Kompetenznetz Multiple Sklerose

dmsg Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V.

# Glatirameracetat Copaxone®/Clift®

## Informationen für **Patienten**

Stand: Juli 2019

Vorwort 2
Das Medikament 4
Wirkung 6
Nebenwirkungen 11
Einnahme und Therapiekontrolle 14
Häufige Fragen 17
Autoren und Interessenkonflikte 19
Impressum 20

## Anhang

Glossar 22
Weitere Informationen 36
Schlüsselpublikationen 37

## Das Wesentliche in Kürze

Kleiner Entscheidungsleitfaden 38
Managementmöglichkeiten der schubförmigen Multiplen Sklerose 40
Faktenbox Glatirameracetat 41

# Glatirameracetat

(Copaxone®, Copaxone Pen®, Clift®)

## Informationen für Patienten

Stand: Juli 2019

# Vorwort

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,**

diese Patienteninformation fasst das Wissen zu Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken einer Therapie mit Glatirameracetat bei Multipler Sklerose (MS) zusammen. Mit Glatirameracetat werden in diesem Handbuch verschiedene Varianten, sogenannte Formulierungen, zusammengefasst und mit „GA" abgekürzt. Die Daten zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen beruhen auf den Studien, die zur Zulassung von GA 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 (Flush[1])

- **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

## Glatirameracetat – kurzgefasst

Glatirameracetat-Formulierungen (GA) sind in Deutschland seit 2001 für Erwachsene mit schubförmiger MS* zugelassen. Sie werden als Injektion je nach Dosierung 1 x täglich 20 mg oder 3 x pro Woche 40 mg ins Unterhautfettgewebe gespritzt. Bei einem Teil der Patienten reduziert GA die Schubrate und hält die Zunahme der Behinderung* auf. An wichtigen Nebenwirkungen treten Einstichreaktionen und systemische Reaktionen (Herzrasen, Schwitzen, Brustschmerz, Flush[1]) auf. Das Medikament wird in der Apotheke unter dem Namen Copaxone® vertrieben, ein vergleichbares Präparat, ein sogenanntes Nachahmerpräparat*, gibt es unter dem Namen Clift®.

## Was ist Glatirameracetat?

GA ist ein künstlich hergestelltes Eiweißgemisch und besteht aus den 4 Aminosäuren Alanin, Glutamat, Lysin und Tyrosin. In seinem Aufbau ähnelt es einem Baustein der Isolierschicht im zentralen Nervensystem, dem Myelin (siehe Glossar unter „Myelinscheiden", Seite 29).

## Wie wirkt Glatirameracetat?

Der genaue Wirkmechanismus von GA ist noch nicht komplett verstanden. Vermutet wird, dass durch die Konfrontation mit einer Myelin-ähnlichen Substanz das Immunsystem wieder lernen kann, Myelin zu tolerieren und nicht anzugreifen.

[1] Flush: Ungefährliche, anfallsartige Rötung des Gesichts, Dauer normalerweise 10 Minuten.

## Für wen ist Glatirameracetat zugelassen?

GA 20 mg ist in Europa seit 2001 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose* zugelassen. 2008 erfolgte die Erweiterung der Zulassung von Copaxone® 20 mg um die Behandlung von Kindern mit MS ab 12 Jahren. Seit 2015 ist GA auch mit einer Dosierung von 40 mg zugelassen. Unter dem Namen Clift® wurde in Europa 2016 ein Nachahmerpräparat* von Copaxone® in einer Dosierung von 20 mg zugelassen. 2017 folgte die Zulassung für Clift® 40 mg, das gegenwärtig in Deutschland nicht verfügbar ist.

## Wie wird Glatirameracetat verabreicht?

GA wird mit Fertigspritzen ins Unterhautfettgewebe gespritzt. Diese gibt es in Dosierungen von 20 mg (Verabreichung täglich) und 40 mg (Verabreichung 3 x wöchentlich). Von Copaxone® gibt es in der Dosierung von 40 mg außerdem Spritzen in Form eines Fertigpens[2].

[2] Spritze in Form eines dicken Kugelschreibers; ein Federmechanismus erleichtert das Spritzen.

# Wirkung

## Wie wirksam ist Glatirameracetat bei schubförmiger MS?

Die Wirkung von GA auf die Schubrate und die Zunahme der Behinderung* wurde in mehreren Zulassungsstudien* (Bornstein 1987, Johnson 1995) geprüft und veröffentlicht. Insgesamt wurden in den beiden Studien 301 Patienten mit schubförmiger Multiple Sklerose* über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die in den 2 Jahren vor Studienbeginn mindestens 2 dokumentierte Schübe hatten und einen EDSS*-Wert von < 6.

GA wurde in der PreCISe-Studie auch bei sogenanntem klinisch isoliertem Syndrom* (KIS / CIS) untersucht, ist aber für dieses in Deutschland nicht mehr zugelassen. Details zur Studie finden Sie im Glossar unter „Klinisch isoliertes Syndrom (KIS)“, Seite 26.

*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 Glatirameracetat besser zu verstehen.*

### 1. Wirkung auf die Schubfreiheit

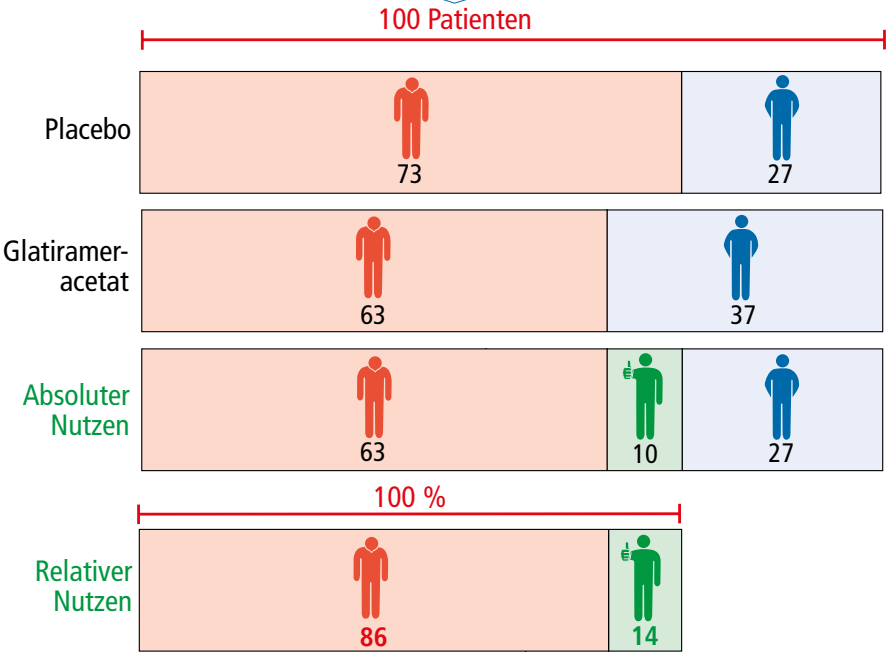
Die Grafik 1 zeigt, wie viele Patienten nach 2 Jahren Therapie mit GA oder Gabe von Placebo noch schubfrei waren. Daraus kann man den absoluten Nutzen (absolute Risikoreduktion*) und den relativen Nutzen (relative Risikoreduktion*) berechnen.

**Grafik 1: Wirkung auf die Schubfreiheit**

*Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.*

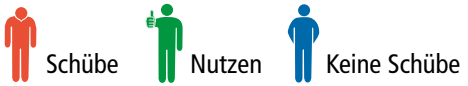
**Absoluter Nutzen**

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit Schüben in der Glatirameracetat-Gruppe (63) von denen mit Schüben in der Placebo-Gruppe (73) abzieht. Tatsächlich profitieren 73 - 63, also 10 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 73 Patienten einen Schub, in der Glatirameracetat-Gruppe sind es nur 63, also 10 weniger. 10 von 73 sind in Prozent umgerechnet 14 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).



## 2. Wirkung auf die Anzahl der Schübe pro Jahr

Die jährliche Schubrate zeigt, wie viele Schübe durchschnittlich pro Jahr pro Patient auftraten. Daten für die jährliche Schubrate wurden nicht in allen Studien ermittelt. In der Zulassungsstudie* von Johnson lag sie in der Placebo-Gruppe bei 0,84 Schüben gegenüber 0,59 Schüben in der GA-Gruppe. Etwas verständlicher ausgedrückt: Die Patienten in der Placebo-Gruppe hatten im Durchschnitt alle 14 Monate einen Schub, die Patienten in der GA-Gruppe nur alle 20 Monate.

## 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 GA oder Gabe von Placebo keine Zunahme der Behinderung hatten. Dargestellt sind wieder der absolute Nutzen (absolute Risikoreduktion*) und der relative Nutzen (relative Risikoreduktion*).

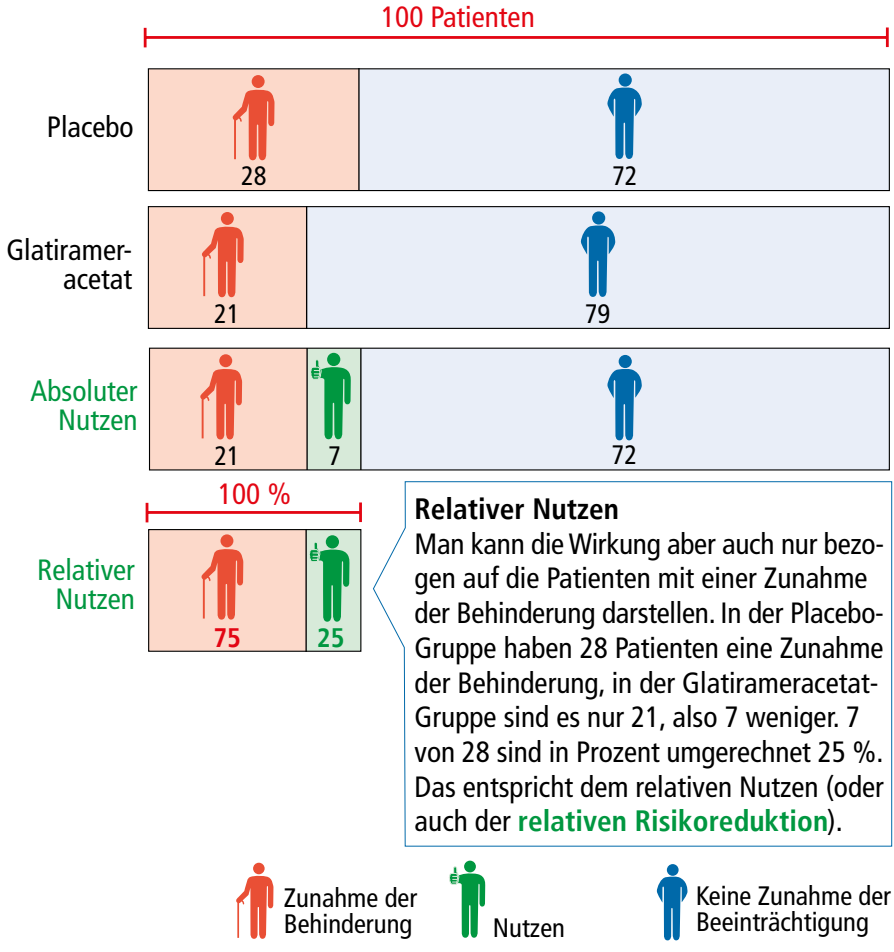
*Im Glossar sind auch einige Angaben zum Nutzen von Medikamenten bei anderen Erkrankungen zu finden, damit Sie einen Eindruck bekommen, wie groß die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien sind (unter „Therapieeffekte", Seite 33).*

**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 Glatirameratcetat-Gruppe (21) von denen mit einer Behinderungszunahme in der Placebo-Gruppe (28) abzieht. Tatsächlich profitieren 28 - 21, also 7 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 28 Patienten eine Zunahme der Behinderung, in der Glatirameracetat-Gruppe sind es nur 21, also 7 weniger. 7 von 28 sind in Prozent umgerechnet 25 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).

**Glatirameracetat in 40 mg-Dosierung**

GA ist in der 40 mg-Dosierung mit Spritzengabe 3x / Woche seit 2015 und als Pen seit 2019 auch in Europa zugelassen. In einer Studie wurde die Wirkung an 1.524 Patienten untersucht, denen entweder Placebo oder 40 mg GA über 12 Monate verabreicht wurde. Das Ergebnis zeigte, dass mit GA 40 mg 12 von 100 Patienten im Vergleich zu Placebo zusätzlich schubfrei blieben. An Nebenwirkungen trat am häufigsten die Injektionsreaktion, die auch bei GA 20 mg beobachtet wurde, auf. Mit 40 mg GA-Gabe traten im Vergleich zu den 20 mg GA-Gabe in den Zulassungsstudien* nicht mehr Nebenwirkungen auf.

## 4. Wirkung auf die MRT in zwei Jahren

In der MRT* treten Kontrastmittelanreicherungen[3]* und sogenannte T2-Herde[4]* auf, die als Ausdruck der Entzündung bei MS betrachtet werden. Dabei können Herde größer werden oder ganz neu auftreten.

Die Wirkung von GA auf die MRT wurde in der Studie von Comi 2001 betrachtet, jedoch nicht über den gesamten Zeitraum, sondern nur über 9 Monate hinweg. Sie ist deshalb nur begrenzt interpretierbar. In der Studie wurde 239 Personen mit schubförmiger MS* über 9 Monate entweder 20 mg GA oder Placebo täglich gespritzt, mit dem Ergebnis, dass GA signifikant* die Krankheitsaktivität im MRT senkte.

---

[3] 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.

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

# Nebenwirkungen

## Welche Nebenwirkungen hat Glatirameracetat?

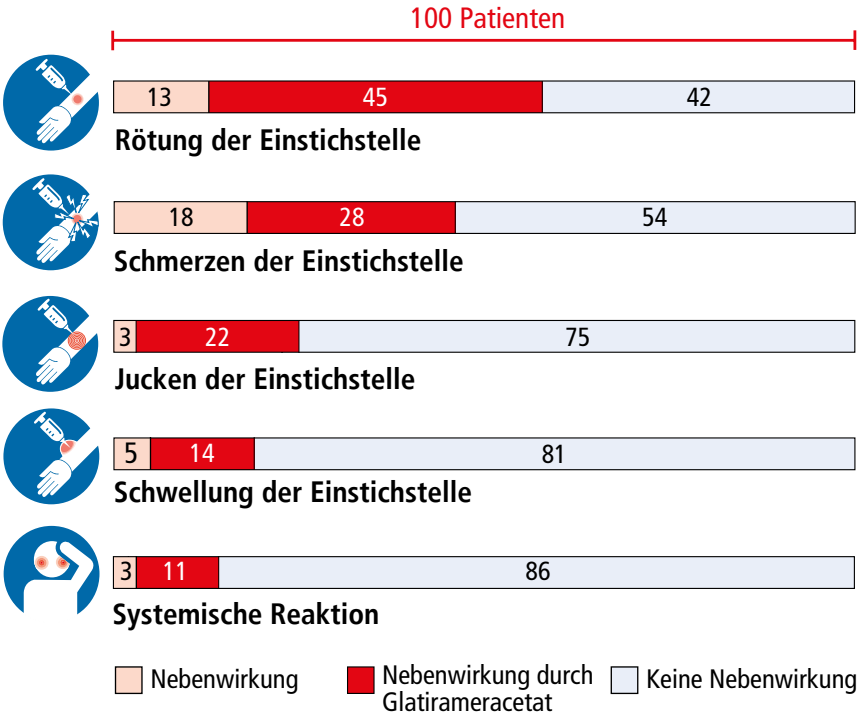
In den Zulassungsstudien* wurde nicht angegeben, wie viele der Patienten insgesamt mindestens eine Nebenwirkung hatten. Auch die Studienabbrecher wurden nicht in allen Studien erwähnt. In den Studien von Johnson 1995 mit 250 Patienten und Comi 2001 mit 239 Patienten führten die Nebenwirkungen bei insgesamt 3 Patienten (1 %) in der Placebo-Gruppe und bei 7 in der GA -Gruppe (3 %) zum Abbruch der Behandlung. Dieser Unterschied war nicht signifikant*.

Die Darstellung der Nebenwirkungen erfolgt nach einer Metaanalyse* der Cochrane Kollaboration. Hier konnten 1.244 Patienten analysiert werden. Zusammenfassende Daten für die systemische Reaktion finden sich nur bei Bornstein 1987 und Johnson 1995 mit 301 Patienten.

*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).*

**Grafik 3: Nebenwirkungen**

*Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.*




**Was bedeuten die Zahlen in Balken?**

Beispiel Jucken an der Einstichstelle: In der Placebo-Gruppe hatten 3 von 100 Patienten Jucken an der Einstichstelle, in der Glatirameracetat-Gruppe waren es hingegen 25 von 100. Das bedeutet, dass in der Glatirameracetat-Gruppe 22 Patienten mehr ein Jucken an der Einstichstelle hatten als in der Placebo-Gruppe. Die Zahlen in den roten Balken stellen also den Unterschied in der Nebenwirkungshäufigkeit zwischen der Glatirameracetat- und der Placebo-Gruppe dar.

*Die genaue Verteilung von Nebenwirkungen in der Placebo-Gruppe und in der GA-Gruppe können Sie in der Faktenbox auf Seite 41 nachsehen.*

Die **systemische Reaktion** (oder auch systemische Postinjektionsreaktion) ist eine Kombination aus verschiedenen Symptomen (Gesichtsrötung, Brustenge, Schwitzen, Herzklopfen und Angstgefühle). Die Reaktion ist ungefährlich. Sie erscheint wenige Minuten nach der Injektion und klingt innerhalb von 30 Minuten wieder ab. Schwere allergische Reaktionen* oder Anaphylaxie* wurden in den Studien nicht berichtet, aber in Einzelfällen nach der Zulassung. In Einzelfällen kann es zu Lymphknotenschwellungen an verschiedene Stellen im Körper kommen, die unbedenklich sind.

### Schwere Nebenwirkungen und Todesfälle

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

### Krebserkrankungen

Krebserkrankungen traten in der Studie nicht auf – weder in der GA-Gruppe noch in der Placebo-Gruppe.

### Infektionen

Infekte traten bei der Therapie mit GA nicht gehäuft auf.

### Welche neuen Nebenwirkungen wurden nach Abschluss der Zulassungsstudien berichtet?

In verschiedenen Langzeituntersuchungen hat sich gezeigt, dass 34 – 50 % der Patienten Veränderungen des Unterhautfettgewebes an den Einstichstellen entwickeln, die zu Unregelmäßigkeiten der Haut führen (sogenannte Lipodystrophie). Manchmal ist der Auslöser hier eine deutliche Entzündung des Fettgewebes. Selten kann es zum Verschluss eines Hautblutgefäßes mit Absterben eines Stück Hautgewebes und möglicher Narbenbildung kommen.

# Einnahme und Therapiekontrolle

## Wann sollte Glatirameracetat nicht verabreicht werden?

Glatirameracetat sollte nicht verabreicht werden bei

- Einnahme anderer Medikamente, die das Immunsystem beeinträchtigen können.
- Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Medikaments

## Wie wird die Medikamentengabe durchgeführt?

GA ist verfügbar als Einmalspritzen in 20 mg- oder 40 mg-Dosierung. Copaxone® ist außerdem in der 40 mg-Dosierung als Fertigpen erhältlich. Entweder werden 20 mg 1 x täglich ins Unterhautfettgewebe gespritzt oder 40 mg 3 x pro Woche. Die Einleitung der Therapie sollte von einem Neurologen überwacht werden.

## Worauf ist bei Therapiebeginn zu achten?

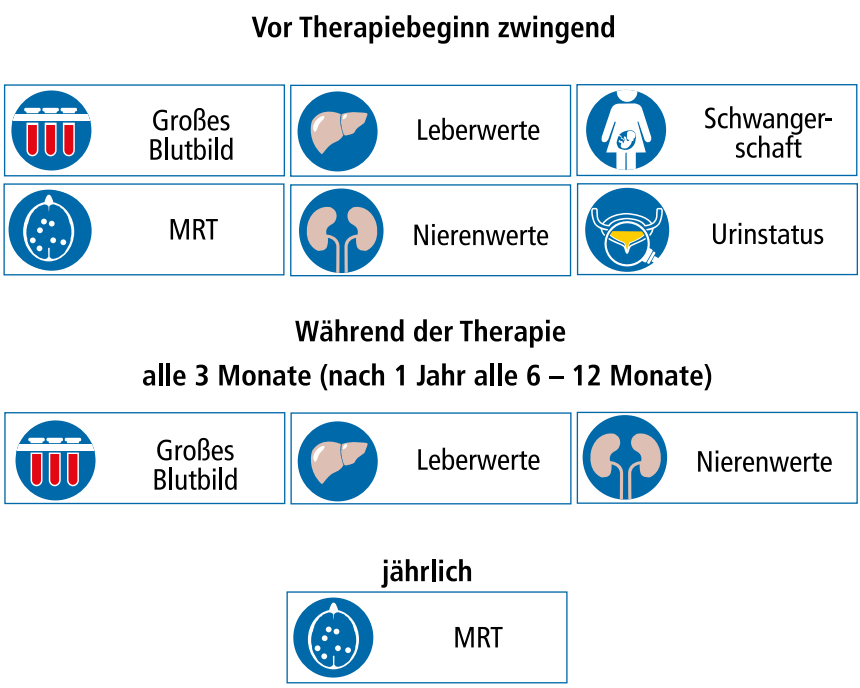
Vor Beginn einer Immuntherapie* sollten die Standardimpfungen durchgeführt werden, die die STIKO (Ständige Impfkommission) für Menschen empfiehlt, deren Immunsystem teilweise blockiert werden soll. Auch wenn bei GA die Beeinflussung des Immunsystems nur gering ist, sollten alle Impfungen durchgeführt 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 32, „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:

**Grafik 4: Therapiekontrolle**



## Wie lange wird behandelt?

Es liegen bisher keine Daten über die notwendige Mindest- oder Maximalbehandlung vor. Es existieren Studien, in denen die Behandlung mit GA über 20 Jahre weitergeführt und beobachtet wird. Außer den bisher bekannten Nebenwirkungen (siehe Seite 11) wurden keine weiteren unerwünschten Wirkungen und Langzeitfolgen beobachtet.

Nutzen und Risiko der Therapie 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 eine MRT nach 12 und 24 Monaten, um Nutzen und auch mögliche Risiken abzuschätzen.

## Schwangerschaft und Stillzeit

Die bisherigen Daten zur Verabreichung von 20 mg GA an schwangere Frauen deuten nicht auf einen Schaden für das Kind hin. Bislang liegen aber keine relevanten Studien vor.

In den USA wird GA auch in der Schwangerschaft verordnet. Die Zulassung erfolgte auf der Basis von Daten, die Teva, die Herstellerfirma von Copaxone®, vorlegte. Sie zeigen, dass über 20 Jahre bei über 7.000 Schwangeren, die Copaxone® nahmen, keine erhöhten Risiken für Kind oder Mutter beobachtet werden konnten. Auch in Großbritannien gilt bereits, dass Copaxone® in der Schwangerschaft erlaubt ist. In der EU wurde eine Zulassung für Copaxone® während der Schwangerschaft beantragt. In Deutschland gilt bis dahin weiterhin, dass aus Vorsichtsgründen eine Anwendung von Glatirameracetat während der Schwangerschaft vermieden werden sollte, es sei denn, dass der Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fötus überwiegt.

In Tierstudien wurden keine schädlichen Konsequenzen für die Nachkommen beobachtet. Es kann auch sein, dass GA in die Muttermilch übergeht, die Gabe sollte also, wenn möglich, in der Stillzeit nicht erfolgen.

## Impfungen

Bisher sind keine negativen Effekte auf Impferfolge bekannt. Einige wenige Daten sprechen dafür, dass Standardimpfungen unter GA wirksam bleiben.

Sogenannte Lebendimpfstoffe*, bei denen lebende, aber unschädlich gemachte Erreger verwendet werden, müssen möglichst vermieden werden. GA-Patienten haben möglicherweise eine veränderte Abwehr und könnten durch die eigentlich harmlosen Impferreger krank werden. Empfohlen wird deshalb auch eine (jährliche) Grippeschutzimpfung.

## Infektionen

Grundsätzlich muss GA 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 Glatirameracetat?

GA ist nur eine von verschiedenen zugelassenen MS-Therapien. Eine Übersicht finden Sie am Ende der Broschüre auf Seite 40. 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 den Zulassungsstudien* abschätzen: Über 2 Jahre blieben in der Placebo-Gruppe 27 von 100 Patienten schubfrei und 72 von 100 ohne Zunahme der Behinderung*.

Es gibt Studien, in denen GA direkt mit Interferon-beta-Präparaten verglichen wurde. Ein Cochrane* Review von La Mantia et al. (2016) fasst verschiedene Studienergebnisse zusammen. Er stellt fest, dass die zwei Medikamente einen ähnlichen Effekt auf die Schubrate und die Behinderung haben. Sie sind vergleichbar bezüglich der Therapieeffekte* und der Schwere der Nebenwirkungen. Details zum Cochrane* Review finden Sie im Glossar unter „Vergleich mit anderen Medikamenten" (Seite 34).

*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 38).*

# 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. 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 Dr. Edeltraud Faßhauer und Dr. Jutta Scheiderbauer sowie Vertretern des **Bundesbeirats MS-Erkrankter** der DMSG abgestimmt.

Die Firmen Teva (Copaxone® und Copaxone Pen®) und Mylan (Clift®) hatten 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.
C. Heesen erhielt Forschungsförderungen sowie Honorare für Vorträge von Biogen, Merck, Novartis, 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 Juli 2019
Stand der Empfehlung: 30.07.2019 (Gültig bis: 30.07.2021)

**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 Juli 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:

KKH Kaufmännische Krankenkasse

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

# Anhang

## 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 Behandelter 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 Behandelter 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.

- **Allergische Reaktion:**
  Bei allergischen Reaktionen handelt es sich um eine überschießende Abwehrreaktion des eigenen Immunsystems gegen eine körperfremde Substanz. Es gibt unterschiedliche Schweregrade. Typische Beschwerden sind ein an weiten Teilen des Körpers einsetzender Juckreiz, Hautrötungen oder Schwellungen mit oder ohne Blasenbildung, Nasenlaufen oder Heiserkeit. In wenigen Einzelfällen kann ein allergischer Schock* mit Herzrhythmusstörungen, Atemnot, Bauchkrämpfen inkl. Erbrechen und Durchfall sowie Blutdruckabfall mit lebensbedrohlichem Atem- und Kreislaufstillstand auftreten.

- **Allergischer Schock:**
  Überreaktion des körpereigenen Abwehrsystems auf eine Fremdsubstanz mit Störung des Herz-Kreislaufsystems bis hin zum Kreislaufversagen und Tod.

- **Anaphylaxie:** s. allergischer Schock

B

- **Behinderung:** s. EDSS

- **Behinderungsprogression:**
  Die Zunahme der Behinderung über die Zeit zu messen ist nicht einfach, da bei der MS auch im fortgeschritteneren 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.

C

- **Cochrane Kollaboration:**
  Die Cochrane Kollaboration ist ein Zusammenschluss von Wissenschaftlern, die versucht mit sehr strikten, transparenten Methoden Studiendaten kritisch aufzuarbeiten und Metaanalysen* zu erstellen. Der Name geht zurück auf den Wissenschaftler Archie Cochrane.

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.

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 40) gibt Ihnen einen Überblick über die zugelassenen Immuntherapien.

K ▸ **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.

In der PRECISE Studie von Comi et al. (2009) wurden 481 Patienten mit KIS in 2 Gruppen aufgeteilt, die über bis zu 3 Jahre entweder Copaxone® oder ein Placebo erhielten. Patienten, die einen zweiten Schub hatten, wurden aus der Studie entfernt und nahmen nicht volle 3 Jahre teil. Die teilnehmenden Patienten mussten für die Studie einen

Schub und mindestens 2 T2-Läsionen* in der MRT haben. Untersucht wurde dabei der Übergang zu einer klinisch sicheren MS durch einen zweiten Schub, die Zeit bis zu einem zweiten Schub und Nebenwirkungen. Es ergab sich, dass 18 von 100 Patienten durch Copaxone® zusätzlich ohne 2. Schub blieben. Außerdem ergab sich eine Verlängerung der Zeit bis zum zweiten Schub von durchschnittlich 336 Tagen bei Placebo-Gabe zu 722 Tagen bei Copaxone®-Gabe. Die beobachteten Nebenwirkungen waren die Injektionsreaktion und die systemische Reaktion, die auch in anderen Studien beobachtet wurden.

Copaxone® wurde nach der Studie 2009 in Deutschland für KIS zugelassen, die Zulassung wurde aber 2018 wieder zurückgezogen.

- **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 (auch ALT) und ASAT (auch AST) sowie die sogenannte Gamma-Glutamyltransferase (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

M ▸ **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.

▸ **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.

▸ **Myelinscheiden:**
Myelinscheiden, auch Markscheiden genannt, umgeben die Nervenfortsätze. Sie bestehen vor allem aus Eiweißen und Fetten. Sie sind in mehreren Lagen um die Nervenfasern gewickelt. Die Myelinschicht

ermöglicht eine besonders rasche Übertragung von Nervenimpulsen. Wird die Myelinschicht geschädigt, wird dadurch die Weiterleitung der Nervenimpulse gestört oder verhindert.

N ▸ **Nachahmerpräparat:**
Wird ein Arzneimittel neu entwickelt und zugelassen, so kommt der Originalwirkstoff auf den Markt. Wenn der Patentschutz abgelaufen ist, können andere Firmen Nachahmerpräparate entwickeln, die je nach Herstellungsprozess Generika oder Biosimilars genannt werden. Bei GA sind sie den Originalen extrem ähnlich, jedoch nie exakt gleich, da der Herstellungsprozess sehr komplex ist. Die Wirkung entspricht aber im Wesentlichen denen der Originalprodukte.

▸ **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 Glatirameracetat wurde NEDA nicht als Therapieziel verwendet und deshalb nicht angegeben.

R ▸ **Randomisierte kontrollierte Studie (RCT):**
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 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

**Sicherheitsabstände:**
Bei Patienten, die bereits eine Therapie erhalten haben, die das Immunsystem beeinflusst oder hemmt, müssen Sicherheitsabstände vor Umstellung auf Glatirameracetat 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 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 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 Bespiele:

  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.

V **Vergleich mit anderen Medikamenten:**
In einem Cochrane* Review (La Mantia et al. 2016) wurden die Ergebnisse von verschiedenen Studien, in denen Glatirameracetat mit Interferon-beta-Präparaten verglichen wird, analysiert. Zusammengefasst und analysiert wurden 6 Studien mit insgesamt 2.904 Patienten. Die Dauer der Studien betrug 1, 2 oder 3 Jahre. Beobachtet wurde die Schubfreiheit, die Zunahme der Behinderung*, aber auch die Häufigkeit von Nebenwirkungen. Dem Review nach sind die beiden Medikamente vergleichbar in Bezug auf die Schubfreiheit und Zunahme der Behinderung.

**Verlaufsformen der MS:**
**1. Klinisch isoliertes Syndrom (KIS):** (siehe KIS)

**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 nicht mehr auf, die Beeinträchtigungen werden mal langsamer, mal schneller schleichend größer (= progredient). Es können dabei auch noch zusätzlich Schübe auftreten, dann spricht man von sekundär 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:**

Eine Vorstudie zur Therapie mit Glatirameracetat wurde von Bornstein et.al. bereits 1987 veröffentlicht. Die 51 daran teilnehmenden Patienten wurden dabei zufällig in 2 Gruppen eingeteilt und bekamen über 2 Jahre entweder täglich 20 mg GA oder ein Placebo. Beobachtet wurden die Schubfreiheit und die Zunahme der Behinderung* sowie Nebenwirkungen.

1995 folgte eine größere Studie von Johnson et. al., in der 250 Patienten zufällig verteilt über 2 Jahre entweder Placebo oder 20 mg GA bekamen. Untersucht wurden auch hier die Schubfreiheit und die Zunahme der Behinderung*. Die Ergebnisse waren eine signifikant* niedrigere Zunahme der Behinderung und weniger Schübe bei Gabe von GA (siehe Seite 6 – Seite 8).

Eine dritte Studie von Comi et al. wurde 2001 veröffentlicht. Sie hatte das Ziel, die Auswirkungen von Placebo im Vergleich zu GA bei Patienten mit schubförmiger MS in der MRT darzustellen. Hierbei wurden 239 Patienten der GA-Gruppe oder der Placebo-Gruppe zugeteilt und bekamen über 9 Monate eine monatliche MRT. Es konnte beobachtet werden, dass mit GA signifikant* weniger Krankheitsaktivität als mit Placebo auftritt.

## 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 **C**oaching **I**n **MS**)
   http://wiki2.kkn-ms.de/index.php/log-in
   (Zugänglich nach Beantragung von Logindaten)

## Schlüsselpublikationen


- Bornstein MB et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 1987.
  Zulassungsstudie mit Placebo und Glatirameracetat als Vergleich.

- Comi G et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging–measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European / Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol 2001.
  MRT Studie über 9 Monate von Placebo und Glatirameracetat als Vergleich.

- Johnson KP et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1995.
  Zulassungsstudie von 1995 mit Placebo und Glatirameracetat als Vergleich.

- Khan O et al. Three Times Weekly Glatiramer Acetate in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. Ann Neurol 2013 Jun; 73(6):705-13.
  Zulassungsstudie von Glatirameracetat mit 40 mg 3 x wöchentlich im Vergleich zu Placebo über 12 Monate.

- La Mantia L, Munari, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 May 12;(5):CD004678.
  Zusammenfassung und Überblick der Zulassungsstudien.

- La Mantia L et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD009333. DOI: 10.1002/ 14651858. CD009333. pub3.
  Zusammenfassung und Analyse von Glatirameracetat im Vergleich zu Interferon-beta.

## 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.

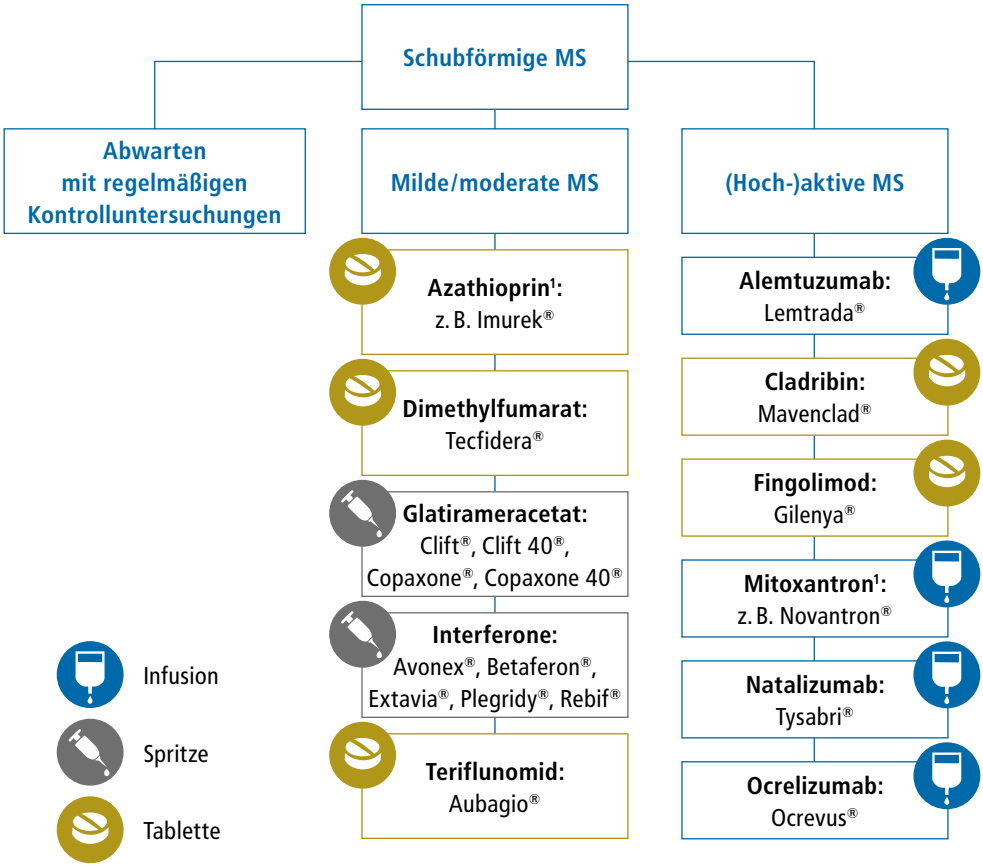
**Die Entscheidung hängt aber auch von vielen anderen Aspekten ab, wie:**

- 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 Glatirameracetat

## zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose

Glatirameracetat (Copaxone®, Copaxone Pen®, Clift®) ist ein künstliches Eiweiß, das 2001 zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver schubförmiger MS zugelassen wurde. Es ähnelt in seinem Aufbau einem Baustein im zentralen Nervensystem und wirkt vermutlich über eine Art Desensibilisierung. Es wird täglich oder 3 x wöchentlich ins Unterhautfettgewebe gespritzt. Die Wirkung von Glatirameracetat auf die MS wurde in 2 Studien mit insgesamt 301 Patienten über 2 Jahre untersucht.

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

- Eine Gruppe hat über 2 Jahre täglich 20 mg Glatirameracetat gespritzt.
- Die andere Gruppe hat 2 Jahre täglich Placebo gespritzt.

Wie viele Personen hatten:

| **Nutzen** | **Placebo** | **Glatirameracetat** |
|---|---|---|
| Zunahme der Behinderung* | 28 von 100 | 21 von 100 |
| mindestens einen Schub | 73 von 100 | 63 von 100 |
| neue oder vergrößerte T2-Herde* | keine Angabe | keine Angabe |
| **Nebenwirkungen**[1] | **Placebo** | **Glatirameracetat** |
| Nebenwirkungen insgesamt | keine Angabe | keine Angabe |
| Studienabbruch aufgrund Nebenwirkungen[2] | 1 von 100 | 3 von 100 |
| Jucken der Einstichstelle | 3 von 100 | 25 von 100 |
| Schwellung der Einstichstelle | 5 von 100 | 19 von 100 |
| Rötung der Einstichstelle | 13 von 100 | 58 von 100 |
| Schmerzen der Einstichstelle | 18 von 100 | 46 von 100 |
| Systemische Reaktion (Herzklopfen, Schwitzen, Brustenge, Flush) | 3 von 100 | 14 von 100 |

**Hinweis:** Schwere Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

**Was gilt es zu beachten?** Alle 3 Monate wird zur Kontrolle Blut abgenommen.

---

[1] Die Nebenwirkungen werden nach der Metaanalyse von La Mantia mit insgesamt 1.244 Patienten dargestellt. Nur bei Bornstein 1987 und Johnson 1995 werden systemische Reaktionen zusammenfassend berichtet. Die Daten beziehen sich hier auf 301 Patienten.

[2] Zusammengefasst aus Johnson 1995 und Comi 2001.

**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