

Ansprechpartner

Claudia Borsanyi (Pressereferentin)

Tel.: +49 89 4140-7973

Fax: +49 89 4140-4655

E-Mail: claudia.borsanyi@kkn-ms.de

Internet: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Sicherheitshinweis zur Anwendung von Daclizumab Stand: 12. Juli 2017

Als Vorsichtsmaßnahme nach einem Todesfall aufgrund akuten Leberversagens sowie vier weiterer Fälle von schweren Leberschädigungen in Zusammenhang mit **Daclizumab (Zinbryta®)** schränkt die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) die Indikation des MS-Medikaments vorerst ein.

Ursprünglich zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose zugelassen, hat die EMA bis zum Abschluss des Neubewertungsverfahrens zu Daclizumab ihre Empfehlungen aktuell angepasst und veröffentlicht.

EMA-Anwendungshinweise:

- Die Anwendung von Zinbryta® beschränkt sich auf Patienten mit hochaktivem schubförmigen Verlauf, bei denen andere Behandlungsformen versagt haben sowie auf Patienten mit schnell voranschreitender rezidivierender Krankheit, die nicht mit anderen Medikamenten behandelt werden können.
- Patienten mit vorangegangenen und/oder bestehenden Lebererkrankungen dürfen nicht mit Zinbryta® behandelt werden.
- Die Anwendung von Zinbryta® wird nicht für MS-Patienten empfohlen, die unter zusätzlichen Autoimmunerkrankungen leiden sowie für MS-Patienten mit Serumtransaminasen (ALT oder AST) mit mindestens dem zweifachen des ULN ($\geq 2x$ ULN).
- Bei Patienten, die bereits mit Zinbryta® behandelt werden, ist zu überprüfen, ob ein Therapiewechsel erforderlich ist oder ob die Behandlung fortgeführt werden kann.
- Die Leberwerte sind während der Zinbryta®-Behandlung monatlich sowie bis zu vier Monate nach Absetzen des Medikaments zu kontrollieren.
- Patienten sind auf folgende Symptome einer möglichen Leberschädigung aufmerksam zu machen und sollten unverzüglich ihren behandelnden Arzt aufsuchen, wenn sie unter folgenden Beschwerden leiden:
 - Unerklärliche Übelkeit und/oder Erbrechen
 - Bauchschmerzen
 - Müdigkeit
 - Appetitlosigkeit
 - Gelbfärbung der Haut und/oder der Augen
 - Dunkler Urin

Bei diesen Empfehlungen handelt es sich um eine vorläufige Sicherheitsmaßnahme, bis das laufende Prüfverfahren zu Daclizumab (Zinbryta®) abgeschlossen ist.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zinbryta_20/Under_evaluation/WC500230924.pdf

Hintergrund: Nach Bekanntwerden des Todesfalls einer an fulminantem Leberversagen verstorbenen Patientin im Zusammenhang mit Zinbryta® (Daclizumab) hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) im Juni dieses Jahres ein Pharmakovigilanz-Verfahren nach Artikel 20 der „Verordnung zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur“ (VO (EG) Nr. 726/2004) eingeleitet (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0).



Daclizumab

Praktische Aspekte der
Therapie mit Daclizumab

Stand: September 2016



Indikation	3
Kontraindikationen	4
Dosierung	4
Pharmakokinetik	5
Pharmakodynamik	6
Diagnostik vor Beginn mit Daclizumab	6
Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vortherapien	8
Monitoring und Maßnahmen unter Daclizumab	10
Während der Daclizumab-Therapie	11
Besondere Hinweise	12
Dauer der Therapie	13
Workflow-Tabelle	14
Autoren	16

Die Patientenaufklärung zur Behandlung mit Daclizumab finden Sie auf der KKNMS-Website.



www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Praktische Aspekte der Therapie mit Daclizumab

Indikation

Daclizumab ist gemäß der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in Deutschland seit Juli 2016 zur Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose bei Erwachsenen zugelassen. Diese breite formale Indikation erfordert eine eingehende Risiko-Nutzen-Abwägung, die auf der Basis der vorliegenden Zulassungsstudien SELECT und DECIDE getroffen werden kann und auf deren Boden die folgende Empfehlung zur praktischen Indikation von Daclizumab gegeben wird.

1. Vorbehandelte Patienten, wenn sie

... mindestens zwei Schübe in den vergangenen zwei Jahren, davon einen innerhalb des letzten Jahres, unter einer mindestens sechsmonatigen Therapie mit einem Therapeutikum für milde / moderate Verlaufsformen der MS erlitten haben und

... MS-typische MRT-Veränderungen vorliegen.

2. Besonders aktive MS-Patienten können primär mit Daclizumab behandelt werden, wenn sie

... während einer kurzen Krankheitsdauer eine sehr hohe Schubfrequenz aufweisen (Schubcluster) oder mindestens zwei Schübe innerhalb des letzten Jahres erlitten haben und

... zusätzlich MRT-Aktivität (Gd-Aufnahme oder Zunahme der T2-Läsionslast im Vergleich zu einem früheren MRT) aufweisen.

Kontraindikationen

Daclizumab ist kontraindiziert bei ...

- ▶ ... Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

- ▶ ... vorbestehenden schweren Leberfunktionserkrankungen (Child-Pugh C), einschließlich Autoimmunhepatitis. Ein Therapiebeginn ist nicht empfohlen bei GOT- oder GPT-Werten über dem Zweifachen des ULN. Bei Patienten mit vorbestehender leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) sollte Daclizumab nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden.

- ▶ ... aktiven schwerwiegenden Infektionen oder aktiver Tuberkulose. Bei chronischen Infektionskrankheiten wie HIV, Hepatitis B und C sollte Daclizumab nicht angewandt werden, da ein negativer Effekt auf die Immunkompetenz im Rahmen dieser Erkrankungen nicht auszuschließen ist.

Mit besonderer Vorsicht sollte Daclizumab angewendet werden bei ...

- ▶ ... vorbestehenden Hauterkrankungen, z.B. Ekzem, atopischer Dermatitis oder Psoriasis.

- ▶ ... vorbestehenden oder aktuellen depressiven Erkrankungen.

- ▶ ... chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Während der Schwangerschaft und der Stillzeit sollte Daclizumab nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden.

Dosierung

Daclizumab wird als humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper in einer Dosierung von 150 mg einmal pro Monat mit einer Fertigspritze subkutan verabreicht. Dosisanpassungen nach Gewicht, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit müssen nicht vorgenommen werden.

Pharmakokinetik

- ▶ Daclizumab (Zinbryta®), früher als Daclizumab High Yield Process oder Daclizumab HYP bezeichnet, ist ein gezielt veränderter Abkömmling einer früheren Daclizumab-Form (Zenapax®), der ein verändertes Glykosylierungsprofil und deshalb eine abgeschwächte antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität und Immunogenität aufweist.

- ▶ Die Absorption und Elimination von Daclizumab folgt einem linearen 2-Kompartiment-Modell und ist gekennzeichnet durch ein kleines Verteilungsvolumen, eine langsame Clearance, eine hohe Bioverfügbarkeit von > 80 % und eine Halbwertszeit von 21 – 25 Tagen.

- ▶ Alter, Geschlecht und die Ausgangswerte der Lymphozytensubpopulationen haben keinen und das Körpergewicht nur einen geringen und klinisch nicht relevanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften.

- ▶ Die subkutan applizierte Gesamtdosis von 150 mg Daclizumab ist nach vier bis sechs Tagen vollständig resorbiert, die Steady-State-Konzentration im Serum wird nach 16 Wochen erreicht. Die Elimination erfolgt vornehmlich durch intrazellulären Katabolismus.

- ▶ Man geht davon aus, dass bei einer Dosierung von 150 mg subkutan pro Monat die Sättigung aktivierter T-Zellen bis zur nächsten Dosis aufrechterhalten wird und die freie CD25-Konzentration vier bis sechs Monate nach der letzten Dosis wieder die Basiswerte erreicht.

- ▶ Daclizumab geht als IgG-Antikörper mit hoher Wahrscheinlichkeit in die Muttermilch über

- ▶ Neutralisierende anti-Daclizumab-Antikörper treten vornehmlich in den ersten 24 Wochen und meist nur transient in ca. 2 % der behandelten Patienten auf. Nach bisherigen Erkenntnissen haben sie keine Auswirkung auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs.

Pharmakodynamik

- ▶ Daclizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den Interleukin-2-Rezeptor alpha (CD25) bindet. Diese Rezeptor-Untereinheit wird in hoher Dichte von aktivierten T-Zellen exprimiert. Offenbar behindert Daclizumab nicht die Proliferation und Zytokinsekretion aktivierter T-Zellen, sondern begrenzt die Aktivierung antigenspezifischer CD4+- und CD8+-T-Zellen, indem der T-Zell-Wachstumsfaktor Interleukin-2 an immunregulatorische natürliche Killerzellen vom CD56-Phänotyp (CD56bright-NK-Zellen) umgeleitet wird. Dies erhöht deren Frequenz im peripheren Blut, ein Effekt, der die parallele Reduktion regulatorischer T-Zellen (vom CD25+FOXP3+-Phänotyp) überwiegt.
- ▶ Die Effekte der Behandlung mit Daclizumab auf die Zahl der NK-Zellen und regulatorischen T-Zellen sind nach Absetzen der Substanz innerhalb von ca. vier Monaten reversibel.

Kommentar: Während die genannten Veränderungen in klinischen Studien in einer qualitativen Beziehung zur Wirksamkeit standen, sind sie zur Therapieüberwachung nicht erforderlich.

Diagnostik vor Beginn mit Daclizumab

1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollte vor Therapiebeginn nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen, wie z. B. schwere Infektionen oder vorbestehende Hauterkrankungen gefragt und diese dokumentiert werden (**obligat**). Die Risiko-Nutzen-Abwägung sollte jeweils dokumentiert werden.

2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Vor Beginn der Therapie sollten Blutbild plus Differentialblutbild und Leberwerte (GOT, GPT, GGT, Bilirubin) bestimmt werden (**obligat**).

- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Bei allen Patienten sollten möglichst eine akute Entzündung (CRP, Urinstatus) und chronische virale Infektionen, wie Hepatitis B und C bzw. HIV ausgeschlossen werden (**fakultativ**). Für den HIV-Test ist eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich. Bei V. a. Tbc in der Vorgeschichte oder Personen, die in Gebieten mit höherer Tbc-Prävalenz leben, sollte auf die Tbc-spezifische Immunreaktion untersucht werden (mittels Tbc-spezifischem ELISPOT oder Interferon-Release-Test, z. B. Quantiferon®) (**obligat**). Bei positivem Testergebnis muss die Gefahr eine Tbc-Reaktivierung abgeklärt werden (Röntgen-Thorax und ggf. weitere Diagnostik) (**obligat**).
- ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss eine Schwangerschaft, ggf. mittels Schwangerschaftstest, ausgeschlossen werden (**obligat**).

3. Radiologische Diagnostik

Ein Ausgangs-MRT des Schädels mit Kontrastmittel (nicht älter als drei Monate) muss vor Behandlungsbeginn mit Daclizumab für eine korrekte Indikationsstellung und als Ausgangsbefund für eine mögliche Krankheitsprogression oder unvorhergesehene Nebenwirkungen vorliegen (**obligat**).

Kommentar: Verschiedene Publikationen beschreiben Ablagerungen bzw. Signalveränderungen in speziellen Hirnarealen nach mehrmaligen Kontrastmittelgaben. Ein Krankheitsbild oder Symptome sind auf diese jedoch bislang nicht zurückzuführen, Kontrastmittel sind daher nach wie vor als sicher einzustufen. Das KKNMS empfiehlt, bei der Diagnosestellung weiterhin gadoliniumhaltige Kontrastmittel einzusetzen, um die Diagnose nicht zu verzögern und ein aussagekräftiges, standardisiertes Ausgangs-MRT zu erzielen. Im Krankheitsverlauf kann dann auf die Kontrastmittelgabe verzichtet werden, solange kein klinischer Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress vorliegt und wenn leitliniengerechte MRT-Kontrollen unter Therapie routinemäßig durchgeführt werden.

4. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

Eine standardisierte Aufklärung über die Risiken und Nutzen der Daclizumab-Therapie und eine schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten sind vor Behandlungsbeginn **obligat**.

Abstand und Maßnahmen, abhängig von Vorthérapien

Wenn von einer anderen Dauertherapie auf Daclizumab umgestellt wird, sollten die Nebenwirkungen der Vorthérapie abgeklungen sein.

1. **Behandlungsnaive Patienten:** Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
2. Patienten, die mit **Interferon-beta** oder **Glatirameracetat** vorbehandelt waren: Hautveränderungen infolge Subkutaninjektionen sollten abgeklungen bzw. detailliert dokumentiert sein. Eventuelle Effekte jener Therapien auf das Blutbild (z. B. Lymphopenie, Leukopenie, Anämie), auf die Leber- / Nierenwerte sollten abgeklungen sein. Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus und in der Regel kein Sicherheitsabstand nötig.
3. Patienten, die mit **Dimethylfumarat** vorbehandelt waren: Ein Sicherheitsabstand ist nicht notwendig, jedoch sollte eine Normalisierung des Differentialblutbilds nach letzter Gabe abgewartet und bei persistierender Lymphopenie ein Sicherheitsabstand von drei Monaten eingehalten werden. Eventuelle weitere Effekte auf das Blutbild (z. B. Zytopenie) sowie auf die Leber- / Nierenwerte sollten abgeklungen sein.).
4. Patienten, die mit **Teriflunomid** vorbehandelt waren: Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit ist ein Auswaschen des Teriflunomid vor Umstellung notwendig (**obligat**), und es sollte nach der Auswaschprozedur dokumentiert sein, dass Teriflunomid im Blut nicht mehr nachweisbar ist (**fakultativ**). Eventuelle Effekte des Teriflunomid auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) und die Leberwerte sollten abgeklungen sein. Daraus ergibt sich ein Sicherheitsabstand von etwa vier Wochen.
5. Patienten, die mit **Fingolimod** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen einzuhalten bzw. eine Normalisierung des Differentialblutbilds nach letzter Gabe abzuwarten (**obligat**). Eventuelle weitere Effekte auf das Blutbild sowie auf andere Laborveränderungen oder die Vitalwerte sollten abgeklungen sein.
6. Patienten, die mit **Natalizumab** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis acht Wochen einzuhalten. Eventuelle Effekte auf das Immunsystem (z. B. Lymphozytose, Zytopenie) sollten abgeklungen sein. Vor Beginn der Daclizumab-Therapie muss ein Differentialblutbild vorliegen, (**obligat**). Bei allen Patienten muss

eine progressive multifokale Leukenzephalopathie soweit möglich ausgeschlossen werden (MRT unmittelbar vor Therapiebeginn). Bei Patienten mit positivem JCV-Antikörper-Status und einer Therapiedauer von >20 Monaten muss im Verdachtsfall einer PML eine Liquoruntersuchung einschließlich JCV-PCR erfolgen.

7. Patienten, die mit **Mitoxantron, Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin A** oder **Cyclophosphamid** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens drei Monaten einzuhalten. Eventuelle Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) bzw. die Leberfunktion sollten abgeklungen sein. Im Falle der Vorbehandlung mit Mitoxantron sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden (sofern die letzte drei Monate oder länger zurückliegt), bevor die Therapie mit Daclizumab begonnen wird. Unter der Therapie mit Daclizumab sollte die klinische Aufmerksamkeit für die mögliche späte Manifestation einer akuten myeloischen Leukämie speziell nach Mitoxantron aufrecht erhalten werden und die Laborkontrollen auch in dieser Hinsicht durchgesehen werden (Differentialblutbild) (**obligat**).
8. Patienten, die mit **Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab** oder anderen B-Zell-depletierenden Antikörpern vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, nach der letzten Infusion einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs Monaten einzuhalten. Der Sicherheitsabstand kann gegebenenfalls verkürzt werden, wenn durch Lymphozytentypisierung zirkulierende B-Zellen nachgewiesen werden und eine beginnende B-Zell-Repopulation anzeigen (Anmerkung: eine unter der Norm liegende B-Zell-Zahl kann streng genommen nur als Zeichen der Repopulation interpretiert werden, wenn B-Zellen nach der Infusion komplett depletiert, also nicht nachweisbar waren).
9. Patienten, die mit **Alemtuzumab** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, nach der letzten Infusion einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis zwölf Monaten einzuhalten. Eventuelle Effekte, z. B. auf das Immunsystem (Zytopenie), sollten abgeklungen sein. Vor Beginn der Behandlung wird empfohlen, einen kompletten Immunstatus einschließlich Lymphozytentypisierung zu erheben (**fakultativ**). Während der Behandlung mit Daclizumab muss das nach der letzten Alemtuzumabinfusion vorgeschriebene klinische und Labormonitoring (einschließlich Thrombozyten, Kreatinin, Urinsediment) eingehalten werden (**obligat**).

10. Patienten, die mit **Studienmedikamenten** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand einzuhalten, der mindestens fünf Plasmahalbwertszeiten des Studienmedikamentes entspricht, bzw. bis pharmakodynamische Effekte des Studienmedikaments abgeklungen sind. Dies sollte anhand objektiver, für das Studienmedikament bekannter Maße dokumentiert werden, z. B. Zytopenie, Leberwerterhöhungen, einschlägige Vitalparameter (**obligat**).

Monitoring und Maßnahmen unter Daclizumab

1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Nach dem ersten Behandlungsmonat und dann vierteljährlich müssen klinisch-neurologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden (**obligat**). Hierbei sollte zudem gezielt nach Hautreaktionen gefragt und diese dokumentiert werden. Im Falle relevanter Hautveränderungen sollte eine hautärztliche Vorstellung in die Wege geleitet werden und die Indikation zur Hautbiopsie großzügig gestellt werden, um die Beziehung zur Daclizumab-Therapie zu belegen.

Kommentar: In den Zulassungsstudien traten unter Daclizumab bei bis zu 37 % der Patienten Hautreaktionen - mehrheitlich Exantheme und Ekzeme - auf und führten in 3 – 5 % der behandelten Patienten zum Therapieabbruch. Schwere Hautreaktionen wie Dermatitis und Angio-ödem wurden bei bis zu 2 % der Patienten beobachtet. Histologisch wurde meist eine Infiltration durch Lymphozyten, und zwar insbesondere durch CD56bright-NK-Zellen gezeigt. Die Hautreaktionen folgten keiner zeitlichen Regel im Zusammenhang mit der Behandlungsdauer.

2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Ein Blutbild und Differentialblutbild müssen in den ersten drei Monaten nach Therapiebeginn monatlich und danach in dreimonatlichen Intervallen bestimmt werden (**obligat**). Die Kontrolle der Leberwerte ist über den gesamten Behandlungszeitraum und bis vier Monate danach in monatlichen Intervallen erforderlich. Ein Abbruch der Therapie ist empfohlen bei einem bestätigten Anstieg der GOT und GPT über das Fünffa-

che des ULN oder bei einem Anstieg der GOT und GPT über das Dreifache des ULN bei gleichzeitiger Erhöhung des Bilirubin über das Zweifache des ULN.

Kommentar: In den Zulassungsstudien traten unter Daclizumab Leukopenien unter $3000/\mu\text{l}$ bei 4 % und Lymphopenien unter $500/\mu\text{l}$ bei 1 % der Patienten auf. Bei 6 % der Patienten in der DECIDE-Studie und 4 % in der SELECT-Studie wurde ein Anstieg der Transaminasen über 5 x ULN, bei weniger als 1 % der Patienten ein Anstieg der Alanin-Amino-Transferase (GPT) über 3 x ULN zusammen mit einem Anstieg des Bilirubin über 2 x ULN festgestellt, ähnlich häufig wie in der Kontrollgruppe (Interferon-beta 1a i. m.). Jedoch kam in einer Extensionsstudie unter Therapie mit Daclizumab ein Todesfall infolge Leberversagen bei autoimmuner Hepatitis vor. Die strikte Einhaltung des empfohlenen Labormonitorings ist deshalb obligat.

3. Radiologische Kontrolle

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie zur möglichen Einschätzung differentialdiagnostisch relevanter Komplikationen der Therapie sollte einmal jährlich ein MRT des Schädels durchgeführt werden (**fakultativ**). Abhängig vom klinischen Verlauf kann ein MRT des Rückenmarks sinnvoll sein. Auf die Kontrastmittelgabe kann verzichtet werden, wenn es keinen klinischen Anhaltspunkt für einen Krankheitsprogress gibt und ein standardisiertes Ausgangs-MRT vorliegt.

Während der Daclizumab-Therapie

Schübe, die unter Daclizumab auftreten, können nach Standardvorgaben mit einer Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt werden (unter begleitender Weiterführung der Daclizumab-Therapie).

Ebenfalls möglich ist die Eskalationstherapie des MS-Schubs mittels Plasmapherese oder Immunadsorption. Eine beschleunigte Elimination des Daclizumab infolge der PE/IA ist denkbar, die nächste geplante Dosis muss jedoch nicht vorgezogen werden.

Eine Kombination von Daclizumab mit anderen Immuntherapien ist außerhalb von Studien momentan nicht indiziert.

Besondere Hinweise

1. Kinder und jugendliche Patienten

- ▶ Daclizumab ist derzeit nur zur Behandlung Erwachsener zugelassen. Die Erfahrung in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen beschränkt sich auf wenige Einzelfallberichte; eine allgemein gültige Risiko-Nutzen-Abwägung ist deshalb nicht möglich.

2. Schwangerschaft und Stillzeit

- ▶ Daclizumab sollte während der Schwangerschaft/Stillzeit grundsätzlich nicht angewendet werden (obwohl es nach behördlicher Einschätzung nicht formal kontraindiziert ist). Frauen im gebärfähigen Alter sind auf die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung hinzuweisen (**obligat**). Daclizumab sollte letztmals maximal vier Monate (gemäß einer Empfehlung der EMA) vor einer gewünschten Konzeption appliziert werden. Eine Rücksprache mit dem behandelnden Neurologen ist empfehlenswert.
- ▶ Aus den Zulassungsstudien und nach tierexperimentellen Daten sind keine teratogenen Wirkungen und keine Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität bekannt. Eine unerwartete Schwangerschaft unter Daclizumab ist keine zwingende Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch, Daclizumab sollte aber sofort abgesetzt werden.
- ▶ Daclizumab geht in die Muttermilch über und sollte daher in der Stillzeit grundsätzlich nicht angewendet werden.

Kommentar: In den klinischen Studien mit Daclizumab verliefen 45 exponierte Schwangerschaften ohne augenscheinlich schädigende Wirkungen für die Neugeborenen während des beschriebenen Beobachtungszeitraums. Die Abortraten entsprachen denen der Normalbevölkerung. Ein Schwangerschaftsregister für Daclizumab wird in Deutschland etabliert.

3. Impfungen

Umfassende Untersuchungen zu Impfungen und Daclizumab liegen nicht vor. Jedoch wurden bei einer begrenzten Anzahl von Patienten unter Daclizumab nach Immunisierung mit Influenza-Vakzin trotz der erwarteter geringeren allgemeinen und antigenspezifischer T-Zellproliferation normale zelluläre und humorale Immunantworten gemessen. Ggf. ist der Impferfolg mittels Titerkontrolle zu überprüfen. Die Anwendung von atte-

nuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Daclizumab und bis zu vier Monate nach Beendigung der Therapie zu vermeiden (**fakultativ**).

4. Infektionen

Bei akuten Infektionen unter Daclizumab sind unverzüglich Maßnahmen zu Diagnostik und Therapie einzuleiten. Sofern keine Lymphopenie oder laborchemischen Hinweise auf Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen bestehen, ist ein vorzeitiges Absetzen von Daclizumab bei Infekten (Ausnahme chronische Infektionen wie HIV oder Hepatitis B/C) oder operativen Eingriffen nicht notwendig (Laborkontrollen in diesen Fällen **obligat**).

Kommentar: In den Zulassungsstudien traten Infektionen häufiger in der Daclizumab-Gruppe als bei Interferon-beta- bzw. placebo-behandelten Patienten auf. Sie waren überwiegend von leichtem bis mittlerem Schweregrad und umfassten Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfekte und Herpesvirus-Infektionen. Schwere Infektionen kamen in der Daclizumab-Gruppe in 4 % der Fälle vor und wurden durch Harnwegsinfekte, Pneumonie, Appendizitis, Zellulitis und Virusinfektionen hervorgerufen.

Dauer der Therapie

Die Dauer der Therapie mit Daclizumab ist nicht begrenzt. Die Indikation der Therapiefortführung sollte im Rahmen von regelmäßigen klinischen und paraklinischen Untersuchungen sorgfältig überprüft werden. Dabei ist selbstverständlich die Verträglichkeit zu berücksichtigen und eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung vorzunehmen. Das momentane Wissen zur Sicherheit und Wirksamkeit beruht im Wesentlichen auf Daten mit kontinuierlicher Exposition in Monotherapie über zwei Jahre.

Die Therapie mit Daclizumab

Workflow-Tabelle

	Vor Therapiestart			
	Vorbehandlung mit			
	Naive Patienten, Interferon-beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat	Teriflunomid	Fingolimod	Natalizumab
Wartezeiten	keine ¹	≥ 4 Wo ¹	≥ 4 Wo ¹	≥ 6 – 8 Wo ¹
Klinische Untersuchung	✓	✓	✓	✓
» Labor				
Blutbild mit Differentialblutbild	✓	✓	✓	✓
Leukozyten-Subpopulationen ²				
GOT, GPT, GGT, Bilirubin	✓	✓	✓	✓
CRP	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
Urinstatus	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
Schwangerschaftstest (F)	✓	✓	✓	✓
» Infektiologie				
Hepatitis-B- und -C-Serologie	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
HIV-Serologie	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
» Funktionsdiagnostik + Bildgebung				
MRT des Schädels	✓	✓	✓	✓
Auswaschung		(✓)		
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓	✓	✓	✓

Die angegebenen Untergrenzen beziehen sich auf den Wechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität oder zu erwartender hoher Krankheitsaktivität.

¹ Bzw. bis zur Remission therapiespezifischer Effekte

² CD4-T-Zellen, CD8-T-Zellen, CD19-B-Zellen

³ In den ersten drei Monaten nach Therapiebeginn

⁴ Nach den ersten drei Monaten

				Während der Therapie			
				nach 4 Wochen	monatlich	vierteljährlich	jährlich
Mitoxantron, Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin A, Cyclophosphamid	Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab	Alemtuzumab	Studienmedikation	Zusätzliche Gabe von Immuntherapeutika neben Daclizumab streng kontraindiziert. Behandlung von Schüben leitliniengerecht (inklusive eventuell notwendiger Schubeskalationstherapie, z. B. Plasmapherese)			
≥ 3 Mo ¹	≥ 6 Mo ¹	≥ 6 – 12 Mo ¹	n.d. ¹				
✓	✓	✓	✓	✓		✓	
✓	✓	✓	✓		✓ ³	✓ ⁴	
✓	Ⓢ	Ⓢ	✓		✓		
Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ				
✓	✓	✓	✓				
Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ				
✓	✓	✓	✓				Ⓢ
✓	✓	✓	✓				

Autoren

Diese Empfehlung wurde vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. med. Florian Then Bergh**
Klinik für Neurologie, Universität Leipzig
 - ▶ **Prof. Dr. med. Brigitte Wildemann**
Neurologische Klinik, Universität Heidelberg
-