

**Bewertung**  
**der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie**  
**nach § 35b Abs. 3 SGB V**  
**zur Anwendung von**  
**Amantadin**  
**bei der Multiplen Sklerose zur Behandlung der Fatigue**

**1 a. Wirkstoff (INN)**

Amantadinhydrochlorid/Amantadinhemisulfat

**1 b. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Fertigarzneimittel  
(AMIS-Recherche vom 20.11.2007, aktualisiert am 16.06.2009)**

Acema FT	Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG
Amantadin Holsten	Holsten Pharma GmbH
Adekin	Desitin Arzneimittel GmbH
Amamed FT	acis Arzneimittelvertrieb GmbH
Amanta 100mg AbZ	AbZ-Pharma GmbH
Amanta FT	Chris Pharmazeutische Handels GmbH
Amantadin-ratiopharm	ratiopharm GmbH
Amantadin 100	1A Pharma
Amantadin AL	Aliud Pharma GmbH & Co.KG
Amantadin beta	betapharm Arzneimittel GmbH
Amantadin Hexal	
Amantadin Oral	Reckitt Benckiser Deutschland GmbH
Amantadin Promedipharma	Promedipharma GmbH
Amantadin Stada	Stadapharm GmbH
Amantadin-CT	CT-Arzneimittel GmbH
Amantadin-HCl /Amantadin-Sulfat Sandoz	Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Amantadin-neuraxpharm	neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Amantadin-Serag	Serag-Wiessner KG
Amantadin-TEVA	TEVA Generics GmbH
Amantagamma	Woerwag Pharma GmbH & Co. KG
Amixx	Krewel Meuselbach GmbH
Infectoflu	Infectopharm Arzneimittel GmbH
Tregor Infusion	Merz Pharma GmbH
PK Merz (auch als Parallelimporte )	Merz Pharmaceutical GmbH

## **2. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Indikationen**

Amantadin ist für die orale Darreichungsform in den Dosierungen 100 mg, 150 mg, 200 mg für folgende Indikationen zugelassen:

- Parkinson-Syndrome: Zur Behandlung von Symptomen der Parkinsonschen Krankheit, wie z. B. Rigor, Tremor und Hypo- bzw. Akinese;
- durch Antipsychotika und ähnlich wirkende Arzneimittel bedingte extrapyramidale Symptome wie Früh dyskinesie, Akathisie und Parkinsonoid;

Zusätzliche Anwendungsgebiete für 100 mg-Dosisstärke, sofern vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich beantragt, sind

- die Chemoprophylaxe von Influenzainfektionen bei ungeimpften Personen oder bei geimpften Personen im Rahmen von Epidemien mit einem vom Impfstamm nicht erfassten Influenza-A-Subtyp, wenn und solange Infektionsgefahr besteht;
- Chemotherapie der Influenza-A-Infektion;
- Vigilanzminderung bei postkomatösen Zuständen unterschiedlicher Genese im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts unter stationären Bedingungen.

Amantadin-Infusionslösungen werden in den Dosierungen 200 mg und 400 mg angeboten. Sofern die Indikation zusätzlich beantragt wurde, gelten folgende Indikationen:

- Intensiv und Initialbehandlung der akinetischen Krise bei akuter Verschlechterung einer Parkinsonsymptomatik;
- Vigilanzminderung bei postkomatösen Zuständen unterschiedlicher Genese im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts unter stationären Bedingungen.

---

(s. Anlage 1a: Mustertext zur Fachinformation Stand 07.04.2005)

## **3. Epidemiologische Daten zu der zu beurteilenden Indikation**

### **3.1 Nosologie und Epidemiologie**

Die Encephalomyelitis disseminata bzw. Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). MS tritt vorwiegend in den gemäßigten Breiten nördlich und südlich des Äquators auf und hat die höchste Prävalenzrate in der weißen Bevölkerung (Ebers & Sadovnick 1994, Diener et al. 2008).

Die MS wird als eine Autoimmunerkrankung des ZNS aufgefasst. Ihre Prävalenz liegt in Deutschland bei 149 Erkrankten pro 100.000 Einwohner, woraus sich eine Gesamtzahl von etwa 122.000 Erkrankten ergibt (Hein & Hopfenmüller 2000). Andere Autoren errechneten Prävalenzzahlen von 67.000 bis 138.000 (Flachenecker & Zettl 2002, vgl. Baumhackl et al. 2002, Beer & Kesselring 1994). Die jährliche Inzidenzrate liegt bei ca. 3,5 – 5 Ersterkrankungen pro 100.000 Einwohner und steigt nach den Langzeitregistern aus den skandinavischen Ländern stetig an. Frauen erkranken an der schubförmig verlaufenden MS etwa doppelt bis dreimal so häufig als Männer, bei der primär progredienten Verlaufsform sind beide Geschlechter etwa gleich häufig betroffen. Der Erkrankungsbeginn liegt in zwei Drittel der Fälle im jungen Erwachsenenalter, der Erkrankungsgipfel liegt um das 30.

Lebensjahr; die primär progrediente MS beginnt typischerweise in der vierten oder fünften Lebensdekade. Nach neueren Daten wird MS immer häufiger auch bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert (Banwell et al. 2007).

### 3.2 Definition von Fatigue

Fatigue ist eines der häufigsten Symptome bei MS. Fatigue bezeichnet ein nicht zu beherrschendes Gefühl der Abgeschlagenheit, Erschöpfung, Ermüdung und Energielosigkeit, das in diesem Maße vor Beginn der MS-Erkrankung nicht bestand und sich sowohl auf die geistige als auch auf die körperliche Leistungsfähigkeit auswirkt. Es unterscheidet sich von depressiven Symptomen; so fehlen Gefühle wie Selbstzweifel, Hoffnungslosigkeit und Verzweiflung in der Regel. Fatigue unterscheidet sich auch deutlich von der normalen Tages-Müdigkeit. Die Patienten geben eine zunehmende Schwäche und Mattigkeit an, die unabhängig von körperlicher Belastung auftritt und im Tagesverlauf zunimmt. Viele Patienten sind durch Fatigue im Arbeitsalltag, sozialen Leben oder bei sonstigen Aktivitäten stark beeinträchtigt. Fatigue ist bei MS-Patienten eine wesentliche Ursache für frühzeitige Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit (Krupp et al. 1996, 1997, Zimmermann & Hohlfeld 1999, Brañas et al. 2000, Flachenecker et al. 2006).

Aus den vorliegenden Studien geht hervor, dass zwischen 53 % (Colosimo et al. 1995) und 92 % (Fisk et al. 1994) der an MS erkrankten Patienten an einer Fatigue-Symptomatik leiden (vgl. Freal et al. 1984, Krupp et al. 1988, 1995, 1997, The Canadian MS Research Group 1987, Jackson et al. 1991, Iriarte et al. 1996, 1999, UK MS Society 1997, Tola et al. 1998, Hadjimichael et al. 2008; Übersicht in Brañas et al. 2000). Nach Vercoulen et al. (1996) leiden 85 % der MS-Patienten täglich unter Fatigue. Zwischen 58 % und 74 % der MS-Patienten schätzen Fatigue als eines der Symptome ein, die sie am stärksten beeinträchtigen (UK MS Society 1997: 65 %, Tola et al. 1998: 58 %, Fisk et al. 1994: 69 %, Hadjimichael et al. 2008: 74 %). 14 % bis 30 % der befragten Patienten geben an, dass Fatigue das am schwierigsten zu ertragene Symptom sei (Krupp et al. 1988, Fisk et al. 1994, UK MS Society 1997). Mehr als 90 % der betroffenen Patienten berichten, dass Hitze die Symptomatik drastisch verschlechtert, während Kälte eine deutliche Besserung bewirkt (Krupp et al. 1988).

Für Studien zu Fatigue bei MS wurden verschiedene Fragebogenverfahren eingesetzt, die in unterschiedlichem Maße validiert wurden. Eine Übersicht findet sich unter Absatz 6. Die Instrumente weisen zum Teil unterschiedliche Dimensionen von Fatigue auf, z.B. „General Fatigue“, „Physical Fatigue“, „Mental Fatigue“, „Reduced Motivation“ und „Reduced Activity“ (Smets et al. 1995) oder „Lack of Energy“, „Lack of Motivation“, „Sleepiness“, „Physical Exertion“, „Physical Discomfort“ (Johansson et al. 2008). Diese unterschiedlichen Messinstrumente erschweren den Vergleich der vorliegenden Studien. Vor dem Hintergrund, dass bislang keine einheitliche und allgemein anerkannte Taxonomie der Dimensionen von Fatigue vorliegt, wurde diese Frage von Mills und Young (2008) methodisch anspruchsvoll untersucht. Die Autoren fassen ihre Definition von Fatigue bei MS folgendermaßen zusammen: „In summary, fatigue is defined as reversible, motor and cognitive impairment with reduced motivation and desire to rest, either appearing spontaneously or brought on by mental or physical activity, humidity, acute infection and food ingestion. It is relieved by daytime sleep or rest without sleep. It can occur at any time but is usually worse in the afternoon. In MS, fatigue can be daily, has usually been present for years and has greater severity than any premorbid fatigue“ (Mills & Young 2008). Eine Übersicht der von Mills und Young (2008) gefundenen Definitionsmerkmalen von Fatigue bei MS findet sich in **Tabelle 1**.

**Table 1:** Zusammenfassung der Definitionsmerkmale von Fatigue bei MS-Patienten nach Mills und Young (2008)

Motor (all reversible)	Use dependent weakness; bulbar dysfunction; incoordination; tremor; loss of access to prelearned skills
Cognitive (all reversible)	Work-dependent dysfunction; error making; poor attention; nominal dysphasia; other problems with memory and recall
Motivation and rest	Reduced motivation for task completion or initiation; positive desire to cease activity; desire for subsequent rest/sleep; activity avoidance
Behavioural response	Daytime resting/sleep with stimulus avoidance; learned response of activity avoidance
Other	Excessive yawning; sweating
Cadence	Generally circadian (peak in afternoon) with superimposed 'homeostatic' mode with variable onset, from acute to insidious; often rapid offset with rest; carry over possible across periods of nocturnal sleep; immediate or delayed response from precipitator
Chronicity	Generally on timescale of months or years
Precipitating/ aggravating factors	Mental or physical activity; relapse; long inactivity; humidity (compounded by heat); food ingestion; intercurrent infection; neuropathic pain; broken/unrefreshing sleep; neurotic states
Relieving factors	Daytime rest/sleep with stimulus avoidance (5 min to hours); nocturnal sleep; prophylactic rest/sleep/activity avoidance; pacing; cooling manoeuvres/heat avoidance
Severity	Wide range from non-intrusive to all consuming
Associated features	Disordered nocturnal sleep; features of possible thermoregulatory dysfunction

### 3.3 Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Ursachen für Fatigue bei MS sind bislang nicht ausreichend geklärt. Es werden sowohl periphere als auch zentrale Mechanismen angenommen, wobei diese auch im Zusammenhang mit Medikamenteneinnahmen oder Komorbidität diskutiert werden. Unter anderem werden Strukturschäden im Sinne von Demyelinisierung und axonaler Schädigung sowie funktionelle Störungen durch neuroendokrine Effekte beteiligter Entzündungsmediatoren diskutiert, ebenso wie sekundäre, peripher oder im Bereich der Muskulatur lokalisierten Störungen (Pucci et al. 2007, Zimmermann & Hohlfeld 1999, Dickinson 1997, Schwartz et al. 1993, Roelcke et al. 1997). Das Auftreten von Fatigue bei MS scheint nach heutigem Kenntnisstand unabhängig zu sein von Alter, Geschlecht, Verlaufsform der Erkrankung, der Erkrankungsdauer, Grad der Behinderung, Läsionslast oder Verteilungsmuster der Läsionen im ZNS.

Entsprechend der „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Diener et al. 2008) müssen zunächst andere Ursachen für Tagesmüdigkeit und Erschöpfung ausgeschlossen werden, bevor Fatigue diagnostiziert werden kann. Dies sind zum Beispiel Depressionen, Schlafstörungen, Bewegungsmangel, Komorbiditäten (z.B. Virusinfekte, Harnwegsinfekte) oder auch Medikamentennebenwirkungen. Depressionen sind bei MS-Patienten als Nebenwirkungen der immunmodulatorischen Basistherapie, aufgrund der Erkrankung selbst oder aufgrund proble-

matischer Krankheitsverarbeitung nicht selten. Mit einer depressiven Symptomatik gehen meist Schlafstörungen, Inaktivität oder auch Schmerzsyndrome einher. Schmerzsyndrome sind darüber hinaus z.B. aufgrund von Spastik bei MS häufiger anzutreffen, auch dabei können sekundär Schlafstörungen und in der Folge Tagesmüdigkeit auftreten. Eine ganze Reihe von Medikamenten, die bei der MS eingesetzt werden, können das Gefühl von Abgeschlagenheit, Erschöpfung und Müdigkeit führen (z.B. Analgetika, Beta-Interferon, Muskelrelaxantien, Sedativa, Antiepileptika, Antidepressiva, Antihistaminika oder Antipsychotika (Übersicht siehe MacAllister & Krupp 2005)). Bei gleichzeitiger Therapie mit rekombinantem Beta-Interferon (IFN- $\beta$ ) ist gemäß den Leitlinien eine effektive Behandlung von Fatigue z.B. mit nicht-steroidalen Antiphlogistika angezeigt. Auch müssen bei Auftreten von Fatigue differentialdiagnostisch andere körperliche Erkrankungen in Betracht gezogen werden, wie etwa eine Hypothyreose oder ein interkurrenter Infekt. Auch müssen MS-bedingte körperliche Beeinträchtigungen wie Spastik, Ataxie oder Lähmung oder MS-bedingte Atemstörungen ausgeschlossen werden, die eine spezifische Behandlung, wie etwa Krankengymnastik erfordern.

#### **4. Zugelassene Wirkstoffe für die beurteilte Indikation**

Zur Behandlung von Fatigue bei Multipler Sklerose sind im Geltungsbereich des AMG keine Arzneimittel zugelassen.

#### **5. Weitere Behandlungsstrategien / Outcome**

Im Off-Label-Use werden zur Behandlung von Fatigue neben Amantadin auch Modafinil, 4-Aminopyridin, Amifampridin(3,4-Diaminopyridin), Acetyl-L-Carnitin und Acetylsalicylsäure eingesetzt. Pemolin, für das auch klinische Studien zur Behandlung von Fatigue vorliegen, wurde aufgrund von Lebertoxizität vom Markt genommen. In einigen Studien wurden die Effekte von Immunmodulatoren auf Fatigue untersucht. Eine Übersicht mit kurzer Beurteilung findet sich in **Tabelle 2**. Die Wirksamkeit einiger dieser Präparate für die in Frage stehende Indikation ist jedoch nicht unumstritten (Stankoff et al. 2005). Modafinil und 4-Aminopyridin (sowie zusätzlich ausgewiesen Fampridine) weisen hingegen nach den „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Diener et al. 2008) ebenso wie Amantadin den Empfehlungsgrad B auf. Es ist hinsichtlich Modafinil allerdings die neuerlich bestätigte Problematik ihres ausgeprägten Abhängigkeitspotenzials zu berücksichtigen (Volkow et al. 2009) sowie das weitere Nebenwirkungsprofil von Modafinil.

Darüber hinaus werden nicht-medikamentösen Behandlungsstrategien wie Kühlungsmaßnahmen und Energieeffizienztraining als Therapieoption gegen Fatigue eingesetzt, denen gemäß Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Diener et al. 2008) der Empfehlungsgrad B zugesprochen wird (**Tabelle 3**). Weiterhin wurde in einzelnen Fallberichten der Einsatz von 5-Methoxypsoralen zur Behandlung von Fatigue bei MS, insbesondere von temperaturabhängiger Symptomatik, dargestellt, ebenso wie von Baclofen, Methylphenidate und Pyridostigminbromid (Dietzen et al. 1996, Zimmermann & Hohlfeld 1999). Kontrollierte Studien zum Wirksamkeitsnachweis liegen jedoch nur im beschränkten Maße bzw. nicht vor.

**Tabelle 2: MS : Behandlungsoptionen (Off-Label-Use) bei Fatigue alternativ zu Amantadin**

<b>Substanz</b>	<b>Autor(en), Jahr</b>	<b>Beurteilung</b>
Modafinil (Psychostimulans; Vigil ®)	Kumar 2008 (Review), Nagels et al. 2007, Stankoff et al. 2005, Rammohan et al. 2002, Zifko et al. 2002	Empfehlungsgrad B gemäß Leitlinien (Diener et al. 2008); problematisch wegen Abhängigkeitspotential und Toleranzentwicklung; Studie von Stankoff et al. 2005 zeigt keinen sign. Effekt von Modafinil gegenüber Placebo; Effekte bei niedrigeren Dosierungen 200 mg/d, nicht bei höheren von 400 mg/d
4-Aminopyridin/ Amifampridin(3,4-Diaminopyridin; Kaliumkanalblocker; kein Fertigarzneimittel in Deutschland verfügbar)	Goodman et al. 2007, Amato et al. 2006 (Review), Romani et al. 2004, Rossigni et al. 2001, Sheean et al. 1998, Schwid et al. 1997, Bever et al. 1996, Brevet 1994 (Review), Polman et al. 1994, Smits et al. 1994, Felts & Smith 1994, van Diemen et al. 1991, Stefoski et al. 1987	Empfehlungsgrad B gemäß Leitlinien (Diener et al. 2008) trotz zum Teil widersprüchliche Studienergebnisse; hohe Nebenwirkungsrate und geringe therapeutische Breite; 4-Aminopyridin scheint Amifampridin(3,4-Diaminopyridin) in der Wirksamkeit überlegen zu sein und weniger Nebenwirkungen hervorzurufen.
Pemolin (Psychostimulans; Tradon ® wurde wegen Lebertoxizität weltweit vom Markt genommen)	Geisler et al. 1996, Krupp et al. 1995, Weinshenker et al. 1992	In den derzeit vorliegenden Studien kein eindeutiger Vorteil gegenüber Placebo; hohe Nebenwirkungsrate.
Acetyl-L-Carnitin (Nahrungsergänzungsmittel)	Lebrun et al. 2006, Tomassini et al. 2004	In einer kontrollierten Studie Amantadin hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate überlegen.
Acetylsalicylsäure (Antiphlogistikum, Antipyretikum, Analgetikum; z.B. Aspirin ®)	Wingerchuk et al. 2005	Aspirin in einer kontrollierten Studie Placebo überlegen.
Immunmodulierende Medikamente wie Glatirameracetat/Copolymer-1 (Copaxone®) und Interferon beta 1-a (Avenox®)	Hadjimichael et al. 2008, Putzki et al. 2008, Metz et al. 2004, Jacobs et al. 1996	Eher günstigere Effekte von Copolymer-1 auf Fatigue als Interferon beta 1-a

**Tabelle 3: Nicht-medikamentöse Strategien zur Behandlung von Fatigue bei MS**  
(Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe 2004, MacAllister & Krupp 2005)

Verfahren	Autor(en), Jahr	Beurteilung
<b>Kühlung</b>	Beenakker et al. 2001, White et al. 2000, Flesner et al. 2002, Schwid et al. 2003	2 randomisierte, placebo-kontrollierte Cross-over-Studien mit insgesamt 94 Patienten belegen einen sign. Effekt (Beenakker et al. 2001, Schwid et al. 2003); darüber hinaus liegen eine offene Studie und eine Fallserie vor
<b>Körperliches Training</b>	Mostert & Kesselring 2002, Petajan et al. 1996	Effekte auf Vitalität, soziale Interaktionen, Aktivitätsniveau, emotionales Verhalten und Wohlbefinden; in der Studie von Mostert & Kesselring kein sign. Effekt auf FSS-Score; Studien basieren auf insgesamt 80 Patienten
<b>Diät</b>	Krupp 2004 (Review)	Keine spezifische Diät, allerdings können Diätprogramme positive Effekte auf Fatigue bewirken
<b>Energieeffizienztraining</b>	Mathiowetz et al. 2001, Vanage et al. 2003	Sign. Besserung der Fatigue und der mit dem SF-36 gemessene Lebensqualität
<b>Multimodale Rehabilitationsmaßnahmen</b>	Di Fabio et al. 1998, Patti et al. 2002,	1-jährige (46 Pat.) bzw. 6-wöchige (111 Pat.) Maßnahme mit sign. Besserung der Fatigue-Symptomatik sowie der mit dem SF-36 gemessene Lebensqualität (Patti et al. 2002); Einschränkung der Aussagekraft wegen methodischer Mängel

## 6. Sonstige Angaben

In den verschiedenen Studien werden zur Erfassung und Quantifizierung von Fatigue unterschiedliche Instrumente eingesetzt, wobei eine Reihe von diesen Verfahren MS-spezifische Skalenentwicklungen darstellen. Eine Zusammenstellung der bislang eingesetzten Verfahren findet sich in **Tabelle 4**.

**Tabelle 4: Verfahren zur Erfassung von Fatigue bei MS**

<b>Autor(en), Jahr</b>	<b>Verfahren</b>	<b>Kurzbeschreibung</b>
Johansson et al. 2008	Swedish Occupational Fatigue Inventory	5 Dimensionen: Lack of Energy, Lack of Motivation, Sleepiness, Physical Exertion, Physical Discomfort
Benit-León et al. 2007	Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS)	8 Items zur Erfassung subjectives Fatigue-Erleben bei MS
Flachenecker et al. 2006	Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS (WEIMuS)	17 Items, 5-stufige Skala, 2 Faktoren: körperliche und kognitive Fatigue
Iriarte et al. 1999	Fatigue Descriptive Scale (FDS)	MS-spezifische Fatigue-Skala, erfasst fünf Dimensionen von Fatigue
Multiple Sclerosis Council, 1998	Fatigue-Fragebogen	17 Fragen mit unterschiedlichen Antwortformaten zur Qualität und Ausprägung der Fatigue sowie früheren Therapieversuchen
Multiple Sclerosis Council, 1998	Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), dt. Version: Modifizierte Fatigue Impact Scale	21 Items, Beantwortung auf einer 5-stufigen Skala („nie“ bis „fast immer“)
Krupp et al. 1995	MS-spezifische Fatigue Severity Scale (MS-FSS)	6 Items, Beantwortung auf einer 7-stufigen Skala (siehe FSS)
Smets et al. 1995	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	20 Items, 5 Skalen : General Fatigue, Physical Fatigue, Mental Fatigue, Reduced Motivation, Reduced Activity
Fisk et al. 1994	Fatigue Impact Scale (FIS)	Skale zur Erfassung des Einflusses von Fatigue auf die Lebensqualität; Einfluss auf Kognition sowie auf die körperliche und soziale Dimension von Fatigue; Beantwortung auf einer 5-stufigen Skala (0=keine Probleme, 4=extreme Probleme).
Schwartz et al. 1993	MS-Fatigue Scale (MS-FS)	29 Items zur Einschätzung des Schweregrads von Fatigue, vier Subskalen, Beantwortung auf einer 7-stufigen Skala („Stimme überhaupt nicht zu“ bis „Ich stimme absolut zu“)
Chalder et al. 1993	Fatigue Rating Scale (FRS)	Selbstratingverfahren mit 14 Items, zwei Subskalen: körperliche und geistige Fatigue-Symptomatik.
Lee et al. 1993	Visual Analogue Scale for Fatigue (VAS-F)	18 Items zu unterschiedlichen Aspekten von Fatigue, Beantwortung auf einer visuellen Analog-Skala
Krupp et al. 1989	Fatigue Severity Scale (FSS)	9 Items, Beantwortung auf einer 7-stufigen Skala („Stimme überhaupt nicht zu“ bis „Ich stimme absolut damit überein“)

## 7. Erkenntnismaterial / Recherche

Das Gutachten beruht auf folgenden Quellen:

- Eigene Literaturrecherche zuletzt vom 16.5.2009 in PubMed (www.pubmed.gov, U.S. National Library of Medicine und National Institutes of Health); **Anlage 1b**
- Literaturrecherche vom 20.11.2007 in Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, National Center for Biotechnology Information (NCBI), verfügbar über DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information); enthalten in den von der Firma Desitin Arzneimittel GmbH zur Verfügung gestellten Unterlagen; **Anlage 1c**
- Unterlagen der Firma Desitin vom 2.1.2007
- Unterlagen der Firma Merz Pharmaceuticals vom 16.1.2007
- Ausführliches Review von Brañas et al.: Treatments for fatigue in multiple sclerosis: A rapid and systematic review. Health Technology Assessment (2000, Vol. 4, No. 27, pp. 1–61
- Cochrane Review: Pucci et al.: Amantadine for Fatigue in multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD002818. DOI: 10.1002/14651858.pub2

### 7.1 PubMed- und Medline-Recherchen

Die PubMed-Recherche vom 16.5.2009 mit den Stichworten „Amantadine – Multiple Sclerosis – Fatigue“ erbrachte für den Zeitraum zwischen 1974 und 2009 eine Liste mit 51 Publikationen, die Medline-Recherche mit denselben Stichworten für den Zeitraum 1987 bis 2006 insgesamt 48 Quellenangaben bei 2 Doppelnennungen, so dass in der Medline-Recherche von 46 Quellen ausgegangen werden muss. 31 Quellen wurden in beiden Recherchen gefunden. In einer ersten Durchsicht wurden alle Publikationen, die nicht die Fragestellung im engeren Sinne betreffen sowie Kurzkommentare oder redundante Publikationen ausgeschlossen; eine Übersicht über diese ausgeschlossenen Publikationen findet sich in **Anlage 1e**.

Damit liegen aus den PubMed- und Medline-Recherchen insgesamt 33 Arbeiten vor, in denen die Effekte von Amantadin auf Fatigue bei MS angesprochen werden. Der überwiegende Anteil sind Reviews – insgesamt 23. Ferner liegen eine Fallserie mit 7 Patienten sowie 9 klinische Studien vor. Eine Übersicht findet sich in **Tabelle 4**.

Eine zusätzliche Recherche in der Datenbank EMBASE bei DIMDI am 12.11.2009 lieferte keine neuen relevanten wissenschaftliche Erkenntnisse.

### 7.2 Review von Brañas et al. (2000)

Ein erstes, sehr sorgfältiges Review über Behandlungsoptionen von Fatigue wurde von Brañas et al. (2000) vorgelegt. Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Amantadin in der Therapie von Fatigue ziehen die Autoren vier randomisierte, kontrollierte Studien heran, drei Arbeiten liegt ein Cross-over-Design zugrunde (Canadian MS Research Group 1987, Rosenberg & Appenzeller 1988, Cohen & Fisher 1989), einer Arbeit ein Parallelgruppen-Design (Krupp et al. 1995). Es handelt sich um ein gut durchgeführtes Review mit geringem Risiko von Bias.

Im Vergleich der Studien beziehen sich die Autoren allein auf das in allen vier Arbeiten herangezogene Zielkriterium „Therapiepräferenz“. Die Autoren weisen auf die Schwierigkeiten dieses Vorgehens hin, die auf den deutlichen methodischen Unterschieden in den Studien

beruhen. So fällt die Präferenzeinschätzung in der Studie von Krupp et al. (1995) zu verschiedenen Befragungszeitpunkten unterschiedlich aus. Dennoch kommen die Autoren unter einer *optimistischen Annahme* zu dem Ergebnis eines relativen Gesamtrisikos von 1.9 bei einem 95% Konfidenzintervall von 1.4 – 2.7. Amantadin wird demnach von doppelt so viel Patienten bevorzugt als Placebo. Eine *pessimistische Analyse* der Ergebnisse verweist hingegen darauf, dass die Ergebnisse stark von den Ausgangsannahmen abhängen.

### 7.3 Cochrane-Review 2007

Eine erstes Cochrane-Review zur Behandlung von Fatigue bei MS wurde bereits 2003 vorgelegt (Taus et al. 2003), ein Up-date wurde 2007 von derselben Arbeitsgruppe publiziert (Pucci et al. 2007). Es handelt sich um ein gut durchgeführtes Review mit geringem Risiko von Bias.

Auf der Basis detailliert beschriebener Suchstrategien identifizierten die Autoren 13 Arbeiten, welche in die nähere Betrachtung genommen wurden; von diesen 13 Arbeiten wurden 5 Arbeiten in das Review aufgenommen: The Canadian MS Research Group (CMSRG) 1987, Cohen et al. 1989, Krupp et al. 1995, Rosenberg & Appenzeller 1988, Tomassini 2004. Dies sind die Studien, die auch Grundlage der vorliegenden Übersicht sind. Vier dieser Arbeiten sind auch die Grundlage des Reviews von Brañas et al. (2000).

Der Cochrane-Review bezieht sich dabei auf die jeweiligen primären Zielkriterien, die in den herangezogenen Studien unterschiedlich definiert sind. Dies sind in den wenigen Studien die wöchentliche Fatigueeinschätzung anhand einer visuellen Analog-Skala, die Beurteilung anhand von MS-FS oder FSS sowie Tagebuchdaten. In die Studien wurden 10 bis 115 Patienten einbezogen, insgesamt sind es 272 MS-Patienten.

Die Autoren fassen zusammen, dass alle Studien inkonsistente, geringe Verbesserungen von Fatigue unter Amantadin aufzeigen, die allerdings zum Teil klinisch nicht relevant seien. Die in den verschiedenen Studien berichteten Nebenwirkungen liegen zwischen 10% bis 57%. Die Autoren sehen die Qualität der Studien kritisch.

Bei der gegebenen Datenlage empfehlen die Autoren:

- (1) Verbesserung des Wissens über die zugrundeliegenden Pathomechanismen von Fatigue bei MS,
- (2) Konsensentwicklung über reliable Zielkriterien für Fatigue bei MS, sowie
- (3) die Durchführung von guten RCTs.

Drei der im Cochrane-Review von Pucci et al. (2007) einbezogenen und relevanten Publikationen wurden durch die eigene, vorliegende Datenbankrecherche nicht erfasst. Dies sind die Arbeiten von Plaut (1987), Maciejek (1989) und Sailer et al. (1996). Diese drei klinischen Studien wurden der Publikationszusammenstellung hinzugezählt, sodass sich die Zahl der klinischen Studien von 9 auf 12 und die Gesamtzahl von 33 auf 36 Publikationen erhöht (vgl. **Tabelle 5**).

### 7.4 Schreiben der Firmen Desitin Arzneimittel GmbH und Merz Pharmaceuticals GmbH

Mit Schreiben vom 2.1.2007 hat die Firma Desitin Arzneimittel GmbH vier aus ihrer Sicht für die Thematik wichtige Aufsätze an das BfArM geschickt. Es handelt sich dabei um die auch in Tabelle 1 aufgeführten Arbeiten von Krupp et al. (1995), Rosenberg & Shafor (2005), Béthoux (2006) und MacAllister & Krupp (2005).

Die Firma Merz Pharmaceuticals GmbH teilt in ihrem Schreiben vom 16.1.2007 mit, dass ihr keine eigenen Studiendaten zu Amantadin bei MS zur Behandlung der Fatigue vorliegen. Weiterhin übersendet die Firma dieselben Artikel wie die Firma Desitin Arzneimittel GmbH.

**Tabelle 5: Publikationen zum therapeutischen Effekt von Amantadin auf Fatigue-Symptomatik bei MS-Patienten in den Jahren 1985 – 2009**

<b>Autor(en) und Jahr der Publikation</b>	<b>Art der Publikation</b>	<b>Sprache</b>
Dworzańska et al. 2009	Review	Polnisch
Brola et al. 2007	Review	Polnisch
Lapierre & Hum 2007	Review	Englisch
Nicholas & Chataway 2007	Review	Englisch
Pucci et al. 2007	Review (Cochrane)	Englisch
Béthoux 2006	Review	Englisch/Französisch
Boërio et al. 2006	Review	Französisch
MacAllister & Krupp 2005	Review	Englisch
Rosenberg & Shafor 2005	Review	Englisch
Zifko 2004	Review	Englisch
Tomassini et al. 2004	Clinical Trial	Englisch
Weber 2004	Review	Deutsch
De Groot et al. 2003	Review	Englisch
Comi & Leocani 2002	Review	Englisch
de Castro et al. 2000	Review	Spanisch
Bakshi 2003	Review	Englisch
Krupp 2003	Review	Englisch
Zifko 2003	Review	Deutsch
Schwid et al. 2002	Review	Englisch
Krupp & Christodoulou 2001	Review	Englisch
Waubant 2001	Review	Französisch
Brañas et al. 2000	Review	Englisch
Sailer et al. 2000	Clinical Trial	Englisch
Zimmermann & Hohlfeld 1999	Review	Deutsch
Namey 1998	Review	Englisch
Geisler et al. 1996	Clinical Trial	Englisch
Sailer et al. 1996	Clinical Trial	Englisch
Krupp et al. 1995	Clinical Trial	Englisch
Kemp & Gora 1993	Clinical Trial	Englisch
Chiba et al. 1992	Fallserie	Englisch
Cohen & Fisher 1989	Clinical Trial	Englisch
Maciejek 1989	Clinical Trial	Englisch
Rosenberg & Appenzeller 1988	Clinical Trial	Englisch
The Canadian MS Research Group 1987	Clinical Trial	Englisch
Plaut 1987	Clinical Trial	Englisch
Murray 1985	Clinical Trial	Englisch

## 8. Auswahlkriterien für Studien

Aus **Tabelle 5** geht hervor, dass von den 36 Publikationen zum Thema 23 Reviews darstellen, die aus diesem Grund nicht eingeschlossen wurden. Nach Abzug der Reviews verbleiben 13 Arbeiten, die detailliert durchgesehen wurden, um die Entscheidung über Einsschluss oder Ausschluss leisten zu können. Ausschlusskriterium in 5 Fällen war das Fehlen einer Randomisierung, in 2 Fällen handelt es sich um Zweitpublikationen identischer Daten, in 1 Fall handelt es sich um eine Fallserie. Das Ergebnis dieses Auswertungsschrittes ist in **Tabelle 6** zusammengefasst – nach Ausschluss von insgesamt 8 Studien verbleiben 5 als tragende Entscheidungsgrundlage zur Bewertung von Amantadin als Behandlungsoption von Fatigue bei MS. Die hier zugrundegelegten Studien sind identisch mit denen in Pucci et al. (2007); vier der fünf Studien sind auch in dem ersten systematischen Review von Brañas et al. (2000) detailliert dargestellt (mit Ausnahme der erst 2004 erschienenen Arbeit von Tomassini et al.).

**Tabelle 6: Begründungen für den Ein- und Ausschluss klinischer Studien bzw. Fallserien zur Beurteilung des therapeutischen Effekts von Amantadin auf Fatigue-Symptomatik bei MS-Patienten**

<b>Autor(en) und Jahr der Publikation</b>	<b>Einschluss oder Begründung für den Ausschluss</b>
Tomassini et al. 2004	<b><i>Einschluss</i></b>
Sailer et al. 2000	Fokus auf Kognition, nur nicht-klinische Variablen
Geisler et al. 1996	Zweitpublikation identischer Daten, vgl. Krupp et al. 1995
Sailer et al. 1996	Abstract, identische Datengrundlage wie Sailer et al. 2000
Krupp et al. 1995	<b><i>Einschluss</i></b>
Kemp & Gora 1993	Keine Randomisierung
Chiba et al. 1992	Fallserie, keine Randomisierung
Cohen & Fisher 1989	<b><i>Einschluss</i></b>
Maciejek 1989	Keine Randomisierung
Rosenberg & Appenzeller 1988	<b><i>Einschluss</i></b>
The Canadian MS Research Group 1987	<b><i>Einschluss</i></b>
Plaut 1987	Keine Randomisierung
Murray 1985	Keine Randomisierung

## 9. Ergebnis der Recherche

In **Tabelle 7** finden sich Kurzbeschreibungen der eingeschlossenen Studien zur Beurteilung von Amantadin als Therapieoption für Fatigue bei MS. Es sind die bereits dem Cochrane-Review 2007 zugrundeliegenden Arbeiten, bis auf die Arbeit von Tomassini et al. (2004) sind sie auch Grundlage des Reviews von Brañas et al. (2000). Es handelt sich um 5 randomisierte, kontrollierte Studien, vier von ihnen mit einem Cross-over-Design, eine Studie mit Parallelgruppen-Design. Insgesamt werden in den 5 Studien 322 Patienten eingeschlossen, wenn man die in der Studie der Canadian MS Research Group regelwidrig

eingeschlossenen Patienten mit einbezieht; ohne diese Gruppe handelt es sich um insgesamt eingeschlossene 272 Patienten. Es werden jeweils 2 x 100 mg Amantadin pro Tag eingesetzt und mit Placebo verglichen, mit Ausnahme der Studie von Tomassini et al. (2004), in der Amantadin 200 mg/d mit L-Carnitin 2g/d verglichen werden. Zwei der 5 Studien sind Multi-Center-Studien.

Unterschiede zwischen den Studien zeigen sich hinsichtlich der Studiendauer. Die Studie von Tomassini et al. (2004) sieht jeweils dreimonatige Behandlungsphasen sowie anschließende dreimonatige Wash-out-Phasen vor, sodass sich jeder Patient 12 Monate in der Studie befand. In der Studie von Krupp et al. (1995) befanden sich die Patienten nach einer Eingangsphase von 2 Wochen weitere 6 Wochen in der Studie. In den Studie von Cohen & Fisher (1998) werden die Patienten jeweils 4 Wochen, in der Studie der Canadian MS Research Group (1987) 3 Wochen, beide Studien-Designs beinhalten eine 2-Wöchige Wash-out-Phase. Mit jeweils 1-wöchigen Behandlungsphasen und einer 1-wöchigen Wash-out-Phase weist die Studie von Rosenberg & Appenzeller (1988) die kürzesten Phasenzeiten auf. Insbesondere die hier sehr kurz bemessene Wash-out-Phase könnte zu Periodeneffekten führen; hierfür könnten auch die Befunde dieser Studie sprechen.

**Tabelle 7: Kurzbeschreibung der eingeschlossenen Studien für die Beurteilung von Amantadin zur Behandlung von Fatigue-Symptomatik bei MS-Patienten**

<b>Autor(en) und Jahr der Publikation</b>	<b>Beschreibung der Studie</b>	<b>n</b>	<b>Ergebnisse (primäre Outcome-Variable)</b>
Tomassini et al. 2004	Single-Center, randomisierte, Doppel-blind-, Cross-over-Studie über 12 Monate – jeweils 3-monatige Behandlungs- und Wash-out-Phasen; 200 mg/d Amantadin vs. L-Carnitin 2g/d	36	Überlegenheit von L-Carnitin gegenüber Amantadin
Krupp et al. 1995	Multi-Center-Studie; randomisierte, parallelisierte klinische Studie über 6 Wochen nach einer 2-wöchigen Monitoring-Phase; 200 mg/ Amantadin vs. Placebo	39 Amantadin 43 Placebo	Signifikant größere Fatigue-Reduktion unter Amantadin als unter Placebo (p=.04)
Cohen & Fisher 1989	Single-Center-Studie, Cross-over RTC; jeweils 4-wöchige Behandlungsphasen unterbrochen durch eine 2-wöchige Wash-out-Phase; 200 mg/d Amantadin vs. Placebo	29	37% Responder (8 Pat.), 18% (4 Pat.) bessere Beurteilung von Placebo, 46% (10 Pat.) keine Angabe von Präferenz
Rosenberg & Appenzeller 1988	Single-Center-Studie; Cross-over RTC; jeweils 1-wöchige Behandlungsphase, unterbrochen durch eine 1-wöchige Wash-out-Phase; 200 mg/d Amantadin vs. Placebo	10	60% Responder (6 Pat.) vs. 40% (4 Pat.) Non-Responder
The Canadian MS Research Group 1987	Multi-Center-Studie, Crossover RTC; 2-wöchige Pre-Study-Phase, zwei 3-wöchige Behandlungsphasen unterbrochen durch eine 2-wöchige Wash-out-Phase; 200 mg/d vs. Placebo	115	30% Responder, 44% bessere Beurteilung anderer Studienphasen, 28% keine Angabe von Präferenz

## 10. Studienextraktionsbögen

In Anlage 2 finden sich die Extraktionsbögen der 5 in tragenden Studien (**Tabelle 7**), die in die Bewertung von Amantadin zur Behandlung von Fatigue bei MS einbezogen werden. Sie zeigen die jeweilige Einschätzung des Evidenzgrades gemäß SIGN auf, der sich zwischen 2 und 2\* bewegt.

## 11. Bewertung der Expertengruppe

Es können, in Übereinstimmung mit dem Cochrane-Review 2007, 5 methodisch geeignete RCTs ausgewertet werden, und zwar 1 Parallelstudie (Krupp et al. 1995) und 4 Cross-over-Studien (Tomassini et al. 2004, Cohen & Fisher 1989, Rosenberg & Appenzeller 1988, The Canadian MS Research Group 1987). Diese Untersuchungen zur Wirksamkeit von Amantadin bei Fatigue im Zusammenhang mit MS beruhen auf der Analyse von 322 bzw. 272 Beobachtungen an MS-Patienten.

Alle 5 Studien haben ein gewisses Risiko von Bias, zeigen aber im Vergleich zu Placebo eine geringe Wirksamkeit bei Fatigue, wenn zum Teil nur hinsichtlich einzelner Zielvariablen.

Über die einzelnen RCTs hinaus liegen derzeit zwei systematische Reviews vor, die zu einer zum Teil abweichenden Einschätzung der Datenlage kommen (Brañas et al. 2000, Pucci et al. 2007), wobei das Cochrane-Review von Pucci et al. (2007) lediglich eine weitere, neuere Studie mit einbezieht. Die unterschiedlichen Beurteilungen sind – siehe oben – im Wesentlichen auch auf die unterschiedlichen Zielkriterien, die jeweils herangezogen wurden, begründet. Bezieht man sich auf die subjektive Einschätzung der Patienten – dem einzigen in den 4 Studien übereinstimmenden Zielparameter, worauf sich die Analyse von Brañas et al. (2000) bezieht –, kann allerdings nur bei „optimistischen Annahmen“ konstatiert werden, dass Amantadin von doppelt soviel Patienten favorisiert wird als Placebo.

Eine der kritischen Punkte der Studienlage, die eine Vergleichbarkeit erschwert, sind die unterschiedlichen Operationalisierungen von Fatigue – so liegen mehr Skalen vor als geeignete klinische Studien. Hier sind weitere Arbeiten erforderlich, wobei die aktuelle Arbeit von Mills und Young (2008) durchaus in die richtige Richtung geht, um reliable Zielkriterien zu definieren. Auf der Basis dieser Empfehlungen liegen allerdings bisher für keine Substanz geeignete Studien vor.

Es liegen keine Dosisfindungsstudien vor, so dass keine diesbezügliche Empfehlung gegeben werden kann. Als Dosis wird in den referierten Studien 2 x 100 mg eingesetzt; in Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie werden 100 – 200 mg empfohlen, was der derzeitigen klinischen Praxis entspricht.

Die derzeit noch unbefriedigende Datenlage wird in den beiden zitierten Reviews dargestellt und kann bestätigt werden. Weiterhin muss auf das unterschiedliche methodische Vorgehen hingewiesen werden, was zumindest bei der Studie von Rosenberg & Appenzeller (1988) Periodeneffekte nicht ausschließt. Wieweit die gefundenen Differenzen zu Placebo klinische Relevanz erreichen, bleibt zum Teil unklar. Zu Recht weisen Brañas et al. (2000) darauf hin, dass in den vorliegenden Studien z.B. auch die Effekte für die Lebensqualität nicht ausreichend berücksichtigt werden.

## 12. Fazit

Fatigue ist ein sehr häufiges Symptom bei Patienten mit MS. Seine Entstehungsmechanismen sind nicht hinreichend verstanden. Zahlreiche pharmakologische Therapieoptionen sind untersucht worden, ohne dass es bisher zu einer Zulassung bzw. Zulassungserweiterung für eine Substanz gekommen wäre. Die derzeitigen Behandlungsoptionen sind alle als Off-Label-Use einzustufen. Darüberhinaus sind zwar zahlreiche Messinstrumente entwickelt worden, die jedoch noch nicht zu einer geeigneten einheitlichen Operationalisierung für RCTs geführt haben, erst seit 2008 eine geeignete Feststellung zu diesem Problem vor (Mills und Young, 2008).

Die hier zur Prüfung eines zugelassenen Off-Label-Einsatzes von Amantadin analysierten Reviews weisen einheitlich darauf hin, dass die methodische Variabilität, insbesondere die Wahl tragender primärer Zielparameter weit streut und so eine aussagefähige Metaanalyse nicht vorgelegt werden kann. Da zusätzlich das Nebenwirkungsspektrum zwischen 10 und 57 % gesehen werden muss sowie auch keine Dosisfindungsstudien für diese Indikation vorliegen, können auch die methodisch geeigneten Studien (**Tabelle 7**) nicht den notwendigen Evidenzgrad erreichen, um ein positives Votum für den Einsatz von Amantadin zur medikamentösen Behandlung von Fatigue bei MS zu begründen.

## 13. Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den gemeinsamen Bundesausschuss)

### 13.1 Off-label-Indikation / Anwendungsgebiet

entfällt

### 13.2 Angabe des Behandlungsziels

entfällt

### 13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?

Es sind keine Wirkstoffe für die in Frage stehende Indikation zugelassen (siehe Absatz 1b).

### 13.4 Nennung der speziellen Patientengruppe (z.B. vorbehandelt – nicht vorbehandelt, Voraussetzungen wie guter Allgemeinzustand usw.)

entfällt

### 13.5 Ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen

entfällt

### 13.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)

entfällt

### 13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen

entfällt

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?  
entfällt

13.9 Nebenwirkungen / Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind  
  
Siehe Fachinformation

13.10 Weitere Besonderheiten  
entfällt

#### **14. Bemerkungen / offene Fragen für die Expertengruppe Off-Label**

1. In Anlehnung an das Fazit von Pucci et al. (2007) müssen, vor dem Hintergrund der klinischen Relevanz und der bislang unbefriedigenden Studienlage, dringend folgende Empfehlungen ausgesprochen werden:
  - (1) Verbesserung des Wissens über die zugrunde liegenden Pathomechanismen von Fatigue bei MS,
  - (2) Konsensentwicklung über reliable Zielkriterien für Fatigue bei MS sowie einer geeigneten Operationalisierung (s.Mills und Young, 2008), die auch übergreifende Konstrukte wie Lebensqualität mit einbezieht, sowie
  - (3) Verbesserung der Studienlage mit gut durchgeführten kontrollierten Studien.
2. Die meisten der durchgeführten Studien reichen in die 1980er Jahre zurück, eine Studie stammt aus dem Jahr 1995 und eine weitere aus dem Jahr 2004. Vor dem Hintergrund der Häufigkeit und Bedeutsamkeit einer Fatigue-Symptomatik bei MS sind weitere Forschungsbemühungen dringend zu fordern, die sich vorallem den Pathomechanismen, aber auch neuen klinischen Studien mit einem umfassenderen Ansatz widmen.

## 15. Literaturverzeichnis

- Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS? *J Neurol Sci* 2006; 245(1–2):183–186
- Appenzeller O. The autonomic nervous system and fatigue. *Funct Neurol* 1987; 2(4): 473v485
- Ayuso-Peralta L, De Andrés V. Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple [Symptomatic treatment of multiple sclerosis]. *Revista de Neurología* 2002; 35(12): 1141– 1153
- Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003; 9(3): 219–227
- Beenakker EA, Oparina TI, Hartgring A, Teelken A, Arutjunyan AV, De Keyser J. Cooling garment treatment in MS: Clinical improvement and decrease in leucocyte NO production. *Neurology* 2001; 57(5): 829–824
- Benito-León J, Martínez-Martín P, Frades B, Martínez-Ginés ML, de Andrés C, Meca-Lallana JE, Antigüedad AR, Huete-Antón B, Rodríguez-García E, Ruiz-Martínez J. Impact of fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Mult Scler* 2007; 13(5): 645–651
- Béthoux F. Fatigue et sclérose en plaques/Fatigue and multiple sclerosis. *Annales de réadaptation et de médecine physique* 2006; 49: 265–271, 355–360
- Boërio D, Lefaucheur J-P, Hogrel J-Y, Créange A. Physiopathologie et traitement de la fatigue dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162(3): 311–320
- Brañas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4(27): 1–61
- Brola W, Ziomek M, Czernicki J. [Fatigue syndrome in chronic neurological disorders]. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41(4): 340–349
- Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska A, Watts L, Wessely S, Wright D et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37:147–153
- Chiba S, Ito M, Matsumoto H. Amantadine treatment for refractory pain and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1992; 19(2): 309
- Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46(6): 676–680
- Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T, et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 353–355
- Comi G, Leocani L. Assessment, pathophysiology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2002; 2(6): 867–876
- de Castro P, Abad A, Bárcena E, Rotger A, Iriarte J. [Multiple sclerosis and fatigue]. *An Sist Sanit Navar* 2000; 23(3): 441–450
- De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: Implications for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84(11): 1714–1720
- Debouverie M, Pittion S. [Fatigue and episodic exhaustion as a feature of multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162(3):295–297
- Diener HC, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallesch CW, Weller M. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme 2008
- Ditzen G, Gerst F, Hänsel W, Koppenhöfer E. Kaliumkanalblocker – ein neuer Ansatz zur symptomatischen Therapie der multiplen Sklerose. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 120: 1061–1062
- Dulli D, Schutta H. Fatigue in MS. *Neurology* 1996; 47(5): 1351
- Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 1994; 54: 1–17
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 9–14

Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18(Suppl 1): S79–83

Flachenecker R, Müller G, König H, Meissner H, Toyka K, Rieckmann P. „Fatigue“ bei Multipler Sklerose. Entwicklung und Validierung des „Würzburger Erschöpfungsinventars bei MS“. *Der Nervenarzt* 2006; 77: 165–174

Flensner G, Lindencrona C. The cooling-suit: case studies of its influence on fatigue among eight individuals with multiple sclerosis. *J Adv Nurs* 2002; 37(6): 541–550

Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 135–138

Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53(2): 185–188

Goodman AD, Cohen JA, Cross A, Vollmer T, Rizzo M, Cohen R, Marinucci L, Blight AR. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Mult Scler* 2007; 13(3): 357–368

Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6(1): 100

Hamamcioglu K, Regder AT. Current perspectives in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2005; 35(3): 131–141

Hayes BB, Cook-Norris RH, Miller JL, Rodriguez A, Zic JA. Amantadine-induced livedo reticularis: a report of two cases. *J Drugs Dermatol* 2006; 5(3): 288–289

Huete B, Varona L. [Insomnia during treatment with amantadine]. *Rev Neurol* 1997; 25(148): 2062

Iriarte J, Carreno M, de Castro P. [Fatigue and functional system involvement in multiple sclerosis]. [Spanish]. *Neurologia* 1996; 11: 210–15

Iriarte J, Katsamakis G, de Castro P. The fatigue descriptive scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 10–16

Jackson MF, Quaal C, Reeves MA. Effects of multiple sclerosis on occupational and career patterns. *Axone* 1991; 13: 16–17

James W, Wiggs JW. Amantadine, the old anti-Parkinson medication, being useful in the fatigue syndrome that often accompanies multiple sclerosis. *South Dakota Journal of Medicine* 1991; 44(9): 279

Kemp BA, Gora ML. Amantadine and fatigue of multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 1993; 27(7-8): 893–895

Khoury SJ, Weiner NL. Therapy of multiple sclerosis, with particular reference to recent clinical trials. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1991; 4(2): 191–195

Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 435–437

Krupp LB, Christodoulou C. Fatigue in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1(3): 294–298

Krupp LB, Christodoulou C. Fatigue in Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2001; 1: 294–298

Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, Halper J, Johnson B, Morgante L, Grimson R. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995; 45(11): 1956–1961

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121–1123

Krupp LB, Pollina DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 456–460

Krupp LB. *Fatigue in multiple sclerosis: a guide to diagnosis and management*. New York: Demos Medical Publishing, Inc.; 2004

- Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis: Definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 2003; 17(4): 225–234
- Krupp LB. Mechanism, measurement, and management of fatigue in multiple sclerosis. In: Thompson et al. (eds.) *Multiple Sclerosis – Clinical Challenges and Controversies*. Martin Dunitz, 1997
- Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil : an evidence-based review. *Drugs* 2008; 68(13): 1803-39
- Lapierre Y, Hum S. Treating fatigue. *Int MS J* 2007; 14(2): 64–71
- Lebrun C, Alchaar H, Candito M, Bourg V, Chatel M. Levocarnitine administration in multiple sclerosis patients with immunosuppressive therapy-induced fatigue. *Mult Scler* 2006; 12(3): 321-324
- MacAllister WS, Krupp LB. Multiple sclerosis-related fatigue. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005; 16(2): 483–502
- Macchio GJ, Ito V, Sahgal V. Amantadine-induced coma. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74(10): 1119–1120
- Mathiowetz V, Matuska KM, Murphy ME. Efficacy of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82(4): 449–456
- Metz LM, Patten SB, Archibald CJ, Bakker JI, Harris CJ, Patry DG, Bell RB, Yeung M, Murphy WF, Stoian CA, Billesberger K, Tillotson L, Peters S, McGowan D. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(7): 1045-1047
- Metz LM, Patten SB, Archibald CJ, Bakker JI, Harris CJ, Patry DG, Bell RB, Yeung M, Murphy WF, Stoian CA, Billesberger K, Tillotson L, Peters S, McGowan D. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(7): 1045–1047
- Mills RJ, Young CA. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM* 2008; 101(1): 49–60
- Mitchell G. Update on multiple sclerosis therapy. *Med Clin North Am* 1993; 77(1): 231–249
- Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8(2): 161–168
- Multiple Sclerosis Society. *Symptom Management Survey Multiple Sclerosis*. 1997
- Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). *Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose*. *Nervenarzt* 2004; 75: S2–S39
- Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985; 12(3): 251-254
- Murray TJ. Pain management in patients with multiple sclerosis. *Pain research and Management* 2000; 5(1): 77–80
- Myers LM. Therapy of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1990; 3(2): 208–212
- Nagels G, D'hooghe MB, Vleugels L, Kos D, Despontin M, De Deyn PP. P300 and treatment effect of modafinil on fatigue in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2007; 14(1): 33–40
- Namey M. MS and fatigue. *Neurologist* 1998; 4(5): 291
- Nodder DG, Chappell B, Bates D, Freemann J, Hatch J, Keen J, Thomas S, Young C. Multiple sclerosis: care needs for 2000 and beyond. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2000; 93(5): 219–224
- Noseworthy JH. Clinical trials in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993; 6(2): 209–215
- Ohne Autor. *Neurologie/évaluation et mesure: la sclérose en plaques (2. partie) [Neurology/evaluation and measure: multiple sclerosis – Second part]*. *Annales de Readaptation et de médecine Physique* 2001; 44(9): 614–619
- Paulig M. *Multiple Sklerose – Diagnose und Behandlung neuropsychologischer Störungen*. *Nervenheilkunde* 2005; 24(10): 908–912
- Pender MP. Recent advances in the understanding, diagnosis and management of multiple sclerosis 1996; 26(2): 157–161
- Petajan JH, Gappmaier E, White AT, et al. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39 (4): 432–441

- Plioplys AV, Plioplys S. Amantadine and L-carnitine – treatment of chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 1997; 35:16–23
- Poser CM. Fatigue in MS. *Neurology* 1996; 47(5): 1351
- Potvin AR, Albers JW, Repa BS, Henderson WG, Walker JE, Stribley RF, Tourtellotte WW. Quantitative evaluation of neuropharmacological trials. *Clin Pharmacol Ther* 1974;15(3): 229–238
- Pucci E, Branãs P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24(1): CD002818
- Putzki N, Katsarava Z, Vago S, Diener HC, Limmroth V. Prevalence and severity of multiple-sclerosis-associated fatigue in treated and untreated patients. *Eur Neurol* 2008; 59(3–4): 136–142
- Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(2): 179–183
- Rosenberg GA, Appenzeller O. Amantadine, fatigue and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 1104–1106
- Rosenberg JH, Shafor R. Fatigue in multiple sclerosis: a rational approach to evaluation and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5(2): 140–146
- Sailer m, Heinze H-J, Schoenfeld M-A, Hauser U, Smid HGOM. Amantadine influences cognitive processing in patients with multiple sclerosis. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 28–37
- Sandyk R, Awerbuch GI. Pineal calcification and its relationship to the fatigue of multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 1994; 74(1–4): 95–103
- Sandyk R. Treatment with weak electromagnetic fields improves fatigue associated with multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 1996; 84(1–4): 177–186
- Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res* 1993; 37: 753–762
- Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD. Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39(2): 211–224
- Schwid SR, Murray TJ. Treating fatigue in patients with MS – one step forward, one step back. *Neurology* 2005; 64: 1111–1112
- Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, Pelligrino R, Roberts A, Harper-Bennie J, Milan MD, Guisado R, Luna B, Montgomery L, Lamparter R, Ku YT, Lee H, Goldwater D, Cutter G, Webbon B; NASA/MS Cooling Study Group. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003; 60(12): 1955–1960
- Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39(3): 315–325
- Smith PF, Darlington CL. Recent developments in drug therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5(2): 110–120
- Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, Moreau T, Pelletier J, Lubetzki C, Clanet M, French Modafinil Study Group. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64(7): 1139–1143
- Stein DP, Dambrosia JM, Dalakas MC. A double-blind, placebo-controlled trial of amantadine for the treatment of fatigue in patients with the post-polio syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 753: 296–302
- Taus C, Giuliani G, Pucci E, D'Amico R, Solari A. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD002818
- The Canadian MS Research Group. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987; 14(3): 273–278
- Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, Fernandez-Herranz R. [Impact of fatigue in multiple sclerosis: study of a population-based series in Valladolid]. [Spanish]. *Revista de Neurologia* 1998; 26: 930–933

Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, Pasqualetti P, Marinelli F, Pisani A, Fieschi C. Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *J Neurol Sci.* 2004; 218(1–2): 103–108

Tremlett HL, Luscombe DK, Wiles CM. Prescribing for multiple sclerosis patients in general practice: a case-control study. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26(6): 437–444

Vanage SM, Gilbertson KK, Mathiowetz V. Effects of an energy conservation course on fatigue impact for persons with progressive multiple sclerosis. *Am J Occup Ther* 2003; 57(3): 315–323

Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol* 1996; 53(7): 642–649

Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Alexoff D, Zhu W, Telang F, Wang J-G, Jayne M, Hooker JM, Wong C, Hubbard B, Carter P, Warner D, King P, Shea C, Xu Y, Muench L, Apelskog-Torres K. Effects of Modafinil on Dopamine and Dopamine Transporters in the Male Human Brain. *JAMA* 2009;301(11): 1148– 1154.

Waubant E. [Therapeutic indications for managing symptoms: fatigue]. *Rev Neurol (Paris)* 2001; 157(8–9 Pt 2): 1066–1071

Weber F. Störungen von Affekt und Kognition bei Patienten mit multipler Sklerose. *Nervenheilkunde* 2004; 23(2): 94–98

White AT, Wilson TE, Davis SL, Petajan JH. Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000; 6(3): 176–180

Wiggs JW. Amantidine, the old anti-Parkinson medication, being useful in the fatigue syndrome that often accompanies multiple sclerosis. *S D J Med* 1991; 44(9): 279

Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH, Weinshenker BG, Rodriguez M. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64(7): 1267–1269

Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002; 249(8): 983–987

Zifko UA. [Therapy of day time fatigue in patients with multiple sclerosis] *Wien Med Wochenschr* 2003; 153(3–4): 65–72

Zifko UA. Management of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Drugs* 2004; 64(12): 1295–1304

Zimmermann C, Hohlfeld R. "Fatigue" bei multipler Sklerose. *Nervenarzt* 1999; 70: 566–574

## 16. Anlagen

- Anlage 1a** Mustertext zur Fachinformation für Arzneimittel mit dem Wirkstoff Amantadinhydrochlorid/Amantadinhemisulfat
- Anlage 1b** Eigene Literaturrecherche vom 6.10.2008 in PubMed (www.pubmed.gov, U.S. National Library of Medicine und National Institutes of Health)
- Anlage 1 c** Literaturrecherche vom 20.11.2007 in Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, National Center for Biotechnology Information (NCBI), verfügbar über DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information), enthalten in den von der Firma Desitin Arzneimittel GmbH zur Verfügung gestellten Unterlagen
- Anlage 1d** PubMed- und Medline-Recherchen – ausgeschlossene Publikationen, welche die Fragestellung im engeren Sinne nicht betreffen sowie redundante Publikationen
- Anlage 2** Extraktionsbögen