 mg Fingolimod wurde im Verlauf der Studie auf eine Dosis von 0,5 mg Fingolimod gesetzt, da die höhere Dosis in FREEDOMS 1 und TRANSFORMS keinen zusätzlichen Nutzen gezeigt hatte. Sie wird im Folgenden aber weiter als die 1,25 mg Fingolimod-Gruppe bezeichnet. Untersucht wurde unter anderem die jährliche Schubrate, die Zunahme der Behinderung und die Schubfreiheit.

Alle Krebsarten, die in den Zulassungsstudien auftraten, waren: Unter 1,25 mg Fingolimod 1 malignes Melanom und 4 andere Hautkrebs-erkrankungen, 1 Gebärmutterkrebserkrankung, 1 Brustkrebs. Unter 0,5 mg Fingolimod waren dies 1 Hautkrebs- und 1 Schilddrüsenkrebs-erkrankung. Unter Placebo kam es zu: 3 Brustkrebserkrankungen, 1 malignem Melanom, 2 anderen Hautkrebserkrankungen, 3 Gebärmutterkrebserkrankungen, 1 Gebärmutterhalskrebs, 1 Prostatakrebs und 1 Schilddrüsenkrebs.

Informationen zur dritten Zulassungsstudie TRANSFORMS siehe „Vergleich mit anderen Medikamenten“ Seite 45.

► **Zulassungsstudie PARADIGMS:**

In dieser Studie wurden 215 Patienten mit Fingolimod je nach Körpergewicht 0,25 mg (<40 kg) oder 0,5 mg / Tag (>40 kg) oder Interferon-beta 1a (Avonex®) 30 µg / Woche behandelt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 10 bis 18 Jahren mit einem Schub im Jahr zuvor, 2 Schüben in 2 Jahren vor Studienbeginn oder mindestens einer kontrastmittelanreichernden Läsion* im MRT und einem EDSS* von 0 bis 5,5. Alle Patienten erhielten sowohl Spritzen als auch Tabletten und wussten genauso wie die Ärzte nicht, welche Therapie sie bekommen.

Wirkungen

86 von 100 Patienten waren nach 2 Jahren unter Fingolimod schubfrei und 39 von 100 unter Interferon-beta 1a. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 47 %. Die Effekte auf die Zunahme der Behinderung sind vor allem wegen der kleinen Patientenzahl und angesichts der Tatsache, dass die Erholungstendenz bei Kindern besser ist, nicht belastbar. Auch die MRT-Daten sind nicht eindeutig.

Nebenwirkungen

Alle bei Erwachsenen beschriebenen Nebenwirkungen sind auch bei Kindern und Jugendlichen möglich. Nebenwirkungen hatten 95 (88,8 %) der Patienten unter Fingolimod und 102 (95,3 %) der Patienten unter Interferon-beta 1a. Bei 4,7 % unter Fingolimod und 2,8 % unter Interferon-beta 1a führten Nebenwirkungen zum Studienabbruch. Schwere Nebenwirkungen traten bei 16,8 % unter Fingolimod und 6,5 % unter Interferon-beta 1a auf. Unter Fingolimod traten bei 5,6 % der Patienten und nur bei einem Patienten unter Interferon-beta 1a epileptische Anfälle auf.

Unter Fingolimod traten Erniedrigungen der weißen Blutzellen im Blut sowie Infektionen der oberen Atemwege und Erhöhungen des Leberwerts GGT gehäuft auf. Unter Interferon-beta 1a kam es häufiger zu grippeähnlichen Beschwerden, Fieber, Schüttelfrost und Erhöhung des Leberwerts GOT. Unter Fingolimod wurden leichte, isolierte Anstiege der Bilirubinwerte festgestellt.

Auch Fatigue, Angstzustände, depressive Verstimmung und Depressionen wurden bei den mit Fingolimod behandelten Patienten häufiger berichtet als bei den mit Interferon-beta 1a behandelten Patienten. Diese Unterschiede waren statistisch aber nicht sicher. An schweren Nebenwirkungen wurden unter Fingolimod 1 Fall einer vorübergehenden kompletten Erniedrigung der weißen Blutzellen (Agranulozytose) sowie eine Veränderung des Augenhintergrunds und eine Herzrhythmusstörung mit einer Herzschlagverlangsamung beobachtet. Ein Patient unter Fingolimod hatte eine erhebliche Erhöhung der Leberwerte. Andere schwere Infektionen oder Krebserkrankungen wurden nicht berichtet.

Weitere Details zur Studie finden Sie auch in der Faktenbox auf Seite 56.

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

- ▶ FREEDOMS: Kappos L et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):387-401.
Zulassungsstudie mit 2 Dosierungen Fingolimod und Placebo als Vergleich. Wird im Handbuch mit FREEDOMS 1 zitiert.

- ▶ FREEDOMS II: Calabresi PA et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014 Jun;13(6):545-56.
Zulassungsstudie mit 2 Dosierungen Fingolimod und Placebo als Vergleich. Wird im Handbuch mit FREEDOMS 2 zitiert.

- ▶ La Mantia L et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 19;4:CD009371.
Systematische Zusammenfassung und Analyse der Zulassungsstudien.

- ▶ TRANSFORMS: Cohen JA et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis February 4, 2010 N Engl J Med 2010; 362:402-415.
Zulassungsstudie mit Intramuskulärem Interferon-beta und Fingolimod als Vergleich.

- ▶ PARADIGMS: Chitnis T et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1017-1027.
Zulassungsstudie für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen.

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?

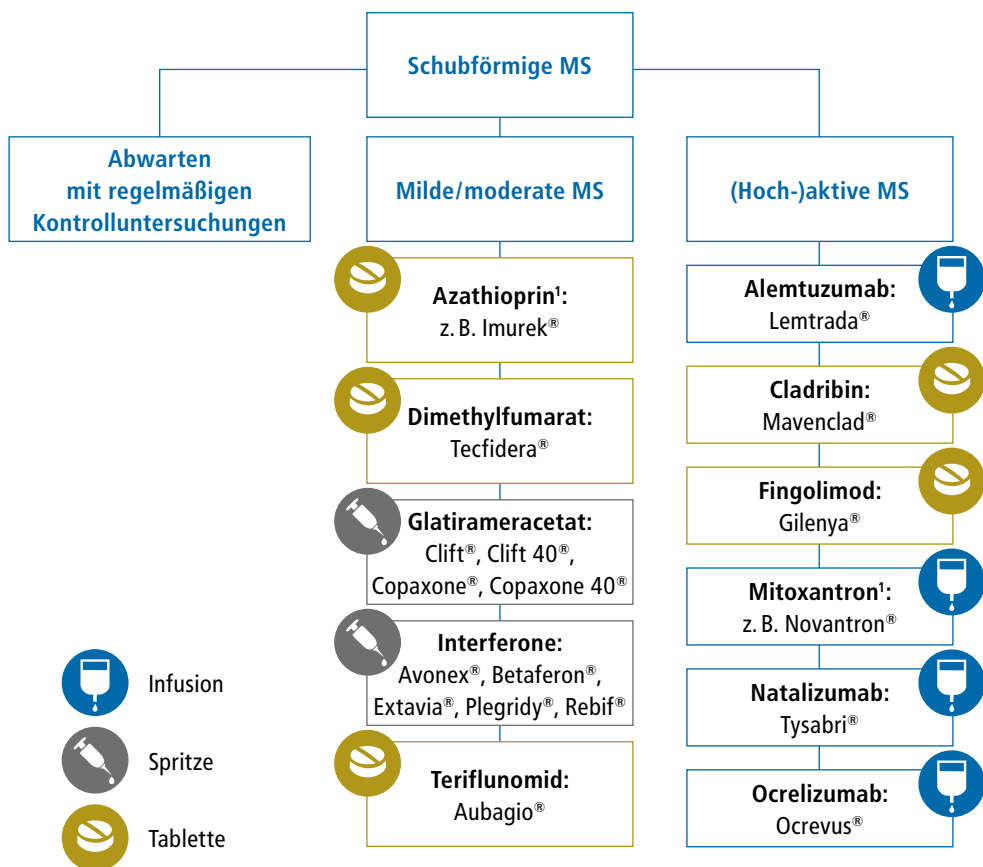
- ▶ Wie setze ich die Therapie praktisch um (Rezept, Lagerung, Einnahme, Reisen, Kontrolluntersuchungen)?

- ▶ 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, die derzeit überarbeitet wird. Wissenschaftlich geprüft sind die Substanzen nicht nach dieser Unterteilung. Eine neue Empfehlung zur Einteilung der Medikamente wird derzeit von den Leitlinien-Autoren erarbeitet. 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.

¹ Trotz bestehender Zulassung werden Azathioprin und Mitoxantron aufgrund ihrer Risiken und begrenzten Studienlage vom KKNMS nur als Reservemedikamente empfohlen.

Faktenbox Fingolimod

zur Behandlung der schubförmigen MS im Kindes- und Jugendalter

(PARADIGMS)

Fingolimod wurde 2018 zur Behandlung bei Kindern und Jugendlichen ab dem 10. Lebensjahr zugelassen. Dazu wurden 215 Kinder und Jugendliche in einer Studie über 2 Jahre behandelt.

Stellen Sie sich 2 Gruppen Jugendlicher (10 – <18 Jahre) mit jeweils 100 Personen mit einer schubförmigen MS vor:

- ▶ Eine Gruppe erhält subkutan Interferon-beta 1a (Avonex® 30 µl 1x wöchentlich).
- ▶ Die andere Gruppe erhält je nach Körpergewicht 1x 0,25 mg Fingolimod (< 40 kg) oder 1x 0,5 mg (> 40 kg) als Kapsel täglich. Nach 24 Monaten Studienzeit werden Nutzen und Nebenwirkungen verglichen.

Wie viele Personen hatten:

Nutzen	Interferon-beta 1a	Fingolimod
mindestens einen Schub	61 von 100	14 von 100
Nebenwirkungen	Interferon-beta 1a	Fingolimod
Nebenwirkungen	95 von 100	89 von 100
Studienabbruch aufgrund Nebenwirkungen	3 von 100	5 von 100
Erniedrigen der weißen Blutkörperchen	3 von 100	14 von 100
Infektion der oberen Atemwege	5 von 100	16 von 100
Grippe	4 von 100	11 von 100
Grippeähnliche Nebenwirkungen	37 von 100	5 von 100
GGT-Erhöhung (Leberwert)	0 von 100	4 von 100
GOT-Erhöhung (Leberwert)	5 von 100	0 von 100
Fieber	21 von 100	8 von 100

Hinweis: Bei Fingolimod-Einnahme sind 6 Fälle von Krampfanfällen gegenüber einem Fall unter Interferon-beta 1a beschrieben. Je ein Patient hatte eine Herzrhythmusstörung, eine Veränderung des Augenhintergrunds (Makulaödem), eine schwere Verminderung der weißen Blutzellen und einen erheblichen Leberwertanstieg.

Was gilt es zu beachten? Vor Therapie Antikörpertest auf Varizella-Zoster-Virus (VZV) und bei negativem Test Windpocken-Impfung. Herzschlagüberwachung bei Erstgabe sowie Kontrolle der Lymphozytenzahl im Blut und der Leberwerte zunächst alle 2 – 4 Wochen.

Faktenbox Fingolimod

zur Behandlung der schubförmigen MS bei Erwachsenen

(FREEDOMS 1 + 2)

Fingolimod ist eine chemische Verbindung, die weiße Blutkörperchen am Übertreten aus den Lymphknoten in das Blut hindert. Sie wurde 2011 zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (MS) zugelassen und wird täglich als Kapsel eingenommen. Die Wirkung von Fingolimod auf die MS wurde in 2 Studien mit insgesamt 2.355 Patienten über 2 Jahre untersucht. Dabei wurden 3 Gruppen untersucht: 0,5 mg Fingolimod, 1,25 mg Fingolimod und Placebo. Da nur 0,5 mg zugelassen sind, werden in der folgenden Übersicht nur die Effekte in der Placebo-Gruppe denen in der 0,5 mg Fingolimod-Gruppe gegenübergestellt.

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

- ▶ Eine Gruppe hat 2 Jahre täglich 0,5 mg Fingolimod als Kapsel eingenommen.
- ▶ Die andere Gruppe hat 2 Jahre täglich ein Placebo eingenommen.

Wie viele Personen hatten:

Nutzen	Placebo	Fingolimod
Zunahme der Behinderung*	18 von 100	13 von 100
mindestens einen Schub	51 von 100	29 von 100
neue oder vergrößerte T2-Herde*	77 von 100	50 von 100
Nebenwirkungen	Placebo	Fingolimod
Nebenwirkungen	94 von 100	96 von 100
Studienabbruch aufgrund Nebenwirkungen	9 von 100	13 von 100
Leberwerterhöhung	3 von 100	10 von 100
Influenza (Grippe)	8 von 100	12 von 100
Lymphopenie	<1 von 100	5 von 100
Bluthochdruck	4 von 100	7 von 100
Herzrhythmusstörungen ¹	1 von 100	2 von 100
Basaliom	1 von 100	2 von 100

Hinweis: Insgesamt gibt es inzwischen (05/19) unter Fingolimod-Einnahme 28 dokumentierte Fälle von Progressiver Multifokaler Leukenzephalopathie bei über 284.000 behandelten Patienten. Weitere Nebenwirkungen, die in den Studien auffielen, waren Atemwegsinfektionen, Herzrhythmusstörungen (bei Erstgabe) und Durchfall. Unter höherer Dosierung kamen Makula-ödeme* gehäuft vor.

Was gilt es zu beachten? Vor Therapie Antikörpertest auf Varizella-Zoster-Virus (VZV) und bei negativem Test Windpocken-Impfung. Herzschlagüberwachung bei Erstgabe sowie Kontrolle der Lymphozytenzahl im Blut und der Leberwerte zunächst alle 2 – 4 Wochen.

¹Bei Erstgabe. Siehe auch im Glossar unter AV-Block Seite 34.



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.

Krausenstraße 50 | 30171 Hannover

Telefon +49 511 9 68 34-0

E-Mail dmsg@dmsg.de

www.dmsg.de