



## Immuntherapeutika

### Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting MS, RRMS)

- Milde/moderate Verlaufsform<sup>1</sup>
  - Azathioprin
  - Dimethylfumarat
  - Glatirameracetat
  - Interferon beta-1a
  - Interferon beta-1b
  - Peginterferon beta-1a
  - Teriflunomid
- (Hoch-)aktive Verlaufsform<sup>1</sup>
  - Alemtuzumab
  - Fingolimod
  - Mitoxantron
  - Natalizumab

Nach der Diagnosestellung einer Multiplen Sklerose sollten dem Patienten die Untersuchungsdaten in übersichtlicher und zusammengefasster Form vorgestellt werden und mit ihm die Vorteile und Risiken jeder Arzneimitteltherapie besprochen werden. Für die Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) stehen verschiedene Immuntherapien zur Verfügung, die aufgrund der Ergebnisse in klinischen Prüfungen/Studien für die Therapie der milden/moderaten oder (hoch-)aktiven Verlaufsform eingesetzt werden können. Anhand der vorliegenden Daten zeigte sich bisher keine Überlegenheit eines Wirkstoffes. Eine Behandlung der milden/moderaten Verlaufsform der RRMS kann mit einem Beta-Interferon (IFN- $\beta$ ) oder Glatirameracetat begonnen werden. Zu diesen beiden Wirkstoffen liegen die meisten Erfahrungen und Daten zur Sicherheit vor. Wenn diese nicht vertragen werden oder Kontraindikationen bestehen oder der Patient keine Injektionstherapie wünscht, können alternativ Dimethylfumarat (DMF) oder Teriflunomid eingesetzt werden. Für die (hoch-)aktive Verlaufsform können die Wirkstoffe Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab verordnet werden. Die Anwendung darf nur der jeweiligen Zulassung entsprechend erfolgen. Die für den Einsatz vorgeschriebenen Überwachungen sowie die Kosten sind zu beachten.

#### Indikation

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting MS, RRMS)

#### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–25)

Eine Immuntherapie sollte möglichst frühzeitig nach Diagnosestellung eines klinisch isolierten Syndroms, spätestens jedoch nach Diagnosestellung einer RRMS (nach McDonald-Kriterien) bei aktivem Verlauf beginnen. Zur Überprüfung der Wirksamkeit von kostenintensiven Immuntherapeutika und zur Verbesserung der Adhärenz sollten besonders im ersten Jahr der Behandlung engmaschige klinische Kontrolluntersuchungen (im Regelfall alle drei Monate) zur Abschätzung des Therapieeffekts und der Verträglichkeit des eingesetzten Wirkstoffs so-

wie zur Optimierung der Begleittherapie durchgeführt werden.

Die Einleitung und Überwachung einer Immuntherapie ist von einem Facharzt für Neurologie oder Facharzt für Nervenheilkunde mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose durchzuführen.

Die für die Therapie der RRMS zur Verfügung stehenden Immuntherapeutika werden einem Stufenschema entsprechend in zwei Kategorien eingeteilt:

<sup>1</sup>Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge gelistet

1. Wirkstoffe für die Behandlung der milden/moderaten Verlaufsform der RRMS:
  - Azathioprin
  - IFN-β (IFN-β-1a, IFN-β-1b, PEG-IFN-β-1a)
  - DMF
  - Glatirameracetat
  - Teriflunomid
2. Wirkstoffe für die (hoch-)aktive Verlaufsform der RRMS:
  - Alemtuzumab
  - Fingolimod
  - Mitoxantron
  - Natalizumab

### Milde/moderate Verlaufsform

- Die Immuntherapie der milden/moderaten Verlaufsform kann mit einem Interferon (IFN) oder Glatirameracetat begonnen werden. Zu diesen beiden Wirkstoffen liegen die meisten Erfahrungen zur Wirksamkeit und zur Langzeitsicherheit vor. Bei der Behandlung mit IFN reduziert sich die Anzahl der Schübe um etwa 30 %. Darüber hinaus haben 14 % der Patienten therapiebedingt innerhalb von zwei Jahren keinen Schub und 10 % therapiebedingt keine Zunahme der Beeinträchtigung. Unter Glatirameracetat ist ebenfalls eine Schubratenreduktion um etwa 30 % zu erwarten; Schubfreiheit ist mit dieser Therapie für 10 % der Patienten und die Verhinderung einer Beeinträchtigungszunahme für 7 % zu erreichen. Bei fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeiten sollte jeweils eine Umstellung auf einen anderen Wirkstoff erfolgen.
- DMF und Teriflunomid können eine Alternative darstellen: Beide Wirkstoffe werden oral eingenommen und können somit bei schlechter Adhärenz oder wenn der Patient keine Injektionstherapie wünscht, angemessen sein. Valide Studien, die einen Vorteil für die vermutete bessere Adhärenz bei oraler Gabe eines Wirkstoffs belegen, liegen aber bisher nicht vor. Teriflunomid zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit keinen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber den IFN, während Post-hoc-Analysen einen statistischen Vorteil für DMF gegenüber Glatirameracetat zeigten. Dabei ist anzumerken, dass in der klinischen Studie der Referenzarm mit Glatirameracetat nicht für einen direkten statistischen Vergleich geplant war.
- In der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden für DMF keine geeigneten Daten für die Bewertung eines Zusatznutzens vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Aus der Anwendung von Fumaraten in der Behandlung der Psoriasis ist bekannt, dass in Einzelfällen nach Langzeitanwendung und bei Lymphopenie eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) aufgetreten ist. Auch unter längerer Gabe von DMF sind PML-Fälle aufgetreten (Rote-Hand-Brief)

(22). Um das Risiko von Immunkompromittierungen inklusive opportunistischer Infektionen (z. B. einer PML) zu minimieren, sind die neuen Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer PML (Überwachung des Blutbilds, MRT-Kontrollen, Absetzen der Therapie) gemäß des Rote-Hand-Briefes (23) und der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des entsprechenden Beschlusses des G-BA (24) zu beachten. Patienten sind über das Risiko einer PML zu informieren.

- In der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden Daten von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-β-1a vorgelegt. Diese zeigten jedoch weder in Bezug auf die schubbezogenen Endpunkte noch hinsichtlich der Endpunkte zur Behinderungsprogression statistisch signifikante Unterschiede. Teriflunomid zeigte auch hinsichtlich der Nebenwirkungen keinen Zusatznutzen gegenüber IFN-β-1a. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.
- Azathioprin sollte nur noch als Mittel der Reserve eingesetzt werden, wenn alle anderen Wirkstoffe für die Behandlung der milden/moderaten Verlaufsform nicht in Frage kommen oder die Therapie mit Azathioprin fortgeführt wird, wenn der Patient bereits erfolgreich langjährig auf Azathioprin eingestellt ist.
- Die ebenfalls als Mittel der Reserve empfohlenen intravenösen Immunglobuline (IVIg) sind für die Indikation RRMS nicht zugelassen. Bei einem Off-Label-Use sind die haftungs- und leistungsrechtlichen Konsequenzen zu beachten.

### (Hoch-)aktive Verlaufsform

- Fingolimod ist zur Behandlung der hochaktiven RRMS bei Erwachsenen, die mit einem IFN-β vorbehandelt sind (Zulassung A) und zur Behandlung der hochaktiven RRMS bei Erwachsenen, die eine Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN-β erhalten haben (Zulassung B), zugelassen. Der Zulassung A entsprechend hat der G-BA bei der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V drei Teilindikationen a) bis c) unterschieden:
  - a) Für Erwachsene mit hochaktiver RRMS mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen, normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (IFN-β) angesprochen haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde ein adjustierter indirekter Vergleich vorgelegt, der nicht geeignet war, da die Studienpopulation inadäquat war.
  - b) Für Erwachsene mit hochaktiver RRMS mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (mit IFN-β) er-

halten haben, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Es wurde eine Teilpopulation der direkt vergleichenden TRANSFORMS-Studie (Fingolimod 0,5 mg, einmal täglich oral vs. IFN- $\beta$  30  $\mu$ g, einmal wöchentlich i.m.) ausgewertet. Hierbei zeigte sich eine statistisch signifikante Besserung der jährlichen Schubrate und der grippeähnlichen Erkrankungen, Kategorie „Nebenwirkungen“, zugunsten von Fingolimod.

- c) Für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Die relevante Teilpopulation der TRANSFORMS-Studie zeigte eine statistisch signifikante Besserung der jährlichen Schubrate unter Fingolimod und bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein statistisch signifikanter Nachteil für Fingolimod. Bei den grippeähnlichen Symptomen zeigte sich ein Vorteil für Fingolimod.

Der Zulassung B entsprechend hat der G-BA bei der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zwei Teilindikationen a) und b) unterschieden:

- a) Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die einen vollständigen und angemessenen, normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere als IFN- $\beta$ ) erhalten haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt.
- b) Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (andere als IFN- $\beta$ ) erhalten haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Bei der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet entsprechend Zulassung B wurden ausschließlich die Patienten berücksichtigt, für die die Zulassungserweiterung gilt: Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- $\beta$ . Die ausgewerteten Studiendaten zeigten jedoch bei den patientenrelevanten Endpunkten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Teilweise lagen keine relevanten Daten vor. Auch hinsichtlich der Daten zu unerwünschten Ereignissen zeigte sich kein eindeutiger Vor-, jedoch auch kein eindeutiger Nachteil von Fingolimod gegenüber IFN- $\beta$ .

Unter der Behandlung mit Fingolimod trat bei einem Multiple-Sklerose-Patienten ohne vorherige Behandlung mit Natalizumab oder anderen immunsuppressiven Arzneimitteln erstmals eine PML auf, eine opportunistische Virusinfektion, die zum Tod oder zu einer schweren Behinderung führen kann (25). Der verordnende Arzt sollte aufmerksam sein hinsichtlich des Risikos und der Symptome einer PML bei mit Fingolimod behandelten Patienten. Die Behandlung mit Fingolimod sollte im Falle einer PML dauerhaft abgesetzt werden.

□ Natalizumab ist ausschließlich als Monotherapie zur Behandlung der (hoch-)aktiven RRMS zugelassen. Natalizumab hat wegen des Risikos der Entwicklung einer PML und anderen gravierenden unerwünschten Begleitwirkungen eine streng zu beachtende enge Zulassung erhalten. Es sind in jedem Einzelfall und über die gesamte Therapiedauer mögliche Risiken gegen den Nutzen einer Therapie mit Natalizumab abzuwägen. Bei bislang noch unklarer Häufigkeit der Risiken und der unklaren Wirkungen einer Langzeittherapie muss die Behandlung mit Natalizumab auf Patienten mit (hoch-)aktiver Erkrankung, für die andere angemessene Therapien nicht zur Verfügung stehen, beschränkt bleiben. Vergleichsstudien zwischen einer Monotherapie mit Natalizumab und anderen Immuntherapien, die eine Überlegenheit von Natalizumab nachweisen könnten, liegen nicht vor.

□ Es sollten nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen trotz Behandlung mit IFN- $\beta$  oder Glatirameracetat eine hohe Krankheitsaktivität (mindestens ein Schub unter der beschriebenen Immuntherapie oder mindestens neun T2-gewichteten Läsionen oder eine Gadolinum-anreichernde Läsion im MRT) vorliegt.

□ Die Patienten sollten folgende Krankheits- und Verlaufsmerkmale erfüllen:

- (hoch-)aktive schubförmige MS mit mindestens zwei Schüben mit inkompletter Remission und resultierender Behinderungsprogression im vorangegangenen Jahr
- Aktivitätszeichen im kranialen MRT: mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion oder signifikante Erhöhung von T2-gewichteten Läsionen im Vergleich zu einer früheren, wenige Monate zurückliegenden MRT-Aufnahme

□ Bei Patienten, die nach sechsmonatiger Behandlung weder klinisch noch nach MRT-Kriterien Hinweise auf einen Behandlungserfolg zeigen, ist die Therapie zu beenden.

□ Alemtuzumab ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RRMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

□ Die Bedeutung von Alemtuzumab liegt bei Patienten, die nicht ausreichend mit Basistherapeutika stabilisiert bzw. primär hochaktiv sind.

□ Aufgrund der invasiven Wirkungsweise und des Nebenwirkungsprofils in den klinischen MS-Studien ist bis auf Weiteres von einer Einsatzmöglichkeit von Alemtuzumab in der erweiterten Eskalationsstufe zur Schubprophylaxe der RRMS auszugehen.

□ Zu beachten ist das Auftreten von Infusionsreaktionen, schweren opportunistischen Infektionen und von schwerwiegend verlaufenden Autoimmunerkrankungen. Bei fast der Hälfte der mit Alemtuzumab behandelten Patienten traten autoimmune Schilddrüsenerkrankungen auf.

- Die Langzeitsicherheit insbesondere hinsichtlich des Auftretens von malignen Tumoren ist bisher nicht geklärt.
- Alemtuzumab sollte daher beim jetzigen Kenntnisstand nur als letztes Mittel der Reserve eingesetzt werden. Zudem sind bei der Verordnung von Alemtuzumab die sehr hohen Kosten zu beachten.
- Mitoxantron sollte nur als Reservemedikament bei der (hoch-)aktiven RRMS eingesetzt werden.

## Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten für 1 Jahr [€] <sup>3,4</sup>
<b>Immuntherapeutika</b>				
<b>Milde/moderate Verlaufsform</b>				
Azathioprin	Imurel® 50 mg <sup>5</sup> Filmtabletten	150 mg	2–3 mg/kg KG/d	372,96 – 497,28 <sup>6</sup>
Azathioprin	Generikum 50 mg Tabletten	150 mg	2–3 mg/kg KG/d	350,51 – 434,50
Dimethylfumarat	Tecfidera® 240 mg magensaftresistente Hartkapseln	480 mg	2 x 240 mg/d	15.407,43 <sup>7</sup>
Glatirameracetat	Copaxone® 20 mg/ml/ 40 mg/ml Injektionslösung in Fertigspritze	20 mg	1 x 20 mg/d s.c. 1 x 40 mg/3 x pro Woche s.c.	15.221,80 14.969,04
Interferon beta-1a	Avonex® 30 µg/0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze	4,3 µg	30 µg/1 x pro Woche i.m.	18.948,45 <sup>7</sup>
Interferon beta-1a	Rebif® 44 µg Injektionslösung in Fertigspritze	18,86 µg	44 µg/3 x pro Woche s.c.	20.904,07 <sup>7</sup>
Interferon beta-1b	Betaferon® 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Extavia® 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	4 Mio E	8 Mio I.E. (250 µg)/jeden 2. Tag s.c.	11.574,72 <sup>7</sup> 15.446,19 <sup>7</sup>
Peginterferon beta-1a	Plegridy® 125 µg Injektionslösung in Fertigspritze/-pen	9 µg	125 µg/alle 2 Wochen s.c.	21.659,32 <sup>7</sup>
Teriflunomid	Aubagio® 14 mg Filmtabletten	14 mg	1 x 14 mg/d	14.332,99

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten für 1 Jahr [€] <sup>3,4</sup>
<b>(Hoch-)aktive Verlaufsform</b>				
Alemtuzumab	Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	13 mg	12 mg/d an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (1. Jahr) i.v. <sup>8</sup>	50.157,90 <sup>9,10,11</sup>
Fingolimod <sup>12</sup>	Gilenya® 0,5 mg Hartkapseln	0,5 mg	1 x 0,5 mg/d	20.313,81
Mitoxantron	Ralenova® 2 mg/ml Lösung zur Injektion/ Infusion nach Verdünnung	0,24 mg	12 mg/m <sup>2</sup> KOF/alle 3 Monate i.v.	1127,74 <sup>10,11,13</sup>
Mitoxantron	Generikum 20 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	0,24 mg	12 mg/m <sup>2</sup> KOF/alle 3 Monate i.v.	1207,14 <sup>10,11,13</sup>
Natalizumab	Tysabri® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	10 mg	1 x 300 mg/alle 4 Wochen i.v.	26.289,52 <sup>10,11</sup>

Stand Lauertaxe: 01.12.2015

<sup>1</sup>nach (26); <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation (FI); <sup>3</sup>Kostenberechnung bezogen auf die Dosierung der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>Kosten für Begleittherapien wurden nicht berücksichtigt; <sup>5</sup>Import des Originalpräparates Imurek®; <sup>6</sup>Kostenberechnung für 150–200 mg/d; <sup>7</sup>Auftitreringsphase bei der Kostenberechnung nicht berücksichtigt; <sup>8</sup>Dosierung für das zweite Behandlungsjahr: 12 mg/d an 3 aufeinanderfolgenden Tagen; <sup>9</sup>Kosten für erstes Behandlungsjahr; <sup>10</sup>Kosten für Spritzen und Nadeln sind nicht enthalten; <sup>11</sup>Kosten für Infusionsbesteck sind nicht enthalten; <sup>12</sup>die Beschlussfassung zur frühen Nutzenbewertung Fingolimod (Neubewertung nach Fristablauf) erfolgte am 01.10.2015, ein neuer Erstattungspreis wird derzeit verhandelt; <sup>13</sup>Kostenberechnung für eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,8 m<sup>2</sup>.

Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## Wirkungsweise (20;27–38)

### Milde/moderate Verlaufsform

#### Azathioprin (39)

Azathioprin ist ein Purinanalogen, welches im Organismus zu 6-Mercaptopurin (6-MP) und Methylnitroimidazol verstoffwechselt wird. Beide Metaboliten sollen immunsuppressiv wirken. Aus 6-MP entstehen Mercaptonukleotide. Durch Konkurrenz mit DNS-Bausteinen hemmen sie die Lymphozytendifferenzierung und -aktivierung. Es zeigte sich v. a. ein Effekt auf T-Zellen, natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und B-Lymphozyten. Blutuntersuchungen erbrachten einen Abfall der TNF- $\alpha$ -Konzentrationen und einen Anstieg der „suppressor-inducer“-Lymphozyten. Die hieraus resultierende immunsuppressive Wirkung beruht höchstwahrscheinlich auf einer Dämpfung von zellvermittelten Hypersensitivitätsreaktionen und Antikörperproduktion; diese Wirkung tritt jedoch erst frühestens nach zwei bis fünf Monaten ein.

#### Dimethylfumarat (40)

Der Wirkmechanismus von DMF bei MS ist nicht vollständig bekannt. Es wird angenommen, dass die Wirkung über eine Aktivierung des Nrf2-Transkriptionsweges (nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 antioxidant response pathway) vermittelt wird und DMF Nrf2-abhängige antioxidative Gene (z. B. NQO1) hochreguliert.

#### Glatirameracetat (41)

Der Mechanismus, durch den Glatirameracetat seine Wirkung auf MS-Patienten entfaltet, ist nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass Glatirameracetat modifizierend in Immunprozesse eingreift, die für die Pathogenese von MS verantwortlich gemacht werden. Studien an Tieren und MS-Patienten weisen darauf hin, dass nach Verabreichung von Glatirameracetat wirkstoffspezifische T-Suppressorzellen induziert und in der Peripherie aktiviert werden.

#### Interferon beta-1a/Interferon beta-1b (42–44)

IFN- $\beta$  haben einen modulierenden Effekt auf proinflammatorische Ereignisse (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle) und führen zu einer Verminderung der Th17-medierte Entzündungsreaktionen und einer Regulation phagozytischer Zellen in den Entzündungsherden. Zusätzlich wurde eine Induktion von Proteinen mit antioxidativem und neurotrophem Potenzial in vivo nachgewiesen. Als großmolekulare, relativ hydrophile Substanzen müssen alle IFN- $\beta$  parenteral appliziert werden. Versuche mit oraler oder nasaler Applikation verliefen erfolglos. Aufgrund ihrer physiko-chemischen Eigenschaften ist ebenfalls nicht damit zu rechnen, dass IFN- $\beta$  in signifikanten Mengen die intakte Blut-Hirn-Schranke überwinden.

### **Peginterferon beta-1a (45)**

Der eindeutige Wirkmechanismus des PEG-IFN- $\beta$ -1a bei der MS ist nicht bekannt. PEG-IFN- $\beta$ -1a bindet an den IFN-Rezeptor Typ 1 auf der Zelloberfläche und löst eine intrazelluläre Signaltransduktionskaskade aus, welche die interferoninduzierte Genexpression reguliert. Zu den möglicherweise von PEG-IFN- $\beta$ -1a vermittelten biologischen Wirkungen gehören die Hochregulierung antiinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-4, IL-10, IL-27), die Herabregulierung proinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) und die Migrationsinhibition aktivierter T-Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke; es können jedoch noch weitere Mechanismen beteiligt sein.

### **Teriflunomid (46)**

Teriflunomid ist eine Substanz mit entzündungshemmenden Eigenschaften, die selektiv und reversibel das mitochondriale Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHO-DH) hemmt, das für die De-novo-Pyrimidinsynthese erforderlich ist. Infolgedessen blockiert Teriflunomid die Proliferation sich teilender Zellen, die auf eine De-novo-Pyrimidinsynthese angewiesen sind, um sich zu vermehren. Der genaue Mechanismus, durch den Teriflunomid seine therapeutische Wirkung bei der MS entfaltet, ist nicht vollständig geklärt, könnte aber durch eine reduzierte Anzahl an aktivierten Lymphozyten vermittelt sein.

## **(Hoch-)Aktive Verlaufsform**

### **Alemtuzumab (47)**

Alemtuzumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper. Es bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3+) und B-Lymphozyten (CD19+) und in niedrigen Konzentrationen auf NK-Zellen, Monozyten und Makrophagen vorkommt. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten. Die Senkung der Spiegel der zirkulierenden B- und T-Zellen durch Alemtuzumab und die darauf folgende Repopulation können das Potenzial für einen Schub verkleinern und somit die Progression der Erkrankung verzögern.

### **Fingolimod (48)**

Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptormodulator. Sein aktiver Metabolit Fingolimodphosphat wirkt als funktioneller Antagonist auf die S1P-Rezeptoren

der Lymphozyten und blockiert so deren Migration aus den Lymphknoten. Dadurch soll die Infiltration pathogener Lymphozyten in das ZNS reduziert werden. Fingolimodphosphat überwindet die Blut-Hirn-Schranke und bindet im ZNS an die S1P-Rezeptoren der Nervenzellen. Fingolimod wird bei oraler Gabe innerhalb von 12–16 Stunden resorbiert. Die Substanz wird über die mischfunktionelle Oxigenase CYP4F2 metabolisiert. Allerdings trägt CYP3A4 auch zur Metabolisierung von Fingolimod bei, sodass CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B. Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Clarithromycin oder Telithromycin) zu einer Erhöhung der Fingolimodkonzentration führen können. Die Eliminationshalbwertszeit von Fingolimod und Fingolimodphosphat beträgt sechs bis neun Tage. Bei täglicher Gabe wird nach ein bis zwei Monaten die Steady-State-Konzentration im Plasma erreicht. Weder Dialyse noch Plasmaphereseverfahren führen zu einer Elimination von Fingolimod aus dem Körper.

### **Mitoxantron (49)**

Der Wirkungsmechanismus von Mitoxantron bei MS ist noch nicht völlig geklärt. Mitoxantron ist ein starkes, unselektives Immunsuppressivum. Es führt zu einer Verminderung der Sekretion von entzündungsspezifischen Zytokinen durch CD4-Zellen, einer Verringerung der Antikörperproduktion durch B-Zellen und zu einer Abnahme der Myelinzerstörung durch Makrophagen. Mitoxantron weist nach intravenöser Gabe eine rasche Gewebeverteilung auf, wobei die Plasmaelimination einem 3-Kompartiment-Modell mit langer terminaler Halbwertszeit (ca. neun Tage) folgt. Die Ausscheidung erfolgt hepatobiliär und langsam renal. Mitoxantron geht in die Muttermilch über.

### **Natalizumab (50)**

Natalizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Anti- $\alpha$ 4-Integrin-Antikörper, der an die  $\alpha$ 4-Untereinheit von T-Zell-Integrinen bindet und die Interaktion dieser Integrine mit ihren Liganden, den endothelialen Rezeptoren VCAM und MadCAM inhibiert. Dadurch wird die transendotheliale Migration von Lymphozyten durch die Blut-Hirn-Schranke in das Hirngewebe und die damit verbundene Entstehung von Entzündungsherden sowie konsekutiv die für die MS typischen perivaskulären Demyelinisierungen des Hirnparenchyms gehemmt. Das Auftreten persistierender neutralisierender Antikörper erhöht die Ausscheidung des Medikaments um das Dreifache (Auftreten bei ca. 6 % der Patienten in den ersten drei Monaten, selten später als nach neun Monaten). Mittels Plasmaaustausch oder Immunadsorption kann Natalizumab schneller aus dem Organismus eliminiert werden.

## Milde/moderate Verlaufsform

### Azathioprin (52)

In einer Metaanalyse wurden zwei Einzel- und fünf Doppelblindstudien zur Wirksamkeit des Azathioprin bei MS erfasst und insgesamt 793 Krankheitsfälle ausgewertet. Die Patienten waren mindestens ein (n = 719), zwei (n = 563) bzw. drei Jahre (n = 459) mit Azathioprin oder Placebo behandelt worden. Alle Verlaufsformen der MS waren vertreten. Bewertet wurden erstens die v. a. in der Kurtzke Disability Status Scale (DSS) gemessene Verschlechterung und zweitens die Reduktion der Schubzahl verglichen mit der erwarteten Schubrate. Es kam nach zwei- bzw. dreijähriger Behandlung zu einer noch nicht signifikanten Reduktion der Krankheitsprogression ( $p < 0,06$  bzw.  $p < 0,09$ ). Die Schubrate wurde auf Signifikanzniveau reduziert, wobei die ermittelten Zahlen einer Reduktion der Schubrate von etwa 30–40 % entsprachen (nach einem Jahr:  $p < 0,01$ , nach zwei Jahren:  $p < 0,001$ , nach drei Jahren:  $p < 0,01$ ).

### Dimethylfumarat (40)

Für die Zulassung in der Indikation MS wurden zwei randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) der Phase III vorgelegt (Studien CONFIRM, DEFINE). Patienten mit RRMS erhielten entweder DMF in zwei unterschiedlichen Dosen oder Placebo. In der CONFIRM-Studie wurde zusätzlich gegenüber Glatirameracetat (GA) getestet, jedoch war das Studiendesign beider RCT auf die Testung der Überlegenheit gegenüber Placebo ausgerichtet. Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten in der Intention-to-treat (ITT)-Population, die einen Schub erlitten hatten (DEFINE) bzw. die jährliche Schubrate (CONFIRM) nach 96 Wochen. Die CONFIRM-Studie (n = 1417) wurde nur einfach verblindet durchgeführt. Unter der zugelassenen DMF-Dosierung wurde die jährliche Schubrate signifikant stärker gesenkt als unter Placebo (Schubratenratio 0,56; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,42–0,74;  $p < 0,0001$ ). Sie lag nach zwei Jahren bei 0,40 unter Placebo, bei 0,22 unter DMF sowie bei 0,29 unter GA (adaptierte Rate). GA senkte die Schubrate ebenfalls signifikant stärker als Placebo (Schubratenratio 0,71; 95 % CI 0,55–0,93;  $p = 0,0128$ ). Ein direkter Vergleich mit DMF war mittels des gewählten Studiendesigns nicht vorgesehen. DMF hatte keinen signifikanten Effekt auf das Fortschreiten der Behinderung (geschätzter Wert: Placebo 16,9 % vs. DMF 12,8 %; Hazard Ratio [HR] 0,79; 95 % CI 0,52–1,19;  $p = 0,2536$ ). In der DEFINE-Studie (n = 1234) lag der Patientenanteil mit einem Rückfall unter Placebo bei 46,1 % und unter der zugelassenen DMF-Dosierung bei 27,0 %. DMF war Placebo signifikant überlegen (HR 0,51; 95 % CI 0,40–0,66;  $p < 0,001$ ). Ebenso war unter DMF (zweimal täglich) der Anteil an Patienten niedriger, bei dem es zum Fortschreiten der Behinderung gekommen war (geschätzter Wert: Placebo 27,1 %; DMF 16,4 %; HR 0,62; 95 % CI 0,44–0,87;  $p = 0,0050$ ).

### Glatirameracetat (41)

In einer placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 251 Patienten mit schubförmig verlaufender MS reduzierte Glatirameracetat in der Dosierung von 20 mg täglich die Schubrate signifikant um 29 %. Die Anzahl der Patienten, die sich im Behinderungsgrad verbesserten, war unter Glatirameracetat signifikant höher als unter Placebo. In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 229 Patienten zeigten die mit Glatirameracetat behandelten Patienten im MRT signifikant weniger Läsionen als unter Placebo. In einem Cochrane-Review zur Wirksamkeit von Glatirameracetat bei MS wurden vier Studien (drei bei schubförmigem, eine bei chronisch progredientem Verlauf) ausgewertet. Der in der Metaanalyse gewählte primäre Endpunkt, die Zahl der Patienten mit einer dauerhaften neurologischen Verschlechterung gemessen als Anstieg um mindestens einen Punkt in der Expanded Disability Status Scale (EDSS), wird durch Glatirameracetat nach zwei Jahren nicht beeinflusst (RR 0,75, 95 % CI 0,53–1,07;  $p = 0,11$ ). Bei schubförmigem Verlauf liegen die durchschnittlichen EDSS-Werte unter der Therapie um 0,45 Punkte niedriger als unter Placebo (95 % CI 0,16–0,74).

### Interferon beta-1a (42;44)

Avonex®: In einer placebokontrollierten Studie an 301 Patienten (IFN- $\beta$ -1a: n = 158; Placebo: n = 143) mit RRMS zeigte IFN- $\beta$ -1a eine stärkere Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zu Placebo (0,61 vs. 0,9). Ein Fortschreiten der Behinderung, gemessen anhand der EDSS – Zunahme des Punktwertes um 1,0 über mindestens sechs Monate – trat unter IFN- $\beta$ -1a bei weniger Patienten auf als unter Placebo (22 % vs. 35 %).

Rebif®: In einer doppelblinden randomisierten Studie (PRISMS) mit 560 Patienten zeigten IFN- $\beta$ -1a 22  $\mu$ g und 44  $\mu$ g verglichen mit Placebo eine um 27 % bzw. 33 % signifikant reduzierte jährliche Schubrate. Zudem reduzierten beide Dosen im MRT signifikant die kontrastmittelaufnehmenden Läsionen (–1,2 % bzw. –3,85 %) im Vergleich zu Placebo, unter dem ein Anstieg um 10,9 % zu verzeichnen war.

### Interferon beta-1b (43)

In einer placebokontrollierten Studie an 372 Patienten mit RRMS verringerte IFN- $\beta$ -1a die Anzahl der jährlichen Schübe im Vergleich zu Placebo signifikant. Patienten, die IFN- $\beta$ -1a (8,0 Mio. IE) erhielten, hatten durchschnittlich 0,84 Schübe pro Jahr, Patienten unter Placebo 1,27.

## **Peginterferon-beta 1a (45)**

Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFN- $\beta$ -1a wurden anhand der Daten des placebokontrollierten ersten Jahres der zweijährigen randomisierten, doppelblinden, klinischen Studie an Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (ADVANCE-Studie) beurteilt. 1512 Patienten wurden randomisiert und erhielten PEG-IFN- $\beta$ -1a alle zwei (n = 512) bzw. vier (n = 500) Wochen vs. Placebo (n = 500). Der primäre Endpunkt war die jährliche Schubrate (ARR) nach einem Jahr. Im Vergleich zu Placebo (p = 0,0007) reduzierte die Applikation von PEG-IFN- $\beta$ -1a alle zwei Wochen die ARR nach einem Jahr signifikant um 36 %. Es liegen aber keine Daten aus klinischen Wirksamkeits-/Sicherheitsstudien zum Vergleich von pegyliertem und nicht pegyliertem IFN- $\beta$ -1a oder von Patienten, die zwischen pegyliertem und nicht pegyliertem IFN wechselten, vor.

## **Teriflunomid (46)**

Insgesamt 1088 Patienten mit RRMS erhielten in der Studie TEMSO über einen Zeitraum von 108 Wochen randomisiert entweder 7 mg (n = 366) oder 14 mg (n = 359) Teriflunomid oder Placebo (n = 363). Primärer Endpunkt war die Frequenz von Schüben (dargestellt als Zahl der Schübe pro Patientenjahr); relevante sekundäre Endpunkte waren Veränderungen des EDSS-Scores, Fatigue und unerwünschte Ereignisse (UE). Die für den EDSS-Score und die Studienregion adjustierte jährliche Schubfrequenz lag bei 0,54 unter Placebo, 0,37 unter 7 mg Teriflunomid und 0,37 unter 14 mg Teriflunomid, entsprechend einer RRR unter Verum von je ca. 31 % (p < 0,001). Eine anhaltende klinische Verschlechterung trat bei 27,3 % bzw. 21,7 % und 20,2 % der Patienten auf. Die RRR betrug 23,7 % für 7 mg/d (p = 0,08) und 29,8 % für 14 mg/d Teriflunomid (p = 0,03), jeweils gegenüber Placebo.

Insgesamt 1169 Patienten mit RRMS erhielten in der Studie TOWER über einen variablen Behandlungszeitraum, der 48 Wochen nach Randomisierung des letzten Patienten endete, randomisiert entweder 7 mg (n = 408) oder 14 mg (n = 372) Teriflunomid oder Placebo (n = 389). Die Ergebnisse hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte bezüglich der für die zur Zulassung vorgeschlagenen Dosis von 14 mg sind: Gegenüber Placebo wurde eine Reduktion der jährlichen Schubrate, dem primären Endpunkt der Studie, um 36,3 % (p < 0,0001) und eine Verminderung des Risikos einer über zwölf Wochen bestätigten Zunahme der Behinderung um 31,5 % beobachtet. Dieser sekundäre Endpunkt wurde mittels der EDSS gemessen (p = 0,0442). Bei Patienten, die mit 7 mg Teriflunomid behandelt wurden, lag die Reduktion der jährlichen Schubrate gegenüber Placebo bei 22,3 % (p = 0,02); hinsichtlich des Risikos einer über zwölf Wochen bestätigten Zunahme der Behinderung war der Unterschied zwischen 7 mg Teriflunomid und Placebo statistisch nicht signifikant.

In der TENERE-Studie, einer kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studie zum direkten Vergleich von Teriflunomid mit IFN- $\beta$ -1a wurden 324 Patienten untersucht. Die Studienteilnehmer (EDSS  $\leq$  5,5) wurden auf drei Studienarme randomisiert: Teriflunomid 7 mg/d p.o. (T7), Teriflunomid 14 mg/d p.o. (T14) sowie IFN- $\beta$ -1a 44  $\mu$ g dreimal pro Woche s.c. (IFN). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit gesicherter MS-Diagnose (McDonald-Kriterien 2005) und schubförmig verlaufender MS. Die Patienten hatten im Mittel innerhalb des vorangegangenen Jahres  $1,4 \pm 0,8$  (T14) bzw.  $1,2 \pm 1,0$  (IFN) Schübe. In dem Endpunkt jährliche Schubrate zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen T14 und IFN (RR 1,20 [95 % CI 0,62–2,30]; p = 0,590).

## **(Hoch-)Aktive Verlaufsform**

### **Alemtuzumab (47)**

In zwei randomisierten Phase-III-Studien (CARE-MS-I und II) senkt Alemtuzumab bei MS-Patienten das Risiko eines Schubs gegenüber IFN- $\beta$ -1a signifikant: CARE-MS-I: 22 % (82/376) vs. 40 % (75/187); Inzidenzdichterratio 0,45 (95 % CI 0,32–0,63), p < 0,0001. CARE-MS-II: 35 % (147/426) vs. 51 % (104/202); Inzidenzdichterratio 0,51 (95 % CI 0,39–0,65), p < 0,0001. Bei Patienten, die unter einer Vortherapie mit IFN- $\beta$  oder Glatirameracetat einen Schub erlitten haben, mindert Alemtuzumab im Vergleich mit IFN- $\beta$ -1a auch das Fortschreiten von Behinderungen signifikant. In Bezug auf nicht vorbehandelte Patienten werden in CARE-MS-I hingegen die Ergebnisse einer Phase-II-Studie nicht bestätigt, in der Alemtuzumab auch Behinderungen bei unvorbehandelten im Vergleich mit IFN- $\beta$ -1a hinausgezögert hat.

### **Fingolimod (48)**

Die Zulassung basiert auf zwei randomisierten, kontrollierten Studien, die bei Patienten mit RRMS durchgeführt wurden. In beiden Studien war die jährliche Schubrate unter Fingolimod signifikant reduziert, verglichen mit Placebo oder IFN- $\beta$ -1a (p < 0,001). FREEDOMS: 0,16 unter Fingolimod 1,25 mg, 0,18 unter Fingolimod 0,5 mg, 0,40 unter Placebo. TRANSFORM: 0,20 unter Fingolimod 1,25 mg, 0,16 unter Fingolimod 0,5 mg, 0,33 unter IFN- $\beta$ -1a (i.m.). In der Studie FREEDOMS war der Prozentsatz der Patienten ohne Progression im Zeitraum von 24 Monaten unter Fingolimod höher als unter Placebo: 75,9 % unter Placebo gegenüber 83,4 % unter Fingolimod 1,25 mg (p = 0,012) und 82,3 % unter Fingolimod 0,5 mg (p = 0,026). In der Studie TRANSFORM zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fingolimod und IFN- $\beta$ -1a (i.m.) im Prozentsatz der Patienten ohne Progression in zwölf Monaten: 92,1 % unter IFN gegenüber 93,3 % unter 1,25 mg Fingolimod (p = 0,498) und 94,1 % unter Fingolimod 0,5 mg (p = 0,247).



## Mitoxantron (49)

In einer placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie erhielten 194 Patienten mit sich verschlechternder rezidivierend-remittierender oder sekundär-progredienter Multipler Sklerose im Zeitraum von 24 Monaten alle drei Monate entweder 5 mg/m<sup>2</sup> (Versuchsgruppe) oder 12 mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron i.v. oder Placebo. Der primäre Endpunkt beruhte auf einer Multivarianzanalyse von fünf klinischen Messungen. Von 194 der in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten nach 24 Monaten 188 beurteilt werden. Nach 24 Monaten wurden in der Mitoxantron-Gruppe Verbesserung bezüglich des primären Endpunktes (Differenz 0,30 [95 % CI 0,17–0,44];  $p < 0,0001$ ) festgestellt (alle im Vergleich zu Placebo): Veränderung in der Beurteilungsskala der Behinderung (0,24 [95 % CI 0,04–0,44];  $p = 0,0194$ ), Veränderung im Ambulationsindex (0,21 [0,02–0,40];  $p = 0,0306$ ), angepasste Gesamtzahl behandelter Rückfälle (0,38 [95 % CI 0,18–0,59];  $p = 0,0002$ ), Zeit bis zum ersten behandelten Rückfall (0,44 [95 % CI 0,20–0,69];  $p = 0,0004$ ) und Veränderung im standardisierten neurologischen Status (0,23 [95 % CI 0,03–0,43];  $p = 0,0268$ ).

## Natalizumab (50)

In den beiden zulassungsrelevanten Studien wurden Patienten mit RRMS untersucht. Der Wirksamkeitsendpunkt nach zwei Jahren war die Rate des Fortschreitens der krankheitsbedingten Behinderung für drei Monate in Folge entsprechend der Bewertung auf der EDSS. In der AFFIRM-Studie wurden über zwei Jahre 627 Patienten alle vier Wochen mit 300 mg Natalizumab behandelt, 315 erhielten ein Placebo. In der Verum-Gruppe waren die Behinderungen (Zunahme um einen Punkt bzw. 1,5 Punkte im EDSS) nach zwei Jahren bei 17 % der Patienten der Verum-Gruppe fortgeschritten bzw. neu aufgetreten, in der Placebo-Gruppe bei 29 % ( $p < 0,001$ ; NNT = 9). Nach zwei Jahren war das Verhältnis schubfreier Patienten in der mit Natalizumab behandelten Patientengruppe mit 67 % höher als mit 41 % in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Die mittlere Zahl der neuen T2-gewichteten Läsionen im MRT lag in der Natalizumab-Gruppe bei 1,9 und bei 11,0 in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,001$ ) (13). In der SENTINEL-Studie wurden 1171 Patienten wöchentlich mit 30 µg IFN-β-1a behandelt. Davon erhielten in der Verum-Gruppe 589 Teilnehmer zusätzlich alle vier Wochen 300 mg Natalizumab und in der Vergleichsgruppe 582 zusätzlich ein Placebo. In der Kombinationsgruppe waren die Schubrate mit 0,34 vs. 0,75 ( $p = 0,001$ ) und die mittlere Zahl der neu aufgetretenen T2-gewichteten Läsionen im MRT (0,9 vs. 5,4;  $p < 0,001$ ) geringer als in der Placebo-Gruppe. In der Verum-Gruppe war die Zunahme an Behinderungen weniger stark progressiv als in der Vergleichsgruppe (23 % vs. 29 %).

Sie finden das Fortbildungsportal der KBV im Sicheren Netz der Ärzte und Psychotherapeuten. Sollten Sie dafür noch keinen Anschluss haben, wenden Sie sich bitte an Ihre KV. Nähere Informationen finden Sie auch online unter [http://www.kbv.de/html/sicheres\\_netz.php](http://www.kbv.de/html/sicheres_netz.php).

### Nebenwirkungen

#### Milde/moderate Verlaufsform

##### Azathioprin (39)

Allgemeines Krankheitsgefühl, gastrointestinale Funktionsstörungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, seltener Anstieg der Leberwerte), Pankreatitis, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Gelenkschmerzen, Blutdruckabfälle, Leukopenie, seltener Thrombozytopenie oder Anämie, erhöhtes Infektionsrisiko, selten interstitielle Pneumonien und Alopezie.

##### Dimethylfumarat (40)

Häufig zu Therapiebeginn Hitzegefühl und gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen), welche im Verlauf der Therapie persistieren können, abnormale Leberfunktionstests, Proteinurie, Lymphopenie.

##### Glatirameracetat (41)

Lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle: Erythem, Schmerz, Quaddelbildung, Pruritus, Entzündung, lokale Lipoatrophie. Weitere Nebenwirkungen: Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Candida-Mykosen, Lymphadenopathie, abnormale Leberfunktionstests, Funktionsstörung der Augen, Erbrechen, Tremor, Gewichtszunahme.

##### Interferon beta-1a, Interferon beta-1b (42–44), Peginterferon beta-1a (45)

Bei den IFN- $\beta$  treten zu Therapiebeginn häufig grippeähnliche Nebenwirkungen mit Fieber, Schüttelfrost oder Myalgien auf. Bei den subkutan applizierten IFN können Reizungen, wie Schmerzen, Rötungen oder Verhärtungen an der Einstichstelle auftreten. Selten wurden auch Hautnekrosen berichtet. Selten treten Autoimmunthyreoiditen auf. Nicht eindeutig geklärt ist das Auftreten von Depressionen unter der Therapie mit IFN- $\beta$ . Da es sich bei den rekombinanten IFN um potenziell immunogene Substanzen handelt, lassen sich neutralisierende Antikörper (NAB) unter der Therapie mit den rekombinanten IFN- $\beta$  im Serum der Patienten nachweisen. Die Wirksamkeit der IFN- $\beta$  nimmt unabhängig vom Präparat bei anhaltend hochtitrigen NAB ab. Daher sollte die individuelle Wirksamkeit von IFN- $\beta$  vorwiegend anhand klinischer Verlaufuntersuchungen und ggf. unter kritischer Würdigung standardisierter durchgeführter Verlaufs-MRTs erfasst werden.

##### Teriflunomid (46)

Durchfall, erhöhte Leberenzymwerte, Übelkeit und Alopezie (Lichtung des Haares, verminderte Haardichte, Haarverlust, teilweise assoziiert mit einer Veränderung der Haarstruktur).

#### (Hoch-)aktive Verlaufsform

##### Alemtuzumab (47;53)

Neben Infusionsreaktionen treten vorwiegend Infektionen auf. Zudem kann der monoklonale Antikörper Autoimmunreaktionen auslösen. So traten in der CARE-MS-I-Studie bei 18 % und in der CARE-MS-II-Studie bei 16 % der Patienten autoimmune Störungen der Schilddrüsenfunktion auf. In beiden Studien wurde bei jeweils zwei Patienten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom entdeckt. Autoimmunthyreoiditen wurden auch in der Studie CAMMS223 beobachtet. Autoimmunreaktionen unter Alemtuzumab können außerdem zu Thrombozytopenien führen. Sechs Patienten (2,8 %) entwickelten eine Immunthrombozytopenie, wobei ein Patient hierauf an zerebraler Hämorrhagie verstarb. Ein weiterer Patient verstarb an kardialem Versagen infolge vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung.

##### Fingolimod (48)

Sinusitiden, Cephalgien, Schwindel, Diarrhoen sowie erhöhte Leberwerte treten auf. Ein Makulaödem trat bei beiden Studien insgesamt in 13 Fällen auf, in zwei Fällen davon unter der niedrigeren Dosis mit 0,5 mg Fingolimod. Transiente Bradykardien, vor allem zu Beginn der Therapie, und die Entwicklung einer milden Hypertonie wurden beobachtet. Vor allem durch das Auftreten von kardialen Nebenwirkungen und schweren Infektionen (Herpes zoster und Enterokolitis) unter Fingolimod ist ein striktes, kontinuierliches Monitoring der Patienten notwendig.

##### Mitoxantron (49)

Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall, Verstopfung, Kopfschmerzen, Infektneigung, (Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfekte), Menstruationsstörungen, Verringerung der Zahl der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen (regelmäßige Blutbildkontrolle), Haarverlust, Herzrhythmusstörungen (regelmäßige EKG-Kontrollen, Echokardiographie).

##### Natalizumab (50)

Schwindel, Übelkeit, Gelenk- und Gliederschmerzen, Infektionsneigung, Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfekte, Rachenentzündungen, Fieber, Abgeschlagenheit, depressive Verstimmung, Leberfunktionsstörungen, allergische Reaktionen. Unter länger andauernder Behandlung (mehr als zwei Jahre) und immunsuppressiver Vortherapie kann in bis zu einem von 250 Fällen eine PML auftreten. Das Risiko kann individuell und nach gegebener Risikokonstellation zwischen 1:90 und 1:10.000 variieren.

\* Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

## Kontraindikationen

### Milde/moderate Verlaufsform

#### Azathioprin (39)

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Azathioprin, gegen Mercaptopurin (einen Metaboliten von Azathioprin) oder einen der sonstigen Bestandteile
- Impfung mit Lebendimpfstoffen (insbesondere Gelbfieber)
- Stillzeit

#### Dimethylfumarat (40)

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

#### Glatirameracetat (41)

- Überempfindlichkeit gegenüber Glatirameracetat oder Mannitol
- Schwangerschaft

#### Interferon beta-1a (42;44)

- Beginn der Behandlung während einer Schwangerschaft
- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes IFN- $\beta$  oder einen der sonstigen Bestandteile
- akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken

#### Interferon beta-1b (43)

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes IFN- $\beta$ , Humanalbumin oder einen der genannten sonstigen Bestandteile
- Beginn der Behandlung während der Schwangerschaft
- Patienten mit bestehenden schweren Depressionen und/oder Suizidneigungen
- Patienten mit dekompensierter Leberinsuffizienz

#### Peginterferon beta-1a (45)

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes IFN- $\beta$  oder PEG-IFN oder einen der sonstigen Bestandteile
- Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft
- Patienten mit aktueller schwerer Depression und/oder Suizidgedanken

#### Teriflunomid (46)

- Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C)
- Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Teriflunomid und so lange, wie der Plasmaspiegel über 0,02 mg/l liegt, keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden; eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden

- stillende Frauen
- Patienten mit schwer beeinträchtigtem Immunstatus, z. B. HIV-Infektion
- Patienten mit signifikant beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder signifikanter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie
- Patienten mit schwerer aktiver Infektion, bis diese sich zurückgebildet hat
- Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die sich Dialysen unterziehen, da die klinische Erfahrung bei dieser Patientengruppe unzureichend ist
- Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z. B. beim nephrotischen Syndrom

### (Hoch-)aktive Verlaufsform

#### Alemtuzumab (47)

- HIV-Infektion

#### Fingolimod (48)

- Immundefizienzsyndrom
- erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten
- schwere aktive Infektionen
- aktive chronische Infektionen
- aktive maligne Erkrankungen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft

#### Mitoxantron (49)

- keine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit
- bei schweren floriden Infekten nicht anwenden

#### Natalizumab (50)

- PML
- Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, wie immungeschwächte Patienten (einschließlich solcher Patienten, die aktuell eine immunsuppressive Behandlung erhalten oder durch frühere Therapien, z. B. mit Mitoxantron oder Cyclophosphamid, immungeschwächt sind)
- Kombination mit IFN- $\beta$  oder Glatirameracetat
- bekannte aktive Malignome mit Ausnahme von Patienten mit einem Basaliom
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
- Schwangerschaft

## Warnhinweise

### Milde/moderate Verlaufsform

#### Azathioprin (39)

Schwangerschaft, Stillzeit, Fertilität: Sowohl männliche als auch weibliche Patienten müssen während der Therapie mit Azathioprin empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Männer sollten bis zu sechs Monate nach Einnahme keine Kinder zeugen, bei Frauen ist eine entsprechende Karenzzeit einzuhalten. Das Stillen ist unter Azathioprin kontraindiziert. Bei Eintreten einer Schwangerschaft unter Azathioprin ist aufgrund der möglichen Erbgutschädigung eine embryotoxische Beratungsstelle aufzusuchen.

Impfungen: Impfungen mit Lebendimpfstoffen sind unter Azathioprin kontraindiziert. Bei Impfstoffen mit abgetöteten Erregern oder Toxoiden ist eine verminderte Immunantwort wahrscheinlich. Daher sollte der Impferfolg mittels Titerbestimmungen überprüft werden.

#### Dimethylfumarat (40)

DMF kann die Lymphozytenzahl verringern. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl. Um das Risiko von Immunkompromittierungen inklusive opportunistischer Infektionen (z. B. einer PML) zu minimieren, sind die neuen Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer PML (Überwachung des Blutbilds, MRT-Kontrollen, Absetzen der Therapie) gemäß des Rote-Hand-Briefes (23) und der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des entsprechenden Beschlusses des G-BA (24) zu beachten, genauso wie die in der zur Zeit in Überarbeitung befindlichen Fachinformation aufgeführten Maßnahmen von DMF. Leichte oder mäßiggradige Hitzegefühle treten häufig auf, zumeist im frühen Behandlungsverlauf. Schwerwiegende Hitzegefühle können Symptom einer Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischen Reaktion sein.

Vor Behandlungsbeginn, drei bis sechs Monate nach dessen Beginn und dann alle sechs bis zwölf Monate wird eine Prüfung der Nieren- (z. B. Kreatinin, BUN, Urinanalyse) und Leberfunktion (z. B. ALT, AST) empfohlen. Die Bedeutung von Veränderungen, die unter DMF bereits beobachtet wurden, ist aber unbekannt.

Vorsicht bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.

Patienten sind anzuweisen, dem Arzt Infektionssymptome mitzuteilen. Bei einer schwerwiegenden Infektion ist das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Aus der Anwendung von Fumaraten in der Behandlung der Psoriasis ist bekannt, dass in Einzelfällen nach Langzeitanwendung und bei länger anhaltender Lymphopenie eine PML auftreten kann. Auch unter längerer Gabe von DMF sind Fälle mit PML aufgetreten (Rote-Hand-Brief) (22;54). Um das Risiko von Immunkompromittierungen inklusive opportunistischer Infektionen (z. B. einer PML) zu minimieren, sind die neuen Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer PML (vermehrte Überwachung und Absetzen

der Therapie) zu beachten (23;24). Patienten sind über das Risiko einer PML zu informieren.

#### Glatirameracetat (41)

Glatirameracetat ausschließlich subkutan injizieren. Keine intravenöse oder intramuskuläre Anwendung.

Innerhalb von Minuten nach Injektion von Glatirameracetat Reaktionen mit mindestens einem der folgenden Symptome möglich: Gefäßerweiterung (Flush), Brustschmerzen, Dyspnoe, Herzklopfen oder Tachykardie. Aufklärung des Patienten durch behandelnden Arzt über mögliches Auftreten solcher Reaktionen. Bei Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses unverzüglicher Abbruch der Anwendung von Glatirameracetat und Benachrichtigung des behandelnden Arztes bzw. Ruf eines Notfallarztes. Über die Einleitung einer symptomatischen Behandlung entscheidet der betreffende Arzt. Vorsicht bei der Verabreichung von Glatirameracetat bei Patienten mit bereits bestehenden Herzerkrankungen. Regelmäßige Kontrolle dieser Patienten während der Behandlung.

Seltenes Auftreten von Konvulsionen und/oder anaphylaktoide oder allergische Reaktionen möglich. In seltenen Fällen kann es zu ernsthaften Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospasmus, Anaphylaxie oder Urtikaria) kommen. Bei schwerwiegenden Reaktionen ist eine entsprechende Therapie einzuleiten und die Behandlung mit Glatirameracetat abzubrechen.

#### Interferon beta-1a (42;44)

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung treffen. Vor Therapiebeginn muss eine Schwangerschaft ärztlich ausgeschlossen werden.

Zur Vermeidung von Hautschäden sollte die Einspritzung des Medikaments erst nach gründlicher Desinfektion sowie unter stetem Wechsel der Injektionsstelle vorgenommen werden.

Bei Langzeitanwendung ist das Blutbild, die Leber- und Nieren- sowie die Schilddrüsenfunktion regelmäßig ärztlich zu kontrollieren.

Bei Depressionen und Selbstmordgedanken ist der Patient während der Behandlung genau vom Arzt zu beobachten. Patienten mit Epilepsie und Herzkrankheiten sind bei der Behandlung mit dem Medikament vom Arzt sorgfältig zu überwachen.

Bei schweren Leber- und Nierenschäden sowie starkem Alkoholmissbrauch ist eine besondere ärztliche Überwachung der Behandlung notwendig.

Bei Übergang von einer schubförmig verlaufenden in eine stetig fortschreitende Multiple Sklerose ist die Behandlung mit dem Medikament abzubrechen.

Das Reaktionsvermögen kann beeinträchtigt sein und damit die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr sowie zum Bedienen von Maschinen.

### **Interferon beta-1b (43)**

Während der Behandlung mit IFN-β-1b muss eine Schwangerschaft verhütet werden.

Während der Behandlung müssen Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenfunktion, Blutfette, Schilddrüsenwerte und Herzfunktion regelmäßig ärztlich kontrolliert werden. Da Depressionen und Selbstmordgedanken durch IFN-β-1b verstärkt werden können, müssen entsprechend belastete Patienten genau beobachtet werden.

Bei Krampfleiden und Herzkrankheiten muss eine sorgfältige Überwachung durch den Arzt erfolgen.

Bei schweren Leber- und Nierenschäden sowie starkem Alkoholmissbrauch ist eine besondere ärztliche Überwachung notwendig.

IFN-β-1b ist nicht für Kinder und Jugendliche unter zwölf Jahren geeignet.

Zur Vermeidung von Hautschäden sollte die Einspritzung des IFN-β-1b erst nach gründlicher Desinfektion sowie unter stetem Wechsel der Injektionsstelle vorgenommen werden.

Kommt es während der Behandlung zum Absterben von Gewebe (Nekrosen), ist die Therapie bis zur Abheilung zu unterbrechen.

Das Reaktionsvermögen kann durch IFN-β-1b so sehr beeinträchtigt sein, dass Autofahren und das Bedienen von Maschinen gefährlich sind.

### **Peginterferon beta-1a (45)**

Während der Behandlung sind die Leberwerte und das Blutbild sorgfältig ärztlich zu überwachen.

Patienten, die Anzeichen einer Depression zeigen, sind während der Therapie auch durch ihre Angehörigen gut zu überwachen und müssen entsprechend behandelt werden.

Beim Auftreten schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit PEG-IFN-β-1a beendet werden.

Kommt es trotz steriler Bedingungen bei der Injektion zu einer Hautschädigung mit Schwellung oder Flüssigkeitsaustritt, muss schnellstmöglich ein Arzt konsultiert werden.

Treten Ödeme auf, wird der Urin trüb oder verändert sich die Wasserausscheidung, muss ein Arzt konsultiert werden.

Eine Nierenerkrankung bedarf der sofortigen Behandlung und vielleicht eines Therapieabbruchs. Kommt es unerwartet zu Bluthochdruck, ist ein Arzt zu konsultieren. Möglicherweise sind eine umgehende Behandlung mit Plasmaaustausch und ein sofortiges Therapie-Ende erforderlich. Nebenwirkungen wie Übelkeit können Autofahren und das Bedienen von Maschinen gefährlich machen.

### **Teriflunomid (46)**

Vor Beginn und während der Behandlung Kontrolle von:

- Blutdruck
- Alaninaminotransferase (ALAT)
- großes Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild mit Leukozyten und Thrombozyten

### **(Hoch-)aktive Verlaufsform**

#### **Alemtuzumab (47)**

Mit Alemtuzumab behandelte Patienten müssen die Packungsbeilage, die Patientenkarte und der Leitfaden für Patienten ausgehändigt werden. Vor der Behandlung müssen die Patienten über die Risiken und den Nutzen der Behandlung sowie über die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion aufgeklärt werden.

Vor Therapiebeginn ist ein Tuberkulosescreening erforderlich und ein HBV-/HCV-Screening zu überlegen. Unter Therapie wird ein jährliches HPV-Screening empfohlen. Bei allen Patienten sollte eine orale Prophylaxe gegen Herpesinfektionen durchgeführt werden, beginnend am ersten Tag einer jeden Behandlungsphase mit Alemtuzumab und mindestens einen Monat über den Abschluss der jeweiligen Behandlungsphase hinaus (zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel).

Laboruntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen über 48 Monate nach der letzten Behandlungsphase mit Alemtuzumab durchgeführt werden, um die Patienten hinsichtlich früher Anzeichen einer Autoimmunerkrankung zu überwachen. Nach diesem Zeitraum sind bei jedem klinischen Befund, der auf eine Immunthrombozytopenie, Nephropathie oder Schilddrüsenenerkrankung hinweist, weitere Untersuchungen sowie eine Abklärung durch einen Spezialisten (z. B. Hämatologe, Nephrologe, Endokrinologe) erforderlich.

Bei Patienten mit anamnestischen oder akuten bösartigen Neubildungen ist Vorsicht geboten.

#### **Fingolimod (48)**

Nach vorherigem Einsatz von Natalizumab ist ein Sicherheitsabstand von vier Wochen, bei Vortherapie mit Mitoxantron von mindestens drei Monaten einzuhalten. Therapiebeginn mit Fingolimod resultiert in vorübergehender Abnahme der Herzfrequenz und könnte mit Verzögerung der AV-Überleitung assoziiert sein; daher sollte über sechs Stunden auf Bradykardiesymptome überwacht werden.

Wegen potenziellen Risikos schwerwiegender Rhythmusstörungen wird bei bestimmten Patientengruppen (u. a. mit AV-Block II./III. Grades) die Konsultation eines Kardiologen vor Behandlungsbeginn empfohlen. Fingolimod sollte nicht mit Antiarrhythmika Klasse Ia/III und nicht bei Auftreten eines Makulaödems verabreicht werden. Therapiebeginn mit Vorsicht bei Patienten, die Wirkstoffe erhalten, welche die Herzfrequenz verlangsamen.

Vor Therapiebeginn sollte ein aktuelles großes Blutbild vorliegen und bei bestimmten Patientengruppen auf Antikörper gegen Varicella-Zoster-Virus (VZV) getestet werden. Vorsicht bei Patienten mit Diabetes mellitus (Risiko von Makulaödem) oder schwerer Atemwegserkrankung.

#### **Mitoxantron (49)**

Schwangerschaft, Stillzeit, Fertilität: Frauen im gebärfähigen Alter

gen Alter sind über eine wirksame Empfängnisverhütung aufzuklären. Vor jeder Infusion ist auf das Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests zu achten. Mitoxantron sollte mindestens sechs Monate vor einer gewünschten Konzeption abgesetzt werden. Mitoxantron ist in der Stillzeit kontraindiziert. Das Stillen wäre im Falle einer Behandlung zu beenden. Bei Eintreten einer Schwangerschaft unter Mitoxantron ist aufgrund der möglichen Erbgutschädigung eine embryotoxische Beratungsstelle aufzusuchen. Auch Männer, die mit Mitoxantron behandelt werden, dürfen während der Behandlung und bis zu sechs Monate danach kein Kind zeugen. Über das Risiko einer irreversiblen Infertilität bei Männern bzw. einer persistierenden Amenorrhö bei Frauen ist explizit aufzuklären.

Blutbildkontrollen vor und nach jeder Gabe zur Überwachung der (transienten) Leukopenie; der Nadir ist meist nach zehn Tagen erreicht.

Echokardiographie mit Bestimmung der Ejektionsfraktion vor jeder zweiten Anwendung zum frühzeitigen Erkennen eines toxischen Myokardschadens.

Impfungen: Die Wirksamkeit von Impfungen kann während und bis zu drei Monate nach Absetzen von Mitoxantron eingeschränkt sein. Gegebenenfalls ist der Impferfolg mittels Titerkontrolle zu überprüfen.

### **Natalizumab (50)**

Für den Fall, dass Verdacht auf eine PML besteht, muss die Gabe von Natalizumab so lange ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen werden kann.

Alle Ärzte, die Natalizumab verordnen, müssen mit „Arztinformation und Managementleitlinien“ vertraut sein. Der Arzt muss Nutzen und Risiken der Natalizumab-Therapie mit dem Patienten besprechen und ihm einen Patientenpass aushändigen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt darüber zu informieren, dass sie mit Natalizumab behandelt werden, sollte es bei ihnen zu einer Infektion kommen.

Wenn eine Frau unter der Anwendung von Natalizumab schwanger wird, sollte die Therapie mit Natalizumab beendet werden.

Das Stillen sollte während der Behandlung mit Natalizumab unterbrochen werden.

## **Wechselwirkungen**

### **Milde/moderate Verlaufsform**

#### **Azathioprin (39)**

Ribavirin hemmt das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) und führt zu einer geringeren Produktion der aktiven 6-Thioguanin-Nukleotide. Über eine schwere Myelosuppression wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und Ribavirin berichtet. Daher wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen. Es gibt Hinweise darauf, dass Cimetidin und Indometacin eine myelosuppressive Wirkung haben, die bei gleichzeitiger

Anwendung von Azathioprin verstärkt werden kann. Die Xanthinoxidase-Aktivität wird durch Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol gehemmt, was zu einer verringerten Verstoffwechslung der biologisch aktiven 6-Thioinosinsäure zur biologisch inaktiven 6-Thioharnsäure führt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol zusammen mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin sollte die Dosis von 6-Mercaptopurin und Azathioprin auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden. Eine Verminderung der gerinnungshemmenden Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin beschrieben.

#### **Dimethylfumarat (40)**

Bei der gleichzeitigen Anwendung mit antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen und von Fumarsäurederivaten (topisch oder systemisch) sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (z. B. Aminoglykoside, Diuretika, NSAID, Lithium) kann das Risiko renaler Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie) von DMF erhöhen. Es wird keine Wechselwirkung mit oralen Kontrazeptiva erwartet; trotzdem sollten nichthormonelle Verhütungsmittel erwogen werden.

#### **Glatirameracetat (41)**

Wechselwirkungen zwischen Glatirameracetat und anderen Arzneimitteln wurden bisher nicht systematisch untersucht. Daten zu Wechselwirkungen mit IFN- $\beta$  liegen nicht vor. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden wurden Reaktionen an der Injektionsstelle häufiger beobachtet. Da Glatirameracetat theoretisch das Potenzial besitzt, die Verteilung von proteingebundenen Substanzen zu beeinflussen, ist die gleichzeitige Gabe solcher Arzneimittel sorgfältig zu überwachen.

#### **Interferon beta-1a (42;44)**

Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, deren Clearance weitgehend vom Cytochrom-P450-System der Leber abhängig ist, wie z. B. Antiepileptika und einige Klassen von Antidepressiva, sind in Kombination mit IFN- $\beta$ -1a mit Vorsicht anzuwenden.

#### **Interferon beta-1b (43)**

Wegen mangelnder klinischer Erfahrung bei Multipler Sklerose wird die Behandlung mit IFN- $\beta$ -1b zusammen mit anderen Immuntherapeutika außer Kortikosteroiden oder ACTH nicht empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Substanzen, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und deren Clearance stark abhängig vom Cytochrom-P450-System ist, z. B. Antiepileptika, sollen IFN- $\beta$ -1b mit Vorsicht angewendet werden. Zusätzliche Vorsicht ist geboten bei jeder Komedikation, die einen Effekt auf das hämatopoetische System hat.

## Peginterferon beta-1a (45)

Bei der Anwendung von PEG-IFN-β-1a in Kombination mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, deren Ausscheidung weitgehend vom Cytochrom-P450-System der Leber abhängt, ist Vorsicht geboten, wie z. B. Antiepileptika und manche Klassen von Antidepressiva.

## Teriflunomid (46)

Rifampicin und andere bekannte starke CYP- und Transporter-Induktoren, wie etwa Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut, sind während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht anzuwenden. Arzneimittel, die durch CYP2C8 verstoffwechselt werden (wie z. B. Repaglinid, Paclitaxel, Pioglitazon oder Rosiglitazon), sollten während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht angewendet werden. Arzneimittel, die durch CYP1A2 verstoffwechselt werden (wie z. B. Duloxetin, Alosetron, Theophyllin und Tizanidin), sind während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht einzusetzen, da es die Wirksamkeit dieser Arzneimittel senken könnte. Bei gleichzeitiger Anwendung von Teriflunomid und Warfarin oder Phenprocoumon wird eine Abnahme des International-Normalised-Ratio(INR)-Peaks um 25 % im Vergleich zu Warfarin oder Phenprocoumon allein beobachtet. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Teriflunomid und Warfarin oder Phenprocoumon eine engmaschige Nachbeobachtung und Überwachung der INR empfohlen.

## (Hoch-)aktive Verlaufsform

### Alemtuzumab (47)

Es wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit Alemtuzumab unter Anwendung der empfohlenen Dosis für Patienten mit MS durchgeführt. In einer kontrollierten klinischen Studie zu MS mussten Patienten, die kürzlich mit IFN-β und Glatirameracetat behandelt worden waren, die Behandlungen 28 Tage vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab absetzen.

### Fingolimod (48)

Vermieden werden sollten: gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunsuppressiver oder immunmodulierender Therapien (Risiko additiver Effekte auf Immunsystem); Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe (kann Infektionsrisiko beinhalten).

### Mitoxantron (49)

Aufgrund der derzeit nur begrenzt vorliegenden Erfahrung bei der Anwendung von Mitoxantron zur Monotherapie der MS kann das potenzielle Risiko, dass die Patienten in der Folge maligne Erkrankungen (Leukämien) entwickeln, noch nicht abgeschätzt werden. Zu Wechselwirkungen zwischen Mitoxantron bei Anwendung bei der MS und anderen, nichtonkologischen Arzneimitteln liegen bislang kaum Erfahrungen vor. Aufgrund des kardiotoxischen Potenzials von Mitoxantron darf es nicht zusammen mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen angewandt werden.

### Natalizumab (50)

Natalizumab ist in Kombination mit IFN-β bzw. Glatirameracetat kontraindiziert.

## Literatur

1. Scottish Medicines Consortium: Natalizumab (Tysabri®): [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M\\_Scottish\\_Medicine\\_Consortium\\_Web\\_Data\\_Audit\\_advice\\_Advice\\_by\\_Year\\_2014\\_No.6\\_-\\_June\\_2014\\_natalizumab\\_Tysabri\\_Non\\_Submission\\_FINAL\\_May\\_2014\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.6_-_June_2014_natalizumab_Tysabri_Non_Submission_FINAL_May_2014_for_website.pdf). Date Advice Published: 9. Juni 2014. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
2. Scottish Medicines Consortium: Natalizumab (Tysabri®): [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/natalizumab\\_300mg\\_concentrate\\_for\\_solution\\_for\\_infusion\\_Tysabri\\_natalizumab\\_Tysabri](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion_Tysabri_natalizumab_Tysabri). Date Advice Published: 10. September 2007. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
3. Scottish Medicines Consortium: Natalizumab (Tysabri®): [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab\\_300mg\\_infusion\\_Tysabri\\_Nov\\_06.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab_300mg_infusion_Tysabri_Nov_06.pdf). Date Advice Published: 11. Dezember 2006. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
4. Scottish Medicines Consortium: Interferon beta-1a (Avonex®): [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/Avonex\\_174\\_liquid\\_Interferon\\_beta\\_1a\\_Avonex\\_liquid\\_Interferon\\_beta\\_1a](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Avonex_174_liquid_Interferon_beta_1a_Avonex_liquid_Interferon_beta_1a). Date Advice Published: 10. November 2003. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
5. Scottish Medicines Consortium: Peginterferon beta-1a (Plegridy®): [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/peginterferon\\_beta\\_1a\\_Plegridy\\_FINAL\\_Dec\\_2014\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/peginterferon_beta_1a_Plegridy_FINAL_Dec_2014_for_website.pdf). Date Advice Published: 12. Januar 2015. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
6. Scottish Medicines Consortium: Fingolimod (Gilenya®): [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod\\_Gilenya\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_August\\_2012\\_amended\\_30.08.12.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod_Gilenya_RESUBMISSION_FINAL_August_2012_amended_30.08.12.pdf). Date Advice Published: 10. September 2012. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
7. Scottish Medicines Consortium: Fingolimod (Gilenya®): [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod\\_Gilenya\\_FINAL\\_February\\_2012\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod_Gilenya_FINAL_February_2012_for_website.pdf). Date Advice Published: 12. März 2012. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
8. Scottish Medicines Consortium: Fingolimod (Gilenya®): [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod\\_Gilenya\\_FINAL\\_August\\_2014\\_Amended\\_03.09.14\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod_Gilenya_FINAL_August_2014_Amended_03.09.14_for_website.pdf). Date Advice Published: 13. Oktober 2014. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
9. Scottish Medicines Consortium: Dimethylfumarat (Tecfidera®): [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M\\_Scottish\\_Medicine\\_Consortium\\_Web\\_Data\\_Audit\\_advice\\_Advice\\_by\\_Year\\_2014\\_No.4\\_-\\_April\\_2014\\_dimethyl\\_fumarate\\_Tecfidera\\_FINAL\\_July\\_2013\\_Amended\\_03.04.14\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.4_-_April_2014_dimethyl_fumarate_Tecfidera_FINAL_July_2013_Amended_03.04.14_for_website.pdf). Date Advice Published: 7. April 2014. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
10. Scottish Medicines Consortium: Alemtuzumab (Lemtrada®): [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alemtuzumab\\_Lemtrada\\_FINAL\\_April\\_2014\\_amended\\_24.04.14\\_02.07.14\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alemtuzumab_Lemtrada_FINAL_April_2014_amended_24.04.14_02.07.14_for_website.pdf). Date Advice Published: 7. Juli 2014. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln: Azathioprin. Beschluss v. 3. Mai 2001.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln: Natalizumab. BAnz. 2009, Nr. 55 vom 9. April 2009, S. 1 304.

13. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Teriflunomid: <http://www.kbv.de/html/3752.php>. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Fingolimod (2): <http://www.kbv.de/html/13234.php>. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Dimethylfumarat: <http://www.kbv.de/html/11696.php>. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fingolimod: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2349/2015-10-01\\_AM-RL-XII\\_2015-04-01-D-157\\_Fingolimod-Abl-Befr.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2349/2015-10-01_AM-RL-XII_2015-04-01-D-157_Fingolimod-Abl-Befr.pdf). 1. Oktober 2015. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/81/#tab/beschluesse>. 20. März 2014. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dimethylfumarat: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/#tab/beschluesse>. 16. Oktober 2014. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CADTH Therapeutic Review: Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: [https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_RecsReport\\_TR\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf). Volume 1, Issue 2C. October 2013. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
20. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose: [http://www.dgn.org/imagines/red\\_leitlinien/LL\\_2012/pdf/II\\_31\\_2012\\_diagnose\\_und\\_therapie\\_der\\_multiplen\\_sklerose.pdf](http://www.dgn.org/imagines/red_leitlinien/LL_2012/pdf/II_31_2012_diagnose_und_therapie_der_multiplen_sklerose.pdf). Stand: Januar 2012, Ergänzung August 2014, gültig bis: 2015; AWMF-Registernummer: 030/050. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Fingolimod (1): <http://www.kbv.de/html/17896.php>. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
22. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rote-Hand-Brief zu Tecfidera® (Dimethylfumarat): Verdachtsfall von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML). AkdÄ Drug Safety Mail 2014-34 vom 4. Dezember 2014.
23. Biogen Idec: Rote-Hand-Brief zu Tecfidera® (Dimethylfumarat): Neue Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer PML - vermehrte Überwachung und Absetzen der Therapie: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2015/20151123.pdf>. 23. November 2015. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dimethylfumarat: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/#tab/beschluesse>.
25. Novartis Pharma GmbH: Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): Vermeidung des Risikos opportunistischer Infektionen: Erster Bericht einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) bei einem Multiple-Sklerose-Patienten unter Fingolimod-Therapie ohne vorherige Behandlung mit Natalizumab oder anderen immunsuppressiven Arzneimitteln: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2015/20150504.pdf>. 4. Mai 2015. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
26. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiAO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. Berlin: DIMDI, 2015.
27. European Medicines Agency (EMA): Tecfidera® - Dimethylfumarat: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002601/WC500162070.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002601/WC500162070.pdf). Procedure No. EMEA/H/C/002601/0000/Rev 1, Doc.Ref.: EMA/800904/2013. London, 26. November 2013. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
28. European Medicines Agency (EMA): Gilenya® - Fingolimod: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002202/WC500104529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf). Doc. Ref.: EMA/108602/2011. Stand: 17. Februar 2011. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
29. European Medicines Agency (EMA): Lemtrada® - Alemtuzumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003718/WC500150522.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf). Procedure No. EMEA/H/C/003718/0000. Stand: 27. Juni 2013. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
30. European Medicines Agency (EMA): Avonex® - Interferon beta 1a: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000102/WC500138578.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000102/WC500138578.pdf). Procedure No. EMEA/H/C/000102/III/0108. Stand: 20. Januar 2010. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
31. European Medicines Agency (EMA): Plegridy® - Peginterferon beta 1a: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002827/WC500170303.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002827/WC500170303.pdf). Doc.Ref.: EMA/339024/2014. Stand: 22. Mai 2014. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
32. European Medicines Agency (EMA): Extavia® - Interferon beta-1b: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000933/WC500034704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000933/WC500034704.pdf). Doc.Ref.: EMEA/207265/2008. Stand: 5. Juni 2008. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
33. European Medicines Agency (EMA): Aubagio® - Teriflunomid: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002514/WC500148684.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf). Doc.Ref.: EMA/529295/2013. Stand: 27. Juni 2013. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
34. European Medicines Agency (EMA): Tysabri® - Natalizumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf). Stand: 30. Mai 2013. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
35. European Medicines Agency (EMA): Tysabri® - Natalizumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000603/WC500148205.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000603/WC500148205.pdf). Ref.Doc.: EMA/297726/2013. Stand: 30. Mai 2013. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
36. European Medicines Agency (EMA): Rebif® - Interferon beta-1a: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000136/WC500122183.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000136/WC500122183.pdf). Doc.Ref.: EMA/46058/2012. Stand: 15. Dezember 2011. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
37. European Medicines Agency (EMA): Rebif® - Interferon beta-1a: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf). Stand: 9. August 2006. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
38. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA): Copaxone® - Glatirameracetat: Public Assessment Report (PAR): <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesresources/con521776.pdf>. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.
39. Aspen: Fachinformation "Imurek®". Stand: Dezember 2013.
40. Biogen Idec: Fachinformation "Tecfidera®". Stand: Oktober 2014.
41. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Copaxone® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Januar 2015.
42. Merck: Fachinformation "Rebif®". Stand: Juli 2015.
43. Novartis Pharma: Fachinformation "Extavia®". Stand: September 2015.
44. Biogen Idec: Fachinformation "Avonex®". Stand: August 2014.
45. Biogen Idec: Fachinformation "Plegridy®". Stand: September 2014.
46. Zentzyme: Fachinformation "Aubagio® 14 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2015.
47. Zentzyme: Fachinformation "Lemtrada®". Stand: Dezember 2013.
48. Novartis Pharma: Fachinformation "Gilenya®". Stand: Oktober 2015.
49. Medapharma: Fachinformation "Ralenova®". Stand: Januar 2008.
50. Biogen Idec: Fachinformation "Tysabri™ 300 mg". Stand: Mai 2015.
51. Hartung HP, Gonsette R, König N et al.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025.
52. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A et al.: Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051-1055.
53. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW et al.: Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786-1801.
54. EMA: Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tecfidera®: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/10/news\\_detail\\_002423.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/10/news_detail_002423.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1). Stand: 23. Oktober 2015. Zuletzt geprüft: 30. November 2015.