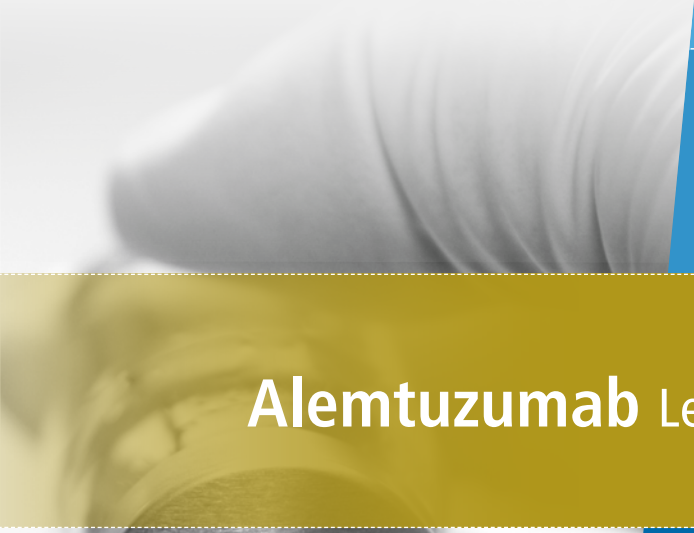
Kompetenznetz Multiple Sklerose

dmsg Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V.



Alemtuzumab Lemtrada®

Informationen für **Patienten**

Stand: Februar 2018

Vorwort 2
Das Medikament 4
Wirkung 6
Nebenwirkungen 12
Einnahme und Therapiekontrolle 20
Häufige Fragen 24
Autoren und Interessenkonflikte 26
Impressum 27

Anhang

Glossar 28
Studiendaten CARE-MS I 46
Weitere Informationen 56
Schlüsselpublikationen 56

Das Wesentliche in Kürze

Kleiner Entscheidungsleitfaden 58
Managementmöglichkeiten der schubförmigen Multiplen Sklerose 60
Faktenbox Alemtuzumab (CARE-MS II) 61

Alemtuzumab

Lemtrada®

Informationen für Patienten

Stand: Februar 2018

Vorwort

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

diese Patienteninformation fasst das Wissen zu Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken einer Therapie mit Alemtuzumab bei Multipler Sklerose (MS) zusammen. Die Daten zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen beruhen auf den Studien, die zur Zulassung von Alemtuzumab in Deutschland geführt haben.

Dabei orientiert sich diese Information an den Leitlinien zur Erstellung von Gesundheitsinformationen*. Das bedeutet, sie ist verständlich geschrieben und stützt sich auf den aktuellen Stand der Wissenschaft.

Was ist das Ziel dieser Information?

Die Broschüre soll ein Baustein in Ihrem Entscheidungsprozess über eine MS-Immuntherapie* sein. Dabei gibt es meistens verschiedene Behandlungsalternativen. Das Gespräch mit einem behandelnden Neurologen kann diese Information in keinem Fall ersetzen. Vielmehr kann Ihnen diese Broschüre dabei helfen, sich auf ein Arztgespräch vorzubereiten, in dem eine Entscheidung über eine Therapie getroffen wird.

Wie ist das Handbuch aufgebaut?

Im Hauptteil der Broschüre finden Sie Angaben zur Wirkweise, zur Einnahme und zu notwendigen Kontrolluntersuchungen sowie Daten zur Wirksamkeit des Medikaments und zu den Nebenwirkungen ausführlich dargestellt. Es folgt der Anhang mit Hintergrundinformationen und einem Glossar der wichtigsten Begriffe. Ein kleiner Entscheidungsleitfaden mit einer Übersicht über alle zugelassenen Medikamente sowie eine Faktenbox, die alle Schlüsselinformationen aus den Studien auf einer Seite zusammenfasst, befinden sich auf den letzten Seiten dieser Broschüre.

Zum besseren Verständnis haben wir folgende Erläuterungen zum Text bereitgestellt:

- **Fußnoten** = hochgestellte Ziffern wie [1]
  Wichtige Begriffe, wie Fachausdrücke, werden mit Fußnoten (hochgestellte Ziffern) erklärt.

  Zum Beispiel: Gesichtsrötung (Flush[1])

- **Glossarverweise** = hochgestelltes Sternchen wie *
  Wenn es ergänzende oder weiterführende Informationen gibt, sind diese mit einem hochgestellten Sternchen gekennzeichnet. Im alphabetisch sortierten Glossar werden diese erläutert.

  Zum Beispiel: Laut der Metaanalyse*

Wenn dies das erste Patientenhandbuch ist, das Sie zur Hand nehmen, kann es hilfreich sein, zuerst im Glossar den Abschnitt „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten“ (Seite 28) zu lesen.

Das Medikament

Alemtuzumab (Lemtrada®) – kurzgefasst

Alemtuzumab (Lemtrada®) wird in 2 Zyklen über einen Zeitraum von 2 Jahren verabreicht: Im ersten Jahr erhalten Patienten über 5 Tage das Medikament als Infusion über eine Vene (intravenös), im zweiten Jahr über 3 Tage. Alemtuzumab ist für Patienten mit aktiver schubförmiger MS zugelassen. Es reduziert die Schubrate und hält die Zunahme der Behinderung auf. Dass Alemtuzumab so selten verabreicht werden muss, liegt daran, dass das Medikament das Immunsystem sehr langfristig beeinflusst.

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind: Infusionsreaktionen, Infektionen und sogenannte sekundäre Autoimmunerkrankungen*, d. h. durch die Einnahme des Medikaments können z. B. autoimmune Schilddrüsenerkrankungen* ausgelöst werden. Dies kann auch lange nach der Behandlung mit Alemtuzumab passieren, sodass 4 Jahre nach der letzten Gabe alle 4 Wochen bestimmte Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt werden müssen.

Was ist Alemtuzumab?

Alemtuzumab ist ein gentechnisch hergestellter Antikörper*, der bestimmte weiße Blutkörperchen (Leukozyten*) vorübergehend aus dem Blut entfernt. Dieser Effekt hält sehr lange an.

Wie wirkt Alemtuzumab?

Alemtuzumab gehört zu den sogenannten Immuntherapien* der MS. Sie wurden unter der Vorstellung entwickelt, dass es sich bei der MS vor allem um eine Erkrankung des Immunsystems handelt. Generell zielen diese darauf ab, die Immunreaktionen teilweise zu unterdrücken. Die genaue

Wirkungsweise bei MS ist nicht geklärt. Man vermutet, dass die langanhaltende Verminderung von bestimmten weißen Blutkörperchen Grund für die Wirksamkeit ist.
Alemtuzumab ist ein sogenannter „humanisierter monoklonaler Antikörper*". Im Blut und in Immunorganen bindet er an bestimmte weiße Blutkörperchen (vor allem sogenannte T-Lymphozyten* und B-Lymphozyten* und in geringem Ausmaß an Monozyten*). Dadurch wird ein Anteil dieser Zellen, die für die körpereigene Abwehr, aber auch für Krankheiten wie z. B. die MS verantwortlich sind, vorübergehend zerstört. Auch wenn die Effekte auf das Immunsystem lange anhalten, so ist Alemtuzumab 30 – 45 Tage nach der Infusion kaum oder nicht mehr im Blut nachweisbar.

Für wen ist Alemtuzumab zugelassen?

Alemtuzumab ist seit Oktober 2013 von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Behandlung der aktiven schubförmigen Multiplen Sklerose zugelassen.

Wie wird Alemtuzumab verabreicht?

Alemtuzumab wird in 2 Behandlungszyklen als intravenöse Infusion verabreicht. Es stellt eine so genannte Induktions- oder Impulstherapie* dar: Zu Beginn der Behandlung erhalten Patienten an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je eine Infusion mit 12 mg Alemtuzumab. Nach 12 Monaten erhalten sie an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je eine Infusion mit 12 mg Alemtuzumab. Wegen neuer Krankheitsaktivität wird bei einem Drittel der Patienten innerhalb von 5 Jahren eine dritte und bei 10 % eine vierte Behandlungsphase mit 3 Infusionen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen notwendig.

Wirkung

Wie wirksam ist Alemtuzumab bei schubförmiger MS?

Zwei große randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien* (CARE-MS I[1] und CARE-MS II[2]) haben die Wirkung von Alemtuzumab im Vergleich zu einer häufig verwendeten Immuntherapie*, dem Interferon-beta 1a (Rebif® 44 µg), untersucht.

In CARE-MS I wurden 581 Patienten mit schubförmiger MS ohne bisherige Immuntherapie über 2 Jahre behandelt. Eingeschlossen wurden Patienten mit 2 Schüben in den letzten 2 Jahren und 1 Schub im letzten Jahr. Hier zeigt Alemtuzumab einen signifikanten* Effekt auf die Häufigkeit von Schüben und das Aufhalten einer Zunahme der Behinderung*.
Da Alemtuzumab in der Realität aber selten als erste Therapie eingesetzt wird, finden Sie die Ergebnisse von CARE-MS I im Anhang der Broschüre auf Seite 55.

---

[1] CARE-MS I: Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Zulassungsstudie für bislang noch nicht behandelte Patienten.*

[2] CARE-MS II: Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Zulassungsstudie für Patienten, die unter Basistherapie mit Interferon-beta 1a oder Glatirameracetat noch Krankheitsaktivität hatten.*

Die Studie CARE-MS II war die erste Studie, bei der eine Therapie an Patienten getestet wurde, bei denen eine andere MS-Therapie nicht ausreichend gewirkt hatte. Es wurden 840 Patienten mit schubförmiger MS eingeschlossen, die trotz Immuntherapie noch Krankheitsaktivität hatten, d. h. 2 Schübe in den letzten 2 Jahren. 426 Patienten erhielten 12 mg Alemtuzumab, 170 erhielten 24 mg Alemtuzumab und 202 erhielten Interferon-beta 1a (Rebif® 44 µg).

In beiden Studien, CARE-MS I und CARE-MS II, zeigte Alemtuzumab verglichen mit einer Therapie mit Interferon-beta 1a eine signifikant* bessere Wirksamkeit.

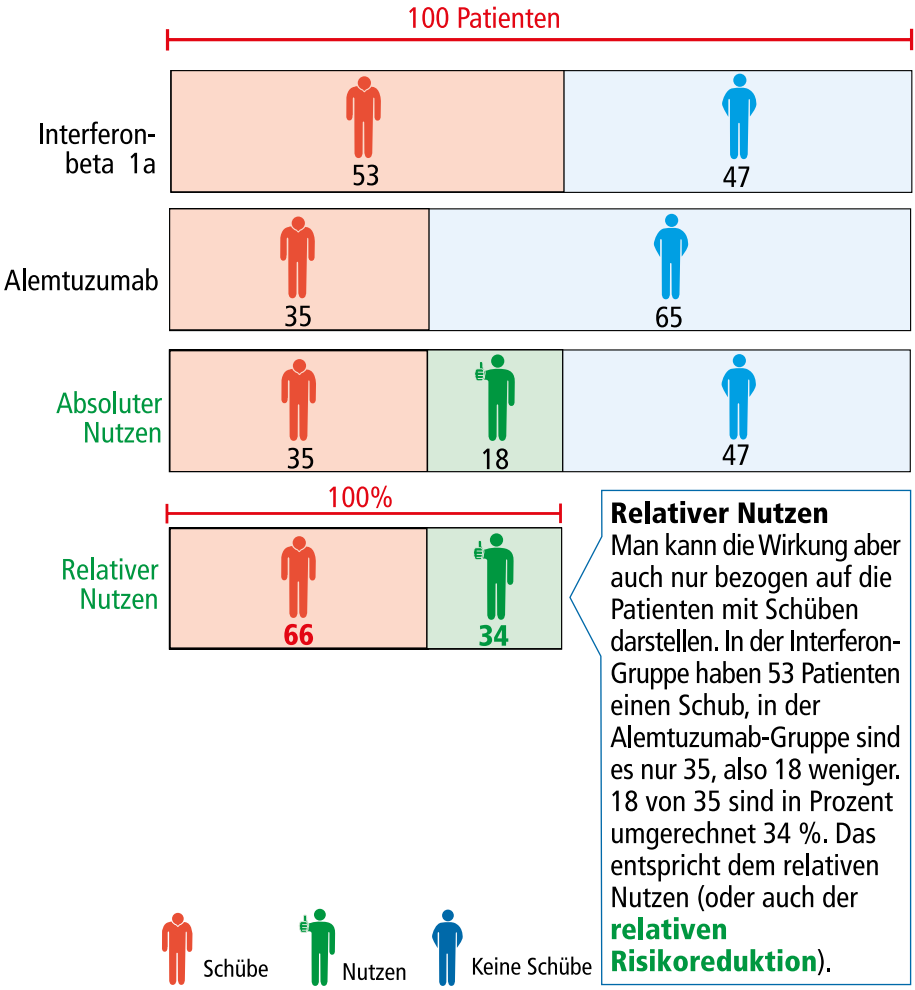
Im Glossar finden Sie unter „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten" (Seite 28) eine allgemeine Einführung in die Thematik, welche Ihnen helfen kann, die nachfolgenden Informationen zur Wirkung von Alemtuzumab besser zu verstehen.

Im Folgenden stellen wir die Ergebnisse für Alemtuzumab als Therapie bei Nichtansprechen einer Ersttherapie (CARE-MS II) ausführlich dar, da dies die häufigere Anwendungsform ist.

Grafik 1: Wirkung auf die Schubfreiheit

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.

Absoluter Nutzen
Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit Schüben in der Alemtuzumab-Gruppe (35) von denen mit Schüben in der Interferon-Gruppe (53) abzieht. Tatsächlich profitieren 53 - 35, also 18 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



Relativer Nutzen
Man kann die Wirkung aber auch nur bezogen auf die Patienten mit Schüben darstellen. In der Interferon-Gruppe haben 53 Patienten einen Schub, in der Alemtuzumab-Gruppe sind es nur 35, also 18 weniger. 18 von 35 sind in Prozent umgerechnet 34 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).

1. Wirkung auf die Schubfreiheit

Die Grafik 1 zeigt, wie viele Patienten nach 2 Jahren Therapie mit Alemtuzumab oder Interferon-beta 1a noch schubfrei waren. Daraus kann man den absoluten Nutzen (absolute Risikoreduktion*) und den relativen Nutzen (relative Risikoreduktion*) berechnen.

2. Wirkung auf die Behinderung

Die Zunahme der Behinderung wurde in den Zulassungsstudien* mit Hilfe des EDSS* gemessen, einer Behinderungsskala von 0 bis 10 (wobei 0 keiner Behinderung entspricht). Die Grafik 2 zeigt, wie viele Patienten nach 2 Jahren Therapie mit Alemtuzumab oder Interferon-beta 1a keine Zunahme der Behinderung hatten. Dargestellt ist wieder der absolute Nutzen (absolute Risikoreduktion*) und der relative Nutzen (relative Risikoreduktion*).

Im Glossar sind auch einige Angaben zum Nutzen von Medikamenten bei anderen Erkrankungen zu finden, damit Sie einen Eindruck bekommen, wie groß die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien sind (unter „Therapieeffekte", Seite 43).

Langzeitdaten

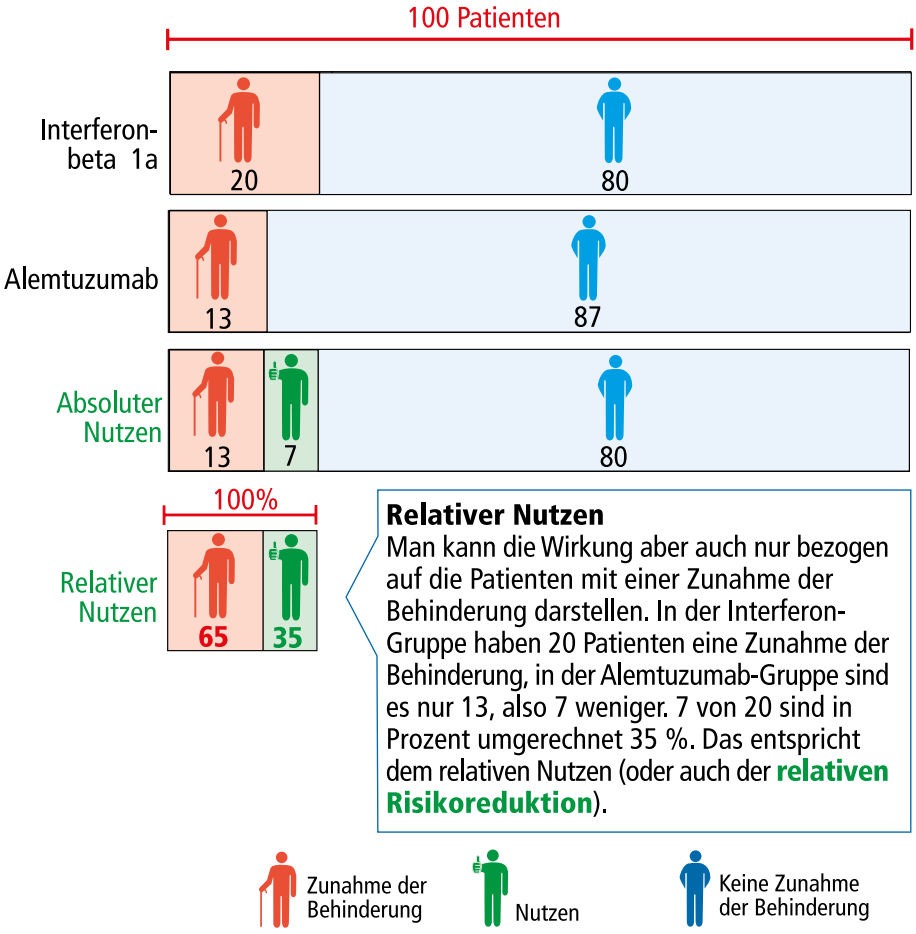
Über 5 Jahre konnte bei mehr als 90 % der Patienten, die Alemtuzumab in CARE-MS I erhielten, der Langzeitverlauf verfolgt werden. Bei 1/3 der Patienten war eine weitere Alemtuzumabgabe notwendig, bei 2/3 erfolgte keine weitere Immuntherapie*, 80 % blieben stabil oder verbesserten sich im EDSS*. In CARE-MS II konnten ebenso mehr als 90 % verfolgt werden. 59,8 % erhielten keine weitere Immuntherapie. 76 % bleiben stabil oder verbesserten sich im EDSS.

Grafik 2: Wirkung auf die Behinderung

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.

Absoluter Nutzen

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit einer Behinderungszunahme in der Alemtuzumab-Gruppe (13) von denen mit einer Behinderungszunahme in der Interferon-Gruppe (20) abzieht. Tatsächlich profitieren 20 - 13, also 7 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



Relativer Nutzen

Man kann die Wirkung aber auch nur bezogen auf die Patienten mit einer Zunahme der Behinderung darstellen. In der Interferon-Gruppe haben 20 Patienten eine Zunahme der Behinderung, in der Alemtuzumab-Gruppe sind es nur 13, also 7 weniger. 7 von 20 sind in Prozent umgerechnet 35 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).

3. Wirkung auf die MRT in zwei Jahren

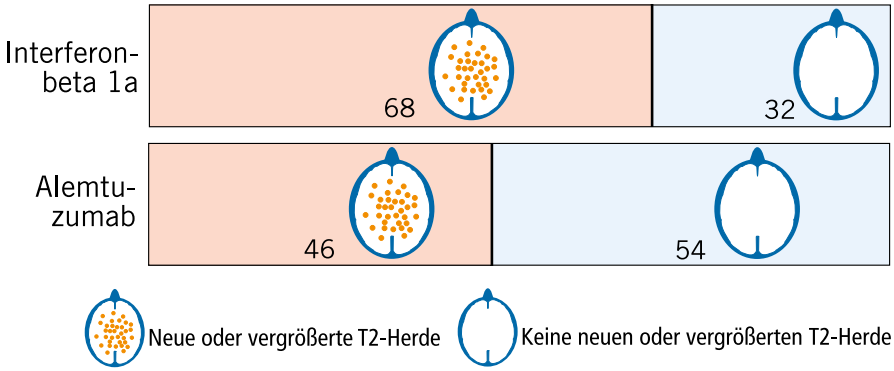
In der MRT* treten Kontrastmittelanreicherungen[3]* und so genannte T2-Herde[4]* auf, die als Ausdruck der Entzündung bei MS betrachtet werden. Dabei können Herde größer werden oder ganz neu auftreten.

Über die Studiendauer waren 32 % der Patienten mit Interferon-beta 1a und 54 % der Patienten mit Alemtuzumab frei von neuen oder vergrößerten T2-Herden*.

Im Glossar finden Sie Daten zu dem Anteil der Patienten, bei denen es über 2 Jahre keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität gab („NEDA – no evidence of disease activity", Seite 38).

Grafik 3: Wirkung auf die MRT

Da Kontrastmittelanreicherungen nur eine Momentaufnahme sind, stellen wir nur die Entwicklung der T2-Herde im Querschnitt eines Gehirns grafisch dar. Dargestellt ist die Anzahl von 100 Patienten ohne bzw. mit neuen oder vergrößerten Herden.



Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen hat Alemtuzumab?

In CARE-MS II hatten 428 (98 %) der Patienten in der Alemtuzumab-Gruppe mindestens eine Nebenwirkung und 191 (95 %) der Patienten in der Interferon-beta 1a-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant*. Bei 15 (7 %) Patienten in der Interferon-beta 1a-Gruppe und bei 14 (3 %) in der Alemtuzumab-Gruppe führten die Nebenwirkungen zum Abbruch der Behandlung.

Die Nebenwirkungen, die bei den Patienten der CARE-MS II Studie auftraten, lassen sich in drei Kategorien einteilen:

- Infusionsreaktionen
- Infektionen* und
- sekundäre Autoimmunerkrankungen*.

Hierbei ist zu beachten, dass Infusionsreaktionen ausschließlich in der Alemtuzumab-Gruppe auftraten, da die Patienten der Interferon-beta 1a-Gruppe keine Infusionen, sondern Injektionen erhielten. Da für diese Nebenwirkungen keine Vergleichsgruppe vorliegt, werden sie getrennt dargestellt.

Grundsätzlich ist wichtig zu wissen, dass Nebenwirkungen in Studien nicht nur bei den Patienten auftreten, die ein neues Medikament erhalten, sondern auch in der Studiengruppe mit einem bekannten Medikament oder Placebo (siehe Glossar „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten“, Seite 28).

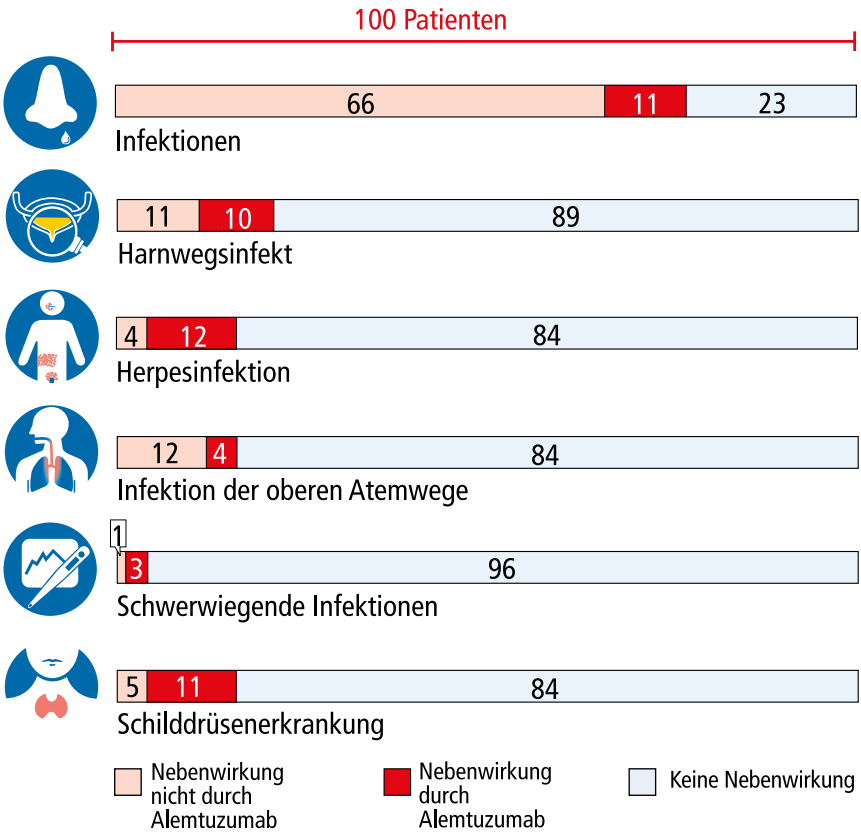
---

[3] Kontrastmittelanreicherung: Kontrastmittel kann bei einer MRT-Untersuchung gespritzt werden und lagert sich bei verschiedenen Krankheiten im Gehirn, vor allem bei Entzündungen, im Gewebe ein.

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

Grafik 4: Nebenwirkungen

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.



Auch Lungenentzündungen (1 von 100), Schmerzen (4 von 100), Brustenge (7 von 100) und Schläfrigkeit (6 von 100) wurden signifikant* häufiger von Alemtuzumab-Patienten berichtet (Unterschied in der Nebenwirkungshäufigkeit jeweils in Klammern). Verglichen mit den oben genannten Nebenwirkungen sind sie aber seltener und der Zusammenhang zu Alemtuzumab bei Schmerzen und Schläfrigkeit ist unklar.

Einstichreaktionen

Einstichreaktionen gab es nur unter Interferon-beta 1a bei 14 % der Patienten.

Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen sind definiert als Nebenwirkungen, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten. Bei 90 % der in der CARE-MS II Studie mit Alemtuzumab behandelten Patienten traten Infusionsreaktionen auf. Sie waren überwiegend mild bis moderat, bei 3 % der Patienten zeigten sich schwere Infusionsreaktionen. Kein Patient brach die Behandlung mit Alemtuzumab aufgrund von Infusionsreaktionen ab. In der Verlängerung der CARE-MS II-Studie gab es zudem nach der 3. Gabe Alemtuzumab bei einem Patienten einen allergischen Schock*, von dem er sich ohne Folge erholte.

Im Einzelnen kamen folgende Infusionsreaktionen vor:

- Kopfschmerzen bei 43 %
- Hautausschlag bei 39 %
- Übelkeit bei 17 %
- Fieber bei 16 %
- Juckreiz bei 11 %
- Schlafstörungen bei 10 %

In einer zusammenfassenden Analyse von CARE-MS I und CARE-MS II zeigte sich, dass die Infusionsreaktionen über die Zeit weniger wurden: Traten sie bei der ersten Gabe bei 85 % der Patienten auf, so waren nach der 5. Gabe noch 46 % der Patienten betroffen.
Da vor der Infusion ein Kortisonpräparat verabreicht wurde, das eine Infusionsreaktion abmildern soll, könnte die Rate dieser Nebenwirkung ohne eine vorbeugende Behandlung noch höher sein.

Infektionen

Infektionen traten häufiger nach der Verabreichung von Alemtuzumab (77 % der Patienten) als bei Interferon-beta 1a (66 % der Patienten) auf und verliefen meist mild bis moderat. Meist handelte es sich um Erkältungen, Infekte der oberen Atemwege und Harnwegsinfekte. Herpesinfektionen [Herpes Simplex (Lippe) und Herpes Zoster (Gürtelrose)] traten in der Alemtuzumab-Gruppe (16 von 100) häufiger auf als in der Interferon-beta 1a-Gruppe (4 von 100). Durch die prophylaktische Gabe von Aciclovir während und nach der Infusion von Alemtuzumab konnte die Häufigkeit von Herpesinfektionen deutlich gesenkt werden.
Schwere Infektionen traten in der Alemtuzumab-Gruppe bei 16 Patienten (4 %) auf, in der Interferon-beta 1a-Gruppe bei 3 Patienten (1 %). Ein Patient verstarb an einer Lungenentzündung.

Sekundäre Autoimmunerkrankungen

Alemtuzumab kann, obwohl es gegen die Autoimmunerkrankung MS eingesetzt wird, selbst Autoimmunerkrankungen* auslösen. Diese Erkrankungen sind vor allem:

1. Schilddrüsenerkrankungen*
2. Gerinnungsstörungen*
3. Nierenerkrankungen*

1. Schilddrüsenerkrankungen
Eine Schilddrüsenerkrankung*, meist eine Überfunktion, trat bei 16 % der Patienten in der Alemtuzumab-Gruppe im Vergleich zu 5 % der Patienten in der Interferon-beta 1a-Gruppe auf. Am häufigsten waren Schilddrüsenerkrankungen im dritten Jahr nach Therapiebeginn. Bei 2 der Patienten in der Alemtuzumab-Gruppe war diese Erkrankung schwerwiegend: In einem Fall musste die Schilddrüse entfernt werden, bei dem anderen Patienten musste eine aggressive Therapie mit radioaktivem Jod erfolgen. Aus Verlaufsuntersuchungen bis zu 6 Jahren ist mittlerweile bekannt, dass bei etwa 40 % der Patienten, die Alemtuzumab erhalten haben, eine Schilddrüsenerkrankung auftritt. Bei 3,5 % der Patienten kam es zu einer Entfernung der Schilddrüse, die dann Schilddrüsenhormone als Tablette einnehmen mussten.

2. Gerinnungsstörungen*: Immunthrombozytopenie (ITP)
Eine Verminderung der Blutplättchen, die für die Blutgerinnung notwendig sind, kann zu Haut- und Schleimhautblutungen, aber auch inneren Blutungen führen. In einer früheren Therapiestudie mit Alemtuzumab verstarb ein Patient an einer nicht erkannten sogenannten Immunthrombozytopenie (ITP).
Zu einer schweren Verminderung der Blutplättchen kam es in CARE-MS II nach Alemtuzumab-Gabe bei 7 Patienten, bei Interferon-beta 1a gab es keinen Fall. Bis auf einen Patienten mussten alle Betroffenen deshalb medizinisch behandelt werden.

Seit der Zulassung im Oktober 2013 bis Juni 2017 wurden den deutschen Zulassungsbehörden 38 Fälle einer Verminderung der Blutplättchen berichtet, die im Zusammenhang mit einer Alemtuzumab-Gabe stehen. Bei 26 Patienten trat diese nach dem 1. Therapiezyklus, bei 13 Patienten nach dem 2. Zyklus auf. Bei 4 der Patienten stellte sich die Erniedrigung der Blutplättchen innerhalb von 5 Tagen nach Therapie-

beginn ein. Zehn Patienten erlitten Blutungen. Bei den meisten Fällen handelte es sich um leichte Blutungen (z. B. Hauteinblutungen). Ein Patient jedoch verstarb aufgrund der Blutungen. Das Risiko von Alemtuzumab wurde auf Basis dieser Daten nicht neu bewertet.

3. Nierenerkrankungen
In CARE-MS II traten keine Nierenerkrankungen* auf. Bislang sind insgesamt 4 Fälle einer antikörpervermittelten Nierenerkrankung unter Alemtuzumab bekannt. Alle wurden erfolgreich behandelt.

Veränderungen von Blutwerten: Ziel der MS-Therapie mit Alemtuzumab ist eine Reduktion der Aktivität von Entzündungszellen. Das Medikament führt daher zu einer vorübergehenden Erniedrigung eines Teils der weißen Blutzellen (Leukozyten*). Zwei Untergruppen dieser Zellen, die B- und T-Lymphozyten*, bleiben aber langanhaltend reduziert: Die Anzahl der B-Lymphozyten normalisierte sich innerhalb von 6 Monaten wieder. Die T-Lymphozyten befanden sich erst nach 12 Monaten wieder im unteren Normbereich. Auch nach der zweiten Gabe, ein Jahr später, fand sich eine ähnliche vorübergehende Reduktion der Lymphozytenzahl. Das Ausmaß der Reduktion scheint dabei kein Indikator für die Wirksamkeit zu sein.

Seit der Zulassung im Oktober 2013 bis Sommer 2017 wurden den deutschen Zulassungsbehörden 14 Fälle autoimmun vermittelter Blutzell-Erniedrigungen bei Alemtuzumab berichtet: In 9 Fällen kam es zu einer Verminderung der weißen Blutzellen, in 2 Fällen der roten Blutzellen, d. h. zu einer Blutarmut (Anämie), und in 3 zu einer Verminderung aller Blutzellen. Das Risiko von Alemtuzumab wurde auf Basis dieser Daten nicht neu bewertet.
Veränderungen von anderen Laborwerten, wie beispielsweise Leberwerten, wurden nicht beobachtet.

Schwere Nebenwirkungen und Todesfälle

In CARE-MS II traten bei 16 der Patienten (4 %) mit Alemtuzumab und bei 3 mit Interferon-beta 1a (1 %) schwere Nebenwirkungen auf: Ein Patient entwickelte eine als schwer eingestufte Verminderung von Blutzellen und im Verlauf eine Verminderung der Thrombozyten* (siehe auch Absatz „2. Gerinnungsstörung" auf Seite 16) mit anschließender Schädigung und Entfernung der Milz. Ein Patient entwickelte eine Nierenerkrankung* und wurde erfolgreich behandelt.
Zwei Todesfälle traten in der CARE-MS II-Studie unter Alemtuzumab auf: Ein Patient verstarb bei einem Autounfall und ein Patient an einer Lungenentzündung.

Krebserkrankungen

In der CARE-MS II-Studie entwickelten insgesamt 7 Patienten eine Krebserkrankung. 5 von ihnen hatten Alemtuzumab erhalten, 2 Interferon-beta 1a. 3 der Krebserkrankungen unter Alemtuzumab traten unter der nicht zugelassenen Dosis von 24 mg auf. Es trat jeweils 1 x Schilddrüsen-, Darm- und Schamlippenkrebs auf, in 2 Fällen handelte es sich um Hautkrebs.

Welche neuen Nebenwirkungen wurden nach Abschluss der Zulassungsstudien berichtet?

Weltweit sind 30 Fälle von Listeriose, einer Infektion mit Listerien-Bakterien unter Alemtuzumab bei MS beschrieben. Eine Listeriose kann z. B. Fieber, Erbrechen und Durchfall bis hin zu neurologischen Ausfällen verursachen. Listerien kommen in rohem Fleisch, Fisch und Rohmilchprodukten vor, können aber auch bei Tierkontakten übertragen werden. Deshalb sollte auf diese Produkte und möglichst auch auf Tierkontakte ab 2 Wochen vor Beginn, während und mindestens bis 2 – 3 Monate nach der Alemtuzumabbehandlung verzichtet werden.

Zwei Patienten wurden den deutschen Zulassungsbehörden (Paul-Ehrlich-Institut) gemeldet, die nach der Alemtuzumab-Gabe an einer schweren Infektion (Sepsis) mit anderen Erregern verstarben.
Die Gehirnentzündung PML (progressiv multifokale Leukenzephalopathie)*, die bei anderen MS-Therapien beobachtet wurde, ist bis 2017 nicht aufgetreten.

Der deutschen Zulassungsbehörde wurden darüber hinaus 18 Fälle von Herzschlagverlangsamung während der Infusion berichtet. Keiner davon führte zu einer bleibenden Schädigung.

Einnahme und Therapiekontrolle

Wann sollte Alemtuzumab nicht verabreicht werden?

Alemtuzumab darf bei einer HIV-Infektion, bei schweren chronischen Infekten wie Tuberkulose oder Hepatitis sowie in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht verabreicht werden.

Unter folgenden Bedingungen sollte Alemtuzumab nur in Ausnahmefällen gegeben werden:

- bei bekannter Gerinnungsstörung*
- bei bekannter Neigung zu Infekten
- bei anderen nicht kontrollierten Autoimmunerkrankungen*
- bei bestehender Autoimmunerkrankung* nur nach Risikoabwägung
- bei nicht ausgeheilten Krebserkrankungen
- bei erniedrigter Blutplättchenzahl
- ohne vorhandenen Windpockenschutz
- bei schwerer Leber- oder Nierenerkrankung*
- bei Kindern unter 18 Jahren

Worauf ist bei Therapiebeginn zu achten?

Weil Alemtuzumab das Immunsystem deutlich hemmt, sollten mindestens 6 Wochen vor Therapiebeginn alle Standardimpfungen durchgeführt werden, die die STIKO (Ständige Impfkommission) für Menschen empfiehlt, deren Immunsystem teilweise blockiert werden soll. Hierzu gehört auch eine Impfung gegen Windpocken, falls diese bis dahin nicht aufgetreten sind oder der Antikörperschutz im Blut nicht ausreicht.
Bei Patienten, die bereits eine Therapie erhalten haben, die das Immunsystem beeinflusst oder hemmt, müssen Sicherheitsabstände* eingehalten werden. Diese richten sich nach der Wirkdauer der Medikamente. Eine

Kurzzeitbehandlung mit Kortikosteroiden (Kortison), z. B. zur Schubtherapie, ist auch während der Behandlung möglich.

Wie wird die Medikamentengabe durchgeführt?

Alemtuzumab sollte nur in Zentren mit Erfahrung in der Gabe von Antikörpertherapien und mit der Möglichkeit einer sofortigen Notfallversorgung gegeben werden.
Zur Verhinderung von allergischen Nebenwirkungen sollten bei der Alemtuzumab-Gabe folgende Medikamente begleitend eingesetzt werden:

- Kortisonpräparat
- Antiallergikum
- Fiebersenkendes Medikament
- Antivirales Medikament

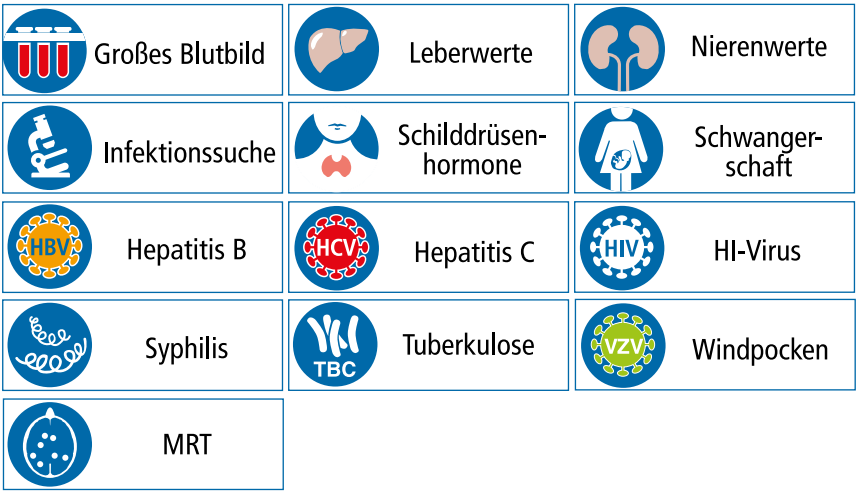
Während der ersten 3 Tage der Therapie wird vor der Gabe von Alemtuzumab ein Kortisonpräparat über die Vene verabreicht. Dies soll Infusionsreaktionen abmildern. Zusätzlich sollten direkt vor der Infusion weitere antiallergische Medikamente, z. B. ein Antihistaminikum* und ein fiebersenkendes Medikament wie Paracetamol gegeben werden. Die Infusion selbst dauert ca. 4 Stunden, danach werden Patienten für 2 Stunden überwacht. Wenn die Infusion nicht gut vertragen wird, kann die Infusionsdauer verlängert werden.
Um Herpesinfektionen zu verhindern, sollen Patienten ab dem ersten Behandlungstag und 4 Wochen danach prophylaktisch ein antivirales Mittel (Aciclovir 2 x täglich 200 mg als Tablette) einnehmen.

Was muss bei der Therapie kontrolliert werden?

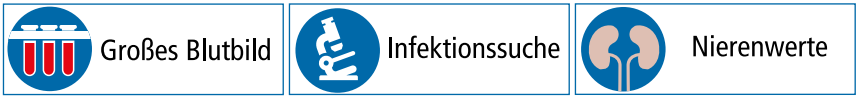
Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) empfiehlt:

Grafik 5: Therapiekontrolle

Vor Therapiebeginn zwingend



Während der Therapie und bis 4 Jahre nach der letzten Gabe



Alle 3 Monate

Jährlich

Alemtuzumab hat eine sehr lange Wirkung. Zur Frühdiagnose von Komplikationen sind daher die Nachkontrollen über insgesamt vier Jahre nach der letzten Infusion erforderlich.

Wie kann man wichtige Nebenwirkungen erkennen?

Nebenwirkungen, die während, direkt oder auch lange nach der Alemtuzumab-Gabe auftreten können, lassen sich möglicherweise früh erkennen. Dafür gibt es einige Hinweise. Die Zulassung von Alemtuzumab wurde mit der Bereitstellung von Schulungsmaterialien für Ärzte und Patienten verbunden.

Im Glossar finden Sie genauere Informationen dazu („Nebenwirkungen erkennen", Seite 36).

Wie lange wird behandelt?

Alemtuzumab wird normalerweise als Therapie mit 2 Zyklen über 2 Jahre verabreicht. Eine zusätzliche Gabe im dritten und vierten Jahr ist aber möglich. Nutzen und Risiko der Einnahme müssen laufend überprüft werden. Ein Abschätzen des Nutzens ist oft frühestens nach einem Jahr möglich. Als Hinweise für eine Wirksamkeit werden allgemeine Schubfreiheit und das Fehlen neuer Herde in der MRT* angesehen.
Deshalb empfiehlt das KKNMS eine Ausgangs-MRT und anschließend jährlich eine MRT, um Nutzen und auch mögliche Risiken abzuschätzen.
In den Langzeitdaten zeigt sich, dass 36 % der Patienten aus CARE-MS I und 45 % der Patienten aus CARE-MS II nach der zweiten Behandlung noch weitere Alemtuzumab-Gaben oder auch andere Immuntherapien* erhielten, meist weil Schübe auftraten.

Häufige Fragen

Schwangerschaft und Stillzeit

Alemtuzumab sollte in Schwangerschaft und Stillzeit nicht verabreicht werden. Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten möglichst die 2. Behandlungsphase beendet haben und danach eine Wartezeit von 4 Monaten nach der letzten Infusion einhalten. Eine Schilddrüsenerkrankung* stellt in der Schwangerschaft ein besonderes Risiko dar. Deshalb muss die Schilddrüsenfunktion bei Alemtuzumab-Patienteninnen, die schwanger werden, genau verfolgt werden.

Diese Empfehlungen sind als Vorsichtsmaßnahme zu werten, eine schädigende Wirkung auf den Embryo ist bislang nicht bekannt. Bis April 2017 sind 248 Schwangerschaften und 147 Geburten berichtet worden, die im Mittel 3 Jahre nach der Einnahme von Alemtuzumab auftraten. Bei keinem Kind wurden Missbildungen berichtet. Die Fehlgeburtsrate entsprach der Normalbevölkerung. Eine Schwangerschaft sollte während der Gabe von Alemtuzumab möglichst nicht auftreten, erscheint jedoch 4 Monate danach unproblematisch.
Wahrscheinlich geht Alemtuzumab in die Muttermilch über und sollte in der Stillzeit deshalb nicht gegeben werden.

Impfungen

Bisher sind keine negativen Effekte auf Impferfolge bekannt. Genauere Daten liegen jedoch nicht vor. Sogenannte Lebendimpfstoffe, bei denen lebendige, aber unschädlich gemachte Erreger verwendet werden, müssen möglichst vermieden werden. Alemtuzumab-Patienten haben möglicherweise keine ausreichende Abwehr und könnten durch die eigentlich harmlosen Impferreger krank werden.

Welche Alternativen bestehen zu Alemtuzumab?

Alemtuzumab ist nur eine von verschiedenen zugelassenen MS-Therapien. Eine Übersicht finden Sie auf Seite 60. Eine weitere Möglichkeit ist auch, (noch) keine Immuntherapie* durchzuführen. Ohne Therapie folgt die MS dem natürlichen Verlauf. Nach den Zulassungsstudien ist Alemtuzumab Interferon-beta 1a (Rebif®) überlegen. Systematische Vergleichsstudien mit anderen MS-Medikamenten wurden bislang nicht durchgeführt.

Im Kleinen Entscheidungsleitfaden finden Sie einige Fragen, die helfen können, gemeinsam mit Ihrem behandelnden Arzt zu entscheiden, welcher Weg für Sie der richtige ist (Seite 58).

Autoren und Interessenkonflikte

Wer hat das Handbuch erstellt?

Dieses Patientenhandbuch wurde unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- **Prof. Dr. Christoph Heesen und seine Mitarbeiter**
  Anne Rahn, Insa Schiffmann und Klarissa Stürner
  INIMS, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- **Prof. Dr. Uwe K. Zettl**
  Sektion Neuroimmunologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock

Die vorliegenden Informationen sind mit dem Vorstand des **Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)** und den Autoren des Qualitätshandbuchs für Ärzte des KKNMS sowie mit dem Vorstand des Ärztlichen Beirats der **Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e. V.** und den Betroffenenvertretern Edeltraud Faßhauer und Jutta Scheiderbauer sowie Vertretern des **Bundesbeirats MS-Erkrankter** der DMSG abgestimmt.

Die Firma Sanofi Genzyme hatte Gelegenheit das Handbuch zu kommentieren.

Gibt es Interessenkonflikte der Autoren?

Uwe K. Zettl erhielt Forschungsunterstützung und / oder Honorare für Vorträge von Almirall, Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Roche , Sanofi Genzyme und Teva.
Christoph Heesen erhielt Forschungsförderungen sowie Honorare für Vorträge von Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi Genzyme und Teva.

Impressum

1. Auflage März 2018
Stand der Empfehlung: 21.02.2018 (Gültig bis: 21.02.2020)

Herausgeber:
Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e. V.
Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) e. V.

Redaktion: Geschäftsstelle des KKNMS
Layout: www.dietrabanten.de
Grafiken: www.idm-didaktik.com
Druck: www.walchdruck.de

Wichtiger Hinweis:
Die Informationen basieren auf dem Wissensstand und der Datenlage vom März 2018. Die Autoren haben die Inhalte mit größter Sorgfalt erarbeitet. Änderungen und Abweichungen sind in Abhängigkeit von der Entwicklung der weiteren Datenlage bzw. bei Entscheidungsänderungen der Behörden möglich. Für eventuell auftretende Druckfehler übernehmen die Herausgeber keine Gewähr. Die Anwender sind daher darauf hingewiesen, dass jede Applikation oder Dosierung in ihrer eigenen Verantwortung liegt. Sie sind angehalten, alle hier getroffenen Angaben anhand der Beipackzettel der verwendeten Präparate zu überprüfen. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

Gefördert von:
BARMER

Für Auswahl, Erarbeitung und Zusammenstellung sämtlicher Inhalte sind DMSG, Bundesverband e. V. und KKNMS verantwortlich. Dieses Handbuch wird im Rahmen der Selbsthilfeförderung nach § 20 h Sozialgesetzbuch V durch die BARMER finanziert. Gewährleistungs- oder Leistungsansprüche gegenüber den Krankenkassen können daraus nicht erwachsen.

Anhang

Glossar

A ▸ Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten:

a) Wirkungen

Die Wirksamkeit von Medikamenten wird in Zulassungsstudien ermittelt. Der Behandlungseffekt wird bestimmt, indem man die Ergebnisse (z. B. die Anzahl der Schübe oder die Zunahme der Behinderung* unter der Therapie) der Patienten, die das Studienmedikament erhalten, zum Beispiel mit denen einer Placebo-Gruppe vergleicht. Placebo ist dabei ein Scheinmedikament. Die Patienten, die an der Studie teilnehmen, wissen nicht, ob sie das Medikament oder das Placebo bekommen. Echte Wirkungen und Nebenwirkungen eines Medikaments sind nur die, die im Vergleich zu der Placebo-Gruppe *häufiger* auftreten. Bei neueren MS-Therapiestudien wird ein neues Medikament meist mit einem alten MS-Medikament und nicht mit einem Placebo verglichen.

Die MS verläuft auch ohne Therapie bei einem Teil der Patienten (ca. 70 %) über einen Zeitraum von 2 bis 3 Jahren stabil, d. h. die Patienten haben keine Zunahme der Behinderung*. Um überhaupt einen Behandlungseffekt gegenüber der Placebo-Gruppe nachzuweisen, müssen an den Zulassungsstudien* meist mehr als 500 Patienten teilnehmen. Außerdem fallen die Therapieeffekte* meist nicht sehr groß aus. Sie könnten eventuell größer werden, wenn die Medikamente länger als 2 Jahre eingenommen werden. Denn mit zunehmender Dauer der Erkrankung nimmt auch die Zahl der ohne Therapie stabilen Patienten ab. Da die Zulassungsstudien für MS-Medikamente jedoch üblicherweise auf 2 Jahre begrenzt sind, liegen hierzu keine aussagekräftigen Daten vor. Langfristige Effekte – vor allem zu Nebenwirkungen und deren Kontrolle – werden in weiterführenden Studien untersucht. Da hier meist alle Patienten mit dem neuen Medikament behandelt werden und

auch ein Teil der Patienten aus der Zulassungsstudie nicht mehr weiter mitmacht, ist die Aussagekraft dieser Studien sehr begrenzt.

Studienergebnisse können berichtet werden, indem die Senkung des Risikos (z. B. für Schübe oder Fortschreiten der Behinderung) durch das Medikament dargestellt wird. Dies bezeichnet man als Risikoreduktion*.

b) Nebenwirkungen

Grundsätzlich spricht man in Studien nicht von Nebenwirkungen, sondern von „unerwünschten Ereignissen", weil man den Zusammenhang zum Medikament nicht sicher kennt. Ein gutes Beispiel sind die seltenen Krebserkrankungen.

In Studien werden grundsätzlich alle Arten von Nebenwirkungen erfasst, weil man im Vorhinein nicht sagen kann, ob es sich um durch ein Medikament bedingte Nebenwirkungen handelt oder zufällige Ereignisse, die auch ohne Therapie aufgetreten wären.

Auch bei Placebo-Gabe treten solche Nebenwirkungen auf, denn schon der Glaube daran, ein Medikament zu erhalten, kann sowohl Wirkungen, als auch Nebenwirkungen hervorrufen. Bei den Nebenwirkungen spricht man dann von einem Nocebo-Effekt.

Bei Studien, die zwei Medikamente vergleichen, kann die Häufigkeit typischer Nebenwirkungen für jede der Substanzen ermittelt werden. Nebenwirkungen, die bei allen Studiensubstanzen auftreten, können in der Häufigkeit nicht gut abgeschätzt werden, weil es keine Kontrollgruppe ohne Therapie gibt.

In diesen Patientenhandbüchern werden vor allem die Nebenwirkungen berichtet, die bei einem Medikament häufiger auftraten als bei Placebo. Darüber hinaus gibt es aber seltene schwere Nebenwirkungen, die bedeutsam sein können, obwohl sie nicht statistisch signifikant* häufiger oder erst nach der Zulassung gehäuft auftreten. Manchmal

führen solche seltenen, aber schweren Nebenwirkungen dazu, dass ein Medikament nicht zugelassen oder wieder vom Markt genommen wird.

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

- **Antikörper, humanisiert:**
  Wenn ein fremder Stoff in den Körper eindringt, z. B. ein Krankheitserreger, produzieren spezialisierte Zellen des Immunsystems gegen diesen Erreger Abwehrstoffe, sogenannte Antikörper. Diese Antikörper haben u. a. die Fähigkeit, sich an spezielle Stellen der Außenhülle kranker Zellen zu binden und diese zu zerstören. In der Therapie der MS werden gentechnisch hergestellte Antikörper verwendet, mit denen ganz gezielt bestimmte Zellen des Immunsystems zerstört werden können. Diese Antikörper heißen auch „monoklonal" – mono: griechisch für einzeln / allein, Klon: genetisch identisch zu einem anderen Lebewesen. Sie werden hergestellt, indem eine einzelne Zelle, die diesen bestimmten Antikörper produziert, immer wieder geklont wird. Alle Klone produzieren dann identische Antikörper.

  Die meisten Antikörper, die in der Medizin verwendet werden, stammen ursprünglich von Mäusen. „Humanisierte" Antikörper werden biochemisch so verändert, dass sie menschlichen Antikörpern sehr ähnlich sind. Sie werden dann von Patienten meist besser vertragen.

- **Antikörper, monoklonal:** s. Antikörper, humanisiert

- **Autoimmunerkrankungen:**
  Erkrankungen, bei denen sich die Abwehr gegen den eigenen Körper richtet. Beispiel sind neben der MS z. B. Diabetes mellitus, Morbus Crohn und die Hashimoto-Schilddrüsenentzündung.

B **B-Lymphozyten:** s. Lymphozyten

Behinderung: s. EDSS

E **EDSS (Expanded Disability Status Scale):**
Der EDSS ist die Skala, die bei MS den Grad der Behinderung anzeigt. Seine Werte liegen zwischen 0 (keine Behinderung) und 10 (Tod durch MS). Er wird bestimmt, indem für verschiedene Einschränkungen (z. B. Gefühls-, Seh- oder Blasenstörungen) durch einen Arzt Punkte vergeben werden. Ab einem Wert von 4.0 richtet sich die Skala sehr stark nach der Gehstrecke des Patienten. Wie gut andere Funktionen (z. B. Sehen, Stimmung oder Gehirnleistung) sind, macht dann kaum einen Unterschied. Nicht immer bildet der EDSS deshalb ab, wie gut oder schlecht es einem Patienten wirklich geht. Er ist eine arztbasierte Behinderungsbeurteilung und keine patientenbasierte Behinderungsmessung.

G **Gerinnungsstörungen, autoimmune:**
Meist sind Blutplättchen (Thrombozyten*) für eine krankhafte Gerinnungsstörung bzw. Blutungsneigung verantwortlich (plättchenbedingte Blutungsneigung). Typisch sind hierbei viele stecknadelkopfgroße Blutungen der Haut und der Schleimhäute (z. B. der Mundschleimhaut).

In den meisten Fällen sind zu wenige Blutplättchen im Blut vorhanden (Thrombozytopenie). Oft ist ihre Verminderung Folge einer immunologischen Reaktion gegen Medikamente (z. B. Schmerzmittel, Entzündungshemmer, Antibiotika) oder einer Autoimmunreaktion gegen die Blutplättchen selbst, was zu ihrem erhöhten Abbau führt. Eine typische Nebenwirkung von Alemtuzumab ist die akute **immunthrombozytopenische Purpura** (ITP oder auch Werlhof-Erkrankung). Bei der ITP kommt es zu einer Verminderung der Blutplättchen (Thrombozyten*). Sie tritt bei etwa jedem 100. Patienten (1 von 100) auf, der mit Alemtuzumab behandelt wird.

Blutplättchen sind für die Blutstillung innerer und äußerer Blutungen, z. B. nach Verletzungen, notwendig. Wenn sie in zu geringer Anzahl vorhanden sind, kann es zu Blutungen kommen, die in sehr seltenen Fällen auch tödlich verlaufen können.

Bei Reduktion der **Blutplättchen** um mehr als 30 % bzw. unter den unteren Normwert muss eine wöchentliche Kontrolle erfolgen. Wenn der Wert unter 100.000 Plättchen pro Mikroliter sinkt, sollte ein Blutexperte zu Rate gezogen werden. Bei wiederholt niedrigen Werten sollte eine Bestimmung von Antikörpern gegen die Blutplättchen erfolgen.

Hinweis:
Beschwerden, die auf eine erhöhte Blutungsneigung hinweisen können, sind:

- kleine rote, dunkelrosa oder purpurfarbene Pünktchen auf der Haut
- erhöhte Neigung zu Blutergüssen (blauen Flecken)
- deutlich verlängerte Blutungszeit bei kleineren Schnittverletzungen
- vermehrtes Zahnfleisch- und / oder Nasenbluten
- vermehrte Blutungen im Rahmen der Monatsblutung
- Bluthusten

Immuntherapie:
Das Konzept Immuntherapie wurde unter der Vorstellung entwickelt, dass es sich bei der MS vor allem um eine Erkrankung des Immunsystems handelt. Die Immuntherapie zielt darauf ab, Immunreaktionen teilweise zu unterdrücken und so das Fortschreiten der MS zu verhindern. Eine Therapie soll vor neuen Schüben und der Zunahme der Behinderung schützen.

Unter dem Ansatz, dass man eine Therapie mit einem mäßig wirksamen aber auch risikoärmeren Medikament anfängt und nur bei „Nicht-Ansprechen" zu einem stärkeren Medikament übergeht, entstand ein zweistufiges Behandlungskonzept mit einer Unterteilung in Therapien für milde / moderate Verläufe und für hochaktive MS. Die Übersicht „Managementmöglichkeiten der schubförmigen Multiplen Sklerose" (Seite 60) gibt Ihnen einen Überblick über die zugelassenen Immuntherapien.

- **Induktions- oder Impulstherapie:**
  Eine Induktions- oder Impulstherapie ist definiert als die Gabe eines Medikaments über eine sehr kurze Zeitdauer (wenige Tage / Wochen). In der Regel wird die Gabe 1 – 2 x im Abstand von etwa 1 Jahr wiederholt. Die Wirkung des Medikaments auf die Multiple Sklerose kann über mehrere Jahre anhalten.

- **Immunthrombozytopenische Purpura (ITP):**
  s. Gerinnungsstörungen, autoimmune

- **Infektionen:**
  Vor allem in den ersten 3 Monaten und bis zu 4 Jahre nach der letzten Alemtuzumab-Infusion haben Patienten ein leicht erhöhtes Risiko für Infektionen. Selten können dabei auch spezielle Infektionen auftreten, die nur abwehrgeschwächte Menschen bekommen.

  Insbesondere wenn Sie unklares Fieber entwickeln, schmerzhafte Hautareale bekommen, in denen sich Rötungen und / oder Bläschen bilden oder andere Infektionszeichen auftreten, sollten Sie sofort einen Arzt aufsuchen. Dieser kann dann mit Ihnen besprechen, ob eine Antibiotika-Therapie eingeleitet werden sollte.

K ▸ Kontrastmittel / Kontrastmittelanreicherung:

Mit Kontrastmittel können Störungen der so genannten Blut-Hirn-Schranke nachgewiesen werden. Man geht davon aus, dass so aktive Entzündungsherde im Gehirn dargestellt werden können. Grundsätzlich ist das Gehirn durch die Blut-Hirn-Schranke vor Bestandteilen aus dem Blut, wie Bakterien, geschützt. Bei MS ist diese Barriere teilweise durchlässig, so dass Blutbestandteile einer bestimmten Größe ins Hirngewebe eindringen können. Kontrastmittel enthält Partikel dieser Größe. Wenn MS-Läsionen Kontrastmittel aufnehmen, die Blut-Hirn-Schranke also gestört ist, spricht man von einem „aktiven" Herd. Wahrscheinlich ist dies Zeichen einer aktiven Entzündungsreaktion.

L ▸ Leitlinie:

Eine Leitlinie ist eine Behandlungsrichtlinie von medizinischen Fachgesellschaften.

Die „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation" gibt Empfehlungen für die Erstellung von Informationsmaterialien für Patienten vor. Dazu gehört, dass zu allen Fragen, die beantwortet werden, die gesamte wissenschaftliche Literatur systematisch gesichtet wird und die Ergebnisse patientenverständlich aufbereitet werden. Das ist viel Arbeit und wird oft nicht ordentlich durchgeführt. Auch die Patientenhandbücher für MS genügen diesen Kriterien nur teilweise.

Die „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation" wurde von einer Arbeitsgruppe der Fachrichtung Gesundheit der Universität Hamburg entwickelt und vom „Netzwerk Evidenzbasierte Medizin" herausgegeben. Verschiedene Fachgesellschaften waren an der Entwicklung beteiligt, wie die „Arbeitsgemeinschaft für Leitlinien in der Medizin" und das „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)". Die Leitlinie findet sich hier:
www.leitlinie-gesundheitsinformation.de

- **Leukozyten und Lymphozyten:**
  Als Leukozyten werden die weißen Blutzellen bezeichnet. Sie finden sich im Blut in einer Menge von ca. 3.000 – 10.000 Zellen pro Mikroliter (= µl) und sind hauptsächlich für die Abwehr von bakteriellen Erregern zuständig. Unterhalb von 2.000 Zellen/µl steigt das Risiko von Infekten, unterhalb von 1.000 Zellen/µl muss eine schützende stationäre Behandlung erfolgen.

  Lymphozyten sind eine Untergruppe der Leukozyten und vor allem für die Abwehr von Viren verantwortlich. Sie finden sich im Blut in einer Menge von 1.000 – 3.000 Zellen/µl. Unterhalb von 1.000 Zellen/µl, sicher unterhalb von 500 Zellen/µl steigt das Risiko von Infekten. Eine genaue Grenze kann nicht angegeben werden.

M
- **Monozyten:** Untergruppe der weißen Blutzellen.

- **MRT bei MS (Kontrastmittelanreicherungen, T1- und T2-Sequenz):**
  Die MRT (oder Kernspintomographie / Kernspin oder Magnetresonanztomographie) zeigt bei MS verschiedene Arten von Herden und Veränderungen des Hirnvolumens, die als Zeichen der Entzündungsaktivität und auch als Abbau von Hirngewebe angesehen werden. Zwei verschiedenartige MRT-Bilder, die Sequenzen genannt werden, kommen dabei häufig zum Einsatz:

1. In der T2-Sequenz sind frische und alte Entzündungsherde (Läsionen) gleichermaßen als helle Flecken im Gehirn oder Rückenmark sichtbar.
2. In der T1-Sequenz sind Entzündungsherde grau oder schwarz. Um nur frische Entzündungen anzuzeigen, kann ein Kontrastmittel* über die Vene gespritzt werden. Es lagert sich nur in aktiven Herden ein, welche dann in der T1-Sequenz hell leuchten.

N ▸ Nebenwirkungen erkennen:

Alle Patienten sollen vom behandelnden Arzt das behördlich genehmigte Schulungsmaterial im Rahmen eines so genannten Risk Management Plans erhalten. Der RMP ist ein von den Aufsichtsbehörden (z. B. Paul Ehrlich Institut) herausgegebenes Schulungsmaterial, das Patienten und Ärzten für die sichere Anwendung eines Medikaments bereitgestellt wird. Der Überwachungsplan sieht monatliche bzw. dreimonatliche Untersuchungen bis zu 48 Monate nach der letzten Infusion mit Alemtuzumab vor. Eine deutsche Version des Schulungsmaterials finden Sie auf www.pei.de (> Vigilanz > Schulungsmaterial).

1. Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen sind nicht-allergische Reaktionen, die sich in Form von Rötungen, Überwärmung, Juckreiz oder Brennen an der Infusionsstelle und / oder Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Übelkeit oder Gelenkschmerzen äußern können. Oft hilft es in solchen Fällen, die Infusionsgeschwindigkeit zu verlangsamen und ein Medikament zur Beschwerdelinderung (z. B. Paracetamol) zu geben. Ebenfalls nicht-allergisch bedingt ist das sogenannte akute Zytokinfreisetzungssyndrom, das durch die plötzliche Freisetzung bestimmter körpereigener Botenstoffe des Immunsystems hervorgerufen wird. Typisch hierfür sind Kopfschmerzen, Fieber, Übelkeit, Juckreiz, Schlaflosigkeit, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Ermüdung, Atembeklemmungen, Beklemmungen in der Brust, Geschmacksstörungen, Ausschlag, schneller Herzschlag, Magendrücken, Schwindelgefühl und Schmerzen. Im Einzelfall kann eine solche Reaktion nicht immer von einer allergischen Reaktion unterschieden werden.

2. Allergische Reaktionen
Bei allergischen Reaktionen handelt es sich um eine Abwehrreaktion des eigenen Immunsystems gegen Alemtuzumab, die bei bis zu 3 % der Patienten auftritt. Es gibt unterschiedliche Schweregrade. Typische Beschwerden sind ein an weiten Teilen des Körpers einsetzender Juckreiz, Hautrötungen oder Schwellungen mit oder ohne Blasenbildung, Nasenlaufen oder Heiserkeit. In wenigen Einzelfällen, genaue Zahlen liegen nicht vor, kann ein allergischer Schock* mit Herzrhythmusstörungen, Atemnot, Bauchkrämpfen inkl. Erbrechen und Durchfall sowie Blutdruckabfall mit lebensbedrohlichem Atem- und Kreislaufstillstand auftreten.

3. Sekundäre Autoimmunerkrankungen
Bei etwa einem Drittel der Patienten treten in den 4 Jahren nach der Behandlung mit Alemtuzumab andere Autoimmunerkrankungen* auf, die therapierbar sind und häufig eine dauerhafte Therapie erfordern. Wichtig ist, dass Sie und am besten auch die Menschen, mit denen Sie zusammenleben, die Anzeichen für diese Erkrankungen kennen, damit Sie frühzeitig einen Arzt aufsuchen können. Hier werden dann alle notwendigen Schritte zur frühen Behandlung eingeleitet – ein verzögerter Beginn erhöht das Risiko für Komplikationen.

Diese Erkrankungen sind:

- Schilddrüsenerkrankungen*
- Gerinnungserkrankungen*:
  Immunthrombozytopenische Pupura (ITP)
- Nierenerkrankungen*:
  Glomerulonephritis (Nierenkörperchenentzündung)

Genauere Informationen finden Sie an den entsprechenden Stellen in diesem Glossar.

- **NEDA – no evidence of disease activity:**
  NEDA kann als Therapieziel herangezogen werden. Es heißt Freiheit von Krankheitsaktivität, d. h. keine Schübe, keine Zunahme der Behinderung, keine neuen oder vergrößerten T2-Herde und keine Kontrastmittelanreicherungen*. Dadurch misst NEDA alles, was man an Krankheitsaktivität bei MS bestimmen kann. Da aber vor allem die T2-Herde im Verlauf mehr werden, auch unter allen Therapien, bestimmt der MRT*-Befund maßgeblich, ob NEDA erreicht wird. NEDA zu erreichen ist sehr schwierig. Und ob das Vorliegen von NEDA über 1 bis 2 Jahre eine Stabilität in der Zukunft voraussagen kann, ist unklar.

  In CARE-MS II wurde NEDA bei 14 % der Patienten mit Interferon-beta 1a und 32 % der Patienten mit Alemtuzumab erreicht.

- **Nierenerkrankungen:**
  Sehr selten (bei 4 Fällen von 1.486 Patienten, die das Medikament in klinischen Studien erhalten haben) kann nach der Gabe von Alemtuzumab eine bestimmte Nierenerkrankung, die Glomerulonephritis (Nierenkörperchenentzündung), auftreten. Dies ist eine Autoimmunerkrankung des Nierengewebes, die zu einer schweren Störung der Entgiftungs- und Filterfunktion der Niere führen und auch auf die Lunge übergehen kann. Bei zu später Behandlung sind bleibende Schädigungen der Nieren möglich (inkl. Nierenversagen). Ein unbehandeltes oder zu spät erkanntes Nierenversagen kann tödlich verlaufen. Durch die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in den klinischen Studien und nach der Zulassung wurden alle Fälle von Nierenerkrankungen rechtzeitig erkannt und erfolgreich behandelt.

Hinweis:
Beschwerden, die auf eine Nierenfunktionsstörung hinweisen können, sind:

- blutiger Urin
- Schwellungen der Beine oder Füße
- Bluthusten
- verringerte körperliche Leistungsfähigkeit
- Luftnot
- Schlaf- / Konzentrationsstörungen
- anhaltende Kopfschmerzen
- anhaltende Übelkeit, Erbrechen und / oder Durchfall
- neu aufgetretener erhöhter Blutdruck oder Herzrhythmusstörungen.

P ▸ Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML):
Die PML ist eine Viruserkrankung des Gehirns, die nur bei Menschen mit geschwächter Abwehr auftreten und zu schweren Behinderungen führen oder sogar tödlich sein kann.

R ▸ Randomisierte kontrollierte Studie:
Randomisierte kontrollierte Studien bieten die beste Möglichkeit für die Überprüfung des Nutzens und Schadens eines Medikaments. Deshalb müssen alle Zulassungsstudien* nach dieser Methode durchgeführt werden. Patienten werden dabei zufällig mindestens zwei Gruppen zugeteilt, von denen eine Gruppe ein Scheinmedikament (= Placebo) oder ein anderes MS-Medikament, die andere das echte bzw. zu testende Medikament erhält. Nur im Vergleich mit einer Placebo-Gruppe oder einem anderen MS-Medikament kann die wahre Wirkung eines neuen Medikaments bestimmt werden.

- **Risikoreduktion, absolute und relative:**
  Diese beiden Kennzahlen sind nicht ganz einfach zu verstehen, aber für die Bewertung von Studienergebnissen wichtig. Dabei erscheint die relative Risikoreduktion meist deutlich höher als die absolute und wird bevorzugt eingesetzt, um Patienten und Ärzte von Medikamenten zu überzeugen. Beide beschreiben aber den gleichen Sachverhalt.

  Die absolute Risikoreduktion (ARR) gibt an, wie viele Patienten einen tatsächlichen Nutzen von der Therapie haben. Hierbei werden alle Studienteilnehmer in die Berechnung einbezogen, ob mit Ereignis (z. B. Schub) oder ohne Ereignis (z. B. schubfreie Patienten). Wenn zum Beispiel 5 von 100 Patienten in der Kontrollgruppe (z. B. Placebo) Schübe haben, aber unter einem Medikament nur 4 von 100, dann ist die absolute Risikoreduktion bzw. der absolute Nutzen 5 - 4 von 100, also 1 von 100 (1 %).

  Die relative Risikoreduktion (RRR) gibt den Nutzen von Studienteilnehmern mit einer Therapie, bei denen das untersuchte Ereignis (z. B. Schübe) auftrat, im Vergleich zur Kontrollgruppe (z. B. Placebo) an. Zum Beispiel haben 5 von 100 Patienten in der Kontrollgruppe Schübe, aber unter einem Medikament nur 4 von 100. Dann entspricht die relative Risikoreduktion der Differenz, also 5 - 4 = 1, aber nicht bezogen auf 100, sondern auf die 5 Patienten mit Schüben in der Kontrollgruppe. Damit ist die relative Risikoreduktion bzw. der relative Nutzen 1 von 5, oder auf 100 umgerechnet: 20 von 100, also 20 %.

  Auf das Verhältnis kommt es an: Je seltener bestimmte Ereignisse auftreten und dann durch eine Therapie noch seltener werden, desto höher wird die RRR. Wären zum Beispiel in der Placebo-Gruppe nur 2 von 100 Patienten, die eine Zunahme der Behinderung* haben und in

einer Therapiegruppe dann nur noch 1 von 100 Patienten mit Behinderungszunahme, dann wäre die absolute Risikoreduktion 1, die relative aber 50 %. Noch deutlicher wird das, wenn Ereignisse noch seltener sind: Bei 2 von 10.000 Patienten mit Behinderungszunahme gegenüber 1 von 10.000 ist die ARR 0,01, die RR bleibt 50 %. Deshalb ist die alleinige Angabe der RRR irreführend.

Was nützt mir das als Patient? Wenn in einer Studie nur sehr selten Ereignisse auftreten, die dann aber von einem Medikament verhindert werden können, ist die relative Risikoreduktion groß. Das gilt für die Schubratenreduktion in neuen MS-Studien. Die absolute Risikoreduktion wird dann aber immer kleiner.
Nur beide Zahlen zusammen liefern ein realistisches Bild über die Wirkung. Pharmafirmen werben oft mit der Angabe der relativen Risikoreduktion.

S ▸ **Schilddrüsenerkrankungen, autoimmune:**
Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion treten nach der Gabe von Alemtuzumab unter den folgenden Namen auf: Autoimmunthyreoiditis, Hashimoto-Krankheit und Basedow'sche Erkrankung. Die Schilddrüse produziert lebenswichtige Hormone, die für die Aufrechterhaltung vieler Körper- und Stoffwechselfunktionen notwendig sind. Bei bis zu einem Drittel aller Behandelten kam es in den Studien zu Veränderungen der Schilddrüsenhormone, die jedoch meist ohne Beschwerden blieben. Durch die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen bei allen Patienten wurden die Schilddrüsenerkrankungen erkannt, verliefen meist harmlos und waren durch eine medikamentöse, oftmals dauerhafte Tablettentherapie gut behandelbar.

Bei erhöhtem oder erniedrigtem so genanntem TSH (Thyroidea Stimulierendes Hormon) sollten die Schilddrüsenhormone T3 und T4 sowie Schilddrüsenantikörper bestimmt werden.

Hinweis:
Warnsymptome, die auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung hindeuten können, sind:

- Unterfunktion:
  unerklärbare Gewichtszunahme, Abgeschlagenheit, Stimmungseinbruch, Antriebsschwäche, Leistungsminderung, Konzentrationsschwäche, Kältegefühl, neu aufgetretene chronische Verstopfung, raue Haut, raue Stimme, Störungen der Menstruation, neu aufgetretene Erektionsstörungen.
- Überfunktion:
  Zittern, innere Unruhe / Nervosität, erhöhter Blutdruck, Gereiztheit, Schlaflosigkeit, Heißhungerattacken, Gewichtsverlust, vermehrtes Schwitzen, Herzrasen, Herzrhythmusstörungen, unklares Fieber.

- **Sicherheitsabstände:**
  Bei Patienten, die bereits eine Therapie erhalten haben, die das Immunsystem beeinflusst oder hemmt, müssen Sicherheitsabstände vor Umstellung auf Alemtuzumab eingehalten werden. Diese richten sich nach der Wirkdauer der Medikamente. Die Wartezeit beträgt nach der Behandlung mit …
  - Fingolimod und Teriflunomid (nach Auswaschung!) mindestens 4 Wochen.
  - Natalizumab und Daclizumab mindestens 6 – 8 Wochen.
  - Azathioprin, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Methotrexat und Mitoxantron mindestens 3 Monate.

- Cladribin mindestens 6 Monate.
- Ocrelizumab und Rituximab mindestens 6 – 12 Monate.

Bei der vorherigen Verwendung von Interferonen, Glatirameracetat oder Dimethylfumarat müssen, solange sich etwaige Blutbildveränderungen normalisiert haben, keine Sicherheitsabstände eingehalten werden.

- **Signifikant:**
  Der Begriff bedeutet, dass mit statistischen Rechenmethoden überprüft wurde, ob ein Effekt zufällig ist oder nicht. Signifikante Ergebnisse beruhen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf einem Zufall.

T

- **T-Lymphozyten:** s. Lymphozyten

- **T2-Läsion:** s. MRT bei MS

- **Therapieeffekte:**
  Wie groß sind die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien? Ein solcher Vergleich ist schwierig, weil Krankheiten und Therapien, Wirkungen und Nebenwirkungen nur sehr begrenzt vergleichbar sind. Wenn durch eine Therapie bei einer Krankheit bei 100 Behandelten 2 Todesfälle verhindert werden, ist das sicher anders zu bewerten, als wenn von 100 behandelten MS-Patienten 2 schubfrei bleiben. Auch müssen die Art und die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit betrachtet werden. Im Folgenden sind einige Beispiele aufgeführt, die einen Anhalt dafür geben, wie groß Therapieeffekte bei verschiedenen Erkrankungen sind. Zwei Bespiele:

  Morbus Crohn: Morbus Crohn ist eine entzündliche Darmerkrankung, die ähnlich wie die MS in Schüben verläuft. Eine Immuntherapie* mit Azathioprin wird zur Verhinderung von Schüben bei Morbus Crohn-Patienten ohne aktuelle Krankheitsaktivität angewendet. Hier haben

14 von 100 Patienten einen Nutzen von der Therapie, da bei ihnen über 1 Jahr keine Schübe aufgetreten sind.

Herzinfarkt: Eine große Studie zur Gabe von Blutfettsenkern (Statinen) zeigte, dass durch die Therapie bei weniger als 1 von 100 (0,6 auf 100) behandelten Patienten über einen Zeitraum von 3 Jahren ein Tod durch Herzinfarkt verhindert wurde.

Thrombozyten: s. auch Gerinnungsstörungen
Thrombozyten oder auch Blutplättchen sind wesentlich für die Blutgerinnung. Bei einer Erniedrigung ihrer Zahl im Blut unter 20.000/µl kann es zu spontanen Blutungen kommen.

Z **Zulassungsstudien CARE-MS I und CARE-MS II:**
Die Studien CARE-MS I und CARE-MS II sind ähnlich aufgebaut. In der CARE-MS I wurde der Effekt von Alemtuzumab auf Patienten, die bisher noch keine Immuntherapie* erhalten haben, untersucht. In der CARE-MS II Studie wurde der Effekt von Alemtuzumab auf Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die vorherige Immuntherapie untersucht. In beiden Studien gab es Kontrollgruppen, die mit Interferon-beta 1a behandelt wurden.

Die Wirksamkeit wurde beurteilt, indem Krankheitsparameter vor Beginn der Behandlung mit Krankheitsparametern nach 2-jähriger Behandlung verglichen werden. Es wurde vor allem untersucht, ob und wie häufig die Patienten Krankheitsschübe hatten, sowie ob und wie viele Patienten eine Verschlechterung der Behinderung* zeigten.

In **CARE-MS I** wurden 563 Patienten mit schubförmiger MS ohne bisherige Immuntherapie über 2 Jahre behandelt. Die Patienten hatten

eine mittlere Krankheitsdauer von 2 Jahren und im Mittel 1,8 Krankheitsschübe im Jahr vor Beginn der Therapie. An der Studie teilnehmen konnten Patienten mit mindestens einem Krankheitsschub im Jahr vor der Studie und mindestens 2 Krankheitsschüben in den letzten 2 Jahren.

Die Studie **CARE-MS II** war die erste Studie, bei der eine Therapie an Patienten getestet wurde, bei denen eine andere MS-Therapie nicht ausreichend gewirkt hatte. Es wurden 840 Patienten mit schubförmiger MS behandelt, die trotz vorheriger Immuntherapie noch Krankheitsaktivität hatten. Die Patienten hatten eine mittlere Krankheitsdauer von 4,7 Jahren und im Mittel 1,5 Krankheitsschübe im Jahr vor Beginn der Therapie. An der Studie teilnehmen konnten Patienten mit mindestens einem Krankheitsschub im Jahr vor der Studie und mindestens zwei Krankheitsschüben in den letzten zwei Jahren. 426 Patienten erhielten 12 mg Alemtuzumab und 202 erhielten Interferon-beta 1a subkutan (Rebif® 44µg).

Um sicher zu stellen, dass nicht allein der Glaube an ein neues, womöglich wirksameres Medikament zu einer Verbesserung der Beschwerden führt (Placeboeffekt), muss es in Studien immer eine Gruppe Patienten geben, die glaubt, dass sie das Studienmedikament erhält, obwohl das nicht der Fall ist. In CARE-MS I und CARE-MS II wussten die Patienten aber, ob sie das neue Medikament oder Interferon-beta 1a erhielten. Das führte möglicherweise auch mit zu der hohen Abbruchrate in CARE-MS II von 32 %. Durch diese methodische Schwäche könnte der Nutzen von Alemtuzumab überschätzt sein.

Studiendaten CARE-MS I

Wirkung und Nebenwirkungen von Alemtuzumab als Therapie für Patienten ohne Vorbehandlung:

In **CARE-MS I** wurden **581 Patienten** mit schubförmiger MS ohne bisherige Immuntherapie* über 2 Jahre behandelt. Die Patienten hatten eine mittlere Krankheitsdauer von 2 Jahren und im Mittel 1,8 Krankheitsschübe im Jahr vor Beginn der Therapie. An der Studie teilnehmen konnten Patienten mit mindestens einem Krankheitsschub im Jahr vor der Studie und mindestens 2 Krankheitsschüben in den letzten 2 Jahren. Die Behandlung mit Alemtuzumab zeigte einen signifikanten* Effekt auf die Häufigkeit von Schüben verglichen mit Interferon-beta 1a. Weiterhin wurde auch die Zunahme der Behinderung* durch eine Alemtuzumab-Therapie – im Vergleich zur Interferon-beta 1a-Therapie – aufgehalten.

Wirkung

- **Wirkung auf die Schubfreiheit**

  Im Verlauf der 2-jährigen CARE-MS I-Studie erlitten 41 % der Patienten in der Interferon-beta 1a-Gruppe und 22 % der Patienten in der Alemtuzumab-Gruppe Krankheitsschübe. Zur Veranschaulichung werden die prozentualen Ergebnisse auf je 100 Patienten bezogen:

  Absoluter Nutzen: Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit Schüben bei Alemtuzumab-Gabe (22) von denen mit Schüben bei Interferon-beta 1a-Gabe (41) abzieht. Tatsächlich profitieren 41 - 22, also 19 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der absoluten Risikoreduktion*).

Relativer Nutzen: Man kann die Wirkung aber auch nur bezogen auf die Patienten mit Schüben darstellen. In der Interferon-beta 1a-Gruppe haben 41 Patienten einen Schub, in der Alemtuzumab-Gruppe sind es nur 22, also 19 weniger. 19 von 41 sind in Prozent umgerechnet 46 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der relativen Risikoreduktion*).

- **Wirkung auf die Anzahl der Schübe pro Jahr**
  Die jährliche Schubrate zeigt, wie viele Schübe durchschnittlich pro Jahr pro Patient auftraten. Sie lag bei Interferon-beta 1a-Gabe bei 0,39 Schüben gegenüber 0,18 bei Behandlung mit Alemtuzumab. Damit ist die relative Risikoreduktion* der Schubrate 55 % (0,18 / 0,39 = 55 %). Etwas verständlicher ausgedrückt: Die Patienten in der Alemtuzumab-Gruppe haben im Durchschnitt nur alle 5 Jahre einen Schub, die Patienten in der Interferon-beta 1a-Gruppe alle 2,5 Jahre.

- **Wirkung auf die Behinderung**
  Die Zunahme der Behinderung wurde in den Zulassungsstudien* mit Hilfe des EDSS* gemessen, einer Behinderungsskala von 0 bis 10 (wobei 0 keiner Behinderung entspricht). Zur Veranschaulichung werden die prozentualen Ergebnisse auf je 100 Patienten bezogen. Dabei ist wichtig zu beachten, dass der Effekt klein war und statistisch nicht signifikant.

  Absoluter Nutzen: Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit einer Behinderungszunahme bei Alemtuzumab-Gabe (8) von denen bei Interferon-beta 1a-Gabe (11) abzieht. Tatsächlich profitieren 11 - 8, also 3 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der absoluten Risikoreduktion*). Dieser Effekt war statistisch nicht sicher.

Relativer Nutzen: Man kann die Wirkung aber auch nur bezogen auf die Patienten mit einer Zunahme der Behinderung darstellen. In der Interferon-beta 1a-Gruppe haben 11 Patienten eine Zunahme der Behinderung, in der Alemtuzumab-Gruppe sind es nur 8, also 3 weniger. 3 von 11 sind in Prozent umgerechnet 27 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der relativen Risikoreduktion*). Dieser Effekt war statistisch nicht sicher.

Der EDSS*-Wert nahm bei Alemtuzumab wie auch bei Interferon-beta 1a über den Verlauf der CARE-MS I Studie um 0,14 Punkte ab.

Langzeitdaten

Die Patienten, die in der 2-jährigen CARE-MS I-Studie teilgenommen hatten, konnten an einer Verlängerungsstudie teilnehmen, um die langfristigen Therapieeffekte* und Nebenwirkungen zu ermitteln. 95,1 % der Patienten der CARE-MS I Studie begannen mit der Verlängerungsstudie. 67,3 % dieser Patienten haben außer den beiden initialen Behandlungsphasen zu Beginn der Studie im Verlauf von 5 Jahren keine weiteren Behandlungsphasen mit Alemtuzumab oder Therapien mit anderen Präparaten erhalten. 82 % der Patienten wiesen über 5 Jahre einen stabilen oder verbesserten EDSS* auf, bei 17,8 % verschlechterte sich der EDSS.

Wirkung auf die MRT in zwei Jahren

Bei Interferon-beta 1a waren 42 %, bei Alemtuzumab 52 % der Patienten über die Studiendauer frei von neuen oder vergrößerten T2-Herden.

- **NEDA – no evidence of disease activity**
  Betrachtete man alle möglichen Messwerte der Krankheitsaktivität, also Schübe, Fortschreiten der Behinderung, neue T2-Herde und Kontrastmittelanreicherungen*, so kann man den „NEDA-Status*" bestimmen. In CARE-MS I wurde dieser bei Interferon-beta 1a in 27 % und bei Alemtuzumab in 39 % der Fälle erreicht.

Welche Nebenwirkungen hat Alemtuzumab?

Das Nebenwirkungsprofil der CARE-MS I Studie und der CARE-MS II Studie sind vergleichbar. In der 2-jährigen CARE-MS I-Studie hatten 361 (96 %) der Patienten in der Alemtuzumab-Gruppe mindestens eine Nebenwirkung und 172 (92 %) der Patienten in der Interferon-beta 1a-Gruppe. Bei 11 (6 %) Patienten in der Interferon-beta 1a-Gruppe und bei 5 (1 %) in der Alemtuzumab-Gruppe führten die Nebenwirkungen zum Abbruch der Behandlung.

Die Nebenwirkungen, die bei den Patienten der CARE-MS I Studie auftraten, lassen sich in drei Kategorien einteilen:

- Infusionsreaktionen,
- Infektionen* und
- sekundäre Autoimmunerkrankungen*.

Hierbei ist zu beachten, dass Infusionsreaktionen ausschließlich in der Alemtuzumab-Gruppe auftraten, da die Patienten der Interferon-beta 1a-Gruppe keine Infusionen, sondern Injektionen erhielten.

- **Infusionsreaktionen**

  Infusionsreaktionen (infusionsassoziierte Reaktionen) sind definiert als Nebenwirkungen, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten. Infusionsreaktionen liegen nur für Alemtuzumab vor. Diese traten bei 90 % der Patienten auf. Im Einzelnen kamen dabei vor:

  - Kopfschmerzen bei 43 %
  - Hautausschlag bei 41 %
  - Fieber bei 33 %
  - Übelkeit bei 14 %
  - Nesselsucht bei 11 %
  - Flush bei 11 %
  - Schüttelfrost bei 10 %

- **Andere Nebenwirkungen**

  Bei 3 % der Patienten zeigten sich schwere Infusionsreaktionen. Kein Patient brach die Behandlung mit Alemtuzumab aufgrund von Infusionsreaktionen ab. Auch nach über 24 Stunden können Infusionsreaktions-ähnliche Symptome auftreten.

  Allergische Reaktionen im engeren Sinn mit schwerer Kreislaufstörung und Hautauschlag sind dabei nicht sicher von einer Infusionsreaktion zu trennen.

  Im Folgenden ist dargestellt, wie viel häufiger bezogen auf 100 Patienten Nebenwirkungen in der Alemtuzumab-Gruppe verglichen mit der Interferon-beta 1a-Gruppe auftraten:

Infektionen	22 von 100
Herpesinfektionen	15 von 100
Schilddrüsenfunktionsstörungen	12 von 100

Bei Interferon-beta 1a trat deutlich häufiger eine Leberwerterhöhung auf (17 % gegenüber 4 %). Auch grippeähnliche Beschwerden traten bei Interferon-beta 1a häufiger auf (30 % im Vergleich zu 5 % unter Alemtuzumab).

Infektionen traten häufiger nach der Verabreichung von Alemtuzumab (67 % der Patienten) als bei Interferon-beta 1a (45 % der Patienten) auf und verliefen meist mild bis moderat. Meist handelte es sich um Erkältungen, Harnwegsinfekte und Herpesinfektionen [Herpes Simplex (Lippe) und Herpes Zoster (Gürtelrose)]. Herpesinfektionen traten in der Alemtuzumab-Gruppe (16 von 100) häufiger auf als in der Interferon-beta 1a-Gruppe (2 von 100). Durch die vorbeugende Gabe von Aciclovir während und nach der Infusion von Alemtuzumab konnte die Häufigkeit von Herpesinfektionen deutlich gesenkt werden. Außerdem traten Infekte der oberen Atemwege auf. Schwere Infektionen traten in der Alemtuzumab-Gruppe bei 2 % der Patienten auf, in der Interferon-beta 1a-Gruppe bei 1 % der Patienten.

- **Sekundäre Autoimmunerkrankungen:**
  Alemtuzumab kann, obwohl es gegen die Autoimmunerkrankung MS eingesetzt wird, selbst Autoimmunerkrankungen* auslösen. Diese Erkrankungen sind vor allem:

1. Schilddrüsenerkrankungen*
2. Gerinnungsstörungen*
3. Nierenerkrankungen*

1. Schilddrüsenerkrankungen
Bei 18 % der Patienten unter Alemtuzumab gegenüber 6 % der Patienten mit Interferon-beta 1a trat eine Schilddrüsenerkrankung* auf, meist eine Überfunktion. In den Verlängerungsstudien der CARE-MS I zeigte sich, dass Schilddrüsenerkrankungen am häufigsten im 3. Jahr nach Therapiebeginn (16,7 %) auftreten und dann in der Häufigkeit abnehmen. Die schwerwiegenden Schilddrüsenereignisse traten ebenfalls im 3. Jahr nach Behandlungsbeginn mit 3,3 % am häufigsten auf und nahmen dann wieder ab. Bei 1 % (3 Patienten) bei Alemtuzumab war diese Erkrankung schwerwiegend, das heißt, es kam zu deutlichen Beschwerden einer Überfunktion oder einer Schilddrüsenvergrößerung. Über den Verlauf von 5 Jahren seit Therapiebeginn entwickelten 40,7 % der mit Alemtuzumab behandelten Patienten eine Schilddrüsenerkrankung. Über 5 Jahre kam es bei 3,7 % der Patienten zu einer Entfernung der Schilddrüse, die dann Schilddrüsenhormone als Tablette einnehmen mussten.

2. Gerinnungsstörungen* (Immunthrombozytopenie, ITP)
Zu einer schweren Verminderung der Blutplättchen, die für die Blutgerinnung notwendig sind, kam es in CARE-MS I bei Alemtuzumab bei 3 Patienten, bei Interferon-beta 1a gab es keinen Fall. Diese Verminderung der Blutplättchen kann zu Hautblutungen, Schleimhautblutungen, aber auch inneren Blutungen führen. In einer Studie starb ein Patient an einer ITP. Ein weiterer Todesfall außerhalb einer Studie wurde 11 / 2017 gemeldet.

3. Nierenerkrankungen*

In CARE-MS I traten keine Nierenerkrankungen auf. Bislang sind insgesamt 4 Fälle einer antikörpervermittelten Nierenerkrankung unter Alemtuzumab bekannt. Alle wurden im Rahmen der regelmäßigen Laboruntersuchungen erkannt und erfolgreich behandelt.

- **Veränderungen von Blutwerten**

  Bei den Patienten der CARE-MS I und CARE-MS II Studien zeigten sich ähnliche Veränderungen der Blutwerte. Ziel der MS-Therapie mit Alemtuzumab ist eine Reduktion der Aktivität von Entzündungszellen. Das Medikament führt zu einer vorübergehenden Reduktion eines Teils der weißen Blutzellen (Leukozyten*). Zwei Untergruppen dieser Zellen, die B- und T-Lymphozyten*, sind aber langanhaltend reduziert. Die Anzahl der B-Lymphozyten normalisierte sich innerhalb von 6 Monaten wieder. Die T-Lymphozyten befanden sich erst nach 12 Monaten wieder im unteren Normbereich. Auch nach der zweiten Gabe, ein Jahr später, fand sich eine ähnliche vorübergehende Reduktion der Lymphozytenzahl. Das Ausmaß der Reduktion der Lymphozyten scheint dabei kein Indikator für die Wirksamkeit zu sein.

  Veränderungen von anderen Laborwerten, wie beispielsweise Leberwerten, wurden nicht beobachtet.

- **Schwere Nebenwirkungen und Todesfälle**

  Schwere Nebenwirkungen traten in CARE-MS I bei 18 % der Patienten bei Alemtuzumab und bei 14 % mit Interferon-beta 1a auf. Drei Patienten entwickelten eine als schwer eingestufte Immunthrombozytopenie*. Diese entstanden z. T. schnell, z. T. langsam (innerhalb von 14 bis zu 36 Monaten). Nach Studienende entwickelte ein Patient, der eine dritte Alemtuzumab-Behandlung erhalten hatte, eine Antikörpervermittelte Nierenerkrankung* und wurde erfolgreich behandelt.

Eine Frau mit Schilddrüsen-Überfunktion, die in der Studie schwanger wurde, sowie ihr Kind erlitten nach der Geburt eine so genannte thyreotoxische Krise mit übermäßiger Schilddrüsenhormonausschüttung.

In CARE-MS I traten zudem bei Alemtuzumab 2 Todesfälle auf: Ein Patient verstarb bei einem Autounfall, bei einem anderen Patienten trat nach Studienende eine Verminderung aller Blutzellen auf, eine daraufhin aufgetretene schwere Infektion endete tödlich.

- **Krebserkrankungen**
  2 Patienten mit Alemtuzumab entwickelten eine Schilddrüsenkrebserkrankung.

Faktenbox Alemtuzumab

zur Behandlung der hochaktiven, schubförmigen Multiplen Sklerose (CARE-MS I)

Alemtuzumab (Lemtrada®) ist ein monoklonaler Antikörper, der 2013 zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver schubförmiger MS zugelassen wurde. In CARE-MS I wurden 581 Patienten behandelt, die bisher noch keine MS-Medikamente eingenommen hatten.

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

- Eine Gruppe erhält Interferon-beta 1a (Rebif® 44 µg, 3 x wöchtentlich)
- Die andere Gruppe erhält Infusionen mit Alemtuzumab (Lemtrada®) 12 mg / Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen zu Beginn der Behandlung und 12 mg / Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen, verabreicht 12 Monate nach Behandlungsbeginn.

Nach 24 Monaten Studienzeit werden Nutzen und Nebenwirkungen verglichen:

Wie viele Personen hatten:

Nutzen	**Interferon-beta 1a**	**Alemtuzumab**
eine Zunahme der Behinderung*	11 von 100	8 von 100*
mindestens einen Schub	40 von 100	22 von 100
neue oder vergrößerte T2-Herde*	58 von 100	48 von 100
Wichtige Nebenwirkungen	**Interferon-beta 1a**	**Alemtuzumab**
Nebenwirkungen	92 von 100	96 von 100[1]
Studienabbruch aufgrund Nebenwirkungen	6 von 100	1 von 100
Infektionen	45 von 100	67 von 100
Harnwegsinfekte	4 von 100	17 von 100
Herpesinfektionen	2 von 100	16 von 100
Infektionen der oberen Atemwege	13 von 100	15 von 100
Schwerwiegende Infektionen	1 von 100	2 von 100
Schilddrüsenerkrankungen	6 von 100	18 von 100

Hinweis: Bei 90 % Infusionsreaktionen nach Alemtuzumabgabe. Nach 5 Jahren bis zu 40 % zusätzliche Autoimmunerkrankungen: Schilddrüse, Blut, Niere.

Was gilt es zu beachten? Alle 4 Wochen Blutbild, Nierenwerte, Urinstatus und alle 3 Monate Schilddrüsenwerte bis 4 Jahre nach der letzten Therapie.

[1] Unterschied statistisch nicht signifikant.

Weitere Informationen

1. Website des **Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)**
   www.kompetenznetz-multiplesklerose.de
2. Website der **Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e. V.**
   www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/was-ist-ms
3. **DGN-Leitlinie zur MS**
   www.dgn.org/leitlinien
4. **DECIMS-Wiki:**
   Informationsplattform zu allen MS-Medikamenten des KKNMS-Projektes DECIMS (**DE**cision **C**oaching **I**n **MS**)
   http://wiki2.kkn-ms.de/index.php/log-in
   (Zugänglich nach Beantragung von Logindaten)

Schlüsselpublikationen

- Cohen JA et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012 Nov 01;380(9856): 1819-28.
  Zulassungsstudie CARE-MS I für bislang noch nicht behandelte Patienten.
- Coles AJ et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012;380(9856):1829-39.
  Zulassungsstudie CARE-MS II für Patienten, die unter Interferon-beta 1a oder Glatirameracetat noch Krankheitsaktivität hatten.

- Coles AJ et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. Neurology. 2017 Sep 12;89(11):1117-26.
  5-jährige Verlängerung der Zulassungsstudie CARE-MS II für Patienten, die unter Basistherapie mit Interferon-beta 1a oder Glatirameracetat noch Krankheitsaktivität hatten.

- Havrdova E et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. Neurology. 2017 Sep 12;89(11):1107-16.
  5-jährige Verlängerung der Zulassungsstudie CARE-MS I für bislang noch nicht behandelte Patienten.

- Heymans L, Keller-Stanislwaski B. Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab (Lemtrada) im Anwendungsgebiet der multiplen Sklerose. Bulletin des PEI. Ausgabe 2, Juni 2017.
  Übersicht der deutschen Zulassungsbehörde über die nach Zulassung berichteten schweren Nebenwirkungen.

- Holmoy T et al. Listeria monocytogenes infection associated with alemtuzumab – a case for better preventive strategies. BMC Neurol. 2017 Apr 4;17(1):65.
  Bericht über 16 Fälle mit Listeriose unter Alemtuzumab.

- Riera R et al. Alemtuzumab for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 15;4:CD011203.
  Systematische Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration, die alle Studien zusammen analysiert.

- Ziemssen T, Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. Ther AdvNeurol Disord. 2017 Oct;10(10):343-59.
  Übersicht über Verlängerungsstudien und Kohortendaten nach Zulassung.

Kleiner Entscheidungsleitfaden

Diese Broschüre stellt nur eine der vielen möglichen Immuntherapien* bei MS vor. Alle weiteren zugelassenen Medikamente finden Sie in der Übersicht auf der nächsten Seite. Alle Medikamente können MS weder heilen noch sicher zum Stillstand bringen. Die Entscheidung ob, wann und mit welchem Medikament eine Therapie begonnen wird, muss deshalb sehr individuell getroffen werden. Der Nutzen kann dabei am besten für Patienten abgeschätzt werden, die den Patienten in den jeweiligen Medikamentenstudien ähneln, also ähnliche Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität und Behinderung* haben.

Vier Schlüsselfragen sollten Sie bei der Entscheidung immer im Hinterkopf haben:

- Welche Therapieoptionen stehen zur Auswahl?
- Was ist der mögliche Nutzen und Schaden der Therapieoptionen?
- Wie wahrscheinlich sind Nutzen und Schaden der Therapieoptionen?
- Was passiert, wenn ich nichts tue?

Diese Fragen sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, um gemeinsam eine Therapieentscheidung zu treffen.

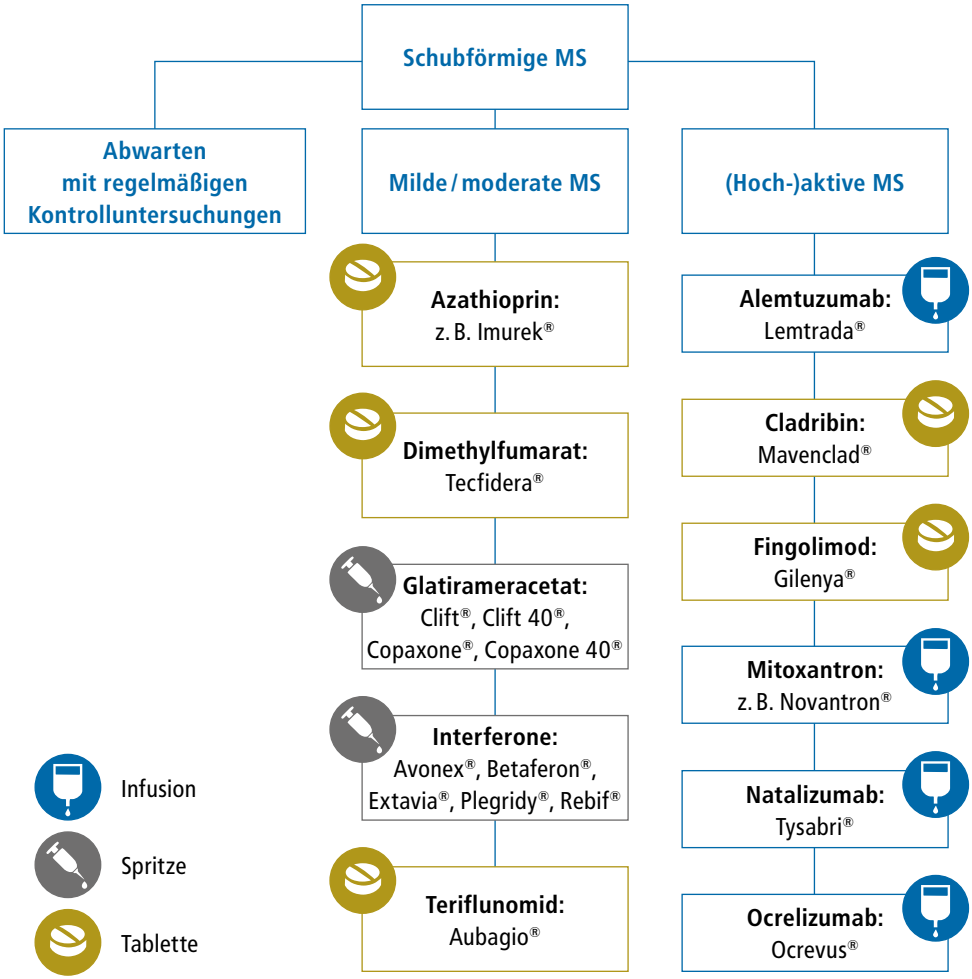
Die Entscheidung hängt aber auch von vielen anderen Aspekten ab, wie:

- Habe ich eine gesicherte MS-Diagnose?
- Wie sieht meine persönliche Prognose aus?
- Wieviel Angst macht mir die MS?
- Wieviel Angst machen mir Nebenwirkungen?
- Wie sehr belastet es mich, durch die Therapie und Überwachung regelmäßig an die MS erinnert zu werden?
- Was erwarte ich und woran erkenne ich, dass die Therapie wirkt?
- Wer hilft mir bei der Entscheidung?
- Wie setze ich die Therapie praktisch um (Rezept, Lagerung, Einnahme, Reisen, Kontrolluntersuchungen)?
- Was kann ich tun, außer Medikamente zu nehmen?

Wichtig ist:
Nehmen Sie sich Zeit für die Entscheidung und überlegen Sie, welche Informationsquellen und welche Personen Ihnen helfen könnten!

Managementmöglichkeiten

der schubförmigen Multiplen Sklerose



Die Unterteilung in Medikamente für milde und hochaktive MS folgt dem Konzept der Therapieleitlinie von 2014. Wissenschaftlich geprüft sind die Substanzen nicht nach dieser Unterteilung. Über Definition, was mild und was hoch aktiv ist, besteht darüber hinaus keine Einigkeit. Dennoch hilft die Unterteilung für die Übersicht. Die Medikamente sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt, das heißt, es ist keine Rangliste in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit.

Faktenbox Alemtuzumab

zur Behandlung der hochaktiven, schubförmigen Multiplen Sklerose (CARE-MS II)

Alemtuzumab (Lemtrada®) ist ein monoklonaler Antikörper, der 2013 zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver schubförmiger MS zugelassen wurde. In CARE-MS II wurden 840 Patienten behandelt, die nur unzureichend auf eine andere Therapie ansprachen und noch Krankheitsaktivität aufwiesen.

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

- Eine Gruppe erhält 2 Jahre lang Interferon-beta 1a (Rebif® 44 µg, 3 x wöchentlich).
- Die andere Gruppe erhält Infusionen mit Alemtuzumab (Lemtrada®) 12 mg / Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen zu Beginn der Behandlung und 12 mg / Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen, verabreicht 12 Monate nach Behandlungsbeginn.

Nach 24 Monaten Studienzeit werden Nutzen und Nebenwirkungen verglichen:

Wie viele Personen hatten:

Nutzen	**Interferon-beta 1a**	**Alemtuzumab**
eine Zunahme der Behinderung*	20 von 100	13 von 100
mindestens einen Schub	53 von 100	35 von 100
neue oder vergrößerte T2-Herde*	68 von 100	46 von 100
Wichtige Nebenwirkungen	**Interferon-beta 1a**	**Alemtuzumab**
Nebenwirkungen	95 von 100	98 von 100
Studienabbruch aufgrund Nebenwirkungen	7 von 100	3 von 100
Infektionen	66 von 100	77 von 100
Harnwegsinfekte	11 von 100	21 von 100
Herpesinfektionen	4 von 100	16 von 100
Infektionen der oberen Atemwege	12 von 100	16 von 100
Schwerwiegende Infektionen	1 von 100	4 von 100
Schilddrüsenerkrankungen	5 von 100	16 von 100

Hinweis: Bei 90 % Infusionsreaktionen nach Alemtuzumab-Gabe. Nach 5 Jahren bis zu 40 % zusätzliche Autoimmunerkrankungen: Schilddrüse, Blut, Niere.

Was gilt es zu beachten? Alle 4 Wochen Blutbild, Nierenwerte, Urinstatus und alle 3 Monate Schilddrüsenwerte bis 4 Jahre nach der letzten Therapie.

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V.
Einsteinstraße 1 | 81675 München
Telefon +49 89 4140 4628
E-Mail info@kkn-ms.de
www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.
Krausenstraße 50 | 30171 Hannover
Telefon +49 511 9 68 34 0
E-Mail dmsg@dmsg.de
www.dmsg.de