

NEUROLOGIE & REHABILITATION

Organ der
DGNR
DGNKN
OEGNR
SGNR

Neuroprotektion | Neuroplastizität | Neurologische Langzeittherapie

2 | 2021

Verlaufsmodifizierende Immuntherapien bei MS-Fatigue
I.-K. Penner, H. Schreiber

Teletherapie und Telemedizin in Deutschland.
Studienlage zur Wirksamkeit sprachtherapeutischer
Teletherapie im neurologischen Bereich
L. Mörsdorf, U. Beushausen

Reevaluation der Fahreignungsbeurteilung von Pati-
enten mit Hirngefäßerkrankungen in der ambulanten
neurologischen Rehabilitation
A. Vetterlein, J. Geppert, K. Kapala, P. Pape, M. Balke

Lassen sich reflexive horizontale Augenbewegungen
von Neglekt-Patienten durch das Tragen einer Augen-
klappe therapeutisch beeinflussen? Ergebnisse der
Video-Okulographie
H. Hildebrandt

Management von Patienten mit Vorhofflimmern und
intrakraniellen Blutungen: Ist eine erneute Antikoagula-
tion möglich? Die ENRICH-AF Studie
H.-C. Diener, M. Endres

■ Neue Rubrik: Studien im Fokus

Mit Beiträgen von B. Elsner, A. Bender, H. Hildebrandt,
J. F. Scheffels und T. Mokrusch

Verlaufsmodifizierende Immuntherapien bei MS-Fatigue

I.-K. Penner^{1,2}, H. Schreiber³

¹Klinik für Neurologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland

²COGITO Zentrum für Angewandte Neurokognition und neuropsychologische Forschung Düsseldorf, Deutschland

³Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis, NTD & Neuropoint Patientenakademie, Ulm, Deutschland

Zusammenfassung

Obgleich sich die Zahl und die Wirkansätze der verfügbaren Immuntherapien zur Behandlung der MS in den letzten zehn Jahren deutlich vergrößert haben, ist die Datenlage zur Wirkung der verschiedenen Behandlungsformen auf Fatigue nach wie vor lückenhaft und kaum durch kontrollierte Daten belegt. Aus den in dieser Arbeit referierten Studien kann vorläufig geschlossen werden, dass von Glatirameracetat und Natalizumab am ehesten positive Auswirkungen auf das Fatigueempfinden von MS-Patienten zu erwarten sind. Bei Interferonen bietet die Datenlage keine einheitliche Orientierung. Die klinische Erfahrung lehrt jedoch, dass man immer damit rechnen muss, dass eine Interferontherapie bei einzelnen Patienten zu einer Zunahme der Fatigue führt. Ein Absetzen von Interferon und ein Wechsel auf Glatirameracetat oder eines der Oralpräparate (horizontal switch)

kann deshalb unter dem Aspekt der Fatigue bei Krankheitsstabilität durchaus sinnvoll sein. Die modernen Antikörpertherapien scheinen hinsichtlich einer Fatigueauslösung oder -verschlechterung eher unkritisch zu sein. Kurzfristige Schwankungen der Fatigue können aber vorkommen. Vielversprechend sehen derzeit die Daten zu Ponesimod aus, wobei es hier zu beachten gilt, dass das Messinstrument für Fatigue neu entwickelt wurde und es hierzu keinerlei Vergleichsdaten mit anderen Präparaten – abgesehen vom aktiven Komparator Teriflunomid aus der Zulassungsstudie – gibt. Hier besteht demnach wissenschaftlicher Handlungsbedarf, um zu sicherzustellen, dass es sich um eine »echte Überlegenheit« von Ponesimod in puncto Fatigue gegenüber anderen Therapien handelt.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Fatigue, Therapie der Fatigue, Immuntherapien, milde bis moderate Verlaufsformen der MS, aktive bis hochaktive Verlaufsformen der MS

Hintergrund

Fatigue ist mit ihrer hohen Prävalenz von bis zu 90% [4] eines der häufigsten Begleitsymptome der MS, welches mit erheblichen negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Berufsfähigkeit der betroffenen Patienten einhergeht [21, 41]. Trotz intensiver Forschung zu Pathophysiologie, Ätiologie und Immunpathologie ist das Entstehen der primären Fatigue immer noch nicht gänzlich verstanden. Worin sich alle Wissenschaftler einig sind, ist, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, bei dem individuelle Prädispositionen keine zu unterschätzende Rolle spielen [57]. Das Unwissen über die genauen Kausalitäten hat bislang sicher entscheidend mit dazu beigetragen, dass keine gezielte symptomatische Therapie entwickelt wurde. Es gibt somit bisher keine gesicherte und zugelassene medikamentöse Therapie gegen die MS-assoziierte Fatigue. Dadurch gewinnt die Frage an Bedeutung, ob es direkte oder indirekte positive bzw. negative Auswirkungen von MS-Immuntherapeutika auf Fatigue gibt. Positive Sekundärwirkungen von MS-Therapeutika auf Fatigue wären im klinischen Alltag sowohl aus Sicht des Behandlers als auch aus Sicht der Betroffenen sehr hilfreich, wohingegen negative Auswirkungen, insbesondere bei Fatigue-gefährdeten Patienten, nach Möglichkeit

zu vermeiden wären. Bei der Beantwortung dieser Frage ist man in hohem Maße auf offene Verlaufsuntersuchungen und Registerdaten angewiesen. In einigen randomisierten, kontrollierten Studien wurde Fatigue auch als sekundäre Zielvariable definiert. Es gibt aber nach unserem Wissensstand derzeit keine Studie, in der Fatigue als primärer Zielparameter in einem kontrollierten Design definiert und getestet wurde. Die nachfolgenden Ausführungen geben einen Überblick über die aktuelle Datenlage zu den verlaufsmodifizierenden Therapien.

Immuntherapien für milde/moderate Verlaufsformen der MS

Interferone

Randomisierte, klinische Studien zur Klärung der Frage, ob Betainterferone bei der Behandlung der MS eine primäre Wirkung auf Fatigue ausüben, gibt es bis heute nicht. Es gilt aber als unumstritten, dass Fatigue bei der Anwendung von Interferonen zu einer bekannten Nebenwirkung zählt, die zunächst als »Asthenie« umschrieben [33] und später unter dem Begriff der »grippeähnlichen Symptome« subsumiert wurde. Diese treten meist drei bis sechs Stunden nach der Injektion auf und klingen für gewöhnlich binnen 24 Stunden wieder ab

Neurol Rehabil 2021; 27(2): 101–110 | <https://doi.org/10.14624/NR2102003>
© Hippocampus Verlag 2021

Disease-modifying immunotherapies for MS fatigue

I.-K. Penner, H. Schreiber

Abstract

Although the number and the mode of action of the immunotherapies available for the treatment of MS have increased significantly in the last ten years, evidence for the effect of the various forms of treatment on fatigue is still incomplete and hardly supported by controlled data. From the studies reported in this paper, it can be tentatively concluded that glatiramer acetate and natalizumab are most likely to have positive effects on the perception of fatigue in MS patients. In the case of interferons, published data do not offer a uniform orientation. However, clinical experience shows that it must always be expected that interferon therapy will lead to an increase in fatigue in individual patients. Discontinuing interferon and switching to glatiramer acetate or one of the oral drugs (horizontal switch) can therefore make sense in terms of fatigue and disease stability. Modern antibody therapies seem to be rather uncritical in terms of triggering or worsening fatigue. However, short-term fluctuations in fatigue can occur. The data on ponesimod currently look promising, although it should be noted that the measuring instrument for fatigue was newly developed and that there are no comparative data with other disease-modifying therapies – apart from the active comparator teriflunomide from the registration study. There is therefore a need for scientific action here to ensure that ponesimod has a “real superiority” in terms of fatigue compared to other therapies.

Keywords: multiple sclerosis, fatigue, management of fatigue, immunotherapies, mild to moderate MS, active to highly active MS

[66]. Als Ursache werden eine temporäre Hochregulation proinflammatorischer Zytokine und Mediatoren wie beispielsweise Interleukin-6 (IL-6), IFN- γ und Prostaglandin [1, 7, 16] angenommen. Es handelt sich um eine häufig vorkommende Nebenwirkung, welche zudem mit der oft gleichzeitig zu beobachtenden Depression in Verbindung gebracht wird. Eine nicht geblindete Studie zur Untersuchung des Nebenwirkungsprofils von Interferon beta-1b ergab, dass Fatigue zu einem jener Symptome zählte, die signifikant mit der Therapie assoziiert waren [51]. Zudem konnte in einer Regressionsanalyse gezeigt werden, dass Fatigue und die Interaktion zwischen Fatigue und Depression Faktoren darstellten, die signifikant zu einem Absetzen der Therapie beitrugen. Aufgrund dieser Resultate wurde explizit darauf hingewiesen, die Nebenwirkungen Fatigue und Depression ernsthaft zu betrachten, da sie entscheidenden Einfluss auf die Drop-out-Rate haben. Eine von Filippini et al. [19] publizierte Übersichtsarbeit bestätigt das erhöhte Auftreten von Fatigue in Zusammenhang mit einer Interferonbehandlung. So konnte ein zumindest transientes Auftreten des Symptoms in fünf der sieben beurteilten Arbeiten dokumentiert werden.

In der **PRISMS-Studie**, einer großen randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie, wurde Interferon (IFN) beta-1a (in zwei Dosierungen) gegen Placebo bei 267 Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) über zwei Jahre verglichen. Fatigue wurde hierbei als Therapie-assoziiertes, sekundärer Verlaufparameter

untersucht. Nach drei Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Interferon und Placebo [18]. Somit konnte in dieser Studie kein direkter Hinweis einer signifikanten Assoziation von Fatigue und IFN- β 1a gefunden werden.

Eine **italienische Studie** untersuchte die Auswirkung einer Interferontherapie auf Lebensqualität (MSQoL-54), Fatigue (FSS) und Depression (BDI) bei 41 behandelten im Vergleich zu 77 unbehandelten MS-Patienten. Nach zwei Jahren zeigte sich in beiden Gruppen eine Verschlechterung der Fatigue und der Lebensqualität, die aber, im Gegensatz zu einigen Aspekten der Lebensqualität, nicht signifikant zwischen den Gruppen diskriminierte. Somit konnte auch hier kein negativer gruppenspezifischer Interferoneffekt nachgewiesen werden [63].

Bei der **COGIMUS-Studie** handelte es sich um eine mehrjährige, multizentrische, offene Beobachtungsstudie, in die RRMS-Patienten mit erstmaliger Behandlung von Interferon beta-1a s.c. in den beiden zugelassenen Dosierungen (22 μ g, 44 μ g) oder Placebo eingeschlossen wurden, und die den Interferoneffekt auf Lebensqualität, Depression und Fatigue bewertete. Nach drei Jahren konnte bei den 331 ausgewerteten IFN-Patienten in beiden Dosierungen (Behandlungsgruppen) keine signifikante Änderung der Fatigue, gemessen mit der Fatigue Impact Scale (FIS) [20], im Vergleich zur Baseline beobachtet werden. Der Ausprägungsgrad der Fatigue war allerdings in der gesamten Patientenkohorte zu allen Zeitpunkten sehr gering, was die Frage einer möglichen Positivselektion aufwirft [55]. In der nachfolgenden Fünfjahresanalyse wurden keine Fatigue-Ergebnisse berichtet, sodass über die Langzeitwirkungen von IFN- β 1a auf Fatigue jenseits von drei Jahren keine Aussagen gemacht werden können [56].

Eine **kanadische Studie** fokussierte auf eine prospektive klinische Verlaufsbeobachtung unter verschiedenen Interferonen. 50 RRMS-Patienten wurden dabei nach einer Beobachtungsphase von drei Monaten auf verschiedene Interferone eingestellt. Nach sechs Behandlungsmonaten zeigte sich bei 40 in der Studie verbleibenden Patienten im Trend eine geringere Fatigue, die allerdings nach zwölf Monaten Behandlungszeit nur noch bei einem der drei IFN-Präparate (IFN- β 1a s.c.) erkennbar war [45]. Diese Daten sind aufgrund der kleinen Behandlungsgruppen nur als orientierend zu betrachten.

Spezifische Studiendaten zur Entwicklung der Fatigue unter der Therapie mit pegyliertem Interferon (IFN-peg) wurden bisher nicht publiziert.

Glatirameracetat

Die Untersuchung von Metz und Kollegen ist insofern eine äußerst interessante Studie, als sie den Effekt von drei Interferonen (die in der Auswertung zu einer Interferongruppe subsummiert wurden) versus Glatiramercetat auf das Fatigue-Erleben von MS-Patienten verglich

[46]. Als Messinstrument für Fatigue wurde die Fatigue Impact Scale [20] eingesetzt. Fatigue wurde zu Baseline und nochmals nach sechs Monaten im Rahmen einer dynamischen Kohortenstudie bei 218 de-novo Patienten erhoben (61% Glatirameracetat [GLAT], 39% Interferon beta). Zu Beginn der Therapie waren die Fatigue-Werte in beiden Gruppen vergleichbar. Nach sechs Monaten der Behandlung war bei 24,8% der GLAT-Patienten eine Verbesserung der Fatigue nachzuweisen, jedoch nur bei 12,9% der IFN-behandelten Patienten, was einen signifikanten Vorteil zugunsten der GLAT-Gruppe bedeutete (Abb. 1). Diese Verbesserung konnte sowohl für die kognitive als auch für die physische Fatigue nachgewiesen werden. Demgegenüber war es zu einer Verschlechterung der Fatigue in beiden Behandlungsgruppen nur bei etwa 8% der Patienten gekommen. Aufgrund fehlender Randomisierung waren die beiden Behandlungsgruppen allerdings nicht vollständig vergleichbar. So zeigten IFN-Patienten einen höheren EDSS, waren älter und wiesen auch mehr sekundär chronisch-progrediente MS-Verläufe auf. Eine oftmals postulierte Überlegenheit von GLAT in Richtung einer positiveren Auswirkung auf Fatigue gegenüber Interferonen ist aufgrund der fehlenden Randomisierung damit in dieser Studie nicht eindeutig nachzuweisen, wiewohl dies klinische Einzelfallberichte durchaus suggerieren. Sie berichten über ein deutlich vermindertes Fatigue-Erleben nach Umstellung von IFN auf GLAT bei einzelnen fatiguierten MS-Patienten.

Eine weitere Studie ging der Frage nach, inwieweit sich Glatirameracetat bei erstmalig behandelten MS-Patienten auf Fatigue und Arbeitsfähigkeit auswirkt [38, 69]. 291 nicht vorbehandelte Patienten mit schubförmiger MS wurden in die Studie einbezogen und zwölf Monate beobachtet. Ein Vergleich zwischen Baseline-Untersuchung und den Ein-Jahresdaten ergab für die Fatigue, die mittels der Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) [50] erhoben wurde, eine signifikante Reduktion der subjektiv erlebten physischen, kognitiven und psychosozialen Fatigue. Zudem verdoppelte sich bereits in den ersten drei Monaten nach Therapiebeginn die Anzahl der Patienten ohne Arbeitsunfähigkeitstage. Inwieweit die Reduktion der Fatigue darauf einen entscheidenden direkten Einfluss nahm, bleibt offen. Zusammenfassend kann aus diesen beiden (vorliegenden) Studien zur Wirkung von Glatirameracetat auf Fatigue geschlossen werden, dass sich diese Therapieform günstig auf das Fatigueempfinden seitens der Patienten auszuwirken scheint.

Auch die **FOCUS-Studie** [34] untersuchte die Langzeitwirkung von Glatirameracetat auf Fatigue bei Patienten mit schubförmiger Verlaufsform. 197 Patienten wurden im Rahmen einer prospektiven, internationalen, multizentrischen, open-label Phase-IV-Studie in einem Abstand von sechs Monaten über einen Zeitraum von einem Jahr beobachtet. Dabei wurde eine Gruppe von therapie-naiven Patienten mit einer Gruppe von bereits

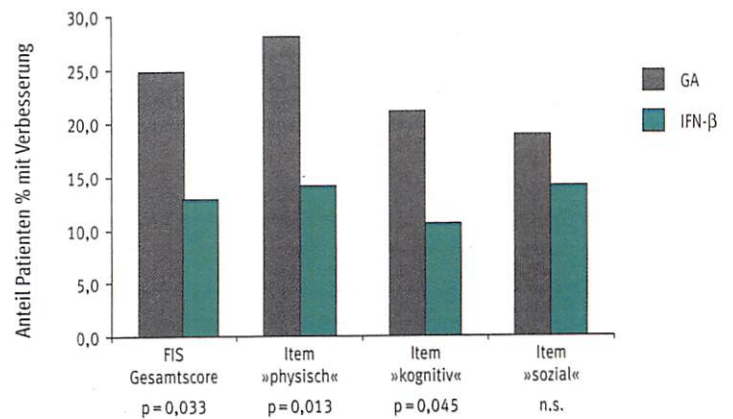


Abb. 1: Vergleich des Einflusses von Interferon beta und Glatirameracetat auf die verschiedenen Dimensionen der Fatigue nach 6-monatiger Therapie. FIS Fatigue-Impact-Scale (in Anlehnung an Metz et al. [46])

mit Immunmodulatoren behandelten Patienten verglichen. Für die Gesamtgruppe der Patienten konnte nach zwölfmonatiger Behandlung mit Glatirameracetat eine deutliche Reduktion der Fatigue-Symptomatik in allen drei Dimensionen der FIS im Vergleich zur Baseline-Untersuchung nachgewiesen werden. Dieser signifikante Effekt zeigte sich allerdings nur für die therapie-naiven, nicht aber für bereits vorbehandelte Patienten und war über die Dauer von zwölf Monaten stabil. Damit konnte der von der Metz-Gruppe [46] berichtete favorable Effekt von Glatirameracetat auf MS-Fatigue nicht nur bestätigt, sondern auch in seiner Wirksamkeit prolongiert über zwölf Monate verifiziert werden.

Eine weitere Studie von Putzki und Kollegen [60], in der 320 Patienten unterschiedlichster Behandlungsgruppen (keine Therapie [41%], immunsuppressive Therapie [15,3%], immunmodulatorische Therapie [35%], anderweitige Therapie [8,8%]) hinsichtlich der Prävalenz und des Schweregrades der Fatigue verglichen wurden, zeigte allerdings keine Überlegenheit von Glatirameracetat im Sinne einer geringeren Auftretenshäufigkeit von Fatigue gegenüber den Interferonen und immunsupprimierenden Behandlungen. Da es sich hierbei allerdings um eine Querschnittsuntersuchung handelt, kann die Frage nach der Entwicklung der Fatigue bei denselben Individuen im Verlauf der Therapie nicht beantwortet werden.

Dimethylfumarat

Fatigue wurde in den beiden Phase-III-Zulassungsstudien (**DEFINE** und **CONFIRM**) mit Dimethylfumarat (DMF) nicht als spezifischer Endpunkt erfasst. Fatigue wurde allerdings im Nebenwirkungsspektrum dokumentiert und bewegte sich mit einer Inzidenz von 10% auf Placeboniveau (9%). Dabei ergaben sich auch keine relevanten Unterschiede zum Glatirameracetat (GLAT)-Arm der CONFIRM-Studie (9%). Bei den häufigsten uner-

wünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch mit DMF führten, tauchte Fatigue nicht auf [26, 30]. Auch in der Extensionsstudie von DEFINE und CONFIRM (ENDORSE) konnte nach insgesamt sechs Jahren Beobachtungszeit eine anhaltend niedrige Inzidenz von Fatigue (9%–2%) im Nebenwirkungsspektrum dokumentiert werden. Es liegen zwar keine Daten zum Ausprägungsgrad der Fatigue vor, allerdings ist ersichtlich, dass Fatigue auch im weiteren Therapieverlauf mit DMF keinen relevanten Abbruchgrund darstellte [29].

Weitere von DEFINE und CONFIRM abgeleitete Studiendaten bestätigen das günstige Nebenwirkungsprofil von DMF bezüglich Fatigue. So konnte in einer Post-hoc-Analyse dieser beiden Studien, die auf 678 neu diagnostizierte, schubförmige MS-Patienten (RRMS) fokussierte, die als besonders anfällig für Fatigue gelten, ebenfalls eine niedrige Fatigue-Inzidenz um 9% festgestellt werden [28]. Bei der Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life [HRQoL]), die durch SF-36 (Short Form Gesundheitsfragebogen) und EQ5D-VAS (European Quality of Life 5 Dimensions) erhoben wurde, zeigte sich, dass die HRQoL unter DMF im Zeitverlauf stabil blieb oder sich relativ zur Baseline verbesserte, während sie sich bei Placebo-behandelten Patienten verschlechterte. Der Unterschied zwischen DMF- und Placebo-behandelten Patienten war für die meisten Teilbereiche der Lebensqualität sogar signifikant, was insbesondere auch für den Bereich »Vitalität« zutrifft, der in besonderer Beziehung zur Fatigue steht [40].

Diese günstige Datenlage mag dazu beigetragen haben, dass bisher keine kontrollierten Studien, weder placebokontrolliert noch im direkten Vergleich zu anderen MS-Immuntherapeutika, vorliegen, die Fatigue als primären Zielparameter untersucht haben. Ein Blick in »real world«-Daten bestätigt jedoch im Wesentlichen das günstige Bild der DMF-Zulassungs- und Extensionsstudien. So fand sich in einer Studie mit 55 RRMS-Patienten, in der Fatigue- und Depressionswerte systematisch vor und bis zu 30 Monate nach dem DMF-Therapiebeginn anhand eines Selbstbewertungsinstrumentes (Symptom MScreen) untersucht wurden, kein signifikanter Unterschied vor und nach DMF-Therapiebeginn [54]. Auch blieb in der ersten Interimsanalyse der globalen Beobachtungsstudie ESTEEM mit 3.000 Patienten, die die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von DMF über fünf Jahre im Behandlungsalltag verfolgt, das Ausmaß der selbstbeurteilten Fatigue, gemessen anhand der modifizierten 5-Item Fatigue Impact Scale (MFIS-5), im bisherigen Beobachtungsverlauf von 24 Monaten gegenüber der Baseline auf niedriger Ebene stabil [27]. In einer weiteren offenen Phase-IV-Studie mit 925 RRMS-Patienten, in der neben klinischen auch Patienten-berichtete Parameter (PROs) im Mittelpunkt standen, konnte nach zwölf Monaten unter DMF gegenüber Baseline sogar eine signifikante Verbesserung der Fatigue (MFIS-5), der Arbeitsproduktivität und der HRQoL nachgewiesen werden [6].

Somit bestätigen die Zulassungsstudien und die Ergebnisse der Real-World-Daten den allgemeinen klinischen Eindruck, dass eine DMF-Therapie bei MS nicht mit einem erhöhten Risiko einer Fatigue assoziiert ist.

Teriflunomid

Die Auswirkungen von Teriflunomid auf die MS-assoziierte Fatigue sind ziemlich gut untersucht. Es gibt vier randomisierte, kontrollierte Studien, in denen Fatigue als sekundärer Endpunkt definiert wurde. Drei der Studien untersuchten Teriflunomid gegen Placebo, eine Studie fokussierte auf einen Wirksamkeitsvergleich zwischen Teriflunomid und einem Interferon.

In der TEMSO-Studie wurden 1.088 RRMS-Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf 7 mg bzw. 14 mg Teriflunomid bzw. Placebo randomisiert eingeschlossen und zwei Jahre (108 Wochen) nachbeobachtet. Fatigue wurde mit Hilfe der Fatigue Impact Skala (FIS) beurteilt. Alle Patientengruppen berichteten diskret höhere FIS-Scores im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline. Signifikante Gruppendifferenzen ergaben sich nicht [52].

Einem ganz ähnlichen Design folgte die TOWER-Studie, in der ebenfalls eine doppelblinde, randomisierte Zuweisung zu den drei Behandlungsgruppen (7 mg bzw. 14 mg Teriflunomid bzw. Placebo) erfolgte. Der Beobachtungszeitraum betrug allerdings nur ein Jahr (48 Wochen). Trotz einer erneut positiven Wirkung auf die klassischen klinischen und MRT-Endpunkte, wie schon bei TEMSO, zeigte sich auch in TOWER eine leichte Zunahme der Fatigue in allen Behandlungsgruppen, wenngleich ohne statistische Relevanz [14]. Im Vergleich zur Placebogruppe konnte allerdings eine signifikant geringere Zunahme im FIS-Score bei mit Teriflunomid behandelten Patienten nachgewiesen werden.

Ein ähnliches Bild ergab die TOPIC-Studie, die die Wirkung von Teriflunomid bei Patienten nach einer *ersten klinischen Episode* (klinisch-isoliertes Syndrom/CIS) untersuchte [47]. Dabei wurden die Patienten wiederum zu gleichen Teilen doppelblind und randomisiert den drei bekannten Behandlungsgruppen (Teriflunomid 7 mg bzw. 14 mg bzw. Placebo) zugeordnet. Die Beobachtungszeit betrug zwei Jahre (108 Wochen). Es zeigte sich erneut in den beiden Behandlungsgruppen sowie unter Placebo eine vergleichbare Entwicklung der Fatigue, nämlich jeweils eine leichte Abnahme des FIS-Wertes.

In allen drei Studien konnte somit kein wesentlicher direkter Einfluss von Teriflunomid auf die Fatigue im Behandlungsverlauf festgestellt werden. Allerdings weisen die Studien darauf hin, dass Fatigue keine relevante Nebenwirkung von Teriflunomid darstellt.

In einer nicht verblindeten Vergleichsstudie von Teriflunomid gegen Interferon beta-1a (TENERE Studie) zeigte sich bei zumeist nicht vorbehandelten Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich 15 Monaten hinweg eine moderate Zunahme der Fatigue, wobei dieser Effekt in der INF-Gruppe tendenziell am stärksten

ausgeprägt war. Ein signifikanter Unterschied zwischen IFN und Teriflunomid konnte allerdings nicht beobachtet werden, auch nicht hinsichtlich des Ausmaßes der Zunahme an Fatigue, wie in der TOWER-Studie berichtet [65].

Die globale, multizentrische, open-label Phase-IV-Studie Teri-PRO sammelte in einem klinischen Real-World-Setting mit Hilfe von PROs (»patient reported outcomes«) Daten von RMS-Patienten, die von anderen Immuntherapien auf Teriflunomid umgestellt wurden [15]. 1.000 Patienten erhielten über einen Zeitraum von 48 Wochen Teriflunomid. Das primäre Outcome war die generelle Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung, gemessen mit dem TMSQ (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication [3]). Fatigue wurde nicht mit einem spezifischen Fatigue-Fragebogen erfasst, sondern lediglich im Rahmen der MSPS (Multiple Sclerosis Performance Scale [43, 62] neben vielen anderen Symptomen mit abgefragt. Es zeigte sich nach 48 Wochen eine leichte Verschiebung in den Schweregraden der Fatigue hin zu einer weniger starker Ausprägung aus Sicht der Patienten.

Immuntherapien für (hoch-)aktive Verlaufsformen der MS

Fingolimod

Robuste Daten für die im Wesentlichen neutralen therapiebegleitenden Effekte von Fingolimod auf Fatigue bei MS wurden aus den kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudien FREEDOMS, TRANSFORMS und FREEDOMS II gewonnen. Dabei trat Fatigue unter Therapie mit Fingolimod etwa mit gleicher Häufigkeit auf wie in den Placebogruppen sowie der Interferon beta-1a (i. m.) Vergleichsgruppe der TRANSFORMS-Studie [8, 11, 37].

Hinweise auf sogar günstige Begleiteffekte von Fingolimod auf Fatigue kamen aus einer 6-monatigen, placebokontrollierten Phase-II-Studie, in der die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und die Depressivität als primäre Zielparame-ter über sechs Monate bei RRMS-Patienten untersucht wurden [48]. Dabei zeigte sich ein signifikant positiver Effekt von Fingolimod 1,25 mg gegenüber Placebo auf die Unterdomäne »Fatigue/Denken« im Hamburger Quality of Life Questionnaire for MS (HAQUAMS). Allerdings wurden diese Daten bisher nicht im Rahmen einer größeren Placebo-kontrollierten Studie mit primärem Zielparame-ter Fatigue reproduziert.

Es gibt jedoch eine prospektive, offene Beobachtungsstudie, in der die Veränderung von Fatigue als Hauptzielvariable definiert und im Rahmen einer sechsmonatigen Fingolimodtherapie anhand mehrerer Fatigue-Skalen analysiert wurde. Primärer Outcome-Parameter war dabei die Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), als sekundäre Zielparame-ter wurden die Fatigue Severity Scale (FSS) und die visuelle Analogskala für Fatigue (VAS-F) herangezogen. Bei den 54 Patienten, die die Studie nach einem halben Jahr abgeschlossen

hatten, wurde allerdings keine signifikante Veränderung in den drei Fatigue-Skalen bei Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert gefunden [44].

Andererseits kann sich ein Therapiewechsel auf Fingolimod in Bezug auf Fatigue positiv auswirken. Dies suggerieren Ergebnisse einer offenen amerikanischen Multicenter Studie (EPOC), die die Effekte eines Therapiewechsels von klassischen MS-Injektionstherapien auf Fingolimod untersuchte [25]. Dabei wurden 1.053 Patienten mit MS im Verhältnis 3:1 auf Fingolimod oder auf ihre bisherige Injektionstherapie randomisiert. Neben Vorteilen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer reduzierten Depression zeigte sich auch eine geringere Ausprägung der Fatigue (FSS) nach dem Therapiewechsel auf Fingolimod. In der Gruppe, die bei ihren Injektionstherapien verblieb, änderte sich das Fatigueempfinden nicht. In einer Post-hoc-Analyse wurde der Therapiewechsel in Relation zur jeweiligen Vormedikation nachanalysiert [9]. Dabei zeigte sich, dass die Reduktion der Fatigue signifikant war, sofern der Therapiewechsel von subkutan applizierten Beta-interferonpräparaten erfolgte. Ein Therapiewechsel von intramuskulär appliziertem Betainterferon führte nur zu einer tendenziellen, nicht aber signifikanten Verbesserung der Fatigue. Den geringsten Vorteil zeigten Patienten bei einem Wechsel von Glatirameracetat auf Fingolimod.

Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass Fingolimod wahrscheinlich keinen signifikanten direkten Effekt auf die MS-assoziierte Fatigue ausübt, ein Therapiewechsel von Betainterferonen hin zu Fingolimod sich jedoch positiv auf das Fatigueempfinden auswirken kann.

Cladribin

Zu Cladribin wurden bislang keine Daten zur Fatigue publiziert. In derzeit laufenden Studien (z. B. CladQoL, Clarity) mit dem Fokus auf Lebensqualität wird Fatigue neben anderen PROs erhoben, so dass Informationen zum Zusammenhang zwischen der Medikation und Fatigue in naher Zukunft verfügbar sein werden.

Natalizumab

Natalizumab (NTZ) war der erste humane monoklonale Antikörper, der für die Behandlung von hochaktiver schubförmig verlaufender MS bei folgenden Patientengruppen zugelassen wurde:

- a) Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz einer angemessenen Behandlung mit einem Interferon-beta-Präparat oder Glatirameracetat.
- b) Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig verlaufender MS.

Damit engt sich die Wirksamkeitsüberprüfung für Fatigue auf eine spezielle Patientenklientel ein und macht

den Vergleich zu den bereits dargestellten Substanzen schwierig. In einer von Putzki und Mitarbeitern [61] durchgeführten Beobachtungsstudie wurden 34 Patienten mit Natalizumab behandelt und hinsichtlich der Wirkung auf Fatigue, Depression und Lebensqualität über einen Zeitraum von sechs Monaten mit einem Abstand von drei Monaten beobachtet. Fatigue wurde zum einen mit der FSS [42], zum anderen mit der MFIS [50] gemessen. Während sich bei beiden Skalen nach dreimonatiger Behandlung kein Effekt zeigte, konnte eine signifikante Reduktion der Fatigue-Symptomatik nach sechs Monaten nachgewiesen werden. Interessanterweise zeigte sich der deutlichste Effekt bei der MFIS für die motorische Subskala, während die kognitive und psychosoziale Fatigue deutlich weniger beeinflusst wurden. Da aber auch für diese beiden Faktoren die Tendenz einer Reduktion der Symptomatik zu verzeichnen war, kann angenommen werden, dass die kognitive Fatigue als weniger schnell ansprechend auf eine antientzündliche Therapie mit Natalizumab einzustufen ist und eventuell ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig gewesen wäre, um auch auf dieser Dimension eine eindeutigere Differenz zur Baseline-Untersuchung zu verzeichnen. Die Autoren folgerten hieraus, dass sich die MS-Fatigue unter Behandlung mit Natalizumab signifikant verbessert.

In einer weiteren prospektiven, offenen, unkontrollierten Studie wurden 42 MS-Patienten (Durchschnittsalter 35,1 Jahre, 60% weiblich, mittlerer EDSS 3,7) über einen Zeitraum von sechs Monaten beobachtet. Fatigue wurde mit der MFIS und der FSS sowie der subjektive Eindruck des Befindens zusätzlich mit einer visuellen Analogskala (VAS) erhoben. Der mittlere Gesamt-MFIS-Score betrug zu Studienbeginn 45,8 (SD=17,5) und sank nach sechs Monaten signifikant auf 40,1 (SD=118,0) ($p<0,01$). Die mittleren VAS-Werte für den subjektiven Eindruck des Wohlbefindens stiegen von 5,5 (SD=11,9) auf 6,1 (SD=12,1) im Monat 6 ($p<0,01$). Die jährliche Rückfallrate vor der Behandlung verringerte sich von 2,2 auf 0,2; Gadolinium-anreichernde Läsionen wurden mit Natalizumab um 96% reduziert. Es ergab sich aber keine Korrelation zwischen Gadolinium-anreichernden Läsionen und den Fatigue-Scores. Das Fazit aus dieser Studie war, dass sich Fatigue und Lebensqualität (Wohlbefinden) nach Therapie-Initiierung mit NTZ verbesserten.

Bei der ENER-G-Studie handelte es sich um eine 12-monatige, offene, einarmige Beobachtungsstudie, in der Fatigue und Kognition bei Patienten mit schubförmiger MS über zwölf Wochen beobachtet wurden. Primärer Endpunkt war die VAS-Skala für Fatigue (VAS-F) über zwölf Wochen, ebenso wurden MFIS und FSS angewendet, zusätzlich eine kognitive Testbatterie. 89 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, die mindestens zwei frühere MS-Therapien hatten. Nach zwölf Wochen wurden signifikante Verbesserungen in sämtlichen angewandten Fatigue Skalen beobachtet, so in

der VAS-F, in der MFIS und der FSS (jeweils $p=0,0001$). Diese hielten bis zu 48 Wochen an [67]. Die Autoren diskutieren jedoch zu Recht, dass eine wesentliche Limitation der Studie darin besteht, dass keine Kontrollgruppe (Placebo- oder aktive Komparatorgruppe) hier inkludiert wurde, so dass keine endgültige Konklusion hinsichtlich der Größe des Medikamenteneffektes auf die Fatigue getroffen werden könne.

Iaffaldano und Kollegen [32] intendierten, in einer prospektiven, offenen Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von zwei Jahren mögliche Effekte von NTZ auf Fatigue und Kognition bei Patienten mit schubförmigem Verlauf nachzuweisen. Bereits nach einem Jahr der Behandlung fand sich eine signifikante Reduktion der Fatigue gemessen mit der FSS ($p=0,008$) sowie der kognitiven Beeinträchtigung ($p<0,0001$). Die positiven Effekte wurden in einer Subgruppe von Patienten über zwei Jahre bestätigt. Somit wurden auch in dieser Beobachtungsstudie eindeutig positive Effekte von NTZ auf (MS-assoziierte) Fatigue gefunden.

In einer weiteren prospektiven, multizentrischen skandinavischen Beobachtungsstudie (einarmiges Design) TYNERGY zeigten Patienten mit schubförmiger MS (RRMS), die zu Studienbeginn erstmals mit Natalizumab behandelt wurden, über einen Zeitraum von einem Jahr eine deutliche Verbesserung der Fatigue, definiert als primärer Endpunkt [64]. Fatigue wurde hierbei mit der Fatigue-Skala für Motorik und Kognition erhoben (FSMC [58]). Im Gegensatz zu den anderen Fatigue-Skalen erlaubt die FSMC eine Graduierung des Fatigueschweregrades in leicht, mittelgradig und schwer. In der TYNERGY Studie konnte mit dieser Graduierung erstmals eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue unter NTZ-Therapie beschrieben werden, und zwar bei Patienten, die nach einem Jahr der Behandlung die Fatigue-Kategorie wechselten. Eine weitere Untersuchung, basierend auf demselben Studiendatensatz, ging der Frage nach, ob die unter der Therapie mit NTZ detektierte Verbesserung der Fatigue in einem Zusammenhang mit Depression und Tagesschläfrigkeit steht. Nach einem Jahr Behandlungszeit blieb die überwältigende Mehrzahl der Patienten (>92%) im Bereich der Fatigue stabil oder verbesserte sich. Der Anteil der Patienten ohne Depression erhöhte sich parallel um 17% und derer ohne relevante Tagesschläfrigkeit um 13%. Interessanterweise waren die verbesserten Werte für Depression und Schläfrigkeit signifikant mit der verminderten Fatigue assoziiert [59].

Die Behandlung mit NTZ scheint jedoch nicht ausnahmslos zur Verbesserung von Fatigue bei MS-Patienten zu führen. In einer kleinen Studie an 19 MS-Patienten konnte keine Verbesserung des Fatigue Scores nach sechs Monaten der Behandlung beobachtet werden, aber auch keine signifikante Verschlechterung (der FSS-Wert stieg nach sechs Monaten von 5,36 auf 5,44 an) [39]. Diese Beobachtung ist trotz der kleinen Fallzahl vor dem Hintergrund der Tatsache interessant, dass NTZ im Behandlungsverlauf auch mit einer

Erhöhung bestimmter proinflammatorischer Zytokine (insbes. TNF- α und IFN- γ) einhergehen kann, was in dieser Studie aufgrund der kleinen Fallzahl der Fatigue-reduzierenden Wirkung von NTZ entgegengewirkt haben könnte. Dieses Ergebnis mag verdeutlichen, dass wir die insgesamt positiven Auswirkungen von Natalizumab auf MS-assoziierte Fatigue zwar empirisch erfassen und in Studien objektivieren können, dass wir die für diese Entwicklung verantwortlichen ZNS-intrinsischen Prozesse bisher jedoch noch nicht verstanden haben.

Alemtuzumab

Zu Alemtuzumab liegen derzeit keine Daten vor, aus denen zuverlässig ein Effekt auf Fatigue abgeleitet werden könnte. Allerdings wurde im Rahmen der **CARE-MS II** Studie, in der Alemtuzumab mit IFN- β 1a nach unzureichend wirksamen Vortherapien verglichen wurde, eine Verbesserung verschiedener Aspekte der Lebensqualität gefunden, die auch nach zwei Jahren detektierbar war. Zur Erfassung der Lebensqualität kamen verschiedene Skalen zum Einsatz wie der EQ5D, der SF-36 und der FAMS (Functional Assessment of Multiple Sclerosis [10]). Im FAMS werden Patienten auch explizit nach Fatigue befragt, so dass eine Verbesserung der Lebensqualität auch durchaus mit attribuierbar auf das Ausmaß der Fatigue ist [2]. Die Verbesserung in der Lebensqualität beim FAMS konnte auch nach fünf Jahren bestätigt werden. Wirklich harte Fatiguedaten, die mit einem separaten Fatigue-Instrument erhoben wurden, liegen für Alemtuzumab jedoch bislang nicht vor.

Ocrelizumab

Auch Daten zum therapeutischen Einfluss von Ocrelizumab auf Fatigue bei MS sind derzeit noch sehr spärlich. Während die beiden Zulassungsstudien bei schubförmiger MS (**OPERA I** und **II**) gar kein Fatigue-Assessment enthielten und auch keine entsprechenden relevanten Nebenwirkungen berichtet wurden, wurde Fatigue in der **ORATORIO** Studie, der Phase-III-Zulassungsstudie bei primär-progredienter MS (PPMS), anhand der Modified Fatigue Impact Skala (MFIS) erfasst. Der MFIS-Score fungierte dabei als einer der sekundären Patienten-berichteten Outcome (PRO)-Parameter [49]. Dabei konnte in einer Post-hoc-Analyse der PRO-Daten beobachtet werden, dass der MFIS-Gesamtscore unter Ocrelizumab über die gesamte Beobachtungszeit von 120 Wochen stabil blieb, während sich das Ausmaß der Fatigue in der Placebogruppe signifikant ($p=0,009$) um etwa zwei Einheiten auf der MFIS-Skala verschlechterte [68]. Dieses Ergebnis bietet eine erste Evidenz dafür, dass Ocrelizumab in der breiten klinischen Anwendung keinen negativen Effekt auf Fatigue ausübt. Klinische Erfahrungen lehren jedoch auch, dass ein Teil der MS-Patienten, insbesondere direkt nach den ersten Ocrelizumab-Infusionen, eine vorübergehende Fatigue entwickeln können, die aller-

dings in der Regel nur leichten bis mäßigen Ausmaßes ist. Derzeit liegen noch keine Daten vor, die einen Effekt von Ocrelizumab auf Fatigue als direkten Zielparameter dokumentieren. Es laufen jedoch verschiedene Beobachtungsstudien, in denen dieses wichtige Thema mit aufgegriffen wurde, so dass in naher Zukunft sicher mehr über eine Wirksamkeit von Ocrelizumab auf Fatigue berichtet werden kann.

Rituximab

Rituximab ist ein chimärer, monoklonaler Antikörper, der eng mit Ocrelizumab verwandt ist. Rituximab wird in Deutschland off-label insbesondere zur Behandlung der Erkrankungen aus dem NMO-Spektrum eingesetzt. In anderen Ländern wird es seit Jahren auch zur verlaufsmodifizierenden Therapie der MS angewandt. Es führt zu einer CD-20-antikörperinduzierten selektiven Depletion der B-Zellen. Kontrollierte Daten zur Wirkung von Rituximab auf Fatigue bei MS existieren bis dato nicht. In einem Cochrane Review [31] konnte nur eine randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie (RCT) mit Rituximab an 144 erwachsenen RRMS-Patienten ausgewertet werden. Demnach traten Nebenwirkungen unter Rituximab, u.a. Fatigue, insbesondere in den ersten 24 Stunden nach der ersten Rituximab-Infusion auf. Die Ereignisse waren interessanterweise in der großen Mehrzahl nur von mildem bis mäßigem Schweregrad.

Rituximab wurde aber in einer randomisierten doppelblinden Phase-II-Studie an 30 Patienten mit klassischem Chronic Fatigue Syndrome (CFS) untersucht [22]. Die Beobachtung über zwölf Monate nach zweimaliger Infusionsbehandlung (500 mg/m² KOF) zeigte einen statistisch signifikanten Effekt der untersuchten Parameter, der im Mittel über 25 (8–44) Wochen zu beobachten war. Der Effekt trat in dieser Studie jedoch mit einer Verzögerung ein (2–7 Monate nach Behandlungsbeginn) und korrelierte nicht mit der unmittelbar nachzuweisenden therapeutisch induzierten B-Zell-Depletion. Der primäre Endpunkt, definiert als der Effekt auf die selbst-beobachtete Fatigue nach drei Monaten, wurde somit nicht erreicht. Dieselbe Gruppe berichtet über einen anhaltenden Erfolg über einen Zeitraum von 36 Monaten unter einer Erhaltungstherapie (3-6-10-15 Monate) bei 2/3 der Patienten [24]. Dieser Effekt konnte in einer multizentrisch angelegten doppelblinden placebokontrollierten Folgestudie an 151 Patienten mit CFS jedoch nicht repliziert werden [23]. In einer schwedischen multizentrischen open-label-Phase-II-Studie wurden 75 Patienten, die bis dato unter Injektionstherapie waren, auf Rituximab eingestellt. Neben der Behandlungszufriedenheit wurde auch Fatigue erhoben. Nach zwei Jahren der Beobachtung zeigten sich keine Effekte auf die Fatigue [17].

Klassische Immunsuppressiva

In dieser Gruppe ist vor allem das Mitoxantron zu nennen, welches bei hochaktiven, schubförmigen MS-Verläufen zugelassen ist, die mit zunehmender Behinderung verbunden sind. Es gibt jedoch keine kontrollierten Daten, ob und welche Wirkung Mitoxantron auf Fatigue ausübt. Dies gilt auch für Azathioprin, welches heute noch gelegentlich als Reservepräparat in der MS-Therapie eingesetzt wird. Für Mitoxantron ist eine kleine retrospektive Beobachtungsstudie mit 18 RRMS- und SPMS-Patienten dokumentiert, die über ein Jahr mit Mitoxantron behandelt worden waren und bei denen man Fatigue mittels der FSS Skala erhoben hat. Nach Ablauf der Beobachtungszeit verbesserte sich die Fatigue bei acht von 18 Patienten, während sie sich bei nur drei von 18 verschlechterte. Sekundäre Einflussfaktoren wurden nicht kontrolliert [53].

Neuere Immuntherapeutika bei MS

Siponimod

Bei Siponimod handelt es sich um einen Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulator, der selektiv S1P1- und S1P5-Rezeptoren ansteuert. Im Therapiespektrum der MS ist Siponimod beachtenswert, da es seit Anfang 2020 bei sekundär-progredienter MS (SPMS) mit Krankheitsaktivität in Form von aufgesetzten Schüben oder MRT-Aktivität zugelassen ist. In der EXPAND-Studie [35], die zur Zulassung führte, konnte ein signifikant positiver Effekt auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, gemessen mit dem SDMT, nachgewiesen werden [5]. Der Endpunkt Fatigue wurde in der EXPAND-Studie nicht erhoben. Allerdings lagen Fatigue und Depression im Nebenwirkungsspektrum der EXPAND-Studie auf Placeboniveau (9% bzw. 5%). Weitere Berichte zur Wirksamkeit des Medikamentes auf die Fatigue liegen derzeit noch nicht vor.

Ozanimod

Bei Ozanimod handelt es sich ebenfalls um einen neuen S1P-Rezeptor-Modulator, der mit hoher Affinität selektiv an die Sphingosin-1 Phosphatsrezeptor-Subtypen 1 und 5 bindet. Ozanimod ist erst seit Mai 2020 in Deutschland für die Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) und aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, zugelassen. In der 24-monatigen Phase-III-Studie RADIANCE, an der 1.320 Patienten mit aktiver RRMS teilnahmen, ist die Fatigue im Nebenwirkungsspektrum mit einer Auftretenshäufigkeit von 3,9% (Ozanimod 0,5 mg) bzw. 3,7% (Ozanimod 1,0 mg) ähnlich niedrig wie bei dem Komparator 30 µg Interferon beta-1a i. m. (2,7%) dokumentiert [12]. Ein objektives Fatigue-Instrument wurde in der Studie allerdings nicht angewendet. Das Gleich-

che gilt für die parallel durchgeführte Phase-III-Studie SUNBEAM, die ein identisches Design wie RADIANCE verfolgte. In SUNBEAM tauchte Fatigue nicht einmal unter den relevanten Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von wenigstens 2% auf [13].

Ponesimod

Ponesimod wurde im März 2021 von der Europäischen Zulassungsbehörde zur Behandlung schubförmiger Formen der Multiplen Sklerose empfohlen. Hierbei handelt es sich wie bei Siponimod und Ozanimod um einen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator, der jedoch selektiv auf den S1P1-Rezeptor fokussiert. In der OPTIMUM-Zulassungsstudie, die in einem multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Design gegen den aktiven Komparator Teriflunomid an Patienten mit RMS durchgeführt wurde, wurde als sekundärer Endpunkt u. a. auch Fatigue explizit mit einem neu entwickelten Instrument, dem FSIQ-RMS (Fatigue Symptoms and Impact Questionnaire - Relapsing Multiple Sclerosis), erhoben. Nach zwei Jahren Studienzeit kristallisierte sich eine (signifikante) Überlegenheit von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid auf die Fatigue heraus. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie wurden jüngst hochrangig publiziert [36].

Zusammenfassung

Fatigue prägt die Lebensqualität von MS-Patienten wesentlich mit. Deshalb ist es wichtig, den potenziellen Einfluss von Immuntherapien gerade auf diese Bereiche mehr zu beachten, bevor Therapieentscheidungen getroffen werden. Fatigue und Depression sollten nicht als Nebenbereiche, sondern als integraler Teil der Krankheitsmanifestation und des Therapiemanagements angesehen werden. Dadurch würden behaviorale Aspekte als primäre Parameter für Therapieentscheidungen an Bedeutung gewinnen.

Literatur

1. Arnason BGW, Reder AT (1994) Interferons and multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 17: 495–547.
2. Arroyo R, Bury DP, Guo JD, Margolin DH, Melanson M, Daizadeh N, Cella D (2020) Impact of alemtuzumab on health-related quality of life over 6 years in CARE-MS II trial extension patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 26(8): 955–963.
3. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, Rowland CR (2004) Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes* 2: 12.
4. Ayache SS, Chalah MA (2017) Fatigue in multiple sclerosis – Insights into evaluation and management. *Neurophysiol Clin* 47(2): 139–71.
5. Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, Fox R, Giovannoni G, ... Kappos L (2021) Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. *Neurology* 96(3): e376–e786.
6. Berger T, Brochet B, Brambilla L, Giacomini PS, Montalbán X, ... Bretagne A (2019) Effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate on patient-reported outcomes and clinical measures in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in a real-world clinical setting: PROTEC. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 5(4): 2055217319887191.
7. Brod SA, Marshall GD, Henninger EM, Sriram S, Khan M, Wolinsky JS (1996) Interferon-beta-1b treatment decreases tumor necrosis factor-alpha and increases interleukin-6 production in multiple sclerosis. *Neurology* 46: 1633–8.
8. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, ... Lublin FD (2014) Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13(6): 545–56.
9. Calkwood J, Cree B, Crayton H, Kantor D, Steingo B, ... Edwards K (2014) Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: post hoc analyses of the EPOC trial. *BMC Neurol* 14: 220.
10. Cella DF, Dineen K, Arnason B, Reder A, Webster KA, Karabatsos G, ... Stefoski D (1996) Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 47: 129–39.
11. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, ... Kappos L (2010). Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362(5): 402–15.
12. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, ... Kappos L (2019) Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 18(11): 1021–33.
13. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, ... Cohen JA (2019) Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 18(11): 1009–20.
14. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, ... Kappos L (2014) Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13(3): 247–56.
15. Coyle PK, Khatri B, Edwards KR, Meca-Lallana JE, Cavalier S, ... Gold R, T.-P. T. Group (2018) Patient-reported outcomes in patients with relapsing forms of MS switching to teriflunomide from other disease-modifying therapies: Results from the global Phase 4 Teri-PRO study in routine clinical practice. *Mult Scler Relat Disord* 26: 211–8.
16. Dayal AS, Jensen MA, Lledo A, Arnason BGW (1995) Interferon-gamma-secreting cells in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. *Neurology* 45: 2173–7.
17. de Flon P, Laurell K, Söderström L, Gunnarsson M, Svenningsson A (2017) Improved treatment satisfaction after switching therapy to rituximab in relapsing-remitting MS. *Mult Scler* 23(9): 1249–57.
18. Ebers G C, Rice G, Lesaux J et al. (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 352(9139): 1498–504.
19. Filippini G, Munari L, Inconvaia B, Ebers GC, Polam C, D'Amico R, Rice GP (2003) Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 361: 545–52.
20. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ (1994) The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 21: 9–14.
21. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European MS Platform (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis: Results for Germany. *Mult Scler* 23(25): 78–90.
22. Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, ... Mella O (2011) Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One* 6(10): e26358.
23. Fluge Ø, Rekeland IG, K. Lien, H Thürmer, Borchgrevink PC, ... Mella O (2019) B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med* 170(9): 585–93.
24. Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, ... Mella O (2015) B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PLoS One* 10(7): e0129898.
25. Fox E, Edwards K, Burch G, Wynn DR, LaGanke C, ... Barbato L (2014) Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 3(5): 607–19.
26. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, ... Dawson KT (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367(12): 1087–97.
27. Giles K, Balashov K, Jones CC, Macdonell R, Miller C, Windsheimer J, Wu F, Everage NJ (2018) Real-world efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in early multiple sclerosis: interim results from ESTEEM. *ECTRIMS online library*(228439).
28. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Meltzer L, Kurukulasuriya NC (2015) Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Mult Scler* 21(1): 57–66.
29. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Marantz JL (2016) Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurol Ther* 5(1): 45–57.
30. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, ... Dawson KT (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367(12): 1098–107.
31. He D, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H (2013) Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*(12): Cd009130.
32. Iaffaldano P, Viterbo RG, Paolicelli D, Lucchese G, Portaccio E, ... Trojano M (2012) Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study. *PLoS One* 7(4).
33. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, ... Whitham RH et al. (1996) Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 39: 285–94.
34. Jongen PJH, Carton H, Sanders EACM, Seeldrayers P, Fredrikson S, Anderson M, Lehnick and FOCUS Study Group (2007) «FOCUS study - fatigue and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis patients using glatiramer acetate improved at 6 and 12 months of treatment.» *Mult Scler* 13: S67.
35. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, ... Dahlke F, EXPAND Clinical Investigators (2018) Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 391(10127): 1263–73.
36. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, ... Sprenger T (2021) Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0405.
37. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, ... Burtin P (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362(5): 387–401.
38. Kern S, Apfel R, Hoffmann J, Ziemssen T (2007) Fatigue und Arbeitsfähigkeit bei erstmalig behandelten RRMS-Patienten unter Therapie mit Glatirameracetat. *Aktuelle Neurologie* 34: S198–99.
39. Khademi M, Stol D, Olsson T, Wallström E (2008) Induction of systemic TNFalpha in natalizumab-treated multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 15(3): 309–12.
40. Kita M, Fox RJ, Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, ... Kappos L (2014) Effects of delayed-release dimethyl fumarate (DMF) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Clin Ther* 36(12): 1958–71.

41. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J, MSCOI Study Group and European Multiple Sclerosis Platform (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis* 23(8): 1123–36.
42. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 46: 1121–23.
43. Marrie RA, Goldman M (2007) Validity of performance scales for disability assessment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 13(9): 1176–82.
44. Masingue M, Debs R, Maillart E, Delvaux V, Lubetzki C, Vidal JS, Papeix C (2017) Fatigue evaluation in fingolimod treated patients: An observational study. *Mult Scler Relat Disord* 14: 8–11.
45. Melanson M, Grossberndt A, Klowak M, Leong C, Frost EE, ... Namaka M (2010) Fatigue and cognition in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon β . *Int J Neurosci* 120(10): 631–40.
46. Metz LM, Patten SB, Archibald CJ, Bakker JJ, Harris CJ, ... McGowan D (2004) The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1045–7.
47. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, ... O'Connor PW (2014) Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13(10): 977–86.
48. Montalban X, Comi G, O'Connor P, Gold S, de Vera A, Eckert B, Kappos L (2011) Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study. *Mult Scler* 17(11): 1341–50.
49. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, ... Wolinsky JS (2017) Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 376(3): 209–20.
50. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines (1998) Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington DC, Paralyzed Veterans of America.
51. Neilley LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL (1996) Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial. *Neurology* 46: 552–54.
52. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, ... Freedman MS (2011) Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 365(14): 1293–1303.
53. Ostberg A, Pittas F, Taylor B (2005) Use of low-dose mitozantrone to treat aggressive multiple sclerosis: a single-centre open-label study using patient self-assessment and clinical measures of multiple sclerosis status. *Intern Med J* 35(7): 382–7.
54. Pandey K, Russell-Giller S, Mohn J (2017) A-640 Observing Self-Reported Fatigue and Depression Before and After Dimethyl Fumarate Therapy in Multiple Sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 32(6): 667–765.
55. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, ... Gasperini C (2011) Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGNITIVE IMPAIRMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS) study. *Mult Scler* 17(8): 991–1001.
56. Patti F, VB Morra, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, ... Picconi O, CS Group (2013) Subcutaneous interferon b-1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. *PLoS One* 8(8): e74111.
57. Penner I-K, Paul F (2017) Fatigue as symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nature Reviews Neurology* 13(11): 662–75.
58. Penner I-K, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P (2009) The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) – validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple Sclerosis* 15(12): 1509–17.
59. Penner I-K, Sivertsdotter EC, Celius EG, Fuchs S, Schreiber K, Berkö S, Svenningsson A, Tynergy trial investigators (2015) Improvement in Fatigue during Natalizumab Treatment is Linked to Improvement in Depression and Day-Time Sleepiness. *Front Neurol* 6: 18.
60. Putzki N, Katsarava Z, Vago S, Diener HC, Limmroth V (2008) Prevalence and severity of multiple-sclerosis-associated fatigue in treated and untreated patients. *Eur Neurol* 59: 136–42.
61. Putzki N, Kollia K, Z Katsarava, S Woods, Igwe E, Diener HC (2007) Multiple sclerosis related fatigue improves after treatment initiation with natalizumab. *Multiple Sclerosis* 13: S228.
62. Schwartz CE, Vollmer T, Lee H (1999) Reliability and validity of two self-report measures of impairment and disability for MS. North American Research Consortium on Multiple Sclerosis Outcomes Study Group. *Neurology* 52(1): 63–70.
63. Simone IL, Ceccarelli A, Tortorella C, Bellacosa A, Pellegrini F, ... Livrea P (2006) Influence of Interferon beta treatment on quality of life in multiple sclerosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 4: 96.
64. Svenningsson A, Falk E, Celius EG, S Fuchs, Schreiber K, Berkö S, Sun J, Penner I-K, for the Tynergy trial investigators (2013) Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One* 8(3): e58643.
65. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, ... O'Connor P (2014) Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 20(6): 705–16.
66. Walther EU, Hohlfeld R (1999) Multiple sclerosis: Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 53: 1622–7.
67. Wilken J, Kane RL, Sullivan CL, Gudesblatt M, Lucas S, Fallis R, You X, Foulds P (2013) Changes in Fatigue and Cognition in Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Treated with Natalizumab: The ENER-G Study. *Int J MS Care* 15(3): 120–8.
68. Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL et al. (2017) Sustained and durable reduction in confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis receiving ocrelizumab: findings from the phase III ORATORIO study extended control period. *ECTRIMS online library* 10/27/17: P1234.
69. Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R, Kern S (2008) Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes* 6.



Der Beitrag stammt aus dem soeben im Hippocampus Verlag erschienen Buch »Fatigue bei Multipler Sklerose« Hg. Iris-Katharina Penner ISBN 978-3-944551-72-2, br., 220 S. € 39,90)

Interessenvermerk

Dieser Artikel ist von den Autoren unabhängig und produktneutral verfasst worden, auch wenn es Verbindungen in wissenschaftlichem Zusammenhang mit einigen der genannten Firmen gibt. Somit besteht für diesen Artikel seitens der Autoren kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadressen:

Prof. Dr. phil. Iris-Katharina Penner
COGITO – Zentrum für Angewandte Neurokognition
und Neuropsychologische Forschung
Merowingerplatz 1
D-40225 Düsseldorf
ik.penner@cogito-center.com