



Natalizumab Tysabri®

Informationen für
Patienten

Stand: März 2019

Vorwort	2
Das Medikament	4
Wirkung	6
Nebenwirkungen	12
Einnahme und Therapiekontrolle	16
Häufige Fragen	22
Autoren und Interessenkonflikte	24
Impressum	25

Anhang

Glossar	26
Weitere Informationen	44
Schlüsselpublikationen	45

Das Wesentliche in Kürze

Kleiner Entscheidungsleitfaden	46
Managementmöglichkeiten der schubförmigen Multiplen Sklerose	48
Faktenbox Natalizumab	49

Natalizumab

Tysabri®

Informationen für Patienten

Stand: März 2019

Vorwort

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

diese Patienteninformation fasst das Wissen zu Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken einer Therapie mit Natalizumab bei Multipler Sklerose (MS) zusammen. Die Daten zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen beruhen auf den Studien, die zur Zulassung von Natalizumab 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, befindet 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 (Flush¹)

- ▶ **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 26) zu lesen.

Das Medikament

Natalizumab (Tysabri®) – kurzgefasst

Natalizumab ist zugelassen für Erwachsene mit hochaktiver, schubförmig remittierend¹ verlaufender Multipler Sklerose (MS). Es wird als Infusion alle 4 Wochen verabreicht. Bei einem Teil der Patienten reduziert Natalizumab die Schubrate und bremst die Zunahme der MS-bedingten Beeinträchtigungen. An wichtigen Nebenwirkungen treten auf: allergische Reaktionen* und gelegentlich die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)*. Zur Überwachung muss eine Risikoerkennung für PML mit Bluttest und MRT*, evtl. auch eine Nervenwasserentnahme durchgeführt werden. Das Medikament wird in der Apotheke unter dem Namen Tysabri® vertrieben.

¹ remittierend: sich zurückbildend, d.h. Beschwerden durch Schübe bilden sich ganz oder teilweise zurück. Siehe Glossar „Verlaufsformen der MS“, Seite 42.

Was ist Natalizumab?

Natalizumab ist ein sogenannter monoklonaler Antikörper*, der gentechnisch hergestellt wird.

Wie wirkt Natalizumab?

Natalizumab blockiert eine Bindungsstelle auf Lymphozyten*, die wichtig ist, um die Zellen durch Blutgefäßwände ins Gehirn wandern zu lassen. Damit kann es jede Entzündungsreaktion im Gehirn drosseln. Andererseits blockiert es auch die Infektabwehr durch diese Immunzellen im Gehirn.

Für wen ist Natalizumab zugelassen?

Natalizumab ist seit 2006 von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose zugelassen.

Wie wird Natalizumab verabreicht?

Natalizumab wird alle 4 Wochen als aufgelöstes Konzentrat von 300 mg als Kurzinfusion über ca. 60 Minuten intravenös verabreicht.

Wirkung

Wie wirksam ist Natalizumab bei schubförmiger MS?

Die Wirkung von Natalizumab auf die Schubrate und die Zunahme der Behinderung* wurde in 2 Zulassungsstudien* (AFFIRM² und SENTINEL³) geprüft und die Ergebnisse im Jahr 2006 veröffentlicht. Insgesamt wurden 2.113 Patienten mit schubförmiger MS über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn mindestens einen Schub hatten. In AFFIRM wurde Natalizumab gegen Placebo geprüft. Patienten in SENTINEL mussten zuvor mindestens 1 Jahr mit Interferon-beta 1a behandelt worden sein und unter dieser Therapie einen Schub entwickelt haben. Der Hälfte dieser Patienten wurde zusätzlich Natalizumab gegeben. Diese kombinierte Therapie wurde jedoch nicht zugelassen. Im Folgenden sind daher die Wirkungen ausschließlich auf der Basis der Daten aus der AFFIRM-Studie mit 942 untersuchten Patienten dargestellt.

Im Glossar finden Sie unter „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten“ (Seite 26) eine allgemeine Einführung in die Thematik, welche Ihnen helfen kann, die nachfolgenden Informationen zur Wirkung von Natalizumab besser zu verstehen.

1. Wirkung auf die Schubfreiheit

Die Grafik 1 zeigt, wie viele Patienten nach 2 Jahren Therapie mit Natalizumab oder Einnahme von Placebo noch schubfrei waren. Daraus kann man den absoluten Nutzen (absolute Risikoreduktion*) und den relativen Nutzen (relative Risikoreduktion*) berechnen.

² AFFIRM: Natalizumab safety and efficacy in Relapsing remitting multiple sclerosis. Zulassungsstudie mit Placebo als Vergleich.

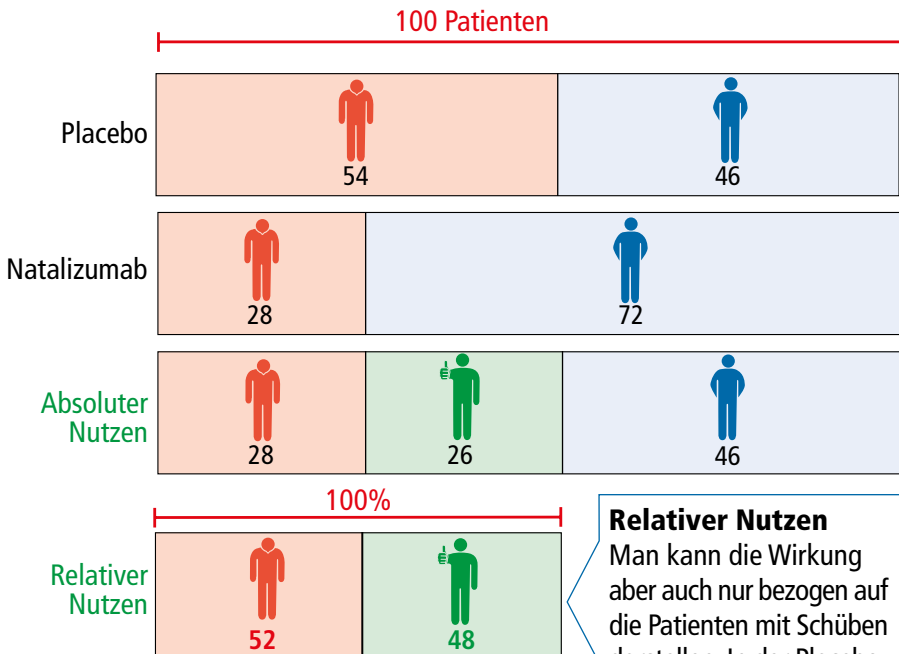
³ SENTINEL: Safety and Efficacy of Natalizumab in combination with Interferon-β-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Zulassungsstudie mit Interferon-beta 1a (Avonex) als Vergleich.

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 Natalizumab-Gruppe (28) von denen mit Schüben in der Placebo-Gruppe (54) abzieht. Tatsächlich profitieren 54 - 28, also 26 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 Placebo-Gruppe haben 54 Patienten einen Schub, in der Natalizumab-Gruppe sind es nur 28, also 26 weniger. 26 von 54 sind in Prozent umgerechnet 48%. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).



2. Wirkung auf die Anzahl der Schübe pro Jahr

Die jährliche Schubrate zeigt, wie viele Schübe durchschnittlich pro Jahr pro Patient auftraten. Sie lag in der Placebo-Gruppe bei 0,73 Schüben gegenüber 0,23 in der Natalizumab-Gruppe. Etwas verständlicher ausgedrückt: Die Patienten in der Placebo-Gruppe haben im Durchschnitt alle 1,4 Jahre einen Schub, die Patienten in der Natalizumab-Gruppe nur alle 4,3 Jahre.

3. Wirkung auf die Behinderung

Die Zunahme der Behinderung* (Behinderungsprogression*) 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 Natalizumab oder Einnahme von Placebo keine Zunahme der Behinderung hatten. Dargestellt sind wieder der absolute Nutzen (absolute Risikoreduktion*) und der relative Nutzen (relative Risikoreduktion*).

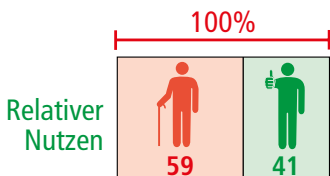
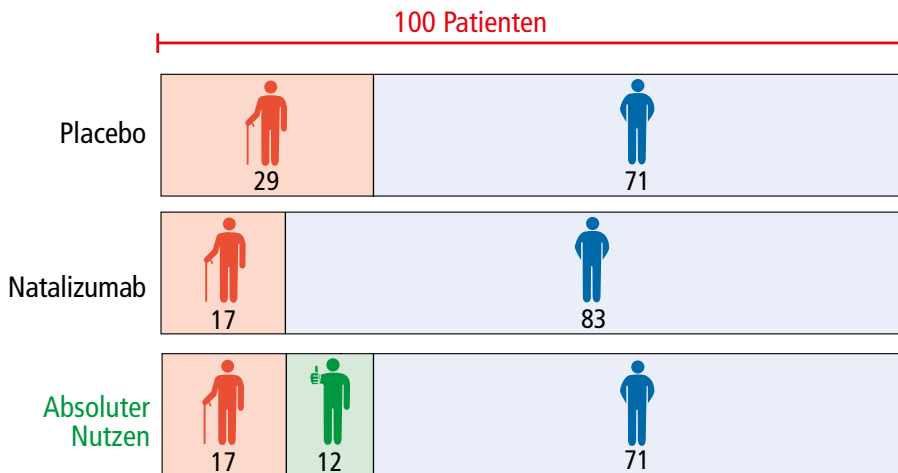
Im Glossar sind auch einige Angaben zum Nutzen von Medikamenten bei anderen Erkrankungen zu finden, damit Sie einen Eindruck bekommen, wie groß die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien sind (unter „Therapieeffekte“, Seite 41).

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 Natalizumab-Gruppe (17) von denen mit einer Behinderungszunahme in der Placebo-Gruppe (29) abzieht. Tatsächlich profitieren 29 - 17, also 12 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 Placebo-Gruppe haben 29 Patienten eine Zunahme der Behinderung, in der Natalizumab-Gruppe sind es nur 17, also 12 weniger. 12 von 29 sind in Prozent umgerechnet 41%. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).



Zunahme der Behinderung



Nutzen



Keine Zunahme der Behinderung

4. Wirkung auf die MRT in zwei Jahren

In der MRT* treten Kontrastmittelanreicherungen^{4*} und sogenannte T2-Herde^{5*} auf, die als Ausdruck der Entzündung bei MS betrachtet werden. Dabei können Herde größer werden oder ganz neu auftreten.

15 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 57 % in der Natalizumab-Gruppe waren über die Studiendauer frei von neuen oder vergrößerten T2-Herden*.

72 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 97 % in der Natalizumab-Gruppe hatten über die Studiendauer keine Herde mit Kontrastmittelanreicherungen*.

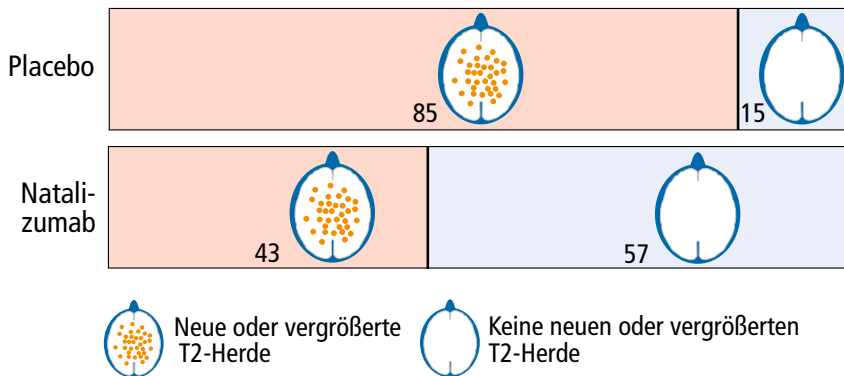
Im Glossar finden Sie Daten zu dem Anteil der Patienten, bei denen es über 2 Jahre keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität gab („NEDA – no evidence of disease activity“, Seite 34).

⁴ Kontrastmittelanreicherung: Kontrastmittel kann bei einer MRT-Untersuchung gespritzt werden und lagert sich bei verschiedenen Krankheiten im Gehirn ein. Bei MS können diese Einlagerungen frische Entzündungen anzeigen.

⁵ 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 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.



Wie wirksam ist Natalizumab bei sekundär progredienter MS*?

Die 2018 veröffentlichte ASCEND-Studie* zur Therapie der sekundär chronisch-progredienten MS (SPMS) konnte keine überzeugende Wirksamkeit von Natalizumab nachweisen. Eine Anwendung bei SPMS-Patienten ist somit nach bisherigem Datenstand nicht sinnvoll.

Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen hat Natalizumab?

Laut der Zulassungsstudie* AFFIRM hatten 596 der Patienten (95 %) in der Natalizumab-Gruppe und 300 der Patienten (96 %) in der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen. Dieser Unterschied war nicht signifikant*. Bei 6 Patienten (2 %) in der Placebo-Gruppe und bei 15 in der Natalizumab-Gruppe (3 %) führten die Nebenwirkungen zum Abbruch der Behandlung.

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 26).

Bei den Infektionen wurden Daten zu Harnwegsinfekten, Scheideninfektionen und Hautinfektionen zusammengefasst.

Die genaue Verteilung von Nebenwirkungen in der Placebo-Gruppe und in der Natalizumab-Gruppe können Sie in der Faktenbox auf Seite 49 nachsehen.

Infusionsreaktion

Infusionsreaktionen innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion waren häufiger unter Natalizumab zu beobachten. Am häufigsten traten Kopfschmerzen auf.

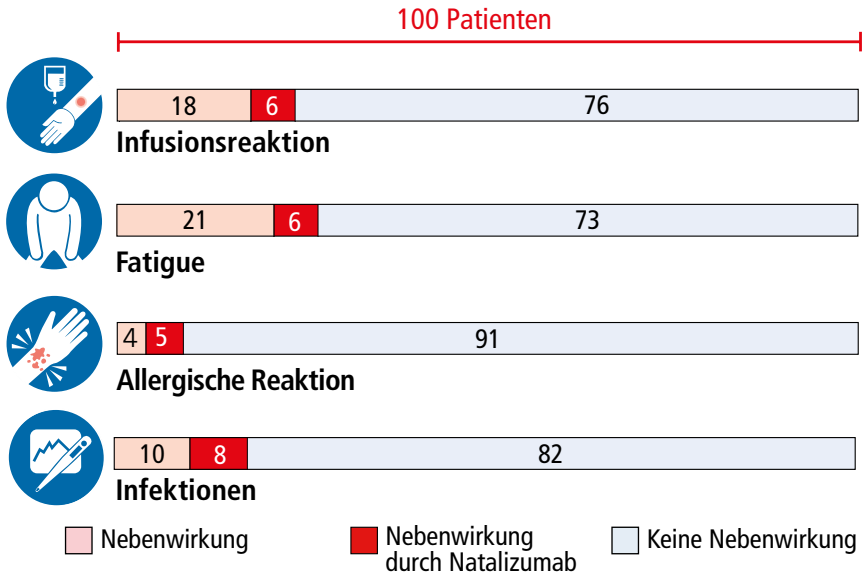
Fatigue⁶

Signifikant* mehr Patienten unter Natalizumab klagten über Fatigue. Genauere Daten hierzu liegen nicht vor.

⁶ Müdigkeit, Erschöpfung

Grafik 4: Nebenwirkungen

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.



Was bedeuten die Zahlen in den Balken?

Beispiel Fatigue: In der Placebo-Gruppe hatten 21 von 100 Patienten Fatigue, in der Natalizumab-Gruppe waren es hingegen 27 von 100. Das bedeutet, dass in der Natalizumab-Gruppe 6 Patienten mehr Fatigue hatten als in der Placebo-Gruppe. Die Zahlen in den roten Balken stellen also den Unterschied in der Nebenwirkungshäufigkeit zwischen der Natalizumab- und der Placebo-Gruppe dar.

Allergische Reaktionen*

Allergische Reaktionen waren häufiger unter Natalizumab. Diese traten als Nesselsucht oder Ekzeme örtlich begrenzt oder am ganzen Körper auf. 5 von 25 Patienten mit allergischen Reaktionen hatten mehrere allergische Beschwerden, ihre Fälle wurden als Anaphylaxie* gewertet. Allergische Reaktionen traten am häufigsten nach der 2. Infusion und spätestens nach der 13. Infusion auf.

Schwere Nebenwirkungen und Todesfälle

Durch Natalizumab bedingte schwere Nebenwirkungen traten in den Studien nicht gehäuft auf. In der Natalizumab-Gruppe kam es zu 2 Todesfällen, einer durch eine Alkoholvergiftung, einer durch eine Hautkrebserkrankung.

Krebserkrankungen

In der Natalizumab-Gruppe traten 5 Krebserkrankungen auf und in der Placebo-Gruppe eine. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant*, d. h. Krebserkrankungen traten bei Natalizumab-Gabe nicht gehäuft auf. In der Placebo-Gruppe trat ein Hautkrebs auf, unter der Gabe von Natalizumab 3 Brustkrebserkrankungen, 1 Hautkrebs und 1 Gebärmutterhalskrebs. 12 Jahre nach Zulassung gibt es keine Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko. Dennoch ist zu beachten, dass alle Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen, das Krebsrisiko erhöhen können. Dies kann aber nur in Langzeitstudien geklärt werden.

Infektionen

Infekte traten bei der Therapie mit Natalizumab etwas häufiger auf. Dies waren Atemwegsinfektionen, Grippe, Hautinfektionen, Scheideninfektionen und Blasenentzündungen. In der Natalizumab-Gruppe kam es genauso häufig wie in der Placebo-Gruppe zu ernststen Infektionen (meist Lungenentzündungen).

Laborwertveränderungen

Zwischen den Behandlungsgruppen gab es keine signifikanten* Unterschiede in den Laborwerten.

Neutralisierende Antikörper

57 der Patienten (9 %) unter Natalizumab entwickelten Antikörper gegen das Medikament. Bei 37 Patienten (6 %) waren diese wiederholt nachweisbar und führten zu verstärkten Infusionsreaktionen als Ausdruck einer allergischen Reaktion. Die Antikörper führen zum Wirkungsverlust von Natalizumab (siehe auch unter „Häufige Fragen“, Seite 23).

Welche neuen Nebenwirkungen wurden nach Abschluss der Zulassungsstudien berichtet?

In der Verlängerungsphase der SENTINEL-Studie traten die ersten 2 Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)* auf. Mittlerweile (Stand: 14.12.2018) liegen 804 Fälle bei 193.800 mit Natalizumab behandelten Patienten vor. 192 dieser Patienten (24 %) sind an der PML verstorben. Basierend auf diesen 804 Fällen liegt das geschätzte Gesamtrisiko einer PML derzeit bei 4,1 Fällen pro 1.000 Patienten, das heißt etwa 1 von 250 Behandelten entwickelt eine PML. Damit handelt es sich bei dieser Komplikation um eine gelegentlich auftretende Nebenwirkung (1 – 10 von 1.000 Behandelten), wobei das individuelle Risiko über bekannte Risikofaktoren abgeschätzt werden kann.

Details hierzu und zu den Folgen der PML für die Betroffenen siehe Seite 18 „Kann man das PML-Risiko einschätzen?“ und im Glossar unter „Progressive multifokale Leukenzephalopathie“, Seite 34.

Einnahme und Therapiekontrolle

Wann sollte Natalizumab nicht verabreicht werden?

Natalizumab sollte nicht eingenommen werden bei

- ▶ Immungeschwächten Patienten, z. B. durch eine HIV-Infektion.
- ▶ Patienten mit Tumorerkrankungen.
- ▶ PML* in der Vorgeschichte.

Beim Nachweis einer starken körpereigenen Antikörperantwort gegen das JC-Virus (siehe Nebenwirkungen: „Kann man das PML-Risiko abschätzen?“ Seite 18), das eine PML auslösen kann, sollte eine Therapie mit Natalizumab sehr genau abgewogen werden.

Worauf ist bei Therapiebeginn zu achten?

Weil Natalizumab das Immunsystem hemmt, sollten vor Therapiebeginn alle Standardimpfungen durchgeführt werden, die die STIKO (Ständige Impfkommission) für Menschen empfiehlt, deren Immunsystem teilweise blockiert werden soll. 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, siehe Glossar Seite 40, „Sicherheitsabstände“. Eine Kurzzeitbehandlung mit Kortikosteroiden (Kortison), z. B. zur Schubtherapie, ist auch während der Behandlung möglich.

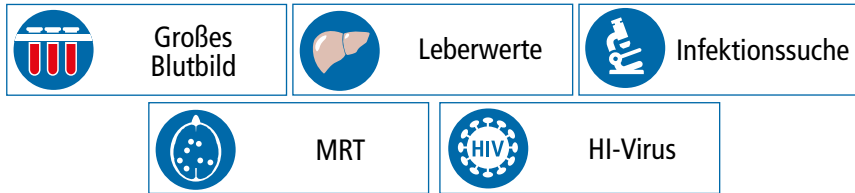
Wie wird die Medikamentengabe durchgeführt?

Natalizumab sollte nur in Zentren mit Erfahrung in der Gabe von Antikörpertherapien und mit der Möglichkeit einer sofortigen Notfallversorgung verabreicht werden. Es wird als 300 mg (15 ml) Konzentrat in 100 ml Kochsalzlösung verdünnt und dann über ca. 60 Minuten als Infusion gegeben.

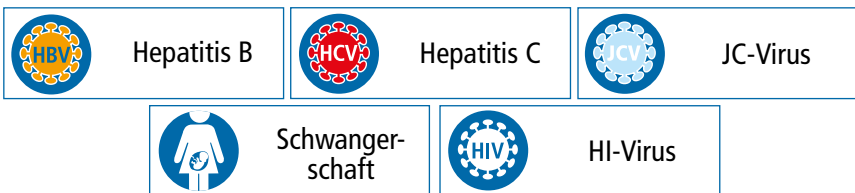
Was muss bei der Therapie kontrolliert werden?

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) empfiehlt:

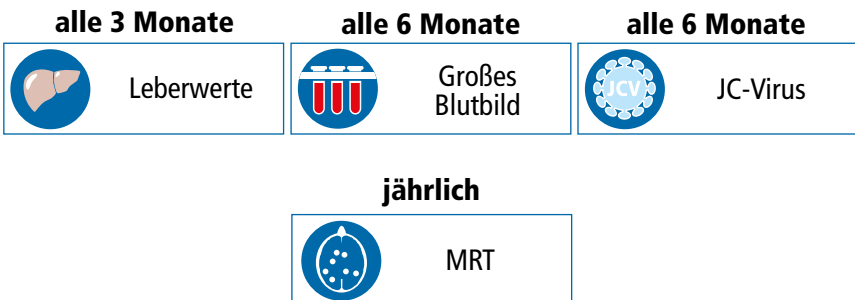
Grafik 5: Therapiekontrolle



Vor Therapiebeginn wünschenswert



Während der Therapie



Bei den Virustests (HI-Virus, VZV-Virus, Hepatitis B, Hepatitis C) ist jeweils ein Test gemeint, der die Antikörperbildung gegen das Virus prüft. Bei JC-Virus ist der JCV-Antikörperindex gemeint.

Wie lange wird behandelt?

Das Risiko einer PML* steigt nach ca. 1,5 Jahren an. Deshalb muss eine längere Therapie sehr sorgfältig abgewägt werden. Nutzen und Risiko der Einnahme müssen laufend überprüft werden. Ein Abschätzen des Nutzens ist aber 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 eine MRT nach 12 und 24 Monaten, um Nutzen und auch mögliche Risiken abzuschätzen.

Kann man das PML*-Risiko abschätzen?

Das individuelle Risiko kann man anhand der folgenden 3 wichtigen Faktoren abschätzen: Therapiedauer, Vorbehandlung mit Immunsuppressiva und JC-Virus-Antikörperindex.

1. Therapiedauer

Das Risiko einer PML nimmt mit der Dauer der Natalizumab-Therapie zu. Prinzipiell besteht auch schon zu Beginn der Behandlung ein Risiko. Im ersten Therapiejahr entwickeln jedoch nur etwa 0,05 von 1.000 Behandelten eine PML, im dritten Jahr sind es etwa 1,5 von 1.000 (Stand 28.12.2018). Bei JCV-positiven Patienten ist das Risiko 0,6 von 1.000 in den ersten 2 Jahren, im dritten Jahr dann bei 2 von 1.000.

2. Immunsuppressive Vortherapie

Eine Vorbehandlung mit einem der Medikamente Mitoxantron, seltener Cyclophosphamid, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil oder Methotrexat kann vermutlich das PML-Risiko erhöhen. Bei Vorbehandlung mit einem dieser Medikamente ist das Risiko im ersten Jahr 0,3 von 1.000, im zweiten Jahr 0,4 von 1.000, im dritten Jahr dann 4 von 1.000 und im vierten Jahr 8 von 1.000. Der Effekt einer Vorbehandlung mit den neueren Medikamenten Teriflunomid, Dimethylfumarat, Fingolimod, Alemtuzumab, Cladribin und Ocrelizumab lässt sich noch nicht abschätzen.

3. JCV-Antikörperindex (JCV-AK-Index)

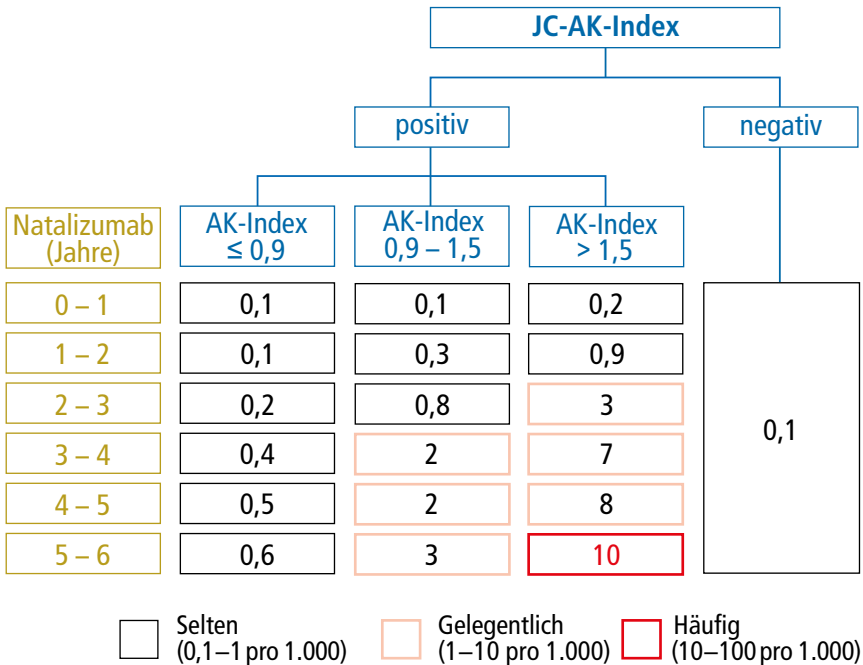
Dieser Wert zeigt die Menge an Antikörpern (AK) gegen das JC-Virus im Blut (sogenannte Indexwerte) und ist damit ein Hinweis auf das Risiko, eine PML zu entwickeln. Je höher der Antikörperindex, desto wahrscheinlicher wird die Gefahr einer PML. Möglicherweise ist auch eine Zunahme des Antikörper-Indexwerts bei JCV-positiven Patienten ein Hinweis auf eine PML. Die Daten hierzu sind bislang jedoch nicht ausreichend. Mit einem niedrigen Antikörper-Indexwert ($< 0,9$) besteht bei einem JCV-AK-positiven Patienten innerhalb der ersten beiden Jahre ein ähnliches Risiko wie bei einem JCV-AK-negativen Patienten. Nach der letzten Schätzung aus Daten von 125.000 Patienten liegt das Risiko, bei negativem Antikörperstatus zu erkranken, bei 1:10.000. Insgesamt sind weltweit 5 zuerst AK-negative Patienten beschrieben, die dann eine PML entwickelt haben. Bei 4 von diesen Patienten war der AK dann positiv. Umgekehrt erhöht ein hoher Antikörperindex ($> 1,5$) das Risiko auf 3 – 10 Fälle / 1.000 ab dem 3. Therapiejahr.

In Deutschland sind während der Natalizumab-Therapie bei ca. 60 % der Patienten Antikörper gegen das JC-Virus nachweisbar. Bei Gesunden entwickeln jährlich ca. 2 von 100 eine Antikörperantwort, haben sich also mit dem Virus auseinandergesetzt, ohne krank zu werden. Das Paul-Ehrlich Institut (PEI) als die deutsche Aufsichtsbehörde für Arzneimittel hat ein Überwachungskonzept mit Ärzten und der Herstellerfirma Biogen entwickelt. Dafür ist die wiederholte Bestimmung des JCV-AK-Index wichtig.

Darüber hinaus lässt sich mit einem Risikoanalysediagramm im Einzelfall das Risiko abschätzen:

Grafik 6: PML-Risikoabschätzung

Dargestellt ist das Risiko auf jeweils 1.000 behandelte Patienten.



Quelle: Paul-Ehrlich-Institut, 2016.

Was passiert, wenn man Natalizumab absetzt?

Untersuchungen an 1.866 Patienten, bei denen Natalizumab wegen der ersten PML*-Fälle 2005 abgesetzt wurde, haben gezeigt, dass meist die Krankheitsaktivität wieder auftritt wie vor Beginn der Therapie. Einige kleinere Untersuchungen haben gezeigt, dass bei einigen Patienten die Schubaktivität vorübergehend sogar stärker ausgeprägt sein kann als zuvor. Durch den plötzlichen Wegfall der Hemmung durch Natalizumab kommt es zu einem verstärkten und raschen Einstrom von Entzündungszellen ins Nervensystem. Dies kann bereits 4 Wochen nach Absetzen bis hin zu 6 Monaten danach auftreten.

Sind Unterbrechungen der Natalizumab-Therapie sinnvoll?

Es gibt keine Daten, die dafür sprechen, dass durch eine Therapiepause die Häufigkeit von PML*-Erkrankungen gesenkt werden kann. Experten empfehlen, die Therapie nicht zu unterbrechen, um keinen Verlust der Wirkung zu riskieren.

In der RESTORE-Studie mit 175 Patienten wurde die Natalizumab-Gabe 6 Monate lang unterbrochen und andere Therapien oder keine Therapie eingesetzt. Ca. 20% der Patienten haben innerhalb von 4 – 8 Wochen nach Absetzen von Natalizumab neue Schübe entwickelt.

Häufige Fragen

Schwangerschaft und Stillzeit

Natalizumab sollte in Schwangerschaft und Stillzeit nicht gegeben werden. Auch wenn mittlerweile mehr als 300 gesunde Kinder geboren wurden, deren Mütter zu Schwangerschaftsbeginn Natalizumab bekamen, gibt es andererseits Berichte über eine erhöhte Rate von Aborten. Auch die Daten zu Fehlbildungsraten sind nicht eindeutig. Bei strenger Risiko-Nutzen-Abwägung kann es vertretbar sein, mit dem Absetzen der Therapie bis zum Eintritt der Schwangerschaft zu warten. In Abhängigkeit von der Einschätzung des Arztes kann bei klinisch hoher Krankheitsaktivität vor der Natalizumab-Therapie und kurzer Therapiedauer die Behandlung in der Schwangerschaft auch fortgesetzt werden. Um Blutbildveränderungen beim Kind zu verhindern, wird dann empfohlen, Natalizumab vor der 34. Schwangerschaftswoche abzusetzen und unmittelbar nach der Geburt wieder zu beginnen. Da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht, sollte unter Natalizumab nicht gestillt werden.

Impfungen

Bisher sind keine negativen Effekte auf Impferfolge bekannt. Einige wenige Daten sprechen dafür, dass Standardimpfungen unter Natalizumab wirksam bleiben. Sogenannte Lebendimpfstoffe*, bei denen lebende, aber unschädlich gemachte Erreger verwendet werden, müssen möglichst vermieden werden. Natalizumab-Patienten haben möglicherweise keine ausreichende Abwehr und könnten durch die eigentlich harmlosen Impferreger krank werden.

Infektionen

Grundsätzlich muss Natalizumab beim Auftreten üblicher Infekte nicht abgesetzt werden. Bei schweren Infekten oder gehäuften Infekten muss im Einzelfall jedoch ein Absetzen erwogen werden.

Neutralisierende Antikörper

Diese Antikörper können den Effekt von Natalizumab aufheben. Wenn unter einer Natalizumab-Therapie eine verstärkte entzündliche Krankheitsaktivität auftritt, muss neben der PML* auch ein Wirkungsverlust durch Antikörper diskutiert werden. Hier sollte die Antikörperbestimmung im Blut erfolgen. Bei Nachweis der Antikörper muss der Befund nach 6 Wochen kontrolliert werden. Wenn diese weiter vorliegen, sollte die Therapie mit Natalizumab beendet werden.

Welche Alternativen bestehen zu Natalizumab?

Natalizumab ist nur eine von verschiedenen zugelassenen MS-Therapien. Eine Übersicht finden Sie am Ende der Broschüre auf Seite 48. Eine weitere Möglichkeit ist auch, (noch) keine Immuntherapie* durchzuführen.

Ohne Therapie folgt die MS dem natürlichen Verlauf. Wie dieser aussieht, kann man aus den Daten der Placebo-Gruppe in der Zulassungsstudie* abschätzen: Über 2 Jahre blieben in der Placebo-Gruppe 46 von 100 Patienten schubfrei und 71 von 100 ohne Zunahme der Behinderung*. Die Wirksamkeit von Natalizumab alleine ist nie im Vergleich zu einem anderen MS-Medikament untersucht worden.

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 46).

Autoren und Interessenkonflikte

Wer hat das Handbuch erstellt?

Dieses Patientenhandbuch wurde unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. Christoph Heesen und seine Mitarbeiter**
Dr. Phil. Anne Rahn und Marie Toussaint, Cand. med.
INIMS, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- ▶ **PD Dr. Clemens Warnke**
Neurologische Klinik, Universität Köln
- ▶ **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 Dr. Edeltraud Faßhauer und Dr. Jutta Scheiderbauer sowie Vertretern des **Bundesbeirats MS-Erkrankter** der DMSG abgestimmt.

Die Firma Biogen hatte Gelegenheit, das Handbuch zu kommentieren.

Gibt es Interessenkonflikte der Autoren?

U. K. Zettl erhielt Forschungsunterstützung und/oder Honorare für Vorträge von Almirall, Bayer, Biogen, Genzyme, Merck, Novartis, Roche und Teva.

C. Heesen erhielt Forschungsförderungen sowie Honorare für Vorträge von Biogen, Genzyme, Novartis, Merck, Teva, Roche.

C. Warnke erhielt Berater- und Referentenhonorare von Bayer, Biogen, Novartis, Roche und Teva.

A. Rahn und M. Toussaint haben keine Interessenkonflikte.

Impressum

1. Auflage März 2019

Stand der Empfehlung: 21.02.2019 (Gültig bis: 21.02.2021)

Herausgeber:

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

Redaktion: Geschäftsstelle des KKNMS, DMSG-Bundesverband

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 2019. 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 alle Geschlechter.

Gefördert von:



Gefördert aus der Selbsthilfeförderung nach § 20h SGB V durch die KKH Kaufmännische Krankenkasse. Für die Inhalte dieser Veröffentlichung übernimmt die KKH keine Gewähr.

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 bereits zugelassenen 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 – 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 eine Wirkung, 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.

Folgende einheitliche Definitionen gelten für die Häufigkeiten:

- ▶ *Sehr häufig*: mehr als 1 Behandler von 10 ($> 10\%$)
- ▶ *Häufig*: 1 bis 10 Behandelte von 100 ($1 - 10\%$)
- ▶ *Gelegentlich*: 1 bis 10 Behandelte von 1.000 ($0,1 - 1\%$)
- ▶ *Selten*: 1 bis 10 Behandelte von 10.000 ($0,01 - 0,1\%$)
- ▶ *Sehr selten*: weniger als 1 Behandler von 10.000 ($< 0,01\%$)

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.

▶ **Allergische Reaktion:**

Bei allergischen Reaktionen handelt es sich um eine überschießende Abwehrreaktion des eigenen Immunsystems gegen eine körperfremde Substanz. 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 kann ein allergischer Schock* mit Herzrhythmusstörungen, Atemnot, Bauchkrämpfen inkl. Erbrechen und Durchfall sowie Blutdruckabfall mit lebensbedrohlichem Atem- und Kreislaufstillstand auftreten.

▶ **Allergischer Schock:**

Überreaktion des körpereigenen Abwehrsystems auf eine Fremdschubstanz mit Störung des Herz-Kreislaufsystems bis hin zum Kreislaufversagen und Tod.

▶ **Anaphylaxie:** s. allergischer Schock

▶ **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

▶ **ASCEND-Studie:**

In der ASCEND-Studie (Effect of Natalizumab on disease progression in secondary chronic progressive MS) wurden 889 Patienten mit sekundär progredienter MS (Minimum-Gehstrecke von 100 m mit Unterstützung) über 2 Jahre mit Natalizumab oder Placebo behandelt. Dann hatten alle die Möglichkeit, über ein weiteres Jahr Natalizumab einzunehmen. Die Zunahme der Behinderung im EDSS* konnte durch Natalizumab nicht aufgehalten werden. Lediglich in einem Handfunktions-Test hatten die Natalizumab-behandelten Patienten bessere Ergebnisse.

B ▶ Behinderung: s. EDSS

▶ **Behinderungsprogression:**

Die Zunahme der Behinderung über die Zeit zu messen, ist nicht einfach, da bei der MS auch im fortgeschritteneren Stadium immer noch Schübe oder Schwankungen der Behinderung auftreten können. Deshalb ist man in Studien dazu übergegangen, dass eine Zunahme der Behinderung nach 3 oder auch 6 Monaten bestätigt werden muss. Je später dieser Bestätigungszeitpunkt ist, desto sicherer kann man sein, dass wirklich eine Progression vorliegt.

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.

I ▶ **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 am besten eine Therapie mit einem mäßig wirksamen, aber auch risikoärmeren Medikament anfängt und nur bei „Nicht-Ansprechen“ zu einem stärkeren Medikament geht, 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 48) gibt Ihnen einen Überblick über die zugelassenen Immuntherapien.

► **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.

J ► **JC-Virus (JCV):**

Das JC-Virus, benannt nach den Initialen von John Cunningham, dem ersten Patienten bei dem es beschrieben wurde, ist Verursacher der progressiv multifokalen Leukenzephalopathie (PML)*.

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 ▶ Lebendimpfstoff:

Als Lebendimpfstoff bezeichnet man Impfstoffe mit einem in seiner Aktivität geschwächten Bakterium oder Virus, das noch lebt. Sie kommen zum Beispiel gegen Masern, Mumps, Röteln oder Windpocken zum Einsatz. Im Gegensatz dazu ist bei einem Totimpfstoff der Erreger abgetötet. Lebendimpfstoffe können für Patienten mit geschwächtem Abwehrsystem theoretisch gefährlich sein, weil es nicht ausgeschlossen ist, dass hier doch eine Erkrankung auftritt.

▶ 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.

► **Lymphozyten:** s. Leukozyten

M ► 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 ▶ 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 – 2 Jahre eine Stabilität in der Zukunft voraussagen kann, ist unklar.

In den Zulassungsstudien* von Natalizumab war NEDA kein Studienendpunkt und wurde deshalb nicht beschrieben.

P ▶ Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Die PML ist eine schwere Entzündung des Gehirns. Sie wird von einem Virus (JC-Virus) verursacht, mit dem man sich im Laufe des Lebens infizieren kann. Normalerweise verhindert ein gesundes Immunsystem die Vermehrung des JC-Virus und die Erkrankung PML bricht nie aus. Mit neuen Untersuchungsmethoden finden sich bei etwa 60% der MS-Patienten im Blut Antikörper gegen das JC-Virus. Dies ist ein Hinweis dafür, dass sich der Körper mit dem Virus auseinandergesetzt hat.

Bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem kann das Virus eine PML hervorrufen. Diese Personen sind z. B. AIDS-Patienten, Empfänger von Organtransplantationen oder Patienten, die eine Chemotherapie erhalten. Die Verdachtsdiagnose PML lässt sich anhand relativ

typischer Veränderungen in MRT-Aufnahmen des Gehirns stellen. Die PML kann zu Lähmungen, Sehstörungen, Konzentrationsproblemen, Gedächtnisdefiziten und anderen Beeinträchtigungen der Hirnfunktion und sogar zum Tode führen. Gelingt es aber, die Funktion des Immunsystems rechtzeitig wiederherzustellen, kann der Patient die Erkrankung überleben. Allerdings bleiben meist Beeinträchtigungen unterschiedlicher Schwere, z. B. Lähmungen, Seh- oder Denkstörungen bis hin zu schwersten bleibenden Behinderungen.

PML-Risiko nach der Zulassung

PML trat zunächst in der Verlängerungsphase der SENTINEL-Studie auf. Bei 2 von 589 Patienten in der Gruppe, die Interferon-beta 1a und Natalizumab erhielten, entwickelte sich eine schwere Entzündung des Gehirns (Progressive Multifokale Leukenzephalopathie, PML). Ein Patient überlebte die Infektion mit schweren bleibenden Beeinträchtigungen, eine Patientin verstarb an der PML. Nach Bekanntwerden der beiden PML-Fälle wurden die Studien gestoppt und der Vertrieb des Medikaments 2005 vorläufig eingestellt. Seit 2006 wird Natalizumab wieder vermarktet und es wurden weitere PML-Fälle gemeldet, die in Zusammenhang mit der Gabe des Medikaments auftraten.

Bis zum 14.12.2018 wurden weltweit 193.800 Patienten mit Natalizumab behandelt, davon entwickelten 804 eine PML. Basierend auf diesen 804 Fällen liegt das geschätzte Gesamtrisiko einer PML derzeit bei etwa 4 (4,1) Fällen pro 1.000 Patienten, das heißt etwa 1 von 250 Behandelten entwickelt eine PML. Mit zunehmender Therapiedauer steigt das Risiko. Das PML-Risiko liegt nach 2 und mehr Therapiejahren bei etwa 6 Fällen (6,33) pro 1.000 Patienten, das heißt nach 2 Jahren Behandlung entwickelt ca. 1 von 160 Behandelten eine PML.

Wie verlässlich sind diese Zahlen?

Diese Angaben beruhen auf den vom Hersteller Biogen genannten Zahlen und entstammen den offiziellen Meldungen der Fälle. Trotz Bemühungen von Firma, Behörden und Ärzteschaft sind jedoch nicht alle Natalizumab-Patienten weltweit erfasst. Deshalb kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass noch weitere Fälle vorliegen. Um jeden Verdacht auf PML abzuklären, wird eine Anwendung von Natalizumab in Studien oder zumindest eine Überwachung in MS-Zentren empfohlen.

Welche Folgen hat eine PML für die betroffenen Patienten?

Definitive Aussagen zum Krankheitsverlauf bei Patienten, die unter Natalizumab eine PML entwickelten, sind derzeit nicht möglich. Zum 5.12.2018 sind 192 von 804 PML-Patienten (24 %) verstorben.

Bei 566 bestätigten PML-Fällen (Stichtag: 4.06.2015) liegen Details zur Diagnosestellung und zum Verlauf vor. Von diesen Patienten waren bei Diagnose 62 (11 %) asymptomatisch (d. h. ohne PML-Symptome), zeigten aber PML-typische MRT-Befunde und Nachweise von JC-Virus im Nervensystem. Die übrigen 504 (89 %) betroffenen Patienten zeigten bei Diagnose bereits Beschwerden der PML. Es überlebten 95,2 % der Patienten ohne Beschwerden bei Diagnose und 74,2 % der Patienten mit Beschwerden bei Diagnose.

Die überlebenden Patienten weisen Beeinträchtigungen unterschiedlicher Schweregrade auf. Genauere Information hierzu sind schwierig zu erhalten.

Für 118 überlebende Patienten mit PML gibt es Informationen zur Beeinträchtigung. Direkt nach der PML-Diagnose und auch längere Zeit später waren diese Patienten im Durchschnitt deutlich schwerer beeinträchtigt als vor der PML.

Von 38 Überlebenden mit Verlaufskontrollen von mindestens 6 Monaten haben 5 (13 %) leichte Beeinträchtigungen (selbständiges Leben

möglich), 19 (50 %) mittelschwere Beeinträchtigungen (einige Hilfen nötig) und 14 (37 %) schwere Beeinträchtigungen (deutliche Hilfen nötig). Eine genauere Analyse der ersten 25 Überlebenden zeigte, dass ein früheres Erkennen der Erkrankung und eine geringe Ausprägung in der MRT mit einem günstigeren Verlauf verbunden waren.

Insgesamt waren die Überlebenden jünger, waren geringer beeinträchtigt bei Diagnosestellung und hatten bei Diagnosestellung weniger JC-Viren im Nervenwasser.

Gibt es bei der PML typische Krankheitszeichen?

Nein, die betroffenen Patienten entwickelten zunehmende Lähmungen, Sehstörungen, Krampfanfälle, Beeinträchtigungen der Denkfunktionen oder Sprachstörungen, einzelne auch Wesensveränderungen. Im Einzelfall sind die Symptome einer PML schwer von den Folgen eines MS-Schubs oder einer fortschreitenden MS zu unterscheiden.

Wie wird die Diagnose gestellt?

Die wesentlichen Diagnosemethoden sind eine MRT-Untersuchung des Gehirns und der Nachweis des JC-Virus mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion), einer Technik, die das Erbgut des Virus in Proben des Nervenwassers aufspürt. Ist das Ergebnis der PCR in einem Labor negativ (kein JC-Virusnachweis), muss unter Umständen eine weitere Nervenwasserprobe an ein so genanntes Referenzlabor geschickt werden. Bei anhaltendem Verdacht sind möglicherweise mehrere Nervenwasseruntersuchungen notwendig. Neuere Auswertungen zeigen, dass auch das Verhältnis zwischen der Konzentration der JCV-Antikörper im Blut und der Antikörperkonzentration im Nervenwasser für eine frühe Diagnosestellung der PML hilfreich sein könnte. Die in der MRT erkennbaren Veränderungen des Hirngewebes lassen sich nicht immer eindeutig der PML zuschreiben. Manchmal wird erst bei einer erneuten MRT der Verdacht auf eine PML geweckt. Eine PML kann daher vor allem

zu Beginn nicht immer eindeutig nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. In manchen Fällen lässt sich die Diagnose nur durch Entnahme einer Gewebeprobe aus dem Gehirn (Hirnbioptie) sichern. Jedoch kann selbst diese trotz PML negativ sein.

Wie wird die PML behandelt?

Derzeit gibt es keine Therapie mit bewiesener Wirksamkeit gegen die PML. Die Behandlung besteht vor allem in einer Wiederherstellung des Immunsystems. Wenn bei einem Verdacht auf PML der Virus nachgewiesen wurde, versucht man, Natalizumab so rasch wie möglich aus dem Körper zu entfernen, z. B. durch eine Blutwäsche (Plasmapherese, Immunadsorption). Damit will man dem Immunsystem die Chance geben, die Virusinfektion unter Kontrolle zu bringen.

R ▶ Randomisiert 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 ▶ Sekundär progrediente MS: s. Verlaufsformen der MS

▶ Sicherheitsabstände:

Bei Patienten, die bereits eine Therapie erhalten haben, die das Immunsystem beeinflusst oder hemmt, müssen Sicherheitsabstände vor Umstellung auf Natalizumab 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.

- ▶ Azathioprin, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Methotrexat und Mitoxantron mindestens 3 Monate.

- ▶ Cladribin mindestens 6 Monate.

- ▶ Alemtuzumab, 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 ▶ **T2-Herd:** s. MRT bei MS

▶ **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 Beispiele:

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.

V ▶ Verlaufsformen der MS:

1. Klinisch isoliertes Syndrom (KIS):

Als KIS bezeichnet man die ersten Beschwerden, die auf eine MS hindeuten, also einen ersten Schub. Zusatzuntersuchungen liegen noch nicht vor oder die Ergebnisse lassen noch keine sichere MS-Diagnose zu.

2. Schubförmig-remittierende MS:

Hier treten Beschwerden auf und klingen wieder ab (remittieren). Dies ist die häufigste MS-Verlaufsform. Manchmal schon früh aber oft erst spät kann es sein, dass Beschwerden aus Schüben bestehen bleiben. Dieser Verlauf nennt sich dann schubförmig mit Residuen.

3. Sekundär progrediente und schubförmig progrediente MS:

Zwei Drittel der schubförmigen Verläufe münden in einen sekundär progredienten Verlauf. Schübe treten nicht mehr auf, die Beeinträchtigungen werden mal langsamer, mal schneller schleichend größer (=progredient). Es können dabei auch noch zusätzlich Schübe auftreten, dann spricht man von SPMS mit aufgesetzten Schüben oder von schubförmig progredienter MS.

4. Primär progrediente MS

Hier ist der Verlauf von Beginn an schleichend. Oft trifft diese Form Männer um das 50. Lebensjahr.

Z ▶ Zulassungsstudien AFFIRM und SENTINEL:

In AFFIRM wurden 942 Patienten behandelt, 627 erhielten Natalizumab und 315 erhielten Placebo.

In SENTINEL wurden 1.196 Patienten eingeschlossen, 589 erhielten Natalizumab, 582 Placebo. Aufgrund von Datenunregelmäßigkeiten wurden 25 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen.

In AFFIRM wurde Natalizumab gegen Placebo untersucht bei Patienten, die im Jahr zuvor mindestens einen Schub hatten. In SENTINEL wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor mindestens 1 Jahr mit Interferon-beta 1a behandelt wurden und unter dieser Therapie einen Schub entwickelt haben. In der Studie wurde dann der Hälfte der Patienten zusätzlich zu Interferon-beta 1a Natalizumab gegeben, die andere erhielt nur Interferon-beta 1a. Die Studie führte jedoch nicht zu einer Zulassung der kombinierten Therapie.

In der Verlängerungsphase der SENTINEL-Studie traten PML*-Fälle auf. Bei 2 von 589 Patienten in der Gruppe, die Interferon-beta 1a und Natalizumab erhielten, entwickelte sich eine schwere Entzündung des Gehirns (Progressive Multifokale Leukenzephalopathie, PML). Ein Patient überlebte die Infektion mit schweren bleibenden Beeinträchtigungen, eine Patientin verstarb an der PML, die erst nach Ende der zweijährigen Studiendauer aufgetreten war. Nach Bekanntwerden der beiden PML-Fälle wurden die Studien gestoppt und der Vertrieb des Medikaments 2005 vorläufig eingestellt. 2007 wurde Natalizumab wieder vermarktet, die Entwicklung der PML-Fälle wird beobachtet.

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 **CO**aching **I**n **MS**)
<http://wiki2.kkn-ms.de/index.php/log-in>
(Zugänglich nach Beantragung von Logindaten)

Schlüsselpublikationen

- ▶ Ho PR et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017 Nov;16(11):925-933.
 Neueste Analyse der Risikofaktoren für eine PML aus 4 Studien mit 37.249 Patienten.

- ▶ O'Connor PW et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2011 May 31;76(22):1858-65.
 Untersuchung zur Rückkehr von Krankheitsaktivität bei 1.866 Patienten aus den Phase-3-Studien, bei denen Natalizumab zuerst wegen des unklaren PML-Risikos abgesetzt wurde.

- ▶ AFFIRM: Polman CH et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910. Zulassungsstudie für Natalizumab.

- ▶ Pucci N et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (10):CD007621.
 doi: 10.1002/14651858.CD007621.pub2.
 Systematische Metaanalyse* aller Studiendaten zu Natalizumab bei schubförmiger MS nach den Regeln der Cochrane Kollaboration*.

- ▶ SENTINEL: Rudick RA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):911-23.
 Zulassungsstudie mit Natalizumab + Interferon-beta 1a im Vergleich zu Interferon-beta 1a alleine.

- ▶ Schulungsmaterialien des Paul-Ehrlich Institutes:
<https://www.pei.de> (> Vigilanz > Schulungsmaterial > Tysabri)
 Materialien der deutschen Überwachungsbehörde zur Information von Patienten und Ärzten.

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?

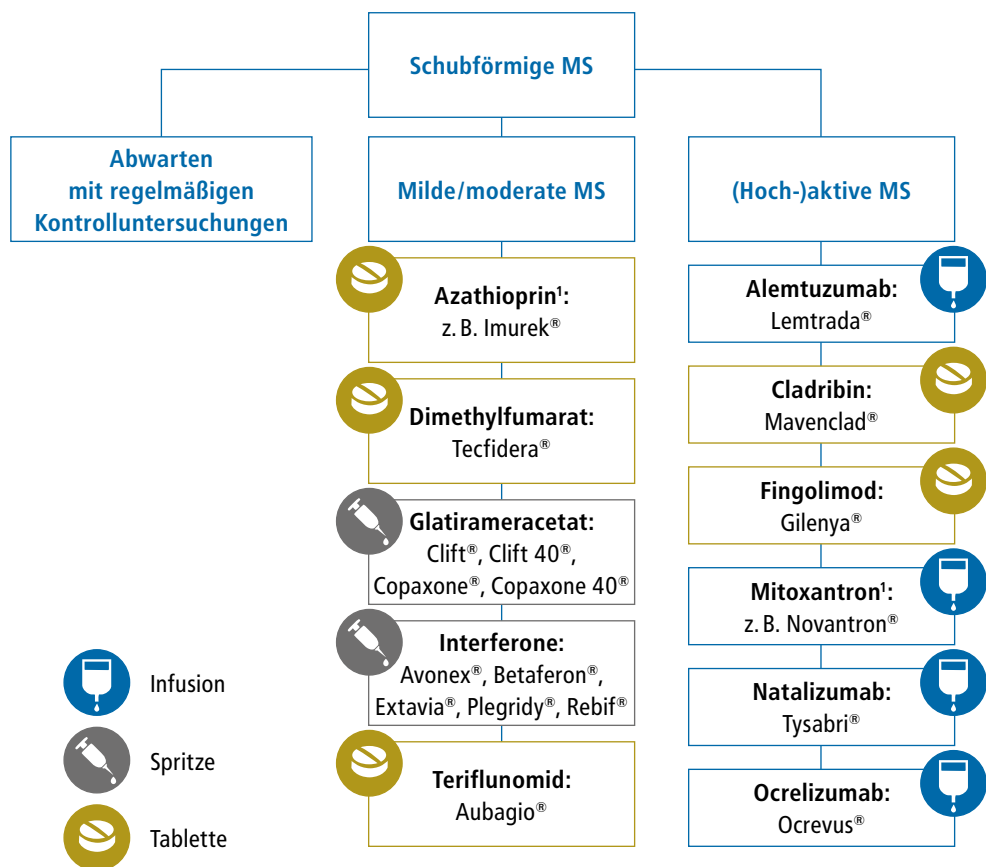
- ▶ Wie setze ich die Therapie praktisch um (Rezept, Lagerung, Einnahme, Reisen, Kontrolluntersuchungen)?

- ▶ 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, die momentan überarbeitet wird. Wissenschaftlich geprüft sind die Substanzen nicht nach dieser Unterteilung. Eine neue Empfehlung zur Einteilung der Medikamente wird derzeit von den Leitlinien-Autoren erarbeitet. 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.

¹ Trotz bestehender Zulassung werden Azathioprin und Mitoxantron aufgrund ihrer Risiken und begrenzten Studienlage vom KKNMS nur als Reservemedikamente empfohlen.

Faktenbox Natalizumab

zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (AFFIRM)

Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper*, der 2006 zur Behandlung von Erwachsenen mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose zugelassen wurde. Natalizumab wird alle 4 Wochen als Kurzinfusion intravenös verabreicht. In der Zulassungsstudie AFFIRM wurden 942 Patienten behandelt, die im Jahr zuvor mindestens einen Schub erlitten haben.

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

- ▶ Eine Gruppe hat 2 Jahre alle 4 Wochen eine Infusion mit 300 mg Natalizumab bekommen.
- ▶ Die andere Gruppe hat 2 Jahre alle 4 Wochen eine Placebo-Infusion bekommen.

Wie viele Personen hatten:

Nutzen	Placebo	Natalizumab
Zunahme der Behinderung*	29 von 100	17 von 100
mindestens einen Schub	54 von 100	28 von 100
neue oder vergrößerte T2-Herde*	85 von 100	43 von 100
Nebenwirkungen	Placebo	Natalizumab
Nebenwirkungen	96 von 100	95 von 100
Studienabbruch aufgrund Nebenwirkungen	2 von 100	3 von 100
Infusionsreaktionen	18 von 100	24 von 100
Fatigue	21 von 100	27 von 100
Allergische Reaktionen	4 von 100	9 von 100
Infektionen	10 von 100	18 von 100

Hinweis: Nach Abschluss der Studie haben mittlerweile 804 von ca. 193.000 mit Natalizumab behandelten MS-Patienten eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)* entwickelt. Bei den Infektionen wurden Scheideninfektionen, Harnwegsinfektionen und Hautinfektionen zusammengefasst.

Was gilt es zu beachten? JCV-Screening vor Therapiebeginn wünschenswert, bei negativem Status halbjährliche Wiederholung. MRT jährlich, je nach Antikörperstatus öfter.



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