

Wer der Vernunft dient,

Hamburg

Endlich mal wieder
Grundlagenforschung!

England

Steht es da besser um die
Medikamentensicherheit?

Trier

Wie man Mythen über
Behandlungsoptionen entkräftet.



Impressum

ISSN (Print): 2367-0797
ISSN (Online): 2367-0800

Redaktion ZIMS
c/o GPSD Trier e.V.
Saarstraße 51 - 53
54290 Trier
Tel. 0651 9760835
Fax: 0651 9760831
Mail: post@ms-stiftung-trier.de

Layout: Lisa Dittgen
Fotos: Pixabay, Pexels
Texte: Nathalie Beßler, M.A., Dr. med. Jutta Scheiderbauer, Dipl. Psych. Christiane Jung,

Nummer sieben

Für den Titel dieser Ausgabe haben wir Johann Gottfried Herder zitiert, einen großen Gelehrten des 18. Jahrhunderts. Uns Themen rund um das Leben mit MS auf eine ruhige und vernünftige Art zu nähern und wo immer möglich, wissenschaftliche Maßstäbe anzulegen, ist uns ein wichtiges Anliegen. Auch weil wir im Moment zu oft den Kopf darüber schütteln, wie unvernünftig die Institutionen des Gesundheitswesens, Neurologen und Betroffene häufig sind. Daher ist auch unsere Rubrik „Alles Wissen“ diesmal die umfangreichste. In „Geht doch!“ schauen wir uns eine Studie des UKE Hamburg genauer an, die versucht zu klären, wer einen benignen, d.h. guten Verlauf hat und wie man das messen kann. Die völlig unvernünftige Aussage einiger Neurologen wonach es keine guten Verläufe gebe, wird hier ein Stück weit entkräftet. Wir informieren außerdem ganz sachlich über eine Behandlungsmöglichkeit, die bei Schüben eingesetzt wird, wenn Kortison nicht hilft: die therapeutische Apharese. Besonders interessant ist eine Studie aus dem Bereich der Grundlagenforschung, die sich dem ungelösten Thema des Zusammenhangs zwischen Entzündungsreaktionen und Degeneration der Nervenzellen widmet. Dass es nicht mehr solcher Forschungsansätze gibt, um die Ursache und irgendwann auch die Heilung der MS zu finden, scheint uns völlig unvernünftig. Noch unvernünftiger ist allerdings das Medikament Gilenya® für Kinder und Jugendliche

mit MS so zuzulassen, denn die Erkenntnis, wem es mehr hilft als schadet, wird wieder dem Freilandversuch an den Betroffenen überlassen. Nicht nur vernünftig, sondern auch notwendig scheint es uns, eine neue Unterrubrik einzuführen, den „Bockmist bei MS“, wo wir ab sofort in jeder Ausgabe Aussagen unter die Lupe nehmen, die Betroffene rund um das Thema Medikation und „vernünftige Maßnahmen bei MS“ zu hören bekommen.

In der Rubrik „Eine Frage“ gehen wir zum einen der Frage nach, ob die vernünftige Herangehensweise, Medikamente nur zuzulassen, wenn sie strengen Evidenzkriterien standhalten, England zu einem sichereren Land für MS-Betroffene macht. Zum anderen geht es bei „warum wir streiten“ diesmal um „Superhelden mit MS“. Zum Schluss widmen wir uns dem Thema „alternative Behandlungsoptionen“, also Mythen und Halbwissen über die Verfügbarkeit und Beschaffenheit von MS-Medikamenten, die immer mal an uns herangetragen werden und die sich allesamt, ganz vernünftig, entmystifizieren lassen.

Wir wünschen viel Erkenntnisgewinn beim Lesen und freuen uns, wie immer, über Feedback zu dieser Ausgabe.

die ZIMS-Redaktion

Das Inhaltsverzeichnis

VIEL WISSEN

6

Studie

Geht doch!

Was ist ein guter Verlauf und wer hat ihn?

9

Behandlung

Let it flow

Blutwäsche - Wissenswertes zu dieser Behandlungsmethode.

11

Studie

Mal was Neues

Spannende Grundlagenforschung aus Hamburg.

13

Medikation

Gilenya für Kinder

Ganz junge MS-Betroffene als neue Testkaninchen.

16

Irrtum

Bockmist bei MS

Eine neue Unter-Rubrik klärt auf.

klingt doch

EINE FRAGE

18

Gesundheitswesen

Behandle mich gut

Geht es MS-Betroffenen in England
besser als bei uns?

21

Strategie

Worum wir streiten II

Mitmachen oder dagegenhalten?
Diesmal: Superhelden mit MS

EINE MEINUNG

22

Behandlung

Ja, aber...

Alternative Behandlungsoptionen wer-
den mystifiziert. Argumente dagegen.

schonmal ganz gut.

Geht doch!

Wie kann man beurteilen, ob jemand einen guten MS-Verlauf hat? Eine Studie versucht genau das.

Die „gutartige MS“ – das hat sie mit der „hochaktiven MS“ gemeinsam – ist nicht einheitlich definiert. Je nachdem, wen man fragt, bewegen sich die Antworten in einem Spektrum zwischen „Ein Drittel aller MS-Betroffenen haben einen gutartigen Verlauf.“ bis zu „Es gibt keine gutartige MS!“. Wobei, muss man einschränken, das sind die Antworten von nicht betroffenen Neurologen. Die Neurologen, die die Wahrscheinlichkeit für einen gutartigen Verlauf hoch ansetzen, sind oft die der älteren Jahrgänge, die den „unsichtbaren“ MS-Symptomen früher keine so große Bedeutung beigemessen haben. Die jüngeren Neurologen dagegen betonen eher, dass auch das Kribbeln eines Fingers eine Katastrophe und deswegen die Immuntherapie auch so wichtig wäre. Nicht, dass je jemand nachgewiesen hätte, dass Sensibilitätsstörungen dadurch verhindert

würden. Allerdings ist an dem Ansatz, alle Arten von MS-Beschwerden in die Beurteilung des MS-Verlaufs mit einzubeziehen, einiges dran. Es ist ein Unding, dass es bis jetzt in Studien immer nur um das Zählen von Schüben und Sprüngen im EDSS¹-Wert geht, und die Symptome, mit denen man seinen Alltag teilen muss, unter den Teppich gekehrt werden.

Zu diesem Thema ist ganz frisch eine Arbeit erschienen, wieder aus dem Uni-Klinikum Hamburg Eppendorf (UKE)². Die Forscher evaluierten jene Patienten ihrer eigenen MS-Ambulanz, die einen gutartigen Krankheitsverlauf haben. Die Definition, die sie verwendeten, setzte eine mindestens 15-jährige Krankheitsdauer und einen EDSS von maximal 3,5 voraus, um die MS als „gutartig“ einzustufen. Die



Studienteilnehmer wurden entweder in der MS-Ambulanz oder mittels eines Telefoninterviews untersucht. Hierbei kamen neben der EDSS-Ermittlung Tests zur Kognition, Fragebögen zu Fatigue, Depression, Kognition, Lebensqualität, Krankheitsbewältigung und zur Kohärenz³ zum Einsatz. Patienten, die an beiden Erhebungsformen nicht teilnahmen, wurden gebeten, einen Feedback-Bogen zu ihrem generellen Gesundheitszustand auszufüllen.

Von den 879 Patienten der MS-Ambulanz des UKE, die mindestens schon 15 Jahre erkrankt waren, hatten 234 (26,6%) bei der letzten Untersuchung einen EDSS von höchstens 3,5. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 23,4 Jahre. 125 Patienten aus dieser Gruppe (53%) konnten kontaktiert werden. 79 wurden in der MS-Ambulanz untersucht, die übrigen wurden entweder am Telefon interviewt, füllten nur Fragebögen aus oder beantworteten einen kurzen Feedback-Bogen. Die Studienteilnehmer waren im Mittel 51 Jahre alt, 75% waren weiblich, 65% hatten eine schubförmig-remittierende MS (RRMS), 25% eine sekundär progrediente MS (SPMS) und 5% eine primär progrediente MS (PPMS). 42% hatten niemals eine Immuntherapie und 37% hatten diese weniger als fünf Jahre angewendet. Nur 21% hatten über mehr als fünf Jahre Immuntherapie angewendet, darunter nur 2% mit Eskalationstherapie.

Schauen wir uns die Ergebnisse der Studie noch etwas genauer an.

EDSS: In der aktuellen Untersuchung war der mittlere EDSS leicht angestiegen auf 2,8. 15% hatten jetzt einen EDSS über

3,5. Die drei am häufigsten betroffenen Symptomkomplexe betrafen die Motorik, die Sensibilität und die Kognition. 93% hatten eine unbegrenzte Gehstrecke. Setzt man voraus, dass auch die Ambulanzpatienten, die nicht teilgenommen hatten, ähnliche Werte hätten, ergäbe sich, gemessen am EDSS-Wert, ein Anteil von 22% an Betroffenen mit „gutartigem“ Verlauf.

Kognition: Im Schnitt bewegten sich die Ergebnisse der kognitiven Tests im Normbereich. Die meisten Defizite wurden im Bereich der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses und der Wortfindung gefunden. 8% der Untersuchten hatten in mehr als 20% der kognitiven Tests unterdurchschnittliche Ergebnisse und wurden als kognitiv beeinträchtigt eingeordnet. Rechnet man die Ergebnisse der kognitiven Testung mit ein, bleiben jetzt noch 15,8% Betroffene mit „gutartigem“ Verlauf nach mindestens 15 Krankheitsjahren übrig.

Fragebögen: 27% der Studienteilnehmer gaben in der Selbstbeurteilung an, kognitiv beeinträchtigt zu sein. Ein Drittel hatte niedriggradige Symptome einer Depression, 9% mäßige und 7% schwere. 73% hatten pathologische Fatigue-Werte, 45% hatten eine schwere Fatigue. Die Befragten nannten Gehschwierigkeiten (33%), Fatigue (20%) und Sensibilitätsstörungen (15%) am häufigsten als die am meisten die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptome. Mit der Gesamtlebensqualität waren die Studienteilnehmer im Schnitt aber „ganz zufrieden“. Die Fähigkeit zur Krankheitsbewältigung war bei den Befragten ausgeprägt, ähnlich einer Gruppe von Nicht-Erkrankten, und die soziale Unterstützung wurde am höchsten bewertet. Die Aktivitäten, von denen die Teilnehmer am häufigsten sagten, dass sie sie niemals machten, waren Gartenarbeit (40%), Auto-



fahren (21%) und schwere Hausarbeit (13%). 76% schätzten ihre MS als gutartig, 8% als schwer und 16% als neutral ein.

Wovon hängen Lebensqualität und Selbsteinstufung denn ab? Mit speziellen statistischen Methoden wurden die Ergebnisse der einzelnen Tests miteinander in Zusammenhang gebracht. Dabei ergab sich, dass vor allem der EDSS-Wert und die berufliche Situation ausschlaggebend für die Lebensqualität waren. Die patienteneigene Einstufung ihrer MS in die drei Schweregrade „gutartig“, „schwer“ bzw. „neutral“ hing dagegen vor allem von der Fähigkeit zur Krankheitsverarbeitung und der Kognition ab. Betroffene mit geringerer Fähigkeit zur Krankheitsbewältigung stuften ihre MS eher als schwer ein, Betroffene mit beeinträchtigter Kognition als neutral. Nebenbei: auch die Anwendung einer Immuntherapie, also ob oder wie lange eine Immuntherapie durchgeführt worden war, war nicht mit den anderen Testergebnissen assoziiert.

nach mehr als 15 Krankheitsjahren chronisch progrediente Betroffene dabei waren, auch ein erfreuliches Ergebnis. Interessant wäre es, die gleiche Studienmethodik mal auf Betroffene mit höheren EDSS-Werten ab EDSS 4 anzuwenden. Könnte es Betroffene mit stärkerer Einschränkung der Gehfähigkeit geben, die immer noch zufrieden mit ihrem MS-Verlauf sind? Und spielt die Immuntherapie, anders als bei denen mit niedrigem EDSS-Wert, hier für die Lebensqualität oder die Selbstbeurteilung des Verlaufs eine Rolle? Die Ergebnisse bestätigen den Eindruck der MS-Stiftung Trier, dass die Betroffenen ihre Fähigkeit zur Krankheitsbewältigung, ihre Selbstverantwortung und ihr Selbstbestimmungsrecht stärken müssen, um sich Gutes zu tun. Man darf die Aussagekraft dieser zentrumsbezogenen Studie nicht überschätzen. Aber der Ansatz läuft in die richtige Richtung.

Jutta Scheiderbauer

Man kann auch mit mistigen Symptomen, die einen quälen, trotzdem ein zufriedener Mensch sein, solange man in sich selbst Vertrauen hat.

Welche Schlüsse kann man nun aus den Ergebnissen ziehen? Die Untersuchung beantwortet nicht die Frage, wie man eine „gutartige“ MS objektiv definieren kann oder welche Untersuchungen man dazu vornehmen sollte. Im Gegenteil lässt sie sich so interpretieren, dass die objektive Feststellung einer „gutartigen“ MS gar nicht möglich ist. Schließlich fanden sich bei einigen aus der Gruppe durchaus relevante MS-Symptome. Dennoch bewerteten 76% der Studienteilnehmer ihre MS als gutartig. Alle etablierten Skalen, neuropsychologischen Tests und Fragebögen sind nicht geeignet, besser als die Betroffenen zu beurteilen, ob eine gutartige MS vorliegt oder nicht. Am erstaunlichsten ist vielleicht, dass eine positive Bewertung des MS-Verlaufs primär von der Fähigkeit zur Krankheitsverarbeitung abhängt, und nicht von der Lebensqualität. Vielleicht sind die Lebensqualitätsfragebögen gar nicht so gut, wie man immer denkt. Der hier benutzte HAQUAMS zum Beispiel misst die MS-bezogene Lebensqualität und lässt den Rest außer Acht. Doch kann man wohl auch mit mistigen Symptomen, die einen quälen, trotzdem ein zufriedener Mensch sein, solange man in sich selbst Vertrauen hat. Denn, auch das hat die Studie ergeben, die Lebensqualität ist mit der Fähigkeit zur Krankheitsbewältigung assoziiert.

Die Studie hat bei den Untersuchungsergebnissen nicht zwischen RRMS, SPMS und PPMS unterschieden. Allerdings ist allein die Tatsache, dass in der Gruppe mit niedrigem EDSS

Verschiedene Studien weisen auf eine Effektivität des Plasmaaustausches für die Behandlung von Schüben hin.

Let it flow

Wissenswertes zur therapeutischen Apherese

Wer von einem MS-Schub betroffen ist, bekommt vom behandelnden Arzt in den meisten Fällen eine Behandlung mit Kortison angeboten. Bleibt die Gabe des Medikamentes ohne Erfolg oder kann aufgrund der individuellen Situation des Patienten kein Kortison verabreicht werden, sieht die Therapieleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) als

weitere Behandlung eine so genannte therapeutische Apherese vor. Oft wissen Betroffene nichts mit dem Behandlungsverfahren anzufangen. Im Folgenden wollen wir daher kurz vorstellen, wie sie funktioniert, was man über die Wirkung sagen kann und welche möglichen Nebenwirkungen oder Komplikationen auftreten können. Als Basis dieses Artikels diente das

Konsensus-Papier zum Einsatz der therapeutischen Apherese in der Neurologie¹.

Bei der therapeutischen Apherese handelt es sich um alle medizinischen Verfahren, bei denen aus dem Blut des Patienten außerhalb des Körpers bestimmte schädliche Bestandteile abgetrennt werden. Bei der Behandlung von MS-Schüben werden, je nach Verfügbarkeit und Patientenkontext, der Plasmaaustausch oder die Immunadsorption durchgeführt. Beim Plasmaaustausch, auch Plasmapherese genannt, wird dem Patienten über einen peripheren oder zentralnervösen Zugang kontinuierlich Blut entnommen und dann, mit Hilfe einer Zentrifuge oder eines Membranplasmaseparators, das Blutplasma von den Blutzellen getrennt. Das abgetrennte Plasma wird dann verworfen und durch frisches Plasma oder Kochsalzlösungen ersetzt.

Als selektives Verfahren stellt die Immunadsorption eine Weiterentwicklung des unspezifischen Plasmaaustausches dar. Zuerst wird eine Plasmaseparation vorgenommen, bei dem das Blutplasma mit allen gelösten Bestandteilen von den Blutzellen getrennt wird. In einem zweiten Schritt wird es dann von den pathogenen Substanzen befreit und dem Patienten in gereinigter Form inklusive seiner Blutzellen wieder zugeführt. Studien weisen drauf hin, dass die Immunadsorption weniger Nebenwirkungen aufweist als der Plasmaaustausch².

Bei der Behandlung eines MS-Schubes werden in der Regel 5-6 Immunadsorptionen bzw. Plasmaaustausche innerhalb von 10 Tagen durchgeführt. Spricht der Patient auf die Behandlung nicht an, kann der Arzt sich im Einzelfall für eine Erweiterung auf 7-8 Tage entscheiden. Verschiedene Studien weisen auf eine Effektivität des Plasmaaustausches für die Behandlung von Schüben, bei denen Kortison unwirksam war, hin. Auch für die Immunadsorption gibt es Daten, die auf eine Wirksamkeit hindeuten, die Ansprechrate der Verfahren liegt laut Studiendaten bei $\geq 70\%$. Zur Frage, ob eine Apherese sich auf den Krankheitsverlauf positiv auswirkt, gibt es aktuell keine aussagekräftigen Untersuchungen. Jedoch kann in der Praxis immer wieder beobachtet werden, dass sich schwerwiegende Einschränkungen, die durch einen Schub hervorgerufen wurden, bei einem Teil der Betroffenen nach dem Einsatz einer Apherese deutlich besserten.

Nebenwirkungen und Komplikationen

Bei allen Verfahren der therapeutischen Apherese können Nebenwirkungen und Komplikationen auftreten. Es sind Blutergüsse und Blutungen an der Punktionsstelle, Infektionen und Thrombosen möglich. Zudem können Veränderungen des Blutflusses und Blutdruckabfall auftreten. Beim Plasmaaustausch gibt es zudem Risiken bezüglich Gerinnungsstörungen, Störungen der Motorik (krampfartig) und der Sensibilität (Kribbeln), durch Elektrolytverschiebungen und Beeinflussungen von Medikamentenspiegeln sowie allergische Reaktionen bis zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock. Sehr

selten können beim Plasmaaustausch Lungenödeme bzw. ein transfusionsbezogenes akutes Lungenversagen auftreten. Trotz vielfältiger Sicherheitsvorkehrungen bleibt die Übertragung von Krankheiten durch Blutprodukte ein anerkanntes Risiko des Plasmaaustausches.

Risiken minimieren

Blutdrucksenkende Medikamente sollten in direktem zeitlichem Abstand zur Apheresebehandlung nicht eingenommen werden, bzw. ihre Einnahme sollte vorher kritisch vom Arzt geprüft werden. Auch sollte auf ACE-Hemmer, das sind Arzneistoffe, die insbesondere in der Therapie des Bluthochdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz Anwendung finden, verzichtet werden.

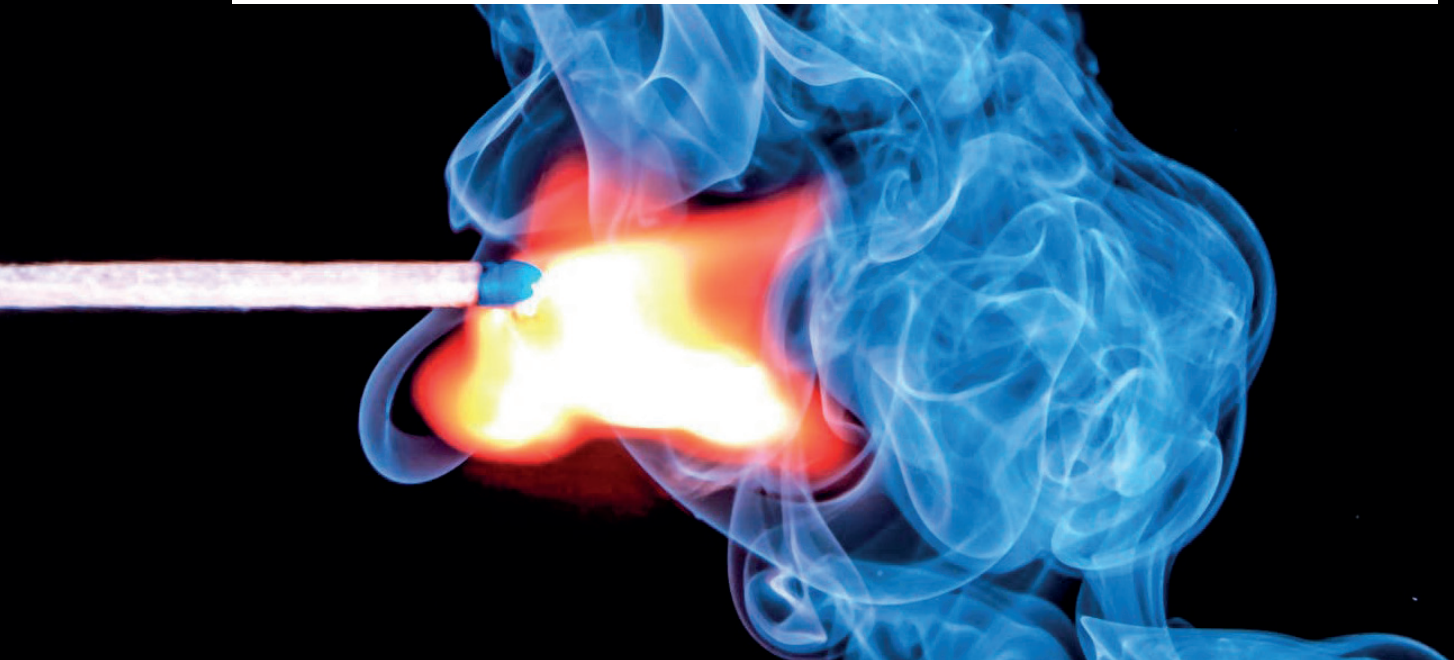
Fazit

Ob die Apherese sich auf den langfristigen Krankheitsverlauf auswirkt, wissen wir nicht, weil dazu keine Studien durchgeführt wurden. Wir können lediglich sagen, dass sie bei Personen, bei denen ein Schub zu schweren Beeinträchtigungen geführt und Kortison versagt hat, eine zusätzliche Behandlungsoption mit gewissem Potential ist. Wie bei jeder Behandlung sollten auch bei der Apherese immer mögliche Risiken und Nebenwirkungen dem möglichen Nutzen gegenüber gestellt werden. Apherese-Verfahren bei nur leichten Schubsymptomen stehen in keinem Verhältnis zum Risiko. Jedoch bleibt es auch bei schwereren neurologischen Beschwerden jedem selbst überlassen, ob man sich für oder gegen diese Behandlungsoption entscheidet. Dafür sollte man sich gut vom Arzt beraten lassen und dann auf sein eigenes Bauchgefühl vertrauen.

Christiane Jung

Mal was Neues

Spannende Forschung über den Zusammenhang von Entzündung und Nervensterben



Kürzlich hat eine Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf um Manuel Friese und Erstautor Benjamin Schattling eine zuvor unbekannte Veränderung in Nervenzellen entdeckt, die Entzündungsstress ausgesetzt waren¹. Die Schlagzeile „Proteinansammlung schädigt Nervenzellen in der Multiplen Sklerose“ verbreitete sich schnell im Internet². Das wäre schon eine Sensation, hätte man herausgefunden, was zum Nervenzelluntergang bei MS führt. Und tatsächlich ist die beschriebene Forschungsarbeit methodisch beeindruckend und inhaltlich ein Novum. Wir wollen sie uns näher anschauen:

Die Forscher gingen sehr methodisch vor. Sie isolierten entzündete Nervenzellen von EAE-Mäusen³, also dem gängigen Tiermodell für die schubförmige MS. Sie identifizierten aus 39 Genen, die in Zellen sowohl von Mäusen als auch in Proben von MS-Betroffenen durch die Entzündung aktiviert waren, dasjenige mit dem stärksten Aktivierungssignal: BSN. Das zugehörige BSN-Protein fand man vermehrt im gesamten Nervenzellkörper in einer für die Nervenzelle giftigen Menge. Wurde das BSN-Gen dagegen ausgeschaltet,

konnten sich die Mäuse schneller von ihrer Behinderung erholen. Offenbar ist die giftige Anhäufung des BSN-Proteins tatsächlich ausschlaggebend für die Ausprägung der Behinderung, die durch die immunvermittelte Entzündung entsteht. Auch wenn die Autoren nicht behauptet haben, dieser Mechanismus wäre auch bei den progredienten MS-Verläufen relevant, so haben sie doch in diese Richtung spekuliert. So schlugen sie vor, dieser Mechanismus der Anhäufung von BSN könne sich in Nervenzellen verselbstständigen, auch wenn die immunvermittelte Entzündung gar nicht mehr vorhanden sei.

Bisherige Forschungs- und Behandlungsansätze

Noch mal ein Blick auf die klinischen Fakten: Die MS zeigt eine große Bandbreite an klinischen Symptomen, die schubförmig oder schleichend auftreten können. Für jeden einzelnen Betroffenen sieht die Krankheit anders aus. Mischformen schubförmig/chronisch sind häufig, und eine Zuordnung zur Lebensqualität lässt sich auch nicht erkennen. Als vor über zwanzig Jahren die Interferone auf den Markt kamen, wusste man noch sehr wenig über die pathologischen Grund-

lagen. Man ging jedoch von der Hypothese aus, MS sei eine Autoimmunerkrankung und die gesamte Krankheitspathologie werde von der immunologisch bedingten Entzündungsreaktion bestimmt. Würde diese Hypothese zutreffen, hätte sich mit einer Immuntherapie das Gesamtfortschreiten der Erkrankung grundsätzlich bremsen oder sogar beenden lassen können. Dies war jedoch nicht der Fall. Bis heute lässt sich weder mit den Interferonen noch mit all den anderen auf dem Markt befindlichen Immuntherapien die chronische Progredienz günstig beeinflussen oder verhindern.

Lange war es eine neurologische Grundüberzeugung, dass eine zunächst schubförmige Verlaufsform mit der Zeit in eine sekundär progrediente Verlaufsform übergehe, weil infolge der vielen Schübe so viele Schäden im zentralen Nervensystem entstanden seien, dass ein chronisches Nervensterben einsetze. Es gab auch viele Neurologen, die davon überzeugt waren, dass die primär progrediente MS eine andere Krankheit sei, weil ihr die schubförmige Phase fehle. Infolge ausgedehnter Grundlagenforschung ist man heute weiter, denn man fand heraus, dass das chronische Nervensterben von Anfang an stattfindet, also gleichzeitig mit den entzündlichen Vorgängen nachweisbar ist. Was sich unterscheidet, ist die Ausprägung. Im Durchschnitt überwiegt zu Beginn der MS die Entzündung und später die chronische Progredienz, doch gibt es auch da alle Varianten. Und die PPMS wäre eine Form, wo die Entzündungsaktivität auch zu Beginn sehr schwach ausgeprägt ist, aber doch vorhanden, weshalb mittlerweile auch ein Immunsuppressivum für die PPMS zugelassen ist⁴.

Während man sich von Schüben, die Ausdruck einer akuten Entzündung sind, meist ziemlich gut erholen kann, obwohl einzelne Betroffene eine sehr schlechte Rückbildung zeigen, trägt die schleichende Beeinträchtigungszunahme der chronischen Verlaufsform den größten Anteil an der bleibenden Behinderung der MS-Betroffenen. Trotz all dieser Unstimmigkeiten bleibt die Fachwelt bei ihrem Standpunkt, dass die Entzündung die Krankheitskomponente ist, die die chronische Neurodegeneration antreibt. Bestätigt sieht sie sich dadurch, dass man bei MS viele Auffälligkeiten im Immunsystem findet. Doch nie hat man nachgewiesen, wie genau die Entzündung zu einem Nervensterben führt. Aus diesem Grund ist das neue Forschungsergebnis der Hamburger Arbeitsgruppe bedeutsam. Es könnte der „missing link“ sein. Ist das wirklich so?

Wie ist diese neue Forschung einzuordnen?

Es ist den Wissenschaftlern tatsächlich gelungen, einen konkreten toxischen Effekt der akuten Entzündungsreaktion bei MS in den zugehörigen Nervenzellen nachzuweisen. Es ist sogar ein möglicher neuer Therapieansatz gefunden worden, um die bleibende Beeinträchtigung, die durch die Entzündung entsteht, zu reduzieren. Das könnte Betroffenen helfen, einen Schub besser zu überstehen, sich schneller und besser zu erholen und schubbedingte, bleibende Defizite zu reduzieren. Es bleibt aber der Fakt bestehen, dass sowohl die Entzündung als auch die

Neurodegeneration gleichzeitig bei MS nachweisbar sind, man nicht weiß, was zuerst da war, und dass der Progredienz nicht durch eine Verhinderung der Entzündung Einhalt zu gebieten ist. Deshalb darf man aus dieser Forschungsarbeit keine voreiligen Schlussfolgerungen für die progredienten Verläufe ziehen.

Die Fokussierung auf immunvermittelte Pathomechanismen, die bei MS sicher eine gewisse Rolle spielen, hat den unvoreingenommen wissenschaftlichen Blick getrübt. Es herrscht eine Betriebsblindheit der Neurowissenschaftler, die andere Möglichkeiten gar nicht erst in Betracht ziehen, zumal eine mächtige Industrie daran interessiert ist, dass es so bleibt. Es wird Zeit, andere Therapieansätze für die chronisch progrediente MS zu finden, die nicht in das Immunsystem eingreifen. Denn wenn es doch umgekehrt sein sollte, nämlich dass der Erstmanifestation der MS die degenerative Pathologie vorangeht und die immunvermittelte Entzündung nur die Reaktion auf diesen Prozess ist, würde man sich dann sogar die gefährlichen Immuntherapien sparen können. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der Change-MS-Studie sehr interessant, die 270 Patienten mit RRMS entweder mit Placebo oder dem HERV-Antikörper GNBAC1 gegen humane endogene Retroviren über ein Jahr behandelt hatte. Es gelang, die MRT-Befunde, die entzündlich bedingt sind, erheblich zu reduzieren, und auch die Hirnatrophie (Verringerung des Hirnvolumens) zu vermindern⁵. Bemerkenswert bei einer Therapie, die nicht immunmodulatorisch wirkt.

Warum fällt es den Grundlagenforschern so schwer, die Ursachen der chronischen Nervenschäden bei MS aufzuklären? Hier hilft nur: Weg mit den Scheuklappen, her mit neuen Forschungsansätzen!

Jutta Scheiderbauer

Gilenya für Kinder

Gilenya® ist nun auch für Kinder mit MS zugelassen. Gruselig, wie da argumentiert wurde.

Fingolimod, Handelsname Gilenya®, ist für Erwachsene mit schubförmig-remittierender Multiple Sklerose (RRMS) aufgrund zweier Zulassungsstudien¹ seit September 2010 in der Europäischen Union zugelassen.

Es ist wie alle so genannten „verlaufs-modulierenden“ Medikamente bei MS eine Immuntherapie, die die entzündlichen Komponenten der MS-Pathogenese abschwächen kann, aber die chronische Neurodegeneration nicht günstig beeinflusst. Auch wenn leider für Fingolimod nach der Zulassung keine klinischen Studien zur optimalen Anwendung im Vergleich mit anderen MS-Medikamenten durchgeführt wurden, so hat man immerhin schon seit über acht Jahren Gelegenheit, Nebenwirkungen nach der Zulassung zu beobachten. Insofern kennt man nicht nur die, die in den Zulassungsstudien und deren Verlängerungsstudien auftraten, sondern auch die Therapiefolgen im „Routinebetrieb“, woraus mehrere Rote-Hand-Briefe² resultierten. Erst Ende 2018 erfolgte eine Warnmeldung der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA, dass es nach Absetzen von Fingolimod häufiger zu einem so genannten Rebound kommen kann, einem sehr starken Schub, der bleibende Schäden stärker als die vor Therapiebeginn hinterlassen kann. Um die gleiche Zeit, im November 2018, erhielt Novartis zusätzlich die Zulassung für Fingolimod bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit RRMS, nachdem die einzige Zulassungsstudie PARADIGMS³ mit 215 jungen Patienten eine geringere Schubrate von mit Fingolimod behandelten Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu der mit intramuskulärem Interferon beta 1a (Avonex®) behandelten Gruppe gezeigt hatte.

Um die Ergebnisse der PARADIGMS-Studie bewerten zu können, muss man zunächst die Besonderheiten der Kinder- und Jugendlichen-MS betrachten. Hier ist die Schubrate generell höher als bei der Erwachsenen-MS, und auch die Krankheitsaktivität in der MRT ist höher. Andererseits erfolgt die Symptommrückbildung nach einem Schub schneller und vollständiger, so dass insgesamt der Behinderungsgrad sehr viel langsamer über die Zeit ansteigt. Der Übergang in die sekundäre Progression

(SPMS) erfolgt deutlich später nach Erstdiagnose. Ein primär progredienter Verlauf (PPMS) ist sehr selten⁴. Eine Auswertung des populationsbasierten MS-Registers von South-East Wales in Cardiff ergab folgende Zahlen: 111 von 2068 (5,4%) der MS-Betroffenen im Register hatten erste MS-Symptome im Alter unter 18 Jahren gezeigt. Im Vergleich zu den Betroffenen mit Erstmanifestation ab 18 Jahren war bei diesen das Intervall zwischen dem ersten und dem zweiten Schub mit 5 Jahren gegenüber 2,6 Jahren länger, die PPMS trat in 0,9% der Fälle gegenüber 8,5% bei Erwachsenen auf. Die durchschnittliche Zeit bis zur Entwicklung der SPMS war verlängert (32 gegenüber 18 Jahren), und der Anstieg des EDSS-Wertes⁵ verlief langsamer: EDSS4 23,8 gegenüber 15,5 Jahren, EDSS6 30,8 gegenüber 20,4 Jahren, EDSS8 44,7 gegenüber 39 Jahren. Auf die gesamte Lebensspanne betrachtet, entwickelten die im Jugendalter Erkrankten natürlich durchschnittlich früher eine schwere Behinderung als die im Erwachsenenalter Erkrankten. Die Publikation zeigte aber ebenfalls, dass nicht alle Betroffenen, die jung erkrankt waren, später höhere Behinderungswerte oder die SPMS entwickelt haben⁶.

Behandelt wurde die pädiatrische MS bisher vor allem mit den Interferonen oder Glatirameracetat, bei höherer Krankheitsaktivität aber auch außerhalb der Zulassung („off label“) und ohne gute Studiendaten mit Fingolimod oder Natalizumab (Tysabri®)⁷. Denn pharmazeutische Hersteller hatten bislang kein Interesse daran gehabt, kontrollierte, randomisierte und verblindete Studien in der kleinen Gruppe der unter 18-Jährigen mit MS durchzuführen, so dass die vielen Erwachsenen-Medikamente hier nicht zur Verfügung standen.

Die PARADIGMS-Studie ist eine klassische kontrollierte, randomisierte und verblindete Studie. Die 215 Studienteilnehmer teilten sich auf in 107, die Fingolimod erhielten, und 108, die Avonex bekamen. Bei einem Körpergewicht unter 40 kg war die tägliche Fingolimod-Dosis 0,25 mg, ansonsten bekamen sie die Erwachsenendosis von 5 mg täglich. Es wurden Patienten im Alter von 10 bis 18 Jahren eingeschlossen, der überwie-

*Aus vielerlei Gründen
lassen sich die Studien-
ergebnisse nicht auf
Kinder und Jugendliche
übertragen.*



gende Anteil waren allerdings Jugendliche in der Pubertät. Die Erkrankungsdauer vor Studienbeginn war durchschnittlich ein gutes Jahr. Nicht vorbehandelt waren knapp zwei Drittel, die übrigen in den meisten Fällen mit einem Interferon. Die Studienteilnehmer hatten in den beiden Jahren vor Studienbeginn etwa zwei Schübe gehabt, also eine Schubrate von einem Schub pro Jahr. Die Behandlungsdauer in der Studie belief sich auf „bis zu 24 Monate“. Der primäre Endpunkt, also das Hauptergebnis der Studie, war die durchschnittliche jährliche Schubrate, die sich für Fingolimod auf 0.12 belief, für Avonex 0.67. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen belief sich also auf 0.55, so dass man sagen kann, dass durch das Fingoli-

mod gegenüber Avonex den Studienteilnehmern im Schnitt ein Schub in zwei Jahren erspart blieb. Sekundäre Endpunkte waren MRT-Parameter, die durch Fingolimod ebenfalls günstiger beeinflusst wurden als durch Avonex, die aber für die Betroffenen keine wirkliche Relevanz haben. Die Behinderungsprogression dagegen, obwohl für Betroffene mit am Wichtigsten, wurde in dieser Studie nicht erhoben. Unerwünschte Ereignisse waren sehr häufig, sie traten bei 88.8% der Fingolimod-Gruppe und 95.3% der Interferon-Gruppe auf. Die unerwünschten Ereignisse, aufgrund derer die Therapie unterbrochen bzw. beendet werden musste, lag bei 11.2% bzw. 4.7% mit Fingolimod gegenüber 2.8% bzw. 2.8% mit Interferon. Schwerwiegende

unerwünschte Ereignisse waren ebenfalls mit Fingolimod häufiger als mit Avonex (16.8% gegenüber 6.5%). Darunter kamen auch Krampfanfälle bei 5.6% der Fingolimodpatienten (0.9% unter Avonex) vor. Es gab Blutbildveränderungen, Infektionen, Laborwertveränderungen, Vaskulitis (Gefäßentzündung), Migräne, Muskelschwäche, Herzrhythmusstörungen uvm.

Aus vielerlei Gründen lassen sich die Studienergebnisse nicht auf die betroffenen Kinder und Jugendlichen übertragen, die gemäß der Zulassung mit Fingolimod behandelt werden dürfen. Zum einen wurde die Zulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde eingeschränkt auf diejenigen, die unter einer Vorbehandlung mit einem Interferon oder Glatirameracetat weiterhin hohe Krankheitsaktivität (Schübe bzw. MRT-Aktivität) haben, sowie diejenigen, die ohne oder mit Vorbehandlung eine schnell fortschreitende klinische Behinderung entwickeln. Zum zweiten wurde Fingolimod lediglich mit einer „Basistherapie“ verglichen, obwohl für Betroffene mit schwerem MS-Verlauf heute eher „Eskalationstherapien“ verwendet werden. Und drittens wurden in dieser Studie gar keine Betroffenen mit rasch fortschreitender MS untersucht. Infolgedessen hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren nur für eine kleine Untergruppe der pädiatrischen Patienten einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gesehen, für alle anderen konnte der pharmazeutische Hersteller Novartis keine überzeugenden Belege liefern⁸. Die Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) steht zur Zeit noch aus.

Wie kann man all diese Aspekte unter einen Hut bringen und als Informationsgrundlage für die eigene Entscheidung verwenden? Gehen wir die wesentlichen Punkte noch einmal durch:

1. Als Immuntherapie wirkt Fingolimod grundsätzlich immunschwächend auf die Entzündung bei MS. Die pädiatrische MS zeichnet sich durch ein Übergewicht der Entzündungsaktivität aus (Schübe, MRT), die durch Fingolimod folgerichtig auch besser beeinflusst werden kann als durch das schwächere Interferon. Die entzündliche Krankheitsaktivität übersetzt sich prinzipiell bei MS wenig in die Ausprägung der Behinderung, geschweige denn in die chronische Behinderungsprogression. Bei der pädiatrischen MS ist diese Diskrepanz noch ausgeprägter. Da sich in einem Zeitraum von 24 Monaten bei einem pädiatrischen Kollektiv im Durchschnitt an der Behinderung überhaupt nichts nachweisbar verändern kann, wurde dieser Parameter auch nicht erhoben. Deshalb erlaubt diese kurze, zweijährige PARADIGMS-Studie keinerlei Aussage zur Wirkung von Fingolimod auf den Behinderungsverlauf, schon gar nicht als langfristige Prognose, sondern lediglich zur Wahrscheinlichkeit, die aktuelle Schubrate zu reduzieren.

2. Die PARADIGMS-Studie hatte keine Betroffenen eingeschlossen, auf die das Kriterium der „rasch fortschreitenden MS“ zutraf. Dennoch hat die EMA Fingolimod unter anderem

genau für ein solches Patientenkollektiv zugelassen. Damit folgt sie ihren früheren Entscheidungen, Anwendungsgebiete aufgrund von Sicherheitsbedenken auf Betroffene mit schlechterem Verlauf einzuschränken, ohne dass dafür Daten vorliegen. Leider besteht sie auch nicht darauf, dass entsprechenden Studien nachgeholt werden müssen. Sie überlässt die Betroffenen damit letztlich ihrem Schicksal mit der Ungewissheit, ob ein kurzzeitig nachgewiesener Effekt auf die Schubrate spätere unvorhersehbare Therapiefolgen aufwiegen kann.

3. Schon bei dieser kleinen Patientenzahl der PARADIGMS-Studie gab es viele Hinweise auf Nebenwirkungen. Aufgrund der Studienkurze sind jedoch seltenere schwere Nebenwirkungen keineswegs auszuschließen. Es ist bis auf weiteres aber davon auszugehen, dass alle bei Erwachsenen aufgetretenen Nebenwirkungen auch bei den pädiatrischen Patienten auftreten können. Der Rebound-Effekt nach dem Absetzen wurde bislang nirgendwo in Bezug auf Kinder und Jugendliche thematisiert. Das junge Lebensalter der Betroffenen macht es wahrscheinlich, dass es über kurz oder lang zu einem Absetzen von Fingolimod kommen wird. Niemand kann zum jetzigen Zeitpunkt sagen, ob der Reboundeffekt bei den Kindern und Jugendlichen ebenfalls auftritt, und ob er weniger oder stärker ausgeprägt sein wird. Bei den jungen Betroffenen kommt noch ein weiterer Gesichtspunkt hinzu: das noch in Entwicklung befindliche Immunsystem der Heranwachsenden. Es ist unvorhersehbar, was eine immunsuppressive Substanz wie Fingolimod hier auslösen könnte.

Zusammenfassend ist bisher nur eines sicher: Die Schubrate kann durch Fingolimod reduziert werden, und in manchen Fällen ist Fingolimod dabei Avonex überlegen. Der Rest wird wie bei MS üblich im „Freilandversuch“ an Betroffenen getestet werden. Betroffene Kinder und Jugendliche, die durch MS-Schübe erheblich beeinträchtigt werden, die ausgeprägte Symptome haben und die eine schlechte Rückbildungsfähigkeit aufweisen sind diejenigen, für die diese Substanz einen Vorteil bringen könnte. Man muss von Ärzten fordern, strenge klinische Auswahlkriterien für die Fingolimodtherapie anzulegen und sich nicht durch Marketing-Methoden wie gut honorierte Anwendungsbeobachtungen dazu verleiten zu lassen, unvorsichtig zu werden.

Jutta Scheiderbauer

Bockmist bei MS

Eine neue Rubrik

Immer wieder begegnen uns Informationen zur Multiplen Sklerose, die uns einfach nur den Kopf schütteln lassen. Wie diese irreführenden, teilweise komplett falschen Behauptungen entstehen und in Umlauf geraten, ist uns oft nicht bekannt. Was wir aber wissen ist, wie viel Schaden sie bei Betroffenen und Angehörigen anrichten können, denn entweder setzen sie unter Druck und machen Angst, oder sie schüren falsche Erwartungen. Höchste Zeit, damit aufzuräumen. Wir haben hierfür eine neue Rubrik geschaffen und beginnen in dieser Ausgabe mit vier mal Bockmist.

„Bei einem Schub muss man Kortison nehmen, sonst schädigt die Entzündung permanent das Gewebe./ Ohne Kortison erwartet den Betroffenen ein schlechter Krankheitsverlauf.“

Tatsächlich hat die Multiple Sklerose Gesellschaft Wien auf Ihrer Homepage einen Auszug eines Buches von Ao. Univ.-Prof. Dr. Fritz Leutmezer zur MS veröffentlicht, in dem sinngemäß genau das behauptet wird: „(...) experimentelle Untersuchungen, die gezeigt haben, dass ein sehr früher Therapiebeginn mit Kortison eine bleibende Schädigung von Nervenfasern möglicherweise verhindern kann¹. Das stimmt so nicht. Die Gabe von Kortison kann dazu beitragen, dass die Symptome eines Schubes sich schneller wieder zurück bilden. Allerdings gibt es auch Personen, bei denen das Kortison nicht zu einer schnelleren Reduktion der Symptome führt. Eine Wirkung auf den Langzeitverlauf ist nach vorliegenden klinischen Daten auch nicht zu erwarten. Daher gilt, mögliche Risiken und Nebenwirkungen sollten dem möglichen Nutzen gegenüber gestellt werden. Ob man sich für oder gegen eine Gabe von Kortison bei einem MS-Schub entscheidet, bleibt jedem selbst überlassen; eine Auswirkung auf den Krankheitsverlauf wurde bis jetzt nicht nachgewiesen. Man muss sich also keine Sorgen machen, dass durch eine Entscheidung gegen die Behandlung mit negativen Konsequenzen für den Krankheitsverlauf zu rechnen ist. Ausführlich haben wir das Thema in ZIMS 4 im Artikel „König Kortison“ besprochen.

Multiple Sklerose: Therapie so früh wie möglich?

Kürzlich wurde eine Untersuchung veröffentlicht, die einen Zusammenhang der initialen verlaufsmodulierenden

Therapie mit dem späteren Übergang in die sekundär progrediente Multiple Sklerose beschreiben soll². Demnach, so interpretieren es die Forscher, würden MS-Patienten, die zum einen früh und zum anderen mit einer starken immunsuppressiven Therapie beginnen, später oder gar nicht in einen sekundär progredienten Verlauf übergehen. De facto wurde hier ein Vergleich zwischen nicht vergleichbaren Patientenkollektiven durchgeführt, die zu verschiedenen Zeiten mit unterschiedlichen diagnostischen Möglichkeiten und Kriterien diagnostiziert worden waren. Allein die veränderten diagnostischen Möglichkeiten haben schon dafür gesorgt, dass im Laufe der Jahre Neuerkrankte immer früher im Krankheitsverlauf diagnostiziert wurden und dass immer leichtere Fälle erkannt werden konnten. Daraus ergibt sich automatisch, dass der Zeitabstand von der Erstdiagnose bis zum Übergang in die sekundär progrediente MS bei den nach 2005 diagnostizierten Patienten länger sein muss als bei den zwischen 1996 und 1998 diagnostizierten und bei denen wiederum länger als bei den 1985 diagnostizierten Patienten. Dies ist kein Beleg für einen späteren Übergang in die SPMS aufgrund der Immuntherapien. Es bleibt dabei, dass die Überlegenheit einer Frühtherapie für den langfristigen Verlauf nicht belegt ist, genau so wenig wie die Überlegenheit einer möglichst intensiven Frühtherapie im Vergleich zu mäßig starken Therapien. Mehr dazu in ZIMS 3 in den Artikeln „Schweigen ist Gold“ zur Prognose der unbehandelten MS und „Hit hard and early“ zur intensiven Frühtherapie.

„Sind in der MRT neue Läsionen zu erkennen, muss sofort etwas an der Immuntherapie geändert werden, auch wenn es mir gut geht.“

Immer wieder hören wir, dass Neurologen das so empfohlen haben. Dabei gibt es keinerlei Beweis dafür: Der Krankheitsverlauf lässt sich nicht durch einen Therapiewechsel aufgrund von alleiniger MRT-Aktivität bei sonst stabilen Betroffenen verbessern. Das haben wir ZIMS 2 im Artikel „Weiße Flecken“ ausführlich beschrieben. Auch eine amerikanische Verlaufsstudie, die über 10 Jahre lief, konnte im langfristigen Verlauf keinen Unterschied feststellen, wenn Patienten aufgrund des MRT-Befundes mit so genannten Eskalationstherapien behandelt worden waren³.

Im Internet findet man in der Tat zu Hauf Informatio-



nen über das neue Therapieziel NEDA (kurz für: No Evidence of Disease Activity), das die Neurologen jetzt anstreben sollten. NEDA ist gleichbedeutend mit Freiheit von Schüben, von Behinderungsprogression und von neuen MRT-Läsionen zum Untersuchungszeitpunkt. Auch dazu haben wir bereits in unserem Blog Stellung genommen und die Gefahr beschrieben, dass dies zu einer Behandlung „nach MRT“ führen würde⁴.

Doch warum hinterfragen Neurologen das nicht selbst? Auf der DMSG-Berlin-Seite findet man ein Interview mit dem Vorsitzenden Priv.-Doz. Dr. med. K. Baum über die Frühtherapie bei MS, zu der er dringend rät. Er stellt dabei kategorische Behauptungen auf: „Entmarkungsherde sind gefährlich“, das Gewebe darin sei zerstört, und je mehr Herde, desto mehr Behinderung, wenn die Kompensationsfähigkeit des Gehirns aufgebraucht ist⁵. Unterstützt werden solche verzerrten Informationen gerne durch Fortbildungsangebote der Industrie, z.B. eine Präsentation zur Erlangung von cme-Fortbildungspunkten für Ärzte zum Thema MRT bei MS, erstellt von der Firma Biogen, die durch viele suggestive Grafiken davon ablenkt, dass ein langfristiger Erfolg für die Betroffenen durch MRT-gestützte Therapieziele und –wechsel einfach nicht belegt ist⁶. Und auf der Roche-Homepage sieht ein Neurologe Namens Chin den Vorteil von NEDA darin, dass man mit dieser kombinierten Messgröße alle Aspekte der Verlaufsbeobachtung der MS auf einmal abdecken könnte, was nicht stimmt⁷. Dies sind nur einige Beispiele, wie

mehr oder weniger subtil immer wieder die Bedeutung der Anzahl der Hirnläsionen und der MRT aufgeblasen wird und denen man nicht auf dem Leim gehen darf.

Eine Ernährungsumstellung kann die MS am Fortschreiten hindern oder ganz verschwinden lassen.

„Bei Multipler Sklerose besser kein Gluten“, ist ein Artikel auf der Webseite „Zentrum für Gesundheit“ betitelt. Diese Empfehlung mit nichts anderem als einem Fallbericht, bei dem eine glutenfreie Diät eine Symptombesserung erbracht habe, ein einmaliger Diätfehler aber sofort wieder einen Rückfall in die MS-bedingten Beschwerden erbracht hätte⁸. Dies ist nur ein Beispiel von vielen, wie unqualifiziert Ernährungsthemen bei MS im Internet präsentiert werden. Der Nutzen einer Ernährungsumstellung oder einer Diät bei MS ist anhand der aktuellen Studienlage, wenn überhaupt, nur in einem sehr geringen Maße nachweisbar. Ein schlechtes Gewissen ist unnötig und vielleicht sogar schädlich, wie Beispiele aus den Ernährungswissenschaften immer wieder zeigen. So warnte beispielsweise die WHO vor einem hohen Salzkonsum, da dieser das Risiko an Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu sterben steigern würde. Eine großangelegte Studie in Belgien zeigte aber genau das Gegenteil. Mehr in ZIMS 3 im Artikel „Angst zu Essen“.

Christiane Jung und Jutta Scheiderbauer



Behandle mich gut



Geht es MS-Betroffenen in England in Sachen Medikamentensicherheit besser als bei uns?

MS-Betroffene in Deutschland sind es gewohnt, alle auf dem Markt zugelassenen Medikamente verschrieben und, abgesehen von der Rezeptgebühr, kostenfrei bekommen zu können. In England werden Medikamente teilweise gar nicht erst verfügbar gemacht. Was steckt dahinter?

Wird ein neuer Wirkstoff entwickelt, muss er im EU-Raum und auch in den USA die drei Hürden des Zulassungsverfahrens überwinden, um zugelassen zu werden. Die pharmazeutischen Firmen als Antragsteller müssen Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und die pharmazeutische Qualität des Arzneimittels nachweisen. Dies geschieht in klinischen Studien, die oft langwierig und teuer sind. Meist hat aber schon im Vorfeld eine große Marketingkampagne eingesetzt, die Erwartungen wecken und so die Nachfrage ankurbeln soll. Eine Zulassung bescheinigt einem Arzneimittel nur eine prinzipielle Wirksamkeit. Bei Multiple Sklerose reicht schon die kurzzeitige Verbesserung weniger Parameter des Gesundheitszustandes, gewöhnlich Schubrate und Einsetzen der Behinderungsprogression, in einer bestimmten Zahl von Fällen, die nicht repräsentativ für den Durchschnitt sind, für einen solchen Nachweis aus.

Alles verfügbar, Schaden groß – die Situation in Deutschland

Für Deutschland gilt: Ist eine Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency – EMA) erfolgt, legen die Hersteller dem Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) ein Dossier zum Medikament vor, auf dessen Basis der GBA den Zusatznutzen bewertet; diese Bewertung ist die Grundlage für spätere Preisverhandlungen zwischen Hersteller

und Krankenkassen. Doch bereits vom ersten Zulassungstag an kann in Deutschland das Medikament zu einem vom Hersteller zunächst frei festgelegten Preis verordnet werden¹. In Deutschland besteht eine Versicherungspflicht, so dass so gut wie alle Bundesbürger krankenversichert sind. Die Einnahmen der Krankenversicherungen bestehen aus den Beiträgen dieser Versicherten. Kosten für Therapien werden ganz oder teilweise übernommen². Im Fall der MS-Medikamente heißt das, dass der Löwenanteil der meist vierstelligen Kosten für ein MS-Medikament pro Monat durch die Krankenkassen übernommen wird. Eine eingehende Prüfung der vom Hersteller erhobenen Originaldaten findet durch die Zulassungsbehörden nicht statt, ebenso wenig wie eigene Untersuchungen. Dass die klinischen Prüfungen in vielen Fällen nicht oder nicht angemessen auf die Praxis der Krankenversorgung zugeschnitten sind, müsste bekannt sein, interessiert aber kaum jemanden. Die Zulassungsbehörden müssten selbst aktiv werden und einem Arzneimittel nachweisen, dass es ungeeignet ist. Das passiert so gut wie nie. Woran es liegt, dass sich auch die Krankenkassen nicht dafür interessieren, ob der Patientennutzen der Medikamente überhaupt in einem vertretbaren Verhältnis zu den Kosten steht, ist nicht klar. Vielleicht fallen die Kosten einfach nicht ins Gewicht, oder vielleicht leisten Lobbyisten hier ganze Arbeit. Für MS-Betroffene in Deutschland steht daher mittlerweile eine fast unübersichtliche Anzahl an Medikamenten zur Verfügung. Und stetig kommen neue dazu. Es sind aber eben auch die Betroffenen, die das Nachsehen haben.

Ein Medikament kommt in England nicht auf den Markt, wenn es den strengen Evidenzkriterien des NICE nicht genügt.

Es fehlt an Vergleichsstudien, also Studien, die die Wirkung zweier Medikamente miteinander vergleichen. Und es hat sich die Praxis der so genannten Anwendungsstudien etabliert. Dennoch können Neurologen keine Auskunft darüber geben, welches Medikament für ihre Patienten individuell das jeweils richtige ist und müssen stattdessen eines nach dem anderen verschreiben, weil sie für jede Anwendungsbeobachtung ein Zusatzhonorar durch den Hersteller bekommen. Durch diese Verschreibungspraxis werden oft auch (schwere) Nebenwirkungen erstmals bekannt, die in der kurzen Laufzeit der Zulassungsstudien nicht aufgetreten sind. Patientinnen und Patienten haben zwar die volle Auswahl, werden aber zu Testkaninchen gemacht.

Blick über den Ärmelkanal

Anders in England: Hier wird das Gesundheitssystem durch den National Health Service (NHS) organisiert. Der NHS finanziert sich nicht über ein Sozialversicherungssystem, sondern aus den Steuereinnahmen, was eine völlig andere Arbeitsgrundlage bietet. Auch hier müssen Medikamente durch das Zulassungsverfahren. Der NHS verfolgt die Richtlinie, dass bei einem zugelassenen Medikament die Wirkung größer als die möglichen Nebenwirkungen sein muss. Aber auch wenn das Medikament eine Zulassung hat, bedeutet das nicht, dass MS-Betroffene in England dieses Medikament auch verschrieben bekommen können. Je nachdem, wo man lebt, ist die Prüfung durch eine weitere Behörde notwendig, z.B. das National Institute for Health and Care Excellence (NICE); dessen Aufgabe besteht darin zu prüfen, ob ein Medikament sowohl wirksam als auch kosteneffektiv ist. Hierzu fordert das NICE Daten des Unternehmens an, welches das Medikament produziert. Es überprüft diese Daten auf medizinische und ökonomische Evidenz, macht also eine Qualitätskontrolle³. Außerdem werden die so genannten stakeholder⁴, also Menschen, die in den verschiedenen Bereichen des Gesundheitssystems tätig sind oder auch die dortige MS-Gesellschaft, dazu befragt. Dieser umfangreiche Prozess dauert in der Regel 43 Wochen. Erst wenn das NICE positiv entscheidet, können Betroffene das Medikament über den NHS kostenfrei beziehen.

Insel der Seligen?

Bei aller Kritik, die man am NHS üben muss, beispielsweise, weil eine gute Gesundheitsversorgung je nach Region, in der man lebt, zu einem Lottospiel werden kann, aus dem Blickwinkel der Patientensicherheit sieht das erstmal sehr gut aus. Ein Medikament kommt in England nicht auf den Markt, wenn es den strengen Evidenzkriterien des NICE nicht genügt. Ein Verfahren wie die Anwendungsbeobachtung wäre dort nicht möglich. Wirft man aber einen Blick auf die Liste der verfügbaren MS-Medikamente in England⁵, weist diese dennoch kaum Unterschiede auf zu den Medikamenten, die MS-Betroffene in Deutschland bekommen können. Das liegt daran, dass das Hauptaugenmerk bei der Untersuchung von Medikamenten durch das NICE nicht bei der Patientensicherheit liegt, sondern darin, ob das Medikament seinen Preis wert ist (value for money), was auch letztlich nicht weiter verwundert, da man sich ja dem Steuerzahler gegenüber rechtfertigen muss. Auch die MS Society, das englische Pendant zur Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), ist mit dem Verfahren nicht froh, wenn auch aus anderen Gründen. Deren Kampagne „Treat me right“ (Behandle mich gut/richtig) zielt unter anderem darauf ab, dass der NHS alle sich auf dem Markt befindlichen MS-Medikamente landesweit über den NHS verfügbar machen soll⁶. Denn es könnten ja einzelne MS-Betroffene von einem Medikament profitieren.

David gegen Goliath

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien sind keine Geheimnisse. Mit etwas Fachwissen und Englischkenntnissen kann

man sich selbst ein Bild von der Qualität der Studien machen, davon, welche Studienteilnehmer berücksichtigt und nicht berücksichtigt wurden, wie kurz oder wie lang behandelt wurde und welche Wirkungen und Nebenwirkungen zu verzeichnen sind. Diese Ergebnisse sehen dabei oft anders aus, als sie in der Öffentlichkeit dargestellt werden. Auf die Schwäche einer Zulassungsstudie und auf mögliche Schäden durch das Medikament hinzuweisen sowie die Wirkung des Medikaments mal in absoluten Zahlen darzustellen, so etwas haben wir schon oft in Publikationen wie diesem ZIMS-Magazin aufbereitet. Und damit sind wir ja nicht allein. Anfang 2019 legte die französische Zeitschrift „Prescrire“ Ergebnisse einer Schaden-Nutzen-Untersuchung vor, wonach von einer Reihe von MS-Medikamenten abzuraten sei, darunter Aubagio®, Tysabri® und Lemtrada®⁷.

Hinter Prescrire steht ein unabhängiger Zusammenschluss von Medizinerinnen und Pharmakologen, der sich der besseren Patientenversorgung in Frankreich verschrieben hat. Aber weder wir noch Prescrire können dagegen ankommen, wenn die gesetzlichen Regularien im Gesundheitssystem es zulassen, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Medikamentes gegenüber MS-Betroffenen maßlos übertrieben wird, nicht nur von den Medikamentenherstellern, sondern auch von Neurologen. Und dass millionenschwere Marketingkampagnen falsche Hoffnungen keimen lassen, Warnungen überhört und ernüchternde Zahlen leicht übersehen werden. Patientensicherheit müsste Aufgabe der Politik sein und es fehlt uns schlicht an politischen Einflussnahmemöglichkeiten. Und solange die Krankenkassen sich nicht dagegen wehren, alles finanzieren zu müssen, was den Zulassungsbehörden vorher geschönt verkauft wurde, wird sich nichts ändern und MS-Betroffene werden zum Spielball der Interessen.

Letztlich sind aber auch MS-Betroffene aus England nicht sicher vor den Schäden, die ein MS-Medikament anrichten kann, wie man im Fall von Zinbryta® sehen konnte. Zwar hatte NICE das Medikament erst einmal abgelehnt, weil es nicht kosteneffektiv schien⁸, sich dann aber doch für die Zulassung entschieden. Das Medikament wurde, nachdem Patienten an Nebenwirkungen verstorben waren, letztlich 2018 weltweit vom Markt genommen.

Nathalie Beßler

Worum wir streiten II

Diesmal: Superhelden mit MS

Bei der letzten Vorstandssitzung der Stiftung waren wir in einer Sache uneins. Nämlich, was von Aktionen zu halten ist, bei denen MS-Betroffene große (sportliche) Leistungen bringen. Sind das coole Offensiven, um deutlich zu machen, wie viele Betroffene einfach tun, was ihnen Spaß macht und der Öffentlichkeit zeigen, dass MS und (sportliche) Leistungsfähigkeit sich nicht ausschließen? Oder ist sowas doof, weil damit alle Betroffenen, auch die, die körperlich nicht (mehr) so leistungsfähig sind, an diesen Events gemessen werden, im Sinne von „Der läuft 500 Km, da kannst du doch auch mal die Spülmaschine ausräumen!“. Zwei Positionen dazu:

Nathalie Beßler:

Mich freut es, wenn ich sehe, was MS-Betroffene so alles hinbekommen. Natürlich ist es auch super, wenn sie Vollzeit arbeiten oder Kinder großziehen. Aber wenn eine MS-Betroffene Ministerpräsidentin ist oder MS-Betroffene sportliche Herausforderungen meistern, erzielt das medial einfach eine enorme Wirkung. So wie die Geschichte der beiden UPS-Mitarbeiter, die 500 km gelaufen sind, um andere zu motivieren, sich wegen der MS nicht aufzugeben. Über die beiden ist viel berichtet worden. Als ich 2017 eine 600-km-lange Radtour gemacht habe, oder ein Jahr später 153 km gewandert bin, gab es dazu natürlich auch je ein Bild bei Facebook und Instagram und viel positive Resonanz. Ob es darum geht, Spenden zu sammeln oder, wie in meinem Fall, um deutlich zu machen, wie falsch die Prophezeiung war, ich würde bald nach der Diagnose im Rollstuhl sitzen: hinter solchen Geschichten steckt der Wunsch, nach der Diagnose nicht abgestempelt zu werden. Denn der Ruf der Krankheit MS ist weiterhin mies und die Vorurteile gegen die Betroffenen zahlreich. Wer das Glück hat, wenige oder gar keine Einschränkungen durch die MS zu haben, sollte sich wegen der eigenen Leistungsfähigkeit nicht schlecht fühlen müssen. Andere Betroffene können solche Nachrichten über „Höchstleistungen mit MS“ ja einfach ganz locker an sich vorüberziehen lassen und sollten sich keinesfalls verpflichtet fühlen.

Désirée Eklund:

Grundsätzlich finde ich es natürlich auch toll, was MS-Betroffene alles hinbekommen. Ich freue mich sehr für jeden einzelnen, der ein ganz „normales“ Leben führt und z.B. enorme sportliche Leistungen vollbringt. Das zeigt, dass die MS deutlich besser bzw. weniger schlimm sein kann als ihr Ruf. Das Problem an der Sache ist aber, dass Außenstehende sehr schnell dazu neigen, Betroffene, die dies nicht mehr können, zu verurteilen. Man könne sich doch einfach mal zusammenreißen, andere könnten das doch auch. Das kann unter Umständen einen enormen Druck verursachen und die Frustration darüber, dass man als Betroffener nicht mehr alles das kann, was man gerne machen möchte, verstärken. Viele Symptome sieht man nicht direkt oder auch gar nicht. Es besteht ganz schnell die Gefahr, als Betroffener in eine Situation der Rechtfertigung zu geraten. Sofern man sich nicht selbst mit der eigenen Situation arrangiert hat, zufrieden ist und sich durch das Umfeld nicht unter Druck setzen lässt, kann es immer passieren, dass die Meldungen über beachtliche Leistungen Betroffener nicht dazu führen, sich einfach mit zu freuen, sondern mit der eigenen Situation zu hadern und frustrierter zu sein, als man es vielleicht sowieso schon ist. Ich denke, dass die einzige Möglichkeit, dem entgegen zu wirken, darin besteht, besser aufzuklären. Je fundierter und besser die Aufklärung über MS ist, desto weniger kommt es zu den oben beschriebenen Situationen. Es sollte sich jeder ohne schlechtes Gewissen freuen können, sportliche Leistungen vollbringen zu können. Auf der anderen Seite darf sich niemand durch diese Leistungen unter Druck gesetzt fühlen.

Ja, aber...

Alternative Behandlungsoptionen bei MS werden ähnlich mystifiziert wie ein Einhorn

Immer wieder kommt es vor, dass Betroffene uns begeistert von einer oder mehreren „alternativen Behandlungsoptionen“ berichten; oft sind daran große Hoffnungen geknüpft, beispielsweise dauerhaft Schübe zu verhindern oder dass Symptome sich bessern. Bevor wir etwas empfehlen, recherchieren wir, schauen, ob und welche Studien es dazu gibt, auf welcher theoretischen Basis das Ganze steht, aber auch wer es anbietet und was es kostet. Oft ist das Ergebnis dieser Nachforschung ernüchternd: es gibt wenige oder keine Daten, die wissenschaftlichen Standards genügen. Oder es werden Studien herangezogen, die gar keine Aussage zu dem Thema treffen können. Teilen wir dann im Gespräch mit, dass wir aufgrund der vorliegenden Informationen keine Empfehlung aussprechen können, werden wir nicht selten mit folgenden „Totschlagargumenten“ konfrontiert. Wir haben diese einmal mit den entsprechenden Antworten zusammengestellt:

1. „Das ist zu billig, deshalb verhindert die Pharmaindustrie, dass diese Behandlungsmethode/dieses Medikament der breiten Öffentlichkeit zugänglich gemacht wird.“

Meist ist sogar das Gegenteil der Fall. Auch wenn die Grundsubstanz sehr günstig ist, kann daraus ein teures Medikament werden. Pharmaunternehmen haben ausgeprägte wirtschaftliche Interessen und machen auch einst kostengünstige Wirkstoffe, wenn möglich, zu Geld. Ein Beispiel dafür ist Biotin, ein Vitamin, das hochdosiert zur Behandlung der progredienten MS in Frankreich zeitlich begrenzt zugelassen war, aber kürzlich dort vom Markt genommen wurde, um den Abschluss weiterer Studien abzuwarten und möglicherweise eine europäische Zulassung anzustreben. Auch in Deutschland war geplant, dass das Medikament auf den Markt kommen sollte. Die Kosten für die Monatsdosis betrug in Frankreich 1800 €. Rezeptfrei ist es als Nahrungsergänzungsmittel zu sehr viel geringeren Preisen erhältlich, z.B. kosten 100 Gramm, was 10 Monatsdosen an hochdosiertem Biotin entspricht, im Onlinehandel nur ca. 100 US Dollar¹, also eine riesige Gewinnspanne.

2. „Jenes Verfahren/Präparat kann MS heilen, aber die Pharmaindustrie ist daran nicht interessiert,

denn mit dauerhaft kranken Menschen verdient sie ja mehr.“

Das Problem ist eher, dass im Bereich MS so gut wie keine Grundlagenforschung betrieben wird, mit der man dem Auslöser der MS und damit dann irgendwann auch einer Heilung auf die Spur kommen könnte. Denn diese Forschung ist sehr teuer und die meisten Forschungsinstitute können dafür die Mittel nicht aufbringen. Dennoch: Medikamente, die eine chronische Erkrankung heilen können, gibt es und sie bringen den Herstellern saftige Gewinne. Ein Beispiel: Hepatitis C ist eine Infektionskrankheit mit einer hohen Rate an Chronifizierung. 50% - 80% der Infizierten entwickeln eine chronische Entzündung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen führen kann². 2014 wurden in der EU verschiedene neuartige Medikamente zugelassen, mit denen heute Hepatitis fast immer heilbar ist. Die Heilungsraten liegen bei bisher unbehandelten Patienten je nach Präparat und Genotyp des Virus bei 85 – 95%³. 2015 lagen die Kosten für Hepatitis-C-Therapien mit den neuen Medikamenten bei 1,3 Milliarden Euro auf der Basis des Apothekenverkaufspreises⁴. Auch wenn die Kosten für die Medikamente gesunken sind⁵, kostet beispielsweise Sofosbuvir, ein Medikament, was oft zentraler Bestandteil der meisten Behandlungen ist, in Deutschland für eine 12-wöchige Behandlung ca. 43.000 Euro⁶. In Ländern, in denen es dafür keinen Patentschutz gibt, liegt der Preis deutlich unter 100 Euro.

3. „Bei einer anderen (Autoimmun-) Erkrankung zeigt es Wirkung, dann hilft es doch auch bei MS.“

Leider wirken medikamentöse oder andere Behandlungsoptionen nur in den wenigsten Fällen bei MS, genau wie bei der Erkrankung, für die sie ursprünglich entwickelt wurden. Wie risikoreich so eine Idee ist, zeigt sich am Beispiel von Daclizumab[®]. Dieser humanisierte monoklonale Antikörper wurde ursprünglich bei der immunsuppressiven Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantationen eingesetzt, später dann auch bei der Behandlung von MS. Experten hatten die möglichen Nebenwirkungen unterschätzt, gerade weil das Präparat bereits bei einer anderen Indikation eingesetzt worden war. Im März 2018 wurde bekannt, dass es

A person wearing a white unicorn mask with a single horn and pink mane is sitting at a wooden bar. They are holding a glass of beer with their right hand. Another glass of beer is on the bar in front of them. The background is dark and out of focus.

Jede Therapieoption muss sich nach den gleichen Bewertungsmaßstäben messen lassen.

in 12 Fällen unter dem Medikament zu Autoimmunreaktionen, die sich gegen Hirnhäute und das Gehirn gerichtet hatten, gekommen war und in der Folge zu schwersten Behinderungen oder dem Tod. Daher wurde das Medikament vom Markt genommen⁷.

Fazit:

Jede Therapieoption, egal ob sie der „Schulmedizin“ oder der „Alternativmedizin“ zugeordnet wird, muss sich nach den gleichen Bewertungsmaßstäben messen lassen. Warum? Weil allein eine wissenschaftliche Prüfung auch belastbare Informationen hervorbringt, und nur auf dieser Grundlage können gute Entscheidungen getroffen werden. Auch Ärzte und Therapeuten, die alternative Behandlungsmethoden anbieten, haben evtl.

finanzielle Interessen. Und auch sie können von einer falschen Idee überzeugt sein, ebenso wie sie Fehler bei der Bewertung der Wirksamkeit ihrer Methode machen können. Und genau hier kann wissenschaftliche Methodik helfen. Sie setzt gleiche Maßstäbe an, sie unterscheidet nicht, wer eine Behandlungsoption anbietet, oder aus welchen Gründen, sie ist neutral. Und nur das sollte unsere Bewertungsgrundlage sein, auch wenn es dazu führt, dass wir Menschen, die von etwas begeistert sind, enttäuschen.

Chrsitiane Jung

Quellenangaben

Geht doch!

- 1 Die EDSS Skala. In: e-med forum. <http://www.multiple-sklerose-rw.de/EDSS-Skala.697.0.html> [25.04.2019].
- 2 Schaefer LM et al.: Impairment and restrictions in possibly benign multiple sclerosis. In: Brain and Behavior, 2019; e01259, in: <https://doi.org/10.1002/brb3.1259> [29.04.2019].
- 3 Die Kohärenz ist ein Begriff aus dem Konzept der Salutogenese nach Antinovsky und bezeichnet grob gesagt das globale Vertrauen eines Menschen in sich selbst, im Leben mit Anforderungen zurecht zu kommen, Näheres z.B. hier: Wikipedia: Salutogenese. In: <https://de.wikipedia.org/wiki/Salutogenese> [29.04.2019].

Let it flow

- 1 Köhler W. et al.: Konsensuspapier zum Einsatz der therapeutischen Apherese in der Neurologie, in: DGNeurologie, 2019 2 (1): 15-33.
- 2 Köhler W., Bucka C., Kingel: A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis, in: Journal of Clinical Apheresis, 26:347- 355, 2011.

Mal was Neues

- 1 Schattling B et al.: Bassoon proteinopathy drives neurodegeneration in multiple sclerosis, in: Nature Neuroscience 2019, <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0385-4> [05.06.2019].
- 2 UKE-Pressemitteilung, Proteinansammlung schädigt Nervenzellen in der Multiplen Sklerose. In: www.uke.de, Aktuelles. In: https://www.uke.de/allgemein/presse/pressemitteilungen/detailseite_74432.html [27.04.2019].
- 3 Tiermodell für schubförmige MS, die durch eine immunvermittelte Entzündung geprägt wird, aber nicht für die chronisch progrediente MS
- 4 Scheiderbauer, Jutta: Ein Armutszeugnis. In: ZIMS 6 2/2018. In: http://ms-stiftung-trier.de/wp-content/uploads/2018/12/ZIMS6_web.pdf [27.04.2019]
- 5 Pressemitteilung von Geneuro and Servier: GeNeuro and Servier announce successful 12-month results in neuroprotection for Phase 2b CHANGE-MS Study with GNBAC1, in: Multiple Sclerosis, in: <http://www.geneuro.com/data/news/geneuro-pr-positive-12m-results-change-ms-en.pdf> [27.04.2019]

Gilenya für Kinder

- 1 Kappos L et al.: A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis, in: New England Journal of Medicine, 2010;362(5):387-401 und 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, in: The Lancet Neurology, 2014;13(6):545-56.
- 2 Wikipedia: Rote Hand Brief, in: <https://de.wikipedia.org/wiki/Rote-Hand-Brief> [25.04.2019].
- 3 Chitnis T et al.: Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a, in: Pediatric Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 2018;379:1017-27.
- 4 Definition und Epidemiologie, in: S1Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose, Stand 01/2016, in: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-014_S1_Multiple-Sklerose_Kinderalter_2016-02.pdf [25.04.2019].
- 5 Die EDSS Skala. In: e-med forum. <http://www.multiple-sklerose-rw.de/EDSS-Skala.697.0.html> [25.04.2019].
- 6 Harding KE et al.: Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2013;84:141-147.
- 7 Definition und Epidemiologie, in: S1Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose Stand 01/2016. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-014_S1_Multiple-Sklerose_Kinderalter_2016-02.pdf [25.04.2019].
- 8 Fingolimod (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, in: IQWiG-Berichte – Nr. 746, in: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2845/2019-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Fingolimod_D-412.pdf [25.04.2019].

Bockmist bei MS

- 1 Wikipedia: Chronische Cerebro-Spinale Venöse Insuffizienz, in: https://de.wikipedia.org/wiki/Chronische_Cerebro-Spinale_Venöse_Insuffizienz [16.11.2018].
- 2 Brown JW et al.: Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis, in: The Journal of the American Medical Association, 2019;321(2):175–187. doi:10.1001/jama.2018.20588.
- 3 Cree BAC et al.: Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era, in: Annals of Neurology, 2016;80:499–510.
- 4 „NEDA“ als Therapieziel: Ein wissenschaftlicher Trugschluss ? in: Blog MS-Stiftung Trier, 21.06.2015, in: <http://ms-stiftung-trier.de/was-bedeutet-es-fuer-betroffene-wenn-neda-zum-therapieziel-erklart-wird/#more-137> [26.04.2019].
- 5 Baum, K.: Früh hilft viel: Neurologen raten zu vorbeugender Immuntherapie bei schubförmiger MS. In: dmsg-berlin.de, in: <https://www.dmsg-berlin.de/de/beratung/therapien/> [26.04.2019].
- 6 Biogen: MRT bei MS. CME 2: MRT als Entscheidungshilfe zur Therapieoptimierung, in: http://cme.medlearning.de/biogen/multiple_sklerose_therapie_rez/pdf/cme.pdf [26.04.2019].
- 7 Chin, P.: Der Neurologe Peter Chin beschreibt die Entwicklung von Messverfahren für die Krankheitsaktivität bei multipler Sklerose, in: <https://www.roche.de/pharma/multiple-sklerose/ms-messen.html> [26.04.2019].
- 8 Zentrum der Gesundheit: Bei Multipler Sklerose besser kein Gluten. In: <https://www.zentrum-der-gesundheit.de/multiple-sklerose-gluten-ia.html> [26.04.2019].

Behandle mich gut

- 1 Scheiderbauer, Jutta: Ein Armutszeugnis.in: ZIMS 6,2/2018.
- 2 Gerliner, Thomas: Vom Hersteller zu den Verbraucherinnen und Verbrauchern: Zulassung, Herstellung und Vertrieb von Arzneimitteln, 01.03.2012 in: Dossier Gesundheitspolitik, Bundeszentrale für politische Bildung, <https://www.bpb.de/politik/innenpolitik/gesundheitspolitik/72757/vom-hersteller-zum-verbraucher> [18.04.2019]
- 3 Dieses Verfahren heißt „NICE technology appraisal“. Siehe: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance> [18.04.2019]
- 4 NICE: Developing NICE guidelines: a guide for stakeholders and the public, Oktober 2014, in: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/our-programmes/developing-NICE-guidelines-information-for-stakeholders.pdf> [25.04.2019]
- 5 Disease modifying drugs (DMDs), in Multiple Sclerosis Trust, März 2019, in: www.ms-trust.org.uk/about-ms/ms-treatments/disease-modifying-drugs-dmds#which-dmds-are-approved-for-use-in-the-uk [18.04.2019]
- 6 MS Society UK: Treat me right, in: www.mssociety.org.uk/get-involved/campaign-with-us/treat-me-right [18.04.2019].
- 7 Towards better patient care: drugs to avoid in 2019, in: Prescrire Int 2019; 28 (203): 108-1 - 108-10, in: <http://english.prescrire.org/en/3092A534CED0F56A23FCE24D70502FAA/Download.aspx> [18.04.2019].
- 8 MS news today: NICE Planning to Reject MS Treatment, Zinbryta, in England and Wales, <https://multiplesclerosisnewstoday.com/2016/10/04/nice-says-initial-no-to-zinbryta-as-ms-treatment-for-england-wales>, 04.10.2016

Ja, aber ...

- 1 Information zu den Kosten von Biotin unter: <https://purebulk.com/products/biotin-pure-vitamin-b7?variant=14294915317809> [02.04.2019].
- 2 Informationen zu Hepatitis: <https://www.leberhilfe.org/lebererkrankungen/hepatitis-c-hcv/> [03.06.2019].
- 3 Leitlinie zu Hepatitis: <https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2018/07/Leitlinie-Hep-C-2018.pdf> [03.06.2019].
- 4 Ärzteblatt.de: Kosten für Hepatitis-C-Präparate seit 2015 rückläufig, in: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/99738/Kosten-fuer-Hepatitis-C-Präparate-seit-2015-ruecklaeufig> [03.06.2019].
- 5 Preisunterschiede bei Medikamenten für Hepatitis: https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/agavm/hepatitis_c_zepatier.pdf [03.06.2019].
- 6 Überteurete Medikamentenpreise in Europa: <https://www.aidshilfe.de/meldung/hepatitis-c-medikament-sofosbuvir-bleibt-viele-unerschwinglich> [03.06.2019].
- 7 Scheiderbauer, Jutta: Goldrausch, in: ZIMS 5, 1/2018.

ziMS
informiert zu Multiple Sklerose

kommt der Notwendigkeit zuvor.