



16.02.2022

## **Mavenclad® (Cladribin-Tabletten): Risiko von schwerwiegenden Leberschäden und neue Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Merck Healthcare Germany GmbH möchte Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt zu Mavenclad® (Cladribin Tabletten) informieren:

### ***Zusammenfassung***

- **Leberschäden, einschließlich schwerwiegender Fälle, wurden bei der Behandlung von Patient(inn)en mit Mavenclad® berichtet.**
- **Vor Beginn der Behandlung sollte eine umfassende Patientenanamnese hinsichtlich vorbestehender Lebererkrankungen oder früherer Leberschädigungen mit anderen Arzneimitteln erhoben werden.**
- **Vor Beginn der Einnahmephasen jeweils in Jahr 1 und Jahr 2 sollten die Serum-Aminotransferase-, alkalische Phosphatase- und Gesamt-Bilirubinspiegel bestimmt werden.**
- **Bei Bedarf sollten auch während der Behandlung Leberfunktionstests durchgeführt und gegebenenfalls wiederholt werden. Falls ein Patient eine Leberschädigung entwickelt, sollte die Einnahme von Mavenclad® gegebenenfalls unterbrochen oder abgebrochen werden.**

### **Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken**

Mavenclad® ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS).

Fälle von Leberschäden, einschließlich schwerwiegender Fälle und solcher, die zum Therapieabbruch führten, wurden bei der Behandlung von Patienten mit Mavenclad® berichtet. Eine Überprüfung der verfügbaren Daten ergab einen Zusammenhang zwischen Leberschädigungen und der Behandlung mit Mavenclad®.

Die meisten Berichte betrafen Patienten mit leichten klinischen Symptomen. In seltenen Fällen wurde jedoch eine vorübergehende Transaminasenerhöhung von über 1000 Einheiten pro Liter und das Auftreten einer Gelbsucht beschrieben. Die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomatik war unterschiedlich, wobei die meisten Fälle innerhalb von 8 Wochen nach der ersten Einnahmephase auftraten.

Die Bewertung der Meldungen zu Leberschäden ergab keinen eindeutigen Mechanismus. Einige der betroffenen Patienten hatten vorbestehende Lebererkrankungen, oder es wurden in der Vorgeschichte bereits Leberschäden unter Einnahme anderer Arzneimittel berichtet. Daten aus klinischen Studien ergaben keine Hinweise auf eine Dosisabhängigkeit.

Leberschäden werden als gelegentlich auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkung in die Fachinformation von Mavenclad® aufgenommen. Zusätzlich werden der Fachinformation Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu Leberschäden hinzugefügt, einschließlich Empfehlungen zur Erfassung der Patientenanamnese für zugrundeliegende Lebererkrankungen oder frühere Leberschäden und zur Beurteilung von Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung in Jahr 1 und 2. Das Mavenclad®-Schulungsmaterial für Ärzte und Patienten wurde entsprechend aktualisiert. Sie erhalten die aktualisierten Versionen als Anlage zu diesem Schreiben.

Patienten sollten angehalten werden, jedes Anzeichen oder Symptom einer Leberschädigung sofort ihrem Arzt mitzuteilen.

### **Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit für die Patientensicherheit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,  
53175 Bonn

Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden),

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

### **Kontaktinformationen des Unternehmens**

Merck Healthcare Germany GmbH

Waldstrasse 3

64331 Weiterstadt

[www.merck.de/healthcare](http://www.merck.de/healthcare)

Tel.: +49 (0) 6151 6285 0

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

Mit freundlichen Grüßen

Merck Healthcare Germany GmbH

i.V.

i.V.

Dr. Oliver Bachmann

Medical Affairs Director

Stefanie Förster-Mathias

Stufenplanbeauftragte



# Cladribin Mavenclad<sup>®</sup>

## Informationen für Patienten

Stand: Februar 2018

Vorwort	2
Das Medikament	4
Wirkung	7
Nebenwirkungen	13
Einnahme und Therapiekontrolle	17
Häufige Fragen	20
Autoren und Interessenkonflikte	23
Impressum	24

## Anhang

Glossar	26
Weitere Informationen	40
Schlüsselpublikationen	41

## Das Wesentliche in Kürze

Kleiner Entscheidungsleitfaden	42
Managementmöglichkeiten der schubförmigen Multiplen Sklerose	44
Faktenbox Cladribin	45

**Cladribin**  
Mavenclad®

**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 Cladribin bei Multipler Sklerose (MS) zusammen. Die Daten zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen beruhen auf den Studien, die zur Zulassung von Cladribin 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 <sup>1</sup>  
Wichtige Begriffe, wie Fachausdrücke, werden mit Fußnoten (hochgestellte Ziffern) erklärt.

**Zum Beispiel:** Gesichtsrötung (Flush<sup>1</sup>)

---

- ▶ **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

### Cladribin (Mavenclad®) – kurzgefasst

Cladribin (Mavenclad®) wird als Tablette über 2 Jahre in 4 Zyklen von jeweils 5 Tagen eingenommen. Es ist zugelassen für Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose. Bei einem Teil der Patienten reduziert es die Häufigkeit von Schüben und hält die Zunahme der Behinderung auf. Dass Cladribin so selten eingenommen werden muss, liegt daran, dass das Medikament das Immunsystem sehr langfristig beeinflusst.

Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Cladribin in Studien auftraten, waren Kopfschmerzen und eine Verminderung der weißen Blutzellen. Diese Verminderung betrifft vor allem eine Untergruppe dieser Zellen, die Lymphozyten. Die Anzahl der weißen Blutzellen muss deshalb in regelmäßigen Abständen bestimmt werden („großes Blutbild“). Wenn die Zahl der Lymphozyten unter einen bestimmten Grenzwert fällt, sollte keine Medikamentengabe erfolgen, bis sich die Werte wieder normalisiert haben.

### Was ist Cladribin?

Cladribin ist ein sogenanntes Nukleosidanalogen, das heißt, ein Medikament, das den Bausteinen des menschlichen Erbguts sehr ähnlich ist. Wenn Zellen diese fremden Bausteine in ihr Erbgut einbauen, wird ihre Funktion gestört und sie gehen schneller zugrunde als üblich. Cladribin kann deshalb auch Krebszellen bekämpfen und ist seit einigen Jahren als Chemotherapie bei einer Blutzellkrebserkrankung, der Haarzelleukämie, zugelassen.

## Wie wirkt Cladribin?

Cladribin 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.

Cladribin wirkt besonders auf bestimmte Untergruppen von weißen Blutkörperchen (die Lymphozyten\*). Dadurch, dass diese Immunzellen Cladribin, wie oben beschrieben, als Baustein in ihr Erbgut einbauen, sinkt ihre Anzahl vorübergehend ab und bestimmte Funktionen werden gestört.

## Für wen ist Cladribin zugelassen?

Cladribin ist in der EU seit August 2017 für Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose zugelassen. „Hochaktiv“ wurde in der Studie, die zur Zulassung führte, definiert als:

- ▶ Patienten, die im vorausgegangenen Jahr einen Schub und in der MRT mindestens eine Kontrastmittel aufnehmende Läsion<sup>1</sup>, alternativ 9 oder mehr T2-Läsionen<sup>2\*</sup> während der Behandlung mit anderen Immuntherapien\* hatten,

---

  - ▶ Patienten mit 2 Schüben oder mehr im vorausgegangenen Jahr, unabhängig davon, ob sie mit einer Immuntherapie\* behandelt wurden oder nicht.
- 

<sup>1</sup> Kontrastmittelanreicherung: Kontrastmittel kann bei einer MRT-Untersuchung gespritzt werden und lagert sich bei verschiedenen Krankheiten im Gehirn, vor allem bei Entzündungen im Gewebe ein.

<sup>2</sup> T2-Herde: In der so genannten T2-MRT-Sequenz sind frische und alte Entzündungsherde (Läsionen) gleichermaßen als helle Flecken im Gehirn oder Rückenmark sichtbar.

### Wie wird Cladribin eingenommen?

Cladribin ist als Tablette erhältlich. Es wird nicht wie andere Tabletten täglich, sondern in insgesamt 4 Behandlungszyklen über 2 Jahre eingenommen. In beiden Jahren gibt es je 2 Behandlungszyklen von 4 – 5 Tagen im Abstand von 1 Monat.

Konkret heißt das, dass Patienten jeweils in Monat 1 und 2 sowie Monat 13 und 14 der Behandlung 4 bis 5 Tage lang Cladribin-Tabletten erhalten. Wie viele Tabletten ein Patient genau einnehmen muss, richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten. Pro Kilogramm Körpergewicht müssen insgesamt über 2 Jahre 3,5 mg Cladribin eingenommen werden. Wie das Einnahmeschema genau aussieht, ist aus entsprechenden Tabellen einfach ersichtlich.

*Details zum Einnahmeschema siehe Glossar unter „Einnahmeschema Cladribin-Tabletten (Seite 29)“.*

# Wirkung

## Wie wirksam ist Cladribin bei schubförmiger MS?

Die Wirkung von Cladribin auf die Schubrate und die Zunahme der Behinderung wurde in der Zulassungsstudie (CLARITY<sup>3\*</sup>) geprüft und 2010 veröffentlicht. Insgesamt wurden 1.326 Patienten mit aktiver MS über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens einen Schub in den 12 Monaten vor Studienbeginn hatten.

*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 Cladribin besser zu verstehen.*

### 1. Wirkung auf die Schubfreiheit

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

---

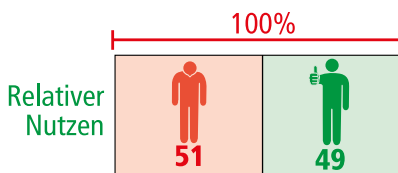
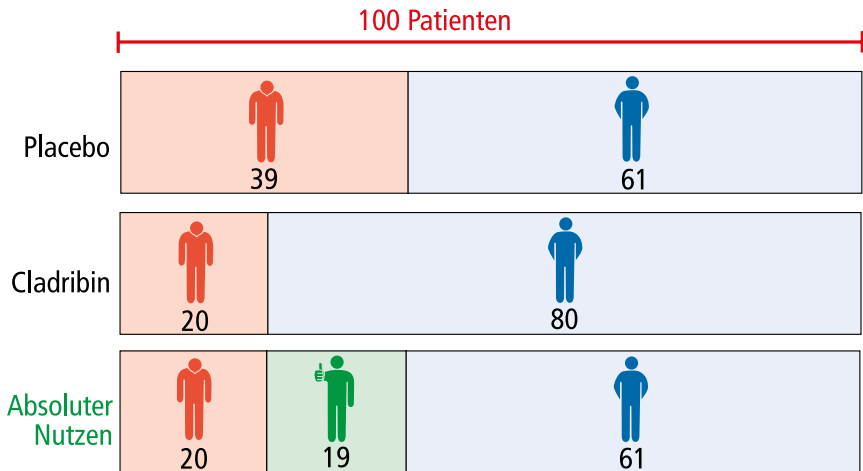
<sup>3</sup> CLARITY: CLAdRiBine Tablets treating multiple sclerosis orally.  
Zulassungsstudie mit Placebo als Vergleich.

## 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 Cladribin-Gruppe (20) von denen mit Schüben in der Placebo-Gruppe (39) abzieht. Tatsächlich profitieren 39 - 20, 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 Placebo-Gruppe haben 39 Patienten einen Schub, in der Cladribin-Gruppe sind es nur 20, also 19 weniger. 19 von 39 sind in Prozent umgerechnet 49 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).



Schübe



Nutzen



Keine Schübe

## 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 0,33 Schüben gegenüber 0,14 in der Cladribin-Gruppe. Etwas verständlicher ausgedrückt: Die Patienten in der Placebo-Gruppe haben im Durchschnitt alle 3 Jahre einen Schub, die Patienten in der Cladribin-Gruppe nur alle 6,5 Jahre. Die Schubrate in der Placebo-Gruppe ist relativ niedrig. Dies gibt einen Hinweis darauf, dass die Patienten in der Studie generell nur eine geringe Krankheitsaktivität hatten.

## 3. 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). Grafik 2 (Folgesseite) zeigt, wie viele Patienten nach 2 Jahren Therapie mit Cladribin oder Einnahme von Placebos keine Zunahme der Behinderung hatten. Dargestellt ist wieder der absolute Nutzen (absolute Risikoreduktion) und der relative Nutzen (relative Risikoreduktion).

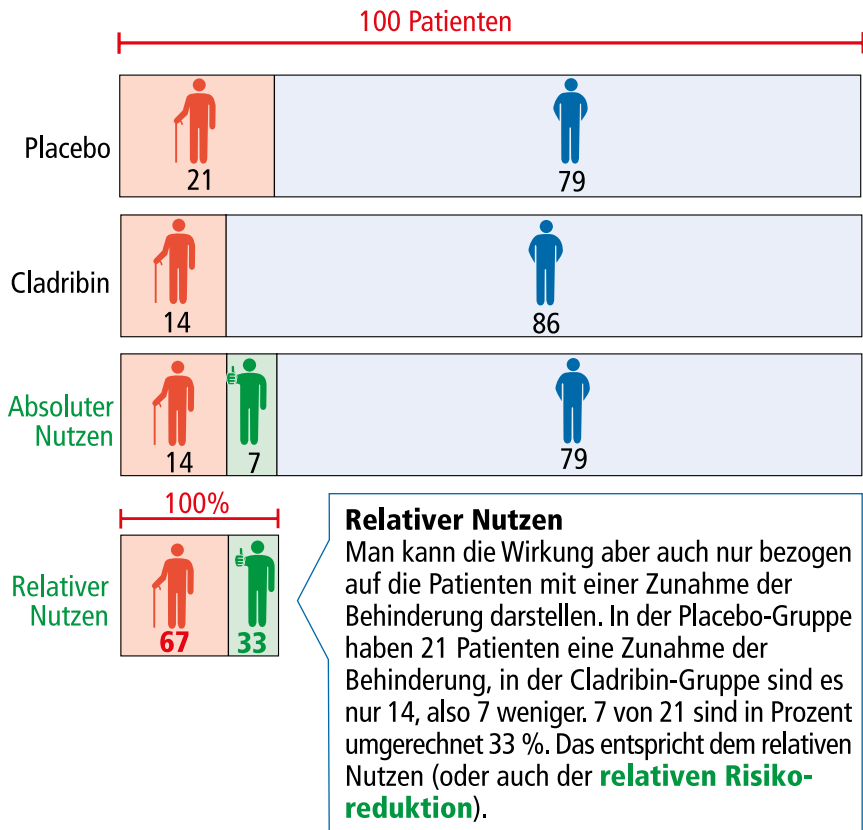
*Im Glossar sind auch einige Angaben zum Nutzen von Medikamenten bei anderen Erkrankungen zu finden, damit Sie einen Eindruck bekommen, wie groß die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien sind (unter „Therapieeffekte“, Seite 37).*

## 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 Cladribin-Gruppe (14) von denen mit einer Behinderungszunahme in der Placebo-Gruppe (21) abzieht. Tatsächlich profitieren 21 - 14, also 7 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



Zunahme der Behinderung



Nutzen



Keine Zunahme der Behinderung

## Langzeitdaten

Im Anschluss an die 2-jährige CLARITY-Studie wurde eine sogenannte Verlängerungsstudie durchgeführt (CLARITY EXTENSION\*), die ebenfalls zwei Jahre andauerte. Zwei Drittel der CLARITY-Studienteilnehmer (806 von 1.326 Patienten) nahmen daran teil. Hier wurden 3 unterschiedliche Gruppen verglichen. Zusammengefasst zeigt die Studie, dass es für die Behinderung am Studienende keinen Unterschied machte, ob man über alle 4 Jahre behandelte, nur in den ersten 2 Jahren oder nur in den letzten 2 Jahren. Es lässt sich deshalb sagen, dass eine 4-jährige Einnahme von Cladribin nicht generell besser ist als eine 2-jährige. Aus diesem Grund ist die Einnahmezeit von Cladribin vorerst auf 2 Jahre begrenzt.

## 4. Wirkung auf die MRT in zwei Jahren

In der MRT treten Kontrastmittelanreicherungen<sup>4\*</sup> und so genannte T2-Herde<sup>5\*</sup> auf, die als Ausdruck der Entzündung bei MS betrachtet werden. Dabei können Herde größer werden oder ganz neu auftreten.

28 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 62 % in der Cladribin-Gruppe waren über die Studiendauer frei von neuen oder vergrößerten T2-Herden\*. 47 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 87 % in der Cladribin-Gruppe hatten über die Studiendauer keine Herde mit Kontrastmittelanreicherungen.

---

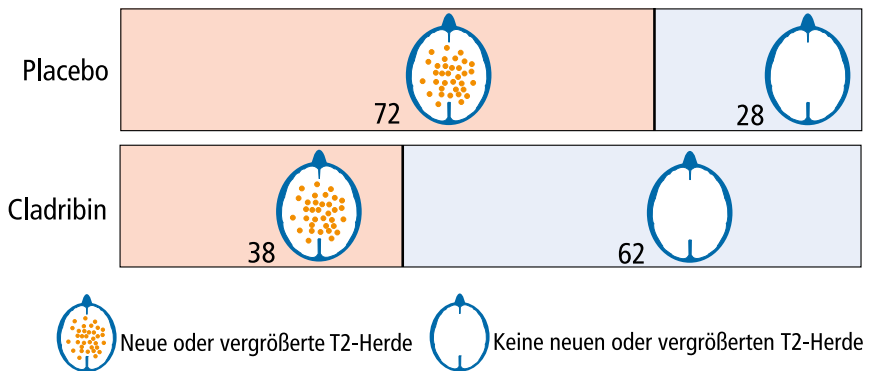
<sup>4</sup> Kontrastmittelanreicherung: Kontrastmittel kann bei einer MRT-Untersuchung gespritzt werden und lagert sich bei verschiedenen Krankheiten im Gehirn, vor allem bei Entzündungen, im Gewebe ein.

<sup>5</sup> 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.



Fasst man neue T2-Herde und Kontrastmittel anreichernde Herde als gesamte MRT-Aktivität zusammen, so fanden sich in der Placebo-Gruppe 25 % und in der Cladribin-Gruppe 60 % ohne MRT-Aktivität.

*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 33).*

## Nebenwirkungen

### Welche Nebenwirkungen hat Cladribin?

In der Zulassungsstudie\* hatten 347 (81 %) der Patienten in der Cladribin-Gruppe Nebenwirkungen und 319 (73 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant\*. Bei 9 (2 %) Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 15 (3,5 %) in der Cladribin-Gruppe führten die Nebenwirkungen zum Abbruch der Behandlung, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant\*.

*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).*

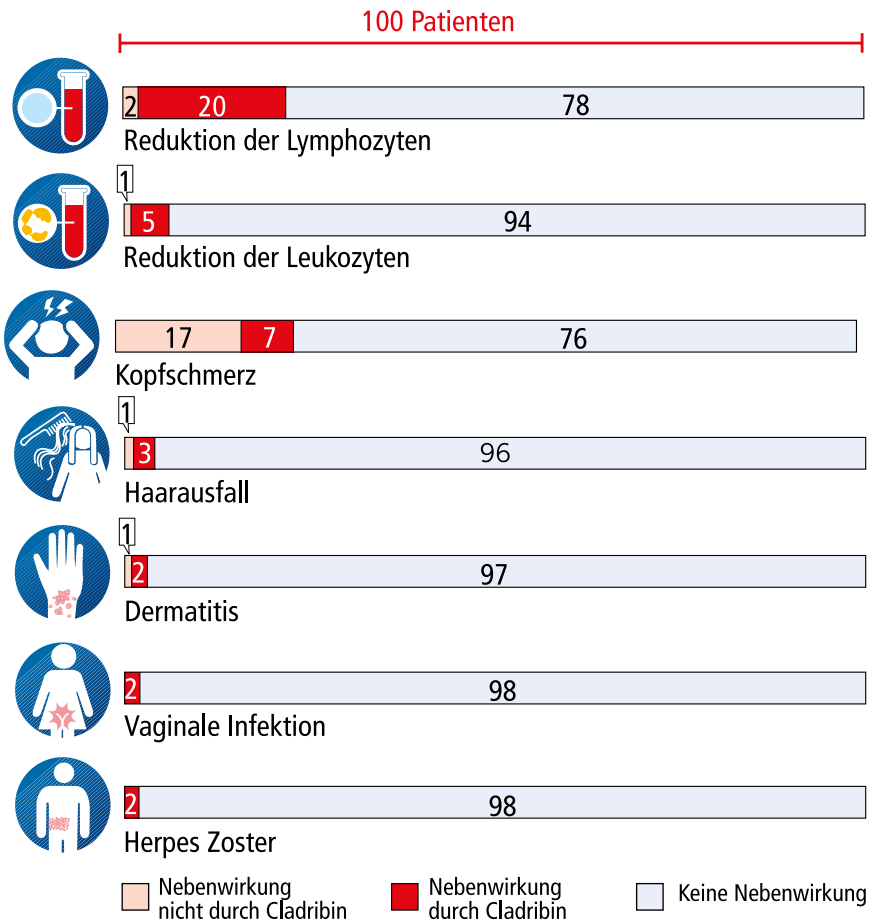
**Kopfschmerzen** traten in der Placebo-Gruppe bei 17 %, in der Cladribin-Gruppe bei 24 % auf, ein Unterschied von 7 %.

Eine deutliche, jedoch vorübergehende Verminderung der Zahl der **Lymphozyten\*** [unter 500 Zellen pro Mikroliter ( $\mu\text{l}$ )] trat bei 20 von 100 Patienten nach Cladribin-Gabe auf und ist durch den Wirkmechanismus des Medikaments bedingt. Am Ende der 2-jährigen Therapiestudie lag der Wert im Mittel bei 900 Zellen/ $\mu\text{l}$ , also knapp unter dem Normbereich. Auch eine vorübergehende Erniedrigung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen (**Leukozyten\***) unter 3.000 Zellen/ $\mu\text{l}$  war in der Cladribin-Gruppe mit 5 von 100 Patienten häufiger. Dennoch kam es insgesamt nicht gehäuft zu Infektionen. Allerdings litten mehr Patienten in der Cladribin-Gruppe unter einem **Herpes zoster** (Gürtelrose) (2 von 100) sowie **vaginalen Infektionen** (2 von 100).

Zusätzlich trat bei 2 von 100 Patienten in der Cladribin-Gruppe eine allergische Hautreaktion (**allergische Dermatitis\***) auf und bei 2 von 100 kam es zu Haarausfall.

#### Grafik 4: Nebenwirkungen

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.



## Schwere Nebenwirkungen und Todesfälle

In diesem Abschnitt werden auch schwere Nebenwirkungen (z. B. lebensbedrohliche Erkrankungen) berichtet, die bei der höheren getesteten Gesamtdosis von insgesamt 5,25 mg / kg Körpergewicht (KG) auftraten.

In der Placebo-Gruppe kam es bei 6,4 %, in der Cladribin-Gruppe bei 8,7 % der Patienten zu schweren Nebenwirkungen, d. h. sie kamen bei Cladribin-Einnahme nicht gehäuft vor.

Während und nach der Studie traten insgesamt 6 Todesfälle auf, jeweils 2 in jeder Behandlungsgruppe. Die Ursachen waren für die Placebo-Gruppe 1 Suizid und 1 Schlaganfall; in der 3,5 mg / kg KG-Cladribin-Gruppe 1 Herzinfarkt und 1 Tod aufgrund einer Bauchspeicheldrüsenkrebskrankung nach Studienende und in der 5,25 mg / kg KG-Cladribin-Gruppe 1 Todesfall durch Ertrinken und 1 Herzinfarkt nach Studienende.

## Krebserkrankungen

Während der Zulassungsstudie (CLARITY) traten bei den Patienten, die 3,5 mg / kg Körpergewicht Cladribin erhielten, 3 bösartige Tumore auf: 1 Bauchspeicheldrüsenkrebs, 1 Melanom (schwarzer Hautkrebs) und 1 Eierstockkrebs.

Nach der Studie erkrankte eine Patientin der 5,25 mg / kg Körpergewicht-Cladribin-Gruppe an einem Krebs, der sich bei einer Schwangerschaft am Mutterkuchen bilden kann. In der Placebo-Gruppe traten keine Krebserkrankungen auf.

In der Studie mit ersterkrankten Patienten (ORACLE, s. Glossar unter „Klinisch isoliertes Syndrom (KIS)“) trat bei 5,25 mg / kg-Cladribin ein Gebärmutterkrebs auf, bei 3,5 mg / kg-Cladribin 1 Schilddrüsenkrebs und 2 Hauttumore. Bei Placebo-Gabe traten 3 gutartige Schilddrüsentumore auf.

Statistisch gesehen traten die Krebserkrankungen bei Cladribin-Tabletten-Einnahme **nicht** gehäuft auf. Dennoch ist zu beachten, dass alle Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen, das Krebsrisiko erhöhen können. Dies kann aber nur in Langzeitstudien geklärt werden.

## **Infektionen**

Wenn man alle Arten von Infekten zusammenzählt, traten diese bei Cladribin-Gabe nicht häufiger auf als bei den Patienten, die ein Placebo erhielten. Es kam jedoch bei einer Patientin zu einer Reaktivierung einer nicht bekannten Tuberkulose.

In der Therapie der Haarzelleukämie mit Cladribin wurden Fälle einer gefährlichen Gehirnentzündung, der PML\*, berichtet. Bei MS-Patienten gab es bisher, in 12 Jahren klinischer Erfahrung, nach Cladribin-Gabe aber keine PML-Fälle.

Dennoch ist zu beachten, dass alle Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen, auch das Infektionsrisiko erhöhen können. Wenn die Lymphozyten unter eine bestimmte Schwelle sinken ( $< 200$  Zellen/ $\mu$ l), wird daher auch eine vorbeugende Herpesvirustherapie empfohlen (siehe unten).

## **Welche neuen Nebenwirkungen wurden nach Abschluss der Zulassungsstudien berichtet?**

Neue Nebenwirkungen wurden bisher nicht berichtet. In der Verlaufsstudie, bei der ein Teil der Patienten bis zu 4 Jahre mit Cladribin behandelt wurde, bestätigten sich die bekannten Nebenwirkungen. Bis dahin unbekannte Nebenwirkungen traten nicht auf.

# Einnahme und Therapiekontrolle

## Wann sollte Cladribin nicht eingenommen werden?

Cladribin sollte nicht eingenommen werden bei

- ▶ einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff.

---

- ▶ akuten Infektionen.

---

- ▶ chronischen Infektionen wie HIV, Hepatitis-B oder -C (HBV und HCV) oder Tuberkulose.

---

- ▶ einer Immunschwäche oder einer Therapie mit einem Medikament, welches das Immunsystem verändert bzw. unterdrückt.

---

- ▶ aktiven Krebserkrankungen.

---

- ▶ einer mittelschweren oder schweren Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion.

---

- ▶ Schwangerschaft oder in der Stillzeit.

---

- ▶ Fruktoseintoleranz, da die Tablette Sorbitol enthält.

---

## Worauf ist bei Therapiebeginn zu achten?

Weil Cladribin das Immunsystem hemmt, sollten vor Therapiebeginn alle Standardimpfungen durchgeführt werden, die die STIKO (Ständige Impfkommission) für Menschen empfiehlt, deren Immunsystem teilweise blockiert werden soll.

Falls der Antikörperschutz gegen Windpocken (VZV) im Blut nicht ausreicht, sollte vor Beginn der Therapie eine Impfung erfolgen. Die Therapie mit Cladribin-Tabletten sollte erst nach erfolgreicher Impfung, frühestens nach 4 – 6 Wochen begonnen werden.












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.

## Was muss bei der Therapie kontrolliert werden?

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) empfiehlt:

### Grafik 5: Therapiekontrolle

#### Vor Therapiebeginn zwingend

 Großes Blutbild	 Leberwerte	 Nierenwerte
 Infektionssuche	 Schwangerschaft	 Hepatitis B
 Hepatitis C	 HI-Virus	 Tuberkulose
 Windpocken	 MRT	

#### Während der Therapie

##### alle 2-3 Monate zwingend

##### jährlich wünschenswert

 Großes Blutbild	 Infektionssuche	 MRT
 Nierenwerte	 Leberwerte	

Im 2. Jahr vor Therapiebeginn: Labor wie bei Therapiebeginn, HBV, HCV, HIV und TBC nicht zwingend.

### **Kontrolle der Leuko- und Lymphozytenzahl\***

Vor Beginn einer Therapie mit Cladribin muss ein großes Blutbild, das heißt die Bestimmung der Anzahl aller Blutzellen, erfolgen. Damit man mit der Einnahme von Cladribin beginnen bzw. diese im zweiten Jahr fortsetzen kann, müssen die Leukozyten und Lymphozyten, die weißen Blutzellen also, über bestimmten Grenzwerten liegen. Ist die Anzahl geringer, kann die Behandlung um bis zu sechs Monate verschoben werden. Sollten die Werte weiter niedrig bleiben, muss die Therapie abgesetzt werden.

Patienten, deren Lymphozytenzahl während der Cladribin-Behandlung unter einen Grenzwert von 500 Zellen/ $\mu$ l sinkt, sind anfälliger für eine Herpes-Infektion. Eine vorbeugende medikamentöse Herpes-Therapie mit Aciclovir-Tabletten sollte ab einem Wert von 200 Zellen/ $\mu$ l eingeleitet werden. Wegen des Risikos anderer Infektionen sollten diese Patienten generell aktiv überwacht und gegebenenfalls behandelt werden. Während der Behandlungsdauer und auch in den Folgejahren wird empfohlen, die Standard-Krebsvorsorgeuntersuchungen wahrzunehmen.

### **Wie lange wird behandelt?**

Die Behandlungsdauer mit Cladribin-Tabletten ist für 2 Jahre vorgesehen mit anschließenden 2 Jahren ohne Therapieeinnahme. Die Langzeitdaten der Zulassungsstudie sprechen dafür, dass der Effekt zumindest zum Teil 2 weitere Jahre anhält. Über diese Zeit hinaus liegen keine Daten vor. 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.



## Häufige Fragen

### Schwangerschaft und Stillzeit

Cladribin darf in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden. In Tierstudien und an menschlichen Zellen in Laborversuchen zeigte Cladribin eine schädigende Wirkung auf den Embryo.

Bevor eine Behandlung mit Cladribin begonnen wird, muss deshalb eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Frauen und Männer, die mit Cladribin behandelt werden, sollten während der Behandlung und bis 6 Monate danach nicht schwanger werden bzw. keine Kinder zeugen.

Es besteht die Möglichkeit, dass Cladribin die Wirkung hormoneller Verhütungsmittel (z. B. der Pille) beeinträchtigt. Frauen, die eine solche Methode anwenden, müssen während der Tage, an denen Cladribin eingenommen wird, und in den 4 Wochen danach zusätzlich noch eine „Barrieremethode“, also z. B. Kondome, benutzen.

Auch nach dieser Zeit müssen Patientinnen sowie Patienten und ihre Partnerinnen weiterhin zuverlässig verhüten, es reicht jedoch eine einzelne Verhütungsmethode (z. B. Pille *oder* Kondom).

Sollte während der Cladribin-Therapie trotzdem eine Schwangerschaft eintreten, kann dies zu einer Fehlgeburt oder Fehlbildungen führen. Eine eventuelle Einnahme von Cladribin sollte sofort unterbrochen werden. 6 Monate nach der letzten Einnahme von Cladribin ist nicht mehr von einem Risiko für eine neue Schwangerschaft auszugehen.

Es ist nicht bekannt, ob Cladribin in die Muttermilch übertritt. Sicherheitshalber sollte auf das Stillen während der Einnahme von Cladribin und bis zu 6 Monate nach der letzten Einnahme verzichtet werden.

## Verlauf von Schwangerschaften in der Zulassungs- und Verlängerungsstudie

Im gesamten Studienprogramm wurden 44 Schwangerschaften bei Patientinnen gemeldet, die Cladribin einnahmen, und 20 in der Placebo-Gruppe.

4 Patientinnen in der Placebo-Gruppe sowie 14 Patientinnen in den Cladribin-Gruppen entschieden sich für eine Abtreibung. Fehlgeburten traten in den Behandlungsgruppen nicht häufiger auf als in der Placebo-Gruppe. Bei keinem der Kinder, die zur Welt kamen (9 in der Placebo-Gruppe, 18 in den Cladribin-Gruppen) wurden Fehlbildungen gemeldet.

Zusätzlich kam es in der Placebo-Gruppe zu einer Entwicklungsstörung des Fötus mit Ablösung des Mutterkuchens.

In den Behandlungsgruppen trat bei einer Schwangerschaft ein Chorionkarzinom, d. h. eine bösartige Veränderung am Mutterkuchen, auf sowie zwei Eileiter-Schwangerschaften.

## Impfungen

Umfassende Untersuchungen zu Impfungen und Cladribin-Tabletten liegen nicht vor. Eine Beeinträchtigung des Impferfolgs kann nicht ausgeschlossen werden. Insofern sollten alle von der STIKO (Ständige Impfkommision) für Patienten mit einem eingeschränkten Immunsystem empfohlenen Impfungen vor Therapiebeginn durchgeführt bzw. aufgefrischt werden.

Sogenannte Lebendimpfstoffe, bei denen lebende, aber unschädlich gemachte Erreger verwendet werden, müssen möglichst vermieden werden. Cladribin-Patienten haben möglicherweise keine ausreichende Abwehr und könnten durch die eigentlich harmlosen Impferreger krank werden.

## Infektionen

Wenn eine Infektion zum Zeitpunkt der Behandlungsphase besteht, sollte diese erst nach Ausheilen der Infektion begonnen werden.

## Welche Alternativen bestehen zu Cladribin?

Cladribin ist nur eine von verschiedenen zugelassenen MS-Therapien. Eine Übersicht finden Sie am Ende der Broschüre auf Seite 44. Systematische Vergleichsstudien von Cladribin mit anderen MS-Medikamenten wurden bislang nicht durchgeführt.

Eine weitere Möglichkeit ist auch, (noch) keine Immuntherapie durchzuführen. Ohne Therapie folgt die MS dem natürlichen Verlauf. Wie dieser zumindest kurzfristig aussieht, kann man aus den Daten der Placebo-Gruppe in der Zulassungsstudie abschätzen: Über 2 Jahre blieben in der Placebo-Gruppe 61 von 100 Patienten schubfrei und 79 von 100 ohne Zunahme der Behinderung.

*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 42).*

# 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 Merck 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: 20.02.2018 (Gültig bis: 20.02.2020)

## **Herausgeber:**

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

**Redaktion:** Geschäftsstelle des KKNMS

**Layout:** [www.dietrabanten.de](http://www.dietrabanten.de)

**Grafiken:** [www.idm-didaktik.com](http://www.idm-didaktik.com)

**Druck:** [www.walchdruck.de](http://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 – 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.

---

**B ▶ Behinderung:** s. EDSS

---

**C ▶ CLARITY-Extensionsstudie:**

Im Anschluss an die 2-jährige CLARITY-Studie wurde eine sogenannte Verlängerungsstudie durchgeführt, die ebenfalls 2 Jahre andauerte. 2 Drittel der CLARITY-Studienteilnehmer (806 von 1.326 Patienten) nahmen daran teil. Sie wurden aufgeteilt in 3 neue Studiengruppen:

Alle Patienten, die in der CLARITY-Studie ein Placebo erhalten hatten, begannen eine Therapie mit Cladribin (Gruppe 1: Placebo → Cladribin). Die Patienten, die Cladribin erhalten hatten, nahmen entweder von nun an ein Placebo (Gruppe 2: Cladribin → Placebo) oder weiterhin Cladribin (Gruppe 3: Cladribin → Cladribin).

Nach 2 Jahren hatte in den verschiedenen Gruppen 75 bis 81 Prozent der Patienten keinen Schub und 73 bis 78 Prozent keine Zunahme der Behinderung. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Das bedeutet, es war egal, ob Patienten zuerst ein Placebo und dann Cladribin, erst Cladribin und dann Placebo oder über 4 Jahre Cladribin eingenommen hatten.

Da es keine Gruppe gab, die über die gesamte Zeit von 4 Jahren ein Placebo erhalten hat, ist unklar, wie der natürliche Verlauf der MS in dieser Zeit gewesen wäre. Es lässt sich aber sagen, dass eine 4-jährige

Einnahme von Cladribin nicht besser ist als eine 2-jährige. Aus diesem Grund ist die Einnahmezeit von Cladribin vorerst auch auf 2 Jahre begrenzt.

---

**D ▶ Dermatitis:**

Meist allergische, entzündliche Hautreaktion, kann begrenzt auftreten oder am ganzen Körper.

---

**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.

---

**▶ Einnahmeschema Cladribin-Tabletten:**

Cladribin wird über 2 Jahre in jeweils 2 jährlichen Behandlungszyklen im Abstand von je 1 Monat verabreicht. Das heißt, die Patienten erhalten jeweils in Monat 1 und 2 und in Monat 13 und 14 mehrere Tage lang Cladribin-Tabletten.

Die Dosis des Medikaments richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten.

Pro Kilogramm Körpergewicht erhält jeder Patient im Laufe der 2 Jahre 3,5 mg Cladribin. Das nennt sich „kumulative Dosis“. Diese kumulative Dosis wird durch 4 (= 4 Zyklen) geteilt und das Ergebnis auf 4 bis 5 Tage verteilt.

Die Rechnung für einen 60 Kilogramm schweren Patienten sähe so aus:

Kumulative Dosis:  $60 \text{ kg} \times 3,5 \text{ mg Wirkstoff} = 210 \text{ mg}$

Dosis pro Behandlung:  $210 \text{ mg} / 4 \text{ Zyklen} = 52,5 \text{ mg} / \text{Zyklus}$

Dosis pro Tag (in 10 mg-Tabletten):  $52,2 \text{ mg} / 5 \text{ Tage} = 1 \times 10 \text{ mg} / \text{Tag}$

Das heißt, ein 60 Kilogramm schwerer Patient würde in Monat 1 und 2 sowie in Monat 13 und 14 für 5 Tage je eine 10mg-Tablette Cladribin einnehmen.

---

## H ▶ HIV:

Humanes Immundefizienz Virus, Auslöser von AIDS.

---

## 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 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 44) gibt Ihnen einen Überblick über die zugelassenen Immuntherapien.

---

**K ▶ Klinisch isoliertes Syndrom (KIS):**

Als KIS bezeichnet man die ersten Beschwerden, die auf eine MS hindeuten, also einen ersten Schub. Entweder liegen Zusatzuntersuchungen noch nicht vor oder die Ergebnisse lassen noch keine sichere MS-Diagnose zu. Bei einigen MS-Therapien gibt es Studien zur Therapie ab dem Auftreten der ersten Beschwerden. Hier wird vor allem die Zeit bis zum Auftreten eines 2. Schubs untersucht.

Die Wirkung von Cladribin bei KIS-Patienten wurde in der ORACLE-Studie (ORAL CLadribine in Early MS) untersucht. Die Auswertung der Studie ergab eine Verminderung des Risikos eines 2. Schubs bei Einnahme von Cladribin. Eine Zulassung für die Indikation KIS-Patienten liegt nicht vor.

---

**▶ 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](http://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 ( $\mu\text{l}$ ) und sind hauptsächlich für die Abwehr von bakteriellen Erregern zuständig. Unterhalb von 2.000 Zellen/ $\mu\text{l}$  steigt das Risiko von Infekten, unterhalb von 1.000 Zellen/ $\mu\text{l}$  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/ $\mu\text{l}$ . Unterhalb von 1.000 Zellen/ $\mu\text{l}$ , sicher unterhalb von 500 Zellen/ $\mu\text{l}$  steigt das Risiko von Infekten. Eine genaue Grenze kann nicht angegeben werden.

---

**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.

**▶ Metaanalyse:**

Eine Metaanalyse ist eine systematische Übersichtsarbeit. Sie versucht, nach transparenten Kriterien alle Daten zu einer Therapie oder Diagnosemaßnahme aus verschiedenen Studien zusammenzufassen. Im besten Fall kann auch eine rechnerische Zusammenfassung zu den verschiedenen Ergebnissen (Nutzen und Nebenwirkungen) erfolgen. Der höchste wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweis einer Therapie sind mehrere hochwertige randomisierte kontrollierte Studien\* , die in einer Metaanalyse einen klaren Nutzen zeigen.

**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 bis 2 Jahre eine Stabilität in der Zukunft voraussagen kann, ist unklar.

NEDA in CLARITY: In der Zulassungsstudie von Cladribin, CLARITY, wurde NEDA bei Placebo in 16 % und bei Cladribin in 44 % erreicht.

---

**R ▶ Randomisiert kontrollierte Studie:**

Randomisiert 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 2 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 ▶ **Sicherheitsabstände:**

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

---

- ▶ 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-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.

---

## **Z ▶ Zulassungsstudie CLARITY:**

In CLARITY (CLAdRiBine Tablets treating multiple sclerosis orally) wurde die Wirksamkeit von 2 unterschiedlichen Cladribin-Tabletten-Dosierungen mit Placebo, also einem Scheinmedikament, verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens einen Schub in den 12 Monaten vor Studienbeginn hatten.

Die Darstellung der Ergebnisse in dieser Broschüre bezieht sich auf die zugelassene, niedrigere Dosierung (3,5 mg Cladribin pro Kilogramm Körpergewicht, auch: 3,5 mg / kg KG). Die in den Studien ebenfalls getestete höhere Dosierung (5,25 mg / kg KG Cladribin-Tabletten) war insgesamt nicht wirksamer.

Die CLARITY-Studie zeigte eine höhere Wirksamkeit des Medikaments gegenüber einer Placebo-Gabe. Dies ist statistisch signifikant.

---



## Weitere Informationen

1. Website des **Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)**  
[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

---
2. Website der **Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e.V.**  
[www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/was-ist-ms](http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/was-ist-ms)

---
3. **DGN-Leitlinie zur MS**  
[www.dgn.org/leitlinien](http://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

- ▶ ORACLE: Leist TP et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13:257-67.  
Studie, die untersucht, ob Cladribin bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom das Auftreten eines zweiten Schubs verhindern kann.

---

- ▶ CLARITY: Giovannoni G et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:416-26.  
Zulassungsstudie mit Placebo als Vergleich.

---

- ▶ Cook S et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler.* 2011;17(5):578-93.  
Untersuchung der Nebenwirkungen von Cladribin bei den Patienten der Zulassungsstudie.

---

- ▶ CLARITY EXTENSION: Giovannoni G et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2017;23(2s):1352458517727603.  
Langzeitbeobachtungen (bis 8 Jahre) der Patienten der Zulassungsstudie.

---

## 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?

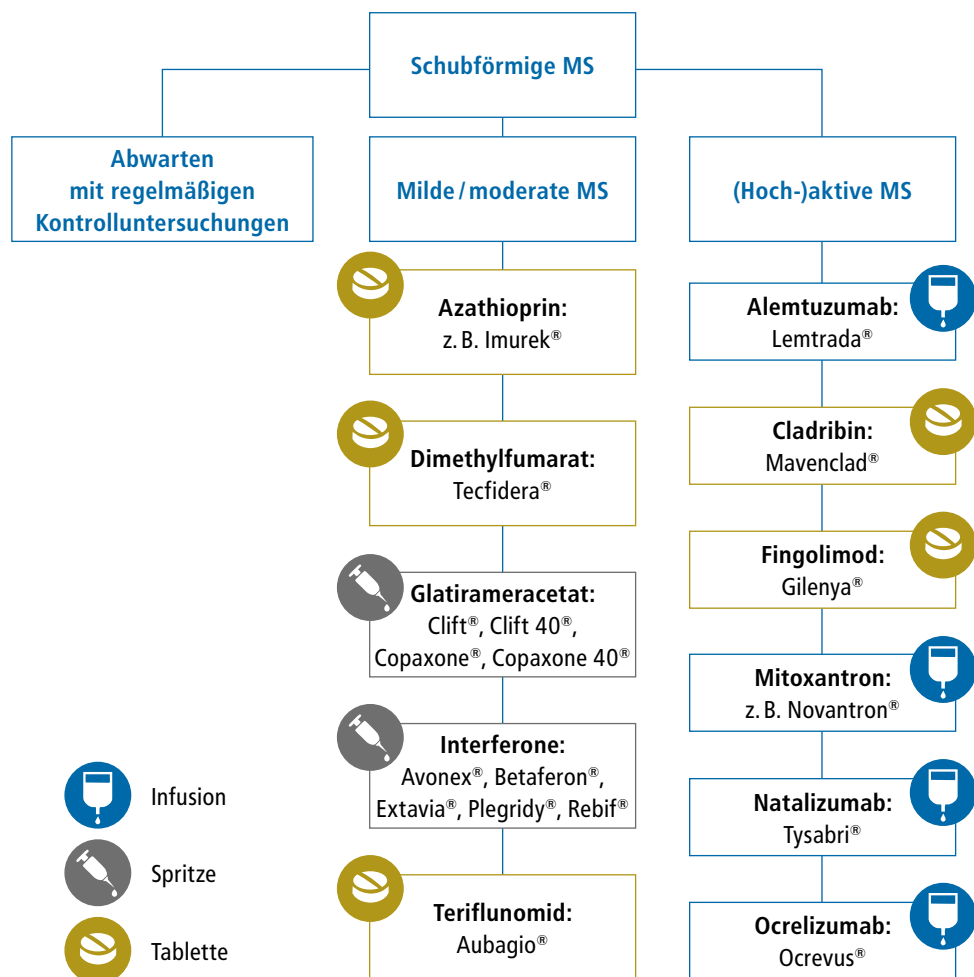
---

### 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 Cladribin

### zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose

Cladribin ist ein Nukleosidanalogen, das 2017 zur Behandlung von Erwachsenen mit hoch aktiver, schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (MS) zugelassen wurde. Es wird als Tablette über 2 Jahre in insgesamt 4 sogenannten Zyklen jeweils 5 Tage gegeben. Die Wirkung von Cladribin auf die MS wurde in einer Studie (CLARITY) mit insgesamt 1.326 Patienten über 2 Jahre untersucht.

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

- ▶ Eine Gruppe hat über 2 Jahre (jeweils in Monat 1 und 2 und Monat 13 und 14 je 5 Tage lang) Cladribin-Tabletten eingenommen.
- ▶ Die andere Gruppe hat über 2 Jahre (jeweils in Monat 1 und 2 und Monat 13 und 14 je 5 Tage lang) ein Placebo eingenommen.

Wie viele Personen hatten:

Nutzen	Placebo	Cladribin
Zunahme der Behinderung*	21 von 100	14 von 100
mindestens einen Schub	39 von 100	20 von 100
neue oder vergrößerte T2-Herde*	72 von 100	38 von 100
Nebenwirkungen	Placebo	Cladribin
Nebenwirkungen	73 von 100	81 von 100
Studienabbruch aufgrund Nebenwirkungen	2 von 100	4 von 100
Lymphopenie	2 von 100	22 von 100
Leukopenie	1 von 100	6 von 100
Kopfschmerzen	17 von 100	24 von 100
Haarausfall	1 von 100	4 von 100
Allergische Dermatitis	1 von 100	3 von 100
Herpes Zoster	0 von 100	2 von 100
Vaginale Infektionen	0 von 100	2 von 100

**Hinweis:** Bei den Patienten, die Cladribin erhielten, traten 4 bösartige Tumore auf. In der Placebo-Gruppe traten keine Krebserkrankungen auf. Statistisch gesehen traten die Krebserkrankungen bei Cladribin-Einnahme nicht gehäuft auf.

**Was gilt es zu beachten?** Vor Therapiebeginn und im Verlauf der Behandlung muss in bestimmten Abständen ein Blutbild gemacht werden. Wichtig ist vor allem, ein zu starkes Absinken der Leukozyten- und Lymphozytenzahl rechtzeitig zu erfassen und die Therapie entsprechend anzupassen.



**Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V.**

Einsteinstraße 1 | 81675 München

Telefon +49 89 4140-4628

E-Mail [info@kkn-ms.de](mailto:info@kkn-ms.de)

[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://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](mailto:dmsg@dmsg.de)

[www.dmsg.de](http://www.dmsg.de)