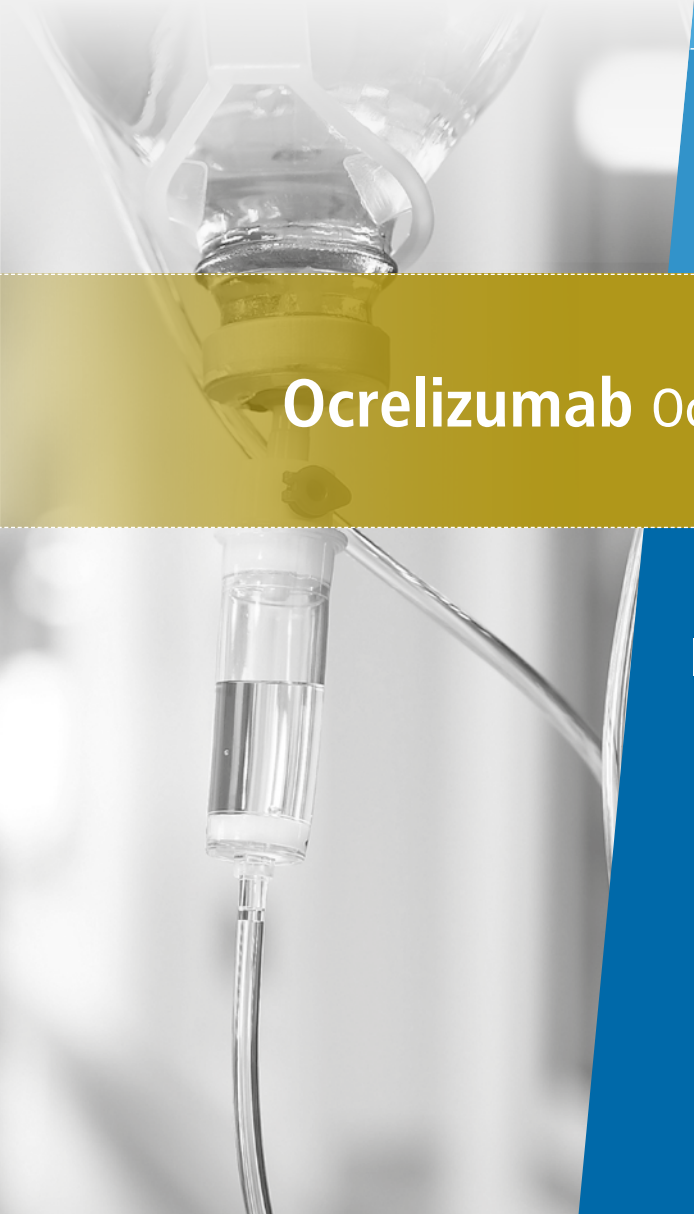
Kompetenznetz Multiple Sklerose

dmsg Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V.



Ocrelizumab Ocrevus®

Informationen für **Patienten**

Stand: März 2019

Vorwort 2

Das Medikament 4

Wirkung bei schubförmiger MS 6

Nebenwirkungen bei schubförmiger MS 13

Wirkung bei primär progredienter MS 18

Nebenwirkungen bei primär progredienter MS 21

Einnahme und Therapiekontrolle
bei schubförmiger sowie primär progredienter MS 25

Häufige Fragen 28

Autoren und Interessenkonflikte 30

Impressum 31

Anhang

Glossar 32

Weitere Informationen 47

Schlüsselpublikationen 48

Das Wesentliche in Kürze

Kleiner Entscheidungsleitfaden 49

Managementmöglichkeiten der schubförmigen Multiplen Sklerose 51

Faktenbox – Ocrelizumab bei schubförmiger MS 52

Faktenbox – Ocrelizumab bei primär progredienter MS 53

Ocrelizumab

Ocrevus®

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 Ocrelizumab bei Multipler Sklerose (MS) zusammen.
Die Daten zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen beruhen auf den Studien, die zur Zulassung von Ocrelizumab 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. Bitte beachten Sie bei der Darstellung der Wirkung und Nebenwirkungen, dass es dazu zwei Kapitel gibt: eines bezieht sich auf die schubförmige MS, eines auf die primär progrediente MS. Es folgt der Anhang mit Hintergrundinformationen und einem Glossar der wichtigsten Begriffe. Ein kleiner Entscheidungsleitfaden mit einer Übersicht über alle zugelassenen Medikamente sowie eine Faktenbox, die alle Schlüsselinformationen aus den Studien auf einer Seite zusammenfasst, befinden sich auf den letzten Seiten dieser Broschüre.

Zum besseren Verständnis haben wir folgende Erläuterungen zum Text bereitgestellt:

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

  Zum Beispiel: Gesichtsrötung (Flush[1])

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

  Zum Beispiel: Laut der Metaanalyse*

Wenn dies das erste Patientenhandbuch ist, das Sie zur Hand nehmen, kann es hilfreich sein, zuerst im Glossar den Abschnitt „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten“ (Seite 32) zu lesen.

Das Medikament

Ocrelizumab (Ocrevus®) - kurzgefasst

Ocrelizumab ist für Patienten mit schubförmiger und für Patienten mit aktiver primär progredienter MS zugelassen. Ocrelizumab wird halbjährlich als Infusion über eine Vene (intravenös) verabreicht. Bei einem Teil der Patienten reduziert es die Häufigkeit von Schüben und hält die Zunahme der Behinderung* auf. Dass Ocrelizumab so selten verabreicht werden muss, liegt daran, dass das Medikament das Immunsystem langfristig beeinflusst. Die häufigsten Nebenwirkungen sind: Infusionsreaktionen und Infektionen. Das Medikament wird in der Apotheke unter dem Namen Ocrevus® vertrieben.

Was ist Ocrelizumab?

Ocrelizumab ist ein gentechnisch hergestellter, humanisierter Antikörper*, der bestimmte weiße Blutkörperchen (Leukozyten*, speziell B-Lymphozyten) aus dem Blut und den Organen entfernt. Ocrelizumab ist eine Weiterentwicklung von Rituximab*.

Wie wirkt Ocrelizumab?

Ocrelizumab richtet sich gezielt gegen bestimmte Immunzellen (B-Lymphozyten*), die ein Molekül namens CD-20 auf ihrer Außenhülle tragen. Es wird vermutet, dass diese Immunzellen bei MS maßgeblich an der Schädigung der Myelinscheiden* und Nervenzellfortsätze beteiligt sind. Ein Teil dieser Abwehrzellen wird durch Ocrelizumab zerstört. Dieser Effekt der Verminderung von B-Lymphozyten hält über viele Monate an.

Für wen ist Ocrelizumab zugelassen?

Ocrelizumab ist zum einen für Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose* mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, zugelassen. Das schließt auch die schubförmig progrediente MS mit ein, wobei diese Patientengruppe nicht gezielt untersucht wurde. Des Weiteren besteht die Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter MS*, charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und des Grads der Behinderung* sowie Bildgebungsmerkmalen, die typisch für Entzündungsaktivität sind.

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) hat diese breite Zulassung in seinen Therapieempfehlungen für Ärzte kritisch kommentiert und empfohlen, Ocrelizumab im Wesentlichen nach den Einschlusskriterien der Therapiestudien zu geben. Bei höherem Lebensalter (größer 55 Jahre), längerer Krankheitsdauer (mehr als 15 Jahre) oder einem höheren EDSS* (höher als 6,5, entsprechend 20 m Gehstrecke mit ständiger beidseitiger Gehhilfe) muss eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Wie wird Ocrelizumab verabreicht?

Ocrelizumab wird als Infusion über eine Vene (intravenös) verabreicht. Die erste Dosis Ocrelizumab (600 mg) wird auf 2 Gaben verteilt. Es werden jeweils 300 mg im Abstand von 14 Tagen verabreicht. Danach erfolgt alle sechs Monate eine Infusion von 600 mg Ocrelizumab.

Wirkung bei schubförmiger MS

Ocrelizumab ist bei Patienten mit unterschiedlichen Verlaufsformen der MS untersucht worden. Die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen unterscheiden sich daher. Im Folgenden werden zuerst die Wirksamkeit und Nebenwirkungen beim **schubförmigen Verlauf** erläutert. Im zweiten Teil (ab Seite 18) werden die Wirkung und die Nebenwirkungen bei **primär progredientem Verlauf** geschildert.

Wie wirksam ist Ocrelizumab?

Die Wirkung von Ocrelizumab auf die Schubrate und die Zunahme der Behinderung wurde in 2 Zulassungsstudien* (OPERA I und II)[1] für Patienten mit schubförmiger MS im Vergleich zu einer Therapie mit Interferon-beta 1a (Rebif® 44 µg), einer anderen, lange bekannten Immuntherapie*, geprüft. Die Ergebnisse wurden 2017 veröffentlicht. Es wurden 1.656 Patienten mit schubförmiger MS über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht.

In beiden OPERA-Studien wurde Ocrelizumab (600 mg) intravenös mit Interferon-beta 1a subkutan[2] (3 x wöchentlich 44 µg Rebif®) verglichen. Teilnehmen konnten Patienten mit einer schubförmigen MS, gekennzeichnet durch das Auftreten von 2 Schüben in den 2 Jahren vor Studieneinschluss oder von einem Schub im Jahr vor Studieneinschluss. Die Patienten wurden zufällig einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt, aber nicht informiert, welche Behandlung sie erhalten würden. Deshalb haben die Teilnehmer der Ocrelizumab-Gruppe zusätzlich zur Infusion 3 x wöchentlich Scheinmedikament-Spritzen erhalten und die Teilnehmer der Interferon-beta 1a-Gruppe erhielten neben den Spritzen entsprechend ein Scheinmedikament als Infusion.

---

[1] OPERA I und II: A study of Ocrelizumab in comParison with intERferon beta-1a in patients with relApsing multiple sclerosis
Zulassungsstudien für Patienten mit schubförmiger MS.

[2] unter die Haut

Beide OPERA-Studien zeigten eine signifikant* überlegene Wirksamkeit des Medikaments gegenüber einer Behandlung mit Interferon-beta 1a. Dies gilt vor allem für das Auftreten von Schüben und die Reduktion von Aktivität in der MRT. Im Folgenden stellen wir die Ergebnisse einer zusammenfassenden Publikation beider Studien dar. Die zusammenfassende Analyse der Daten zur MRT wurde von den Autoren dieser Broschüre selbst durchgeführt.

Im Glossar finden Sie unter „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten" (Seite 32) eine allgemeine Einführung in die Thematik, welche Ihnen helfen kann, die nachfolgenden Informationen zur Wirkung von Ocrelizumab besser zu verstehen.

1. Wirkung auf die Schubfreiheit

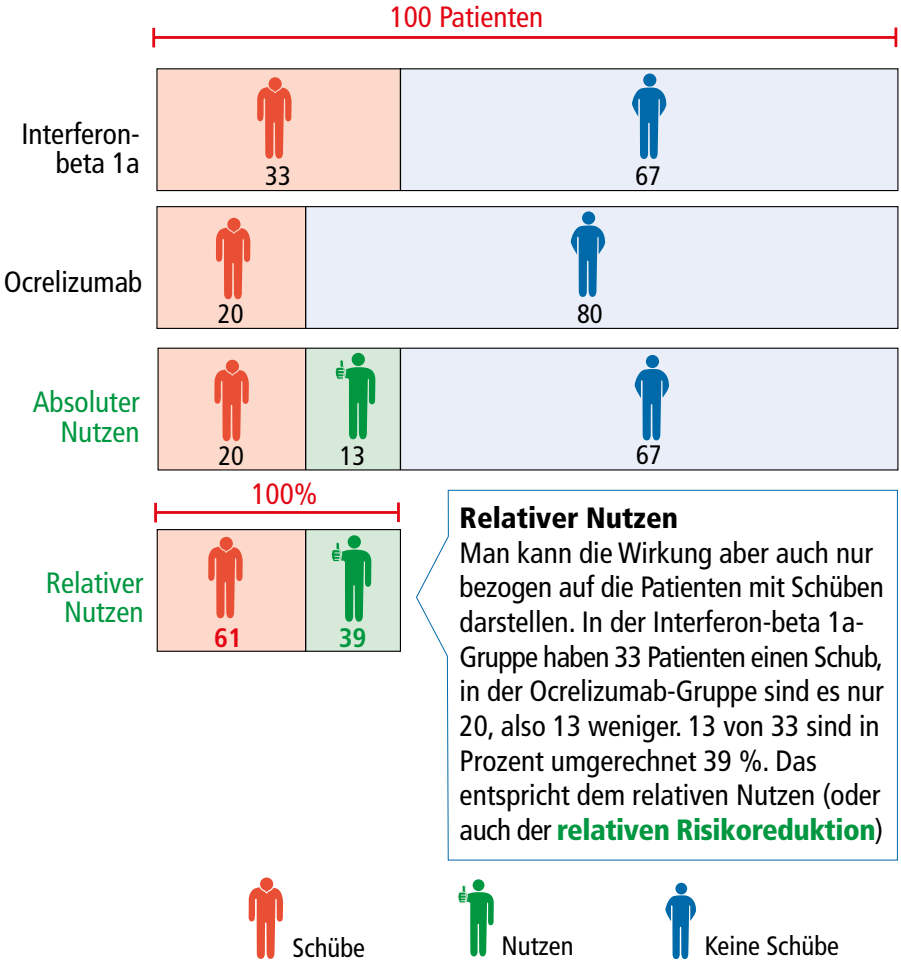
Die Grafik 1 (Folgeseite) zeigt, wie viele Patienten nach 2 Jahren Therapie mit Ocrelizumab oder Einnahme von Interferon-beta 1a noch schubfrei waren. Daraus kann man den absoluten Nutzen (absolute Risikoreduktion*) und den relativen Nutzen (relative Risikoreduktion*) berechnen.

Grafik 1: Wirkung auf die Schubfreiheit bei schubförmiger MS

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 Ocrelizumab-Gruppe (20) von denen mit Schüben in der Interferon-beta 1a-Gruppe (33) abzieht. Tatsächlich profitieren 33 - 20, also 13 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



Relativer Nutzen

Man kann die Wirkung aber auch nur bezogen auf die Patienten mit Schüben darstellen. In der Interferon-beta 1a-Gruppe haben 33 Patienten einen Schub, in der Ocrelizumab-Gruppe sind es nur 20, also 13 weniger. 13 von 33 sind in Prozent umgerechnet 39 %. 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 Interferon-beta 1a-Gruppe bei 0,29 Schüben gegenüber 0,16 in der Ocrelizumab-Gruppe. Etwas verständlicher ausgedrückt: Die Patienten in der Interferon-beta 1a-Gruppe haben im Durchschnitt alle 3,5 Jahre einen Schub, die Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe nur alle 7 Jahre.

3. Wirkung auf die Behinderung

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

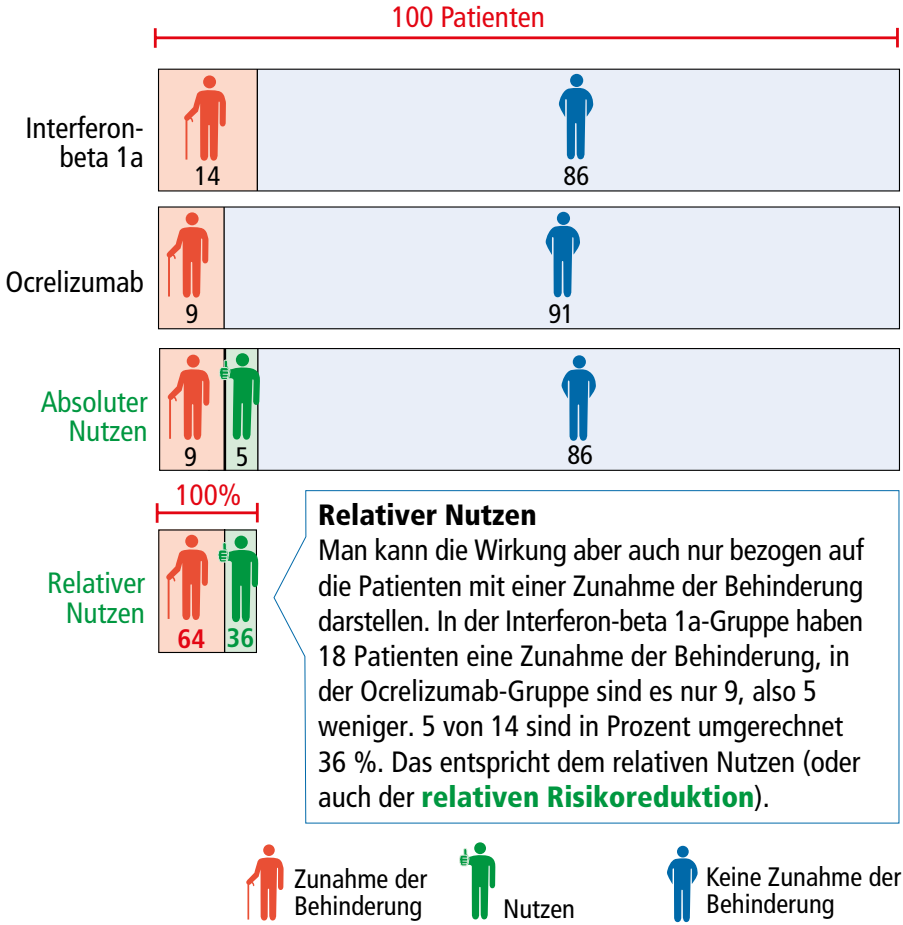
Im Glossar sind auch einige Angaben zum Nutzen von Medikamenten bei anderen Erkrankungen zu finden, damit Sie einen Eindruck bekommen, wie groß die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien sind (unter „Therapieeffekte", Seite 44).

Grafik 2: Wirkung auf die Behinderung bei schubförmiger MS

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 Ocrelizumab-Gruppe (9) von denen mit einer Behinderungszunahme in der Interferon-beta 1a-Gruppe (14) abzieht. Tatsächlich profitieren 14 - 9, also 5 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



Relativer Nutzen

Man kann die Wirkung aber auch nur bezogen auf die Patienten mit einer Zunahme der Behinderung darstellen. In der Interferon-beta 1a-Gruppe haben 18 Patienten eine Zunahme der Behinderung, in der Ocrelizumab-Gruppe sind es nur 9, also 5 weniger. 5 von 14 sind in Prozent umgerechnet 36 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).

4. Wirkung auf die MRT in zwei Jahren[3]

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.

39 % der Patienten in der Interferon-beta 1a-Gruppe und 63 % der Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe waren über die Studiendauer frei von neuen oder vergrößerten T2-Herden.

70 % der Patienten in der Interferon-beta 1a-Gruppe und 95 % in der Ocrelizumab-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 40).

---

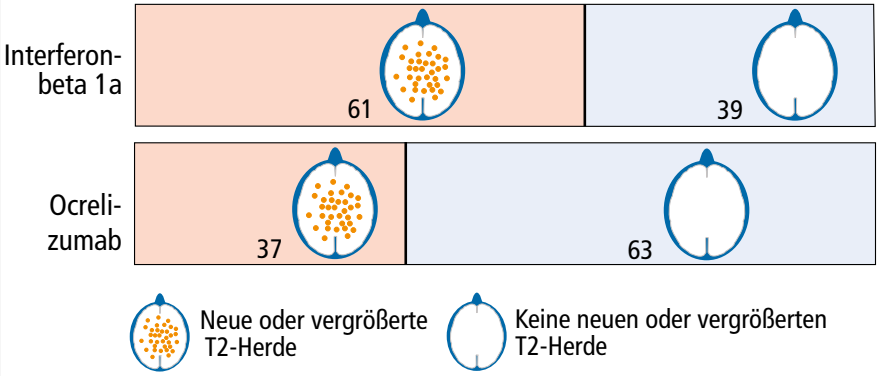
[3] Zusammenfassende Analyse der Daten aus der Hauptpublikation beider Studien durch die Autoren des Patientenhandbuchs.

[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 sogenannten T2-MRT-Sequenz sind frische und alte Entzündungsherde (Läsionen) gleichermaßen als helle Flecken im Gehirn oder Rückenmark sichtbar.

Grafik 3: Wirkung auf die MRT bei schubförmiger MS

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



Nebenwirkungen bei schubförmiger MS

Welche Nebenwirkungen hat Ocrelizumab?

In den beiden Zulassungsstudien* hatten 83 % der Patienten sowohl der Interferon-beta 1a-Gruppe als auch der Ocrelizumab-Gruppe Nebenwirkungen.

Bei 51 Patienten (6 %) in der Interferon-beta 1a-Gruppe und bei 19 Patienten (4 %) in der Ocrelizumab-Gruppe 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 32).

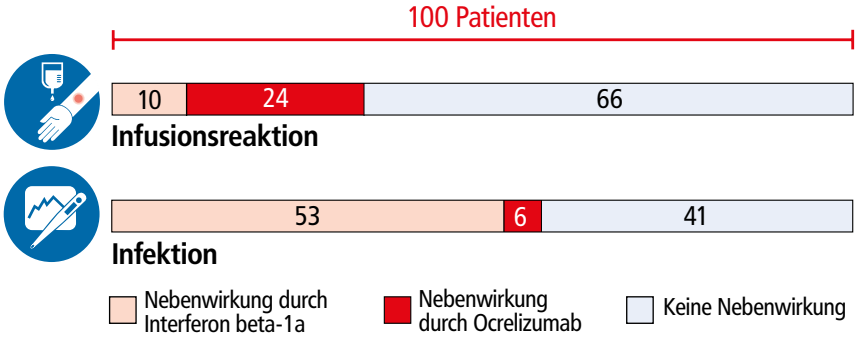
Einige Nebenwirkungen traten häufiger bei Gabe von Interferon-beta 1a auf, dazu gehörten Kopfschmerzen (bei 4 von 100), grippeähnliche Symptome (bei 16 von 100) und Rötung der Einstichstelle (bei 15 von 100).

Laborwertveränderungen

Bei den Laborwerten wurden vor allem Veränderungen der weißen Blutzellen (Lymphozyten und Granulozyten*) berichtet. Hier ist innerhalb von 2 Wochen nach Therapie eine bestimmte Untergruppe der B-Lymphozyten* nicht mehr nachweisbar. Der Effekt hielt unter der Therapie bis zum Studienende an. Auch das Produkt der B-Lymphozyten, die Immunglobuline, war bei einigen Patienten erniedrigt.

Grafik 4: Nebenwirkungen bei schubförmiger MS

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.



Was bedeuten die Zahlen in den Balken?
Beispiel Infektion: In der Interferon-beta 1a-Gruppe hatten 53 von 100 Patienten eine Erkältung, in der Ocrelizumab-Gruppe waren es hingegen 59 von 100. Das bedeutet, dass in der Ocrelizumab-Gruppe 6 Patienten mehr eine Infektion hatten als in der Interferon-beta 1a-Gruppe. Die Zahlen stellen also den Unterschied in der Nebenwirkungshäufigkeit zwischen der Ocrelizumab- und der Interferon-beta 1a-Gruppe dar.

Die genaue Verteilung von Nebenwirkungen in der Interferon-beta 1a-Gruppe und in der Ocrelizumab-Gruppe können Sie in der Faktenbox auf Seite 52 nachsehen.

Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen traten bei Ocrelizumab häufiger auf. Dies waren z. B. Juckreiz, Ausschlag, Hautreizung, Kopfschmerz, Müdigkeit, Schwindel, Atemnot, Übelkeit, Herzrasen. Die Reaktionen waren überwiegend leicht bis moderat. Bei einem Patienten der Ocrelizumab-Gruppe kam es zu einem lebensbedrohlichen Verkrampfen der Bronchien (Bronchospasmus*), der behandelt werden musste.

Am häufigsten traten Infusionsreaktionen bei der ersten Ocrelizumab-Gabe auf, bei weiteren Ocrelizumab-Gaben traten Infusionsreaktionen seltener auf und waren weniger schwer.

Infektionen

Insgesamt traten Infektionen etwas häufiger bei der Gabe von Ocrelizumab auf. Dies waren vor allem Erkältungen und andere Infektionen der oberen Atemwege.

Bei 6 % der Patienten der Ocrelizumab-Gruppe und bei 3 % der Patienten der Interferon-beta 1a-Gruppe traten Infektionen durch Herpesviren auf (z. B. Herpes Zoster, „Gürtelrose“, oder Herpes Simplex, d. h. Herpes im Bereich des Mundes, „Lippenherpes“). Die Herpesinfektionen verliefen in den meisten Fällen leicht oder moderat.

Folgende seltene Infektionen wurden darüber hinaus berichtet: Ein Patient mit Ocrelizumab musste aufgrund einer Herpesinfektion im Genitalbereich im Krankenhaus behandelt werden. Schwere Infektionen unter Ocrelizumab waren: 3 x Blinddarmentzündung, 2 x Entzündungen des Hautfettgewebes[6], 2 x Nierenbeckenentzündung, 1 x Sepsis (Blutvergiftung), 1 x Herpes simplex, 1 x Lungenentzündung und eine schwere obere Atemwegsentzündung.

---

[6] sogenannte Zellulitis mit in der Folge Vernarbungen

Unter Interferon-beta 1a kam es zu 3 Blinddarmentzündungen, 2 x Abszess[7], 2 x Zellulitis an der Injektionsstelle, 2 x Lungenentzündung, 2 x Blasenentzündung und verschiedene andere Infekte in Einzelfällen.

Schwere Nebenwirkungen und Todesfälle

Schwere Nebenwirkungen, z. B. schwere Infektionen oder lebensbedrohliche Infusionsreaktionen kamen bei der Gabe von Ocrelizumab nicht gehäuft vor. In der Interferon-beta 1a-Gruppe kam es bei 9 von 100 Patienten zu schweren Nebenwirkungen, in der Ocrelizumab-Gruppe bei 7 von 100 Patienten. Schwere Infektionen traten bei 3 von 100 Patienten unter Interferon-beta 1a und bei 1 von 100 Patienten unter Ocrelizumab auf. Neben anderen schweren Zwischenfällen, die nicht auf die Medikamente zurückzuführen waren (bspw. Unfall), kam es bei 3 Patienten in der Interferon-beta 1a-Gruppe und 6 Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe zu Lebererkrankungen.

Während der Studie traten 3 Todesfälle auf, 2 davon in der Interferon-beta 1a-Gruppe, 1 in der Ocrelizumab-Gruppe. Die Ursachen waren in der Interferon-beta 1a-Gruppe 1 Darmverschluss und 1 Suizid, in der Ocrelizumab-Gruppe 1 Suizid.

Krebserkrankungen

Während der Studie traten bei 4 Patienten, die Ocrelizumab erhielten, bösartige Tumoren auf: 2 x Brustkrebs, 1 x Nierenkrebs, 1 x Hautkrebs. In der Interferon-beta 1a-Gruppe traten bei 2 Patienten bösartige Tumoren auf: 1 x Lymphdrüsenkrebs und 1 x Plattenepithelkrebs im Bereich der Brust.

---

[7] Von Kapsel umgebener, mit Eiter gefüllter Hohlraum im Gewebe.

Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant*. Das heißt, dass unter Ocrelizumab Krebserkrankungen nicht sicher gehäuft auftraten. Dennoch ist zu beachten, dass alle Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen, das Krebsrisiko erhöhen können. Dies kann aber nur in Langzeitstudien geklärt werden.

Nach Abschluss aller 3 Ocrelizumab-Studien wurden 6 weitere Fälle von Hautkrebs unter Ocrelizumab berichtet.

Welche neuen Nebenwirkungen wurden nach Abschluss der Zulassungsstudien berichtet?

Bei 7 Patienten, die mit anderen Immuntherapien* vorbehandelt wurden, wurde eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)* festgestellt (Stand: Februar 2019). Diese Patienten hatten teilweise schubförmige aber auch sekundär und primär progrediente MS-Verläufe*. Die wissenschaftliche und behördliche Einschätzung ist hier, dass alle Patienten schon vor der Ocrelizumab-Gabe eine PML unter Natalizumab (6 Fälle) oder Fingolimod (1 Fall) entwickelt hatten, diese also nicht Ocrelizumab zugeschrieben werden kann.

Antikörpermangelerkrankung (Hypogammaglobulinämie)

Durch eine Hemmung der B-Lymphozyten* kommt es zu einer verminderten Antikörperbildung. In seltenen Fällen kann hier eine sogenannte Antikörpermangelerkrankung entstehen. Diese ist durch wiederholte schwere Infekte gekennzeichnet. Einzelfälle unter Ocrelizumab sind aufgetreten.

Wirkung bei primär progredienter MS

Ocrelizumab ist bei Patienten mit unterschiedlichen Verlaufsformen der MS untersucht worden. Die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen unterscheiden sich daher. Im Folgenden werden die Wirksamkeit und Nebenwirkungen bei **primär progredientem Verlauf** erläutert. Im ersten Teil (ab Seite 6) werden die Wirkung und die Nebenwirkung beim **schubförmigen Verlauf** geschildert.

Wie wirksam ist Ocrelizumab?

Die Wirkung von Ocrelizumab auf die Zunahme der Behinderung* wurde in einer Zulassungsstudie* (ORATORIO[8]) für Patienten mit primär progredienter MS geprüft und die Ergebnisse im Jahr 2016 veröffentlicht. 732 Patienten mit primär progredienter MS wurden über einen Zeitraum von im Mittel 3 Jahren untersucht. In die Studie eingeschlossen waren auch viele Patienten, bei denen sich die Behinderung in den letzten Jahren nicht verändert hatte. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Ocrelizumab- und eine Placebo-Gruppe verteilt. Doppelt so viele Patienten bekamen also Ocrelizumab (600 mg) wie Placebo. Die Patienten wurden zufällig einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt, ohne sie darüber zu informieren, ob sie das Medikament oder ein Placebo erhielten.

In der ORATORIO-Studie zeigte sich eine schwach überlegene Wirksamkeit von Ocrelizumab gegenüber Placebo. Im Folgenden stellen wir die Ergebnisse der Studie dar.

1. Wirkung von Ocrelizumab auf die Behinderung

Grafik 5 zeigt, wie viele Patienten nach 2 Jahren Therapie mit Ocrelizumab oder Einnahme von Placebos keine Zunahme der Behinderung* (Behinderungsprogression*) hatten.

---

[8] ORATORIO: A study of OcRelizumab versus plAcebo TO treat pRImary prOgressive MS. *Zulassungsstudie für Patienten mit primär progredienter MS.*

Hinweis: Der Effekt auf die Behinderung war nach der Analysemethode in der Studie (die sogenannte Hazard-Ratio*) signifikant*. Berechnet man den Nutzen durch den Vergleich der Anzahlen von Patienten mit und ohne Zunahme der Behinderung, so ist dieser Effekt statistisch nicht sicher (nicht signifikant*). Deshalb wird der Nutzen (grünes Männchen, siehe Grafik 5) hier transparent dargestellt.

2. Wirkung von Ocrelizumab auf die MRT

In der MRT* treten Kontrastmittelanreicherungen[9]* und sogenannte T2-Herde[10]* auf, die als Ausdruck der Entzündung bei MS betrachtet werden. Dabei können Herde größer werden oder ganz neu auftreten. 32 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 75 % der Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe waren über die Studiendauer frei von neuen oder vergrößerten T2-Herden.

58 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 93 % der Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe hatten über die Studiendauer keine Herde mit Kontrastmittelanreicherungen.

---

[9] 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.

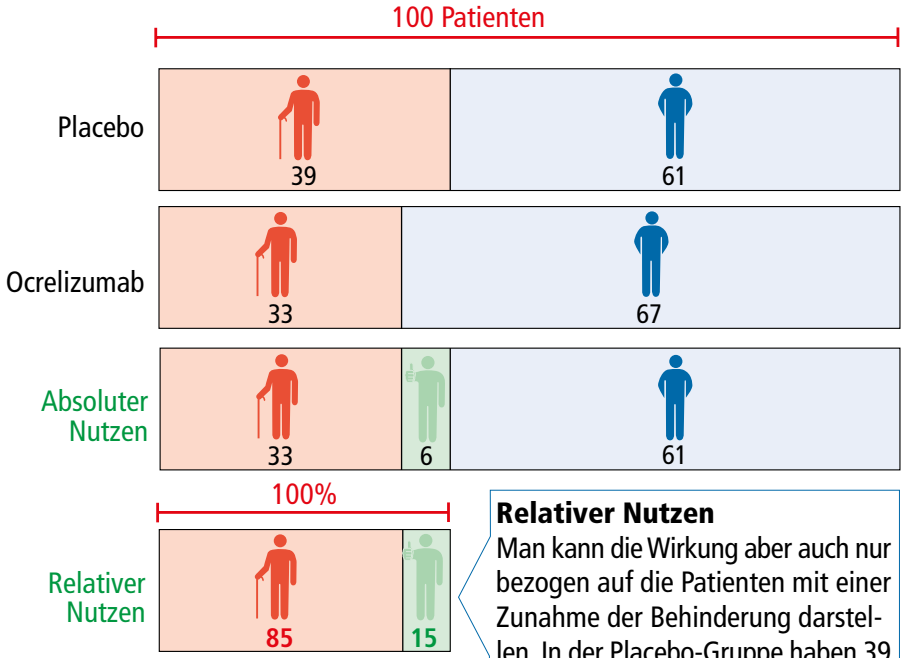
[10] T2-Herde: In der sogenannten T2-MRT-Sequenz sind frische und alte Entzündungsherde (Läsionen) gleichermaßen als helle Flecken im Gehirn oder Rückenmark sichtbar.

Grafik 5: Wirkung auf die Behinderung bei primär progredienter MS

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 Ocrelizumab-Gruppe (33) von denen mit einer Behinderungszunahme in der Placebo-Gruppe (39) abzieht. Tatsächlich profitieren 39 - 33, also 6 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 39 Patienten eine Zunahme der Behinderung, in der Ocrelizumab-Gruppe sind es nur 33, also 6 weniger. 6 von 39 sind in Prozent umgerechnet 15 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**)

Zunahme der Behinderung

Nutzen

Keine Zunahme der Behinderung

Nebenwirkungen bei primär progredienter MS

Welche Nebenwirkungen hat Ocrelizumab?

In der ORATORIO-Studie hatten 95 % der Patienten, die Ocrelizumab bekamen, Nebenwirkungen. In der Placebo-Gruppe traten bei 90 % der Patienten Nebenwirkungen auf. Jedoch brachen nur 4 % der Patienten aus der Ocrelizumab-Gruppe und 3 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Diese Unterschiede waren nicht signifikant*, das heißt, sie können auch auf Zufall beruhen.

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 32).

Laborwertveränderungen

Bei den Laborwerten sind nur Veränderungen bei den weißen Blutzellen (Lymphozyten und Granulozyten*) berichtet. Hier ist innerhalb von 2 Wochen nach Therapie eine bestimmte Untergruppe der B-Lymphozyten* nicht mehr nachweisbar. Der Effekt hielt während der Therapie bis zum Studienende an. Auch das Produkt der B-Lymphozyten, die Immunglobuline, war bei einigen Patienten erniedrigt.

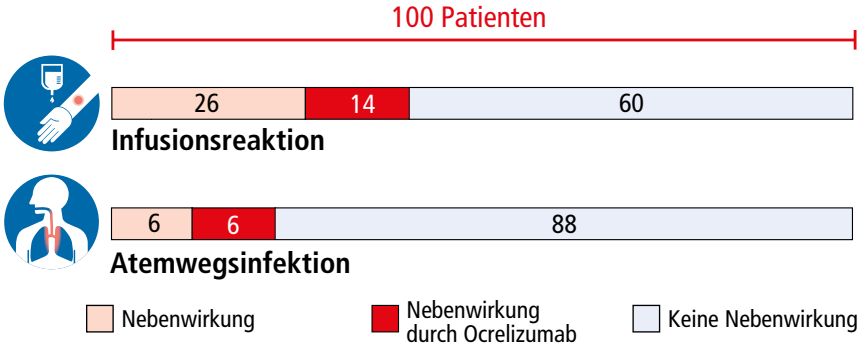
Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen traten unter Ocrelizumab häufiger auf als unter Placebo. Die Reaktionen waren überwiegend leicht bis moderat.

Am häufigsten zeigten sich Infusionsreaktionen bei der ersten Ocrelizumab-Gabe, bei weiteren Ocrelizumab-Gaben traten Infusionsreaktionen seltener auf und waren weniger schwer.

Grafik 6: Nebenwirkungen bei primär progredienter MS

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.



Was bedeuten die Zahlen in den Balken?
Beispiel Atemwegsinfektion: In der Placebo-Gruppe hatten 6 von 100 Patienten eine Infektion, in der Ocrelizumab-Gruppe waren es hingegen 12 von 100. Das bedeutet, dass in der Ocrelizumab-Gruppe 6 Patienten mehr eine Infektion hatten als in der Placebo-Gruppe. Die Zahlen in den roten Balken stellen also den Unterschied in der Nebenwirkungshäufigkeit zwischen der Ocrelizumab- und der Placebo-Gruppe dar.

Die genaue Verteilung von Nebenwirkungen in der Placebo-Gruppe und in der Ocrelizumab-Gruppe können Sie in der Faktenbox auf Seite 53 nachsehen.

Infektionen

Atemwegsinfekte traten unter Ocrelizumab häufiger auf.

Ebenfalls kam es bei Patienten der Ocrelizumab-Gruppe (2 %) häufiger zu **Lippenherpes** als bei Patienten der Placebo-Gruppe (weniger als 1 %). Insgesamt traten jedoch Herpesinfektionen bei Einnahme von Ocrelizumab nicht vermehrt auf.

Auch schwere Infektionen traten unter Ocrelizumab nicht häufiger auf als unter Placebo.

Schwere Nebenwirkungen und Todesfälle

Schwere Nebenwirkungen (schwere Infektionen, schwere Infusionsreaktionen, Krebs) kamen unter Ocrelizumab nicht statistisch gehäuft vor. In der Placebo-Gruppe kam es bei 23 von 100 Patienten zu schweren Nebenwirkungen, in der Ocrelizumab-Gruppe bei 21 von 100 Patienten.

Während der Studie traten 7 Todesfälle auf, 3 davon in der Placebo-Gruppe, 4 in der Ocrelizumab-Gruppe. Die Ursache in der Placebo-Gruppe war 1 Verkehrsunfall, 1 Lungenentzündung, 1 unklarer Herztod, in der Ocrelizumab-Gruppe 1 Lungenembolie, 2 Lungenentzündungen, 1 Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Krebserkrankungen

Während der Studie traten bei 11 Patienten, die Ocrelizumab erhielten, bösartige Tumoren auf und nur bei 2 Patienten mit Placebo.

Bei Ocrelizumab waren dies 4 x Brustkrebs, 3 x Hautkrebs, 1 x Lymphdrüsenkrebs, 1 x Gebärmutterkrebs, 1 x Sarkom*, 1 x Bauchspeicheldrüsenkrebs. In der Placebo-Gruppe waren dies 1 x Basaliom und 1 x Gebärmutterhalskrebs. Dennoch ist zu beachten, dass alle Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen, das Krebsrisiko erhöhen können. Dies kann aber nur in Langzeitstudien geklärt werden.

Nach Abschluss aller 3 Ocrelizumab-Studien wurden 6 weitere Fälle von Hautkrebs unter Ocrelizumab berichtet.

Welche neuen Nebenwirkungen wurden nach Abschluss der Zulassungsstudien berichtet?

Bei sieben Patienten, die mit anderen Immuntherapien* vorbehandelt wurden, wurde eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)* festgestellt (Stand: Februar 2019). Diese Patienten hatten teilweise schubförmige aber auch sekundär und primär progrediente MS-Verläufe*. Die wissenschaftliche und behördliche Einschätzung ist hier, dass alle Patienten schon vor der Ocrelizumab-Gabe eine PML unter Natalizumab (6 Fälle) oder Fingolimod (1 Fall) entwickelt hatten, diese also nicht Ocrelizumab zugeschrieben werden kann.

Einnahme und Therapiekontrolle bei schubförmiger sowie primär progredienter MS

Wann sollte Ocrelizumab nicht eingenommen werden?

Ocrelizumab sollte nicht eingenommen werden

- bei aktiven schweren Infektionen
- bei chronischen Infektionen, z. B. Tuberkulose, Hepatitis oder HIV
- bei geschwächtem Immunsystem oder wenn derzeit oder kürzlich Medikamente, die das Immunsystem schwächen, eingenommen werden bzw. wurden
- wenn innerhalb von 6 Wochen eine Impfung geplant ist oder eine Impfung durchgeführt wurde
- während der Schwangerschaft und Stillzeit
- bei Bestehen einer Krebserkrankung

Worauf ist bei Therapiebeginn zu achten?

Weil Ocrelizumab 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 Ocrelizumab sollte frühestens 6 Wochen nach erfolgreicher Impfung 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, siehe Glossar Seite 43, „Sicherheitsabstände“. Eine Kurzzeitbehandlung mit Kortikosteroiden (Kortison), z. B. zur Schubtherapie, ist auch während der Behandlung möglich.

Wie wird die Medikamentengabe durchgeführt?

Direkt vor dem Beginn jeder Ocrelizumab-Infusion wird 100 mg Kortison (Wirkstoff: Methylprednisolon) verabreicht. Das reduziert das Risiko von möglichen Infusionsreaktionen wie Juckreiz oder Ausschlag. Aus dem gleichen Grund muss ein Antiallergikum* (bspw. 2 mg Clemastin) gegen mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen gegeben werden. Zur Vorbeugung von Fieber und ähnlichen Beschwerden können darüber hinaus 1.000 mg Paracetamol oder 800 mg Ibuprofen verabreicht werden. Alle 3 Medikamentengaben erfolgen meist als Kurzinfusion über die Vene.

Die Verabreichung der Vormedikamente sollte etwa eine Stunde vor Ocrelizumab-Gabe begonnen werden, die anschließende Ocrelizumab-Infusion dauert etwa 3 Stunden. Anschließend soll eine Nachbeobachtung von einer Stunde erfolgen, so dass von der Kortisongabe bis zum Ende der Nachbeobachtung insgesamt ca. 5 Stunden Überwachung in der Praxis oder im MS-Zentrum nötig sind.

Wie lange wird behandelt?

Ocrelizumab wird als Dauertherapie eingesetzt. 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 bei schubförmiger MS Schubfreiheit und das Fehlen neuer Herde im MRT angesehen. Deshalb empfiehlt das KKNMS ein Ausgangs-MRT des Kopfes und ein MRT nach 6, 12 und 24 Monaten, um Nutzen und auch mögliche Risiken abzuschätzen.

Was muss bei der Therapie kontrolliert werden?

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) empfiehlt:

Grafik 7: Therapiekontrolle

Vor Therapiebeginn zwingend

- Großes Blutbild
- Infektionssuche
- Schwanger-schaft
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- HI-Virus
- TBC nur bei Risikogruppen
- Windpocken
- MRT
- Gesamt-IgG

Während der Therapie

alle 3 Monate

- Großes Blutbild

alle 6 Monate

- Gesamt-IgG

Jährlich wünschenswert

- MRT

Häufige Fragen

Schwangerschaft und Stillzeit

Ocrelizumab sollte in Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewandt werden. Die europäische Zulassungsbehörde empfiehlt eine Pause von 12 Monaten zwischen letzter Ocrelizumab-Gabe und Eintritt einer Schwangerschaft, was sehr konservativ erscheint. Änderungen dieser Verfahrensweise können im Einzelfall abhängig von der individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung in Rücksprache mit spezialisierten MS-Zentren und Gynäkologen vorgenommen werden.

In keiner der 3 Veröffentlichungen der Zulassungsstudien* wurde über Schwangerschaften und deren Verlauf bei Einnahme von Ocrelizumab berichtet. In Sicherheitsanalysen wurde im Herbst 2017 von 25 Schwangerschaften unter Ocrelizumab aus den OPERA-Studien berichtet. Hinweise auf Aborte oder angeborene Fehlbildungen fanden sich nicht.

Impfungen

Patienten, die keinen Schutz gegenüber dem Varizella-Zoster-Virus (VZV) haben, das Windpocken bzw. Gürtelrose auslöst, sollten vor Behandlungsbeginn gegen VZV geimpft werden. Es handelt sich hier um einen Lebendimpfstoff*, bei denen lebende, aber unschädlich gemachte Erreger verwendet werden. Ob ein Schutz besteht, kann mit einer Blutuntersuchung (Messung des VZV-Antikörper-Titers) bestimmt werden. Damit die Impfung ihre Wirkung entfalten kann, darf die erste Gabe von Ocrelizumab frühestens 6 Wochen danach erfolgen.

Untersuchungen zu Impfungen und Ocrelizumab zeigen, dass der Impferfolg unter der vollen Wirkung von Ocrelizumab vermindert, aber vermutlich dennoch ausreichend ist. Insofern sollten alle von der STIKO für Patienten unter einer Immuntherapie* empfohlenen Impfungen, ein-

schließlich Pneumokokken, vor Therapiebeginn durchgeführt bzw. aufgefrischt werden. Alle Lebendimpfstoffe* sollten unter laufender Ocrelizumab-Therapie vermieden werden. Die Patienten haben möglicherweise keine ausreichende Abwehr und könnten durch die eigentlich harmlosen Impferreger krank werden.

Infektionen

Ocrelizumab sollte nicht bei schweren, fieberhaften Infekten gegeben werden.

Welche Alternativen bestehen zu Ocrelizumab?

Ocrelizumab ist bei schubförmiger MS eine von verschiedenen zugelassenen MS-Therapien. Eine Übersicht finden Sie am Ende der Broschüre auf Seite 51. Systematische Vergleichsstudien mit anderen MS-Medikamenten als Interferon-beta 1a (Rebif®) wurden bislang nicht durchgeführt. Eine weitere Möglichkeit ist auch, (noch) keine Immuntherapie* durchzuführen. Ohne Therapie folgt die MS dem natürlichen Verlauf.

Bei primär progredienter MS ist Ocrelizumab das einzige zugelassene Medikament. Wie der Verlauf ohne Medikament zumindest kurzfristig aussieht, kann man aus den Daten der Zulassungsstudie* nicht abschätzen: Über 2 Jahre blieben in der Placebo-Gruppe 61 von 100 Patienten ohne Zunahme der Behinderung (Behinderungsprogression*).

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 49).

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, Dr. med. Insa Schiffmann und Dr. med. 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 Dr. Edeltraud Faßhauer und Dr. Jutta Scheiderbauer sowie Vertretern des **Bundesbeirats MS-Erkrankter** der DMSG abgestimmt.

Die Firma Roche 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.

A. Rahn, I. Schiffmann und K. Stürner haben keine Interessenkonflikte.

Impressum

1. Auflage März 2019
Stand der Empfehlung: 28.02.2019 (Gültig bis: 28.02.2021)

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

Redaktion: Geschäftsstelle des KKNMS, DMSG Bundesgeschäftsstelle
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 für alle Geschlechter.

Gefördert von:

KKH Kaufmännische Krankenkasse

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

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 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 bis 3 Jahren stabil, d. h. die Patienten haben keine Zunahme der Behinderung*. Um überhaupt einen Behandlungseffekt gegenüber der Placebo-Gruppe nachzuweisen, müssen an den Zulassungsstudien* meist mehr als 500 Patienten teilnehmen. Außerdem fallen die Therapieeffekte* meist nicht sehr groß aus. Sie könnten eventuell größer werden, wenn die Medikamente länger als 2 Jahre eingenommen werden. Denn mit zunehmender Dauer der Erkrankung nimmt auch die Zahl der ohne Therapie stabilen Patienten ab. Da die Zulassungsstudien* für MS-Medikamente jedoch üblicherweise auf 2 Jahre begrenzt sind, liegen hierzu keine aussagekräftigen

Daten vor. Langfristige Effekte – vor allem zu Nebenwirkungen und deren Kontrolle – werden in weiterführenden Studien untersucht. Da hier meist alle Patienten mit dem neuen Medikament behandelt werden und auch ein Teil der Patienten aus der Zulassungsstudie nicht mehr weiter mitmacht, ist die Aussagekraft dieser Studien sehr begrenzt.

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

b) Nebenwirkungen

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

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

Auch bei Placebo-Gabe treten solche Nebenwirkungen auf, denn schon der Glaube daran, ein Medikament zu erhalten, kann sowohl 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 Behandelter 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 Behandelter 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 Fremdsubstanz mit Störung des Herz-Kreislaufsystems bis hin zum Kreislaufversagen und Tod.

- **Anaphylaxie:** s. allergischer Schock

- **Antiallergikum (Antihistaminikum):**
  Antihistaminika blockieren gezielt Histamin-Rezeptoren an Zellen. Histamine sind körpereigene Botenstoffe, die unter anderem an allergischen Reaktionen* beteiligt sind.

- **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.

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.

B-Lymphozyt: s. Leukozyten

Bronchospasmus:
Verkrampfung der Bronchien, bzw. der Muskulatur der Bronchien. Dadurch wird die Atmung stark erschwert.

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

G **Granulozyten:** s. Leukozyten

H **Hazard-Ratio:**
Die Hazard-Ratio oder Ausfallrate ist eine Rechnung, bei der die Anzahl von bestimmten Ereignissen, wie das Auftreten von Schüben oder Behinderungszunahme, auf eine jeweilige Gruppe bezogen berechnet wird und dann 2 Gruppen verglichen werden.

Herde: s. MRT bei MS

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 51) 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.

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 **Läsionen:** s. MRT bei MS

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 „gute Gesundheitsinformation" gibt Empfehlungen für die Erstellung von guten Informationen 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 deshalb oft nicht umfangreich durchgeführt. Auch die Patientenhandbücher für MS genügen diesen Kriterien nur teilweise. Die Leitlinie „gute Gesundheitsinformation" wurde von einer Arbeitsgruppe der

Fachrichtung Gesundheit der Universität Hamburg entwickelt und herausgegeben vom „Netzwerk Evidenzbasierte Medizin". 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, Granulozyten 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. Die Granulozyten stellen mit 50 – 75 % der Zellen die Hauptgruppe bei den Leukozyten dar. Sie sind vor allem zur sogenannten unspezifischen Abwehr von Bakterien, Pilzen und Parasiten zuständig.

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

M
- **MRT bei MS (Kontrastmittelanreicherungen, T1- und T2-Läsionen):**
  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 systematische Übersichtsarbeit versucht, nach transparenten Kriterien alle Daten zu einer Therapie oder diagnostischen Maßnahme aus verschieden Studien zusammenzufassen. Im besten Fall kann auch eine rechnerische Zusammenfassung zu den verschiedenen Ergebnissen (Nutzen und Nebenwirkungen) erfolgen – die Metaanalyse. Der höchste wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweis einer Therapie sind mehrere hochwertige randomisierte kontrollierte Studien*, die in einer Metaanalyse einen klaren Nutzen zeigen.

Myelinscheiden:
Myelinscheiden, auch Markscheiden genannt, umgeben die Nervenfortsätze. Sie bestehen vor allem aus Eiweißen und Fetten. Sie sind in mehreren Lagen um die Nervenfasern gewickelt. Die Myelinschicht ermöglicht besonders rasche Übertragung von Nervenimpulsen. Wird die Myelinschicht geschädigt, wird dadurch die Weiterleitung der Nervenimpulse gestört oder verhindert.

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 der Zulassungsstudie* von Ocrelizumab bei primär progredienter MS wurde ein modifizierter NEDA-Wert bei Placebo in 9 % und bei Ocrelizumab in 30 % erreicht. Hier wurden noch die Tests für Handfunktion und Gehzeit für 7,5 m mit als Kriterien aufgenommen.

P ▸ **Primär progrediente MS:** s. Verlaufsformen der MS

▸ **Progressive Multifokale Leukenzenphalopathie (PML):**
Die PML ist eine Viruserkrankung des Gehirns, die nur bei Menschen mit geschwächter Abwehr auftritt und zu schweren Behinderungen führen oder sogar tödlich sein kann.

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.

- **Rituximab:**
  Rituximab ist wie Ocrelizumab ein Anti-CD20 Antikörper. Er wurde schon 1998 zur Krebstherapie und 2006 in der Therapie rheumatologischer Erkrankungen zugelassen. Auch frühe MS-Studien mit Rituximab waren positiv. Wegen Auslaufen des Patentschutzes und um die Verträglichkeit noch zu verbessern, wurde Ocrelizumab entwickelt. Rituximab ist in Deutschland nicht zur MS-Therapie zugelassen, wird aber in anderen Ländern in der MS-Therapie eingesetzt.

S
- **Sarkom:**
  Ein von Bindegewebe (Knochen, Knorpel, Kollagenfasern, aber auch das Gerüst vieler Organe) ausgehender bösartiger Tumor, häufig sind die Extremitäten betroffen.

- **Schubförmig-remittierende MS:** s. Verlaufsformen der MS

- **Schubförmig progrediente MS:** s. Verlaufsformen der MS

- **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 Ocrelizumab 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 mindestens 6-8 Wochen.
- Azathioprin, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Methotrexat und Mitoxantron mindestens 3 Monate.
- Cladribin mindestens 6 Monate.
- Alemtuzumab 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. Wenn ein Ergebnis „signifikant“ ist, bedeutet dies aber nicht immer auch „praktisch bedeutsam“.

T

- **T2-Herd:** s. MRT bei MS

- **Therapieeffekte:**
  Wie groß sind die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien? Ein solcher Vergleich ist schwierig, weil Krankheiten und Therapien, Wirkungen und Nebenwirkungen nur sehr begrenzt vergleichbar sind. Wenn durch eine Therapie bei einer Krankheit bei 100 Behandelten 2 Todesfälle verhindert werden, ist das sicher anders zu

bewerten, als wenn von 100 behandelten MS-Patienten 2 schubfrei bleiben. Auch müssen die Art und die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit betrachtet werden. Im Folgenden sind einige Beispiele aufgeführt, die einen Anhalt dafür geben, wie groß Therapieeffekte bei verschiedenen Erkrankungen sind. Zwei Bespiele:

Morbus Crohn: Morbus Crohn ist eine entzündliche Darmerkrankung, die ähnlich wie die MS in Schüben verläuft. Eine Immuntherapie* mit Azathioprin wird zur Verhinderung von Schüben bei Morbus Crohn-Patienten ohne aktuelle Krankheitsaktivität angewendet. Hier haben 14 von 100 Patienten einen Nutzen von der Therapie, da bei ihnen über 1 Jahr keine Schübe aufgetreten sind.

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

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

Beeinträchtigung 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 OPERA und ORATORIO:**
In OPERA I wurden 821 Patienten und in OPERA II 835 Patienten behandelt. In OPERA I erhielten 410 Patienten Ocrelizumab und 411 Interferon beta-1a. In OPERA II erhielten 417 Patienten Ocrelizumab und 418 Interferon-beta 1a.

In beiden OPERA-Studien wurde Ocrelizumab (600 mg) intravenös mit Interferon-beta 1a (Rebif®) subkutan (3 x wöchentlich 44 µg Rebif®) verglichen. Teilnehmen konnten Patienten mit einer aktiven schubförmigen MS. Als aktiv galt dabei das Auftreten von 2 Schüben in den 2 Jahren vor Studieneinschluss oder von einem Schub im Jahr vor Studieneinschluss. Die Patienten wurden zufällig einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt, aber nicht informiert, welche Behandlung sie erhalten würden. Deshalb haben die Teilnehmer der Ocrelizumab-Gruppe zusätzlich zur Infusion 3 x wöchentlich Scheinmedikament-Injektionen erhalten und die Teilnehmer der Interferon-beta 1a-Gruppe erhielten neben den Injektionen entsprechend ein Scheinmedikament als Infusion.

In ORATORIO wurden 732 Patienten mit primär progredienter MS eingeschlossen. 488 erhielten Ocrelizumab und 244 Placebo, teilnehmen konnten Patienten, die zwischen 18 und 55 Jahre alt waren mit einem EDSS* von 3 bis 6,5. Die MS-Diagnose durfte bei Patienten mit EDSS > 5 nicht länger als 15 Jahre her sein und bei Patienten mit einem EDSS ≤ 5 nicht länger als 10 Jahre her. Verglichen wurde die gleiche Dosis von Ocrelizumab wie in OPERA mit einer Placebo-Infusion.

Weitere Informationen

1. Website des **Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)**
   www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

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

3. **DGN-Leitlinie zur MS**
   www.dgn.org/leitlinien

4. **DECIMS-Wiki:**
   Informationsplattform zu allen MS-Medikamenten
   des KKNMS-Projektes DECIMS (**DE**cision **C**oaching **I**n **MS**)
   http://wiki2.kkn-ms.de/index.php/log-in
   (Zugänglich nach Beantragung von Logindaten)

Schlüsselpublikationen

- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2017;376:221-34.
  Zusammenfassender Bericht der beiden Zulassungsstudien OPERA I und II bei schubförmiger MS.

- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med 2017;376:209-20.
  Bericht der Zulassungsstudie ORATORIO bei primär progredienter MS.

- Heesen C, Toussaint M, Hartmann S, Rahn A. Gepoolte Analyse der MRT-Daten aus den Zulassungsstudien OPERA I und II 2019 (Daten auf Anfrage verfügbar).

- Wolinsky JS et al. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. Ann Neurol. 2018 Oct;84(4):527-536.
  Analyse der Kernspindaten der ORATORIO-Studie.

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.

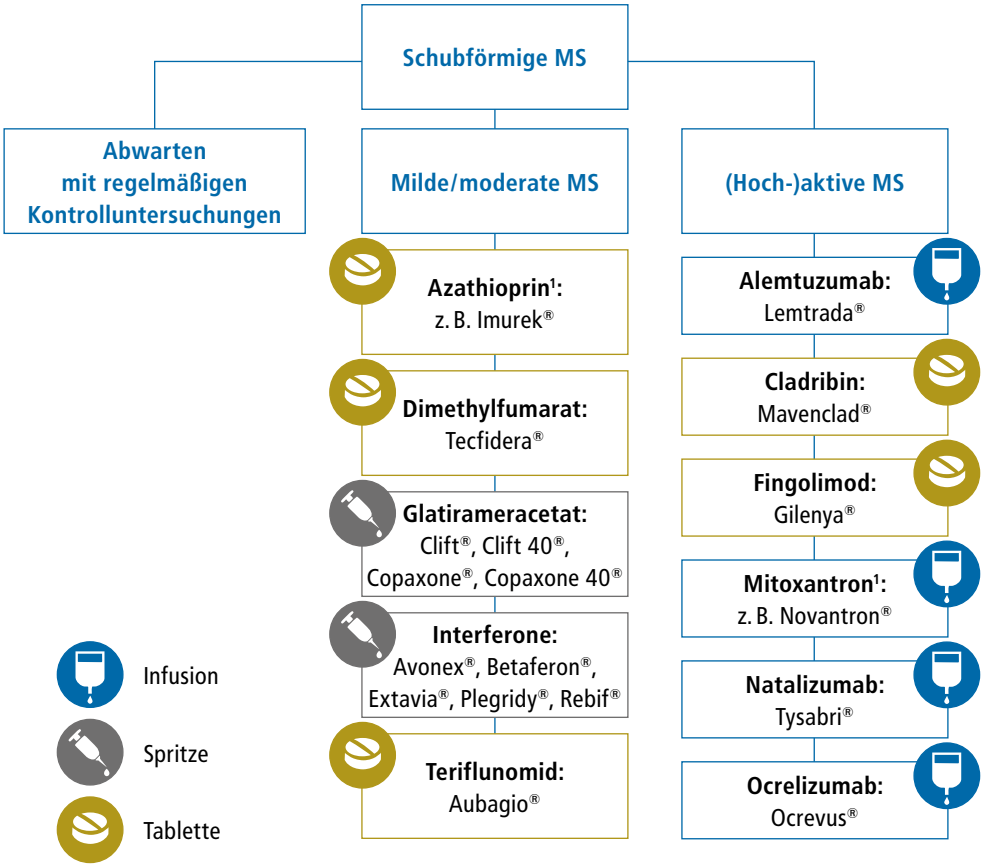
Die Entscheidung hängt aber auch von vielen anderen Aspekten ab, wie:

- 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 derzeit 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 Ocrelizumab

zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose

(OPERA I und II)

Ocrelizumab ist seit 2018 zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver, schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (MS) zugelassen. Es wird als Infusion alle 6 Monate verabreicht. Die Wirkung von Ocrelizumab auf die MS wurde in 2 Studien (OPERA I und II) über 2 Jahre an 1.656 Patienten untersucht.

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

- Eine Gruppe hat über 2 Jahre jeweils alle 6 Monate 600 mg Ocrelizumab bekommen.
- Die andere Gruppe hat über 2 Jahre 3 x wöchentlich Interferon-beta 1a (Rebif® 44 µg) eingenommen.

Wie viele Personen hatten:

Nutzen	Interferon-beta 1a	Ocrelizumab
Zunahme der Behinderung*	14 von 100	9 von 100
mindestens einen Schub	33 von 100	20 von 100
neue oder vergrößerte T2-Herde*	61 von 100	37 von 100
Nebenwirkungen	**Interferon-beta 1a**	**Ocrelizumab**
Nebenwirkungen	83 von 100	83 von 100
Studienabbruch aufgrund Nebenwirkungen	6 von 100	4 von 100
Infusionsreaktionen	10 von 100	34 von 100
Infektion des Nasen-Rachen-Raums	10 von 100	15 von 100
Infektion der oberen Atemwege	11 von 100	15 von 100
Infektionen (alle zusammengefasst)	53 von 100	59 von 100
Kopfschmerzen	15 von 100	11 von 100
Grippeähnliche Beschwerden	21 von 100	5 von 100
Rötung der Einstichstelle	16 von 100	<1 von 100

Hinweis:
Bei den Patienten, die Ocrelizumab erhielten, traten während der Studie 4 bösartige Tumore auf. In der Interferon-beta 1a-Gruppe traten 2 Krebserkrankungen auf. Statistisch gesehen traten die Krebserkrankungen bei Ocrelizumab-Einnahme nicht gehäuft auf.

Was gilt es zu beachten?
Vor Therapiebeginn muss eine Hepatitis B-Infektion ausgeschlossen sein.

Faktenbox Ocrelizumab

zur Behandlung der primär progredienten Multiplen Sklerose (ORATORIO)

Ocrelizumab ist seit 2018 zur Behandlung von Erwachsenen mit primär progredient verlaufender Multipler Sklerose (MS) zugelassen, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Es wird als Infusion alle 6 Monate verabreicht. Die Wirkung von Ocrelizumab auf diese Verlaufsform der MS wurde in einer Studie (ORATORIO) im Mittel über knapp 3 Jahre untersucht.

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

- Eine Gruppe hat bis zu 3 Jahre jeweils alle 6 Monate 600 mg Ocrelizumab bekommen.
- Die andere Gruppe hat bis zu 3 Jahre ein Placebo eingenommen.

Wie viele Personen hatten:

Nutzen	**Placebo**	**Ocrelizumab**
Zunahme der Behinderung*	39 von 100	33 von 100
kontrastmittelanreichernde Läsionen*	42 von 100	7 von 100
Nebenwirkungen	**Placebo**	**Ocrelizumab**
Nebenwirkungen	90 von 100	95 von 100
Studienabbruch aufgrund Nebenwirkungen	3 von 100	4 von 100
Infusionsreaktionen	26 von 100	40 von 100
Infektion der oberen Atemwege	6 von 100	12 von 100
Herpes (im Mundbereich)	<1 von 100	2 von 100

Hinweis:
Bei den Patienten, die Ocrelizumab erhielten, traten während der Studie 11 bösartige Tumore auf. In der Placebo-Gruppe traten 2 Krebserkrankungen auf. Statistisch gesehen traten die Krebserkrankungen bei Ocrelizumab-Einnahme nicht gehäuft auf.

Was gilt es zu beachten?
Vor Therapiebeginn muss eine Hepatitis B-Infektion ausgeschlossen sein.

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