



Cladribin

Praktische Aspekte der
Therapie mit Cladribin

Stand: Januar 2018



Autoren	3
Indikation	3
Kontraindikationen	4
Dosierung	5
Pharmakokinetik	7
Pharmakodynamik	7
Diagnostik vor Beginn mit Cladribin	8
Abstand und Maßnahmen abhängig von Vortherapien	11
Abstand und Maßnahmen nach Cladribin-Behandlung	14
Monitoring und Maßnahmen unter Cladribin	15
Während der Cladribin-Therapie	17
Besondere Hinweise	17
Dauer der Therapie	19
Workflow-Tabelle	20
Mitwirkende	22

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



www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Praktische Aspekte der Therapie mit Cladribin

Autoren

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

- ▶ **PD Dr. med. Felix Lüssi**
Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz
- ▶ **Prof. Dr. med. Martin Stangel**
Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover

Indikation

Cladribin (Mavenclad®), ein selektives Immunsuppressivum, ist gemäß der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in Deutschland seit August 2017 zur Therapie der hochaktiven schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) bei Erwachsenen zugelassen. Diese Indikation erfordert eine eingehende Risiko-Nutzen-Abwägung, die auf der Basis der vorliegenden Zulassungsstudien CLARITY, CLARITY EXTENSION, ORACLE-MS und ONWARD getroffen werden kann. Vor dem Hintergrund dieser Studiendaten kann Cladribin bei folgenden Patientengruppen eingesetzt werden:

1. **Patienten, die unter der Therapie mit einem verlaufsmodifizierenden Medikament eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, d. h.**

... im vorausgegangenen Jahr unter einer verlaufsmodifizierenden Therapie mindestens einen Schub gehabt haben und

... mindestens neun T2-hyperintense Läsionen oder mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion im kraniellen MRT aufweisen.

2. **Patienten mit zwei oder mehr Schüben im vorausgegangenen Jahr, unabhängig davon, ob sie mit einer verlaufsmodifizierenden Therapie behandelt wurden oder nicht.**

Kommentar: Der Wirkstoff Cladribin, ein Prodrug, gehört zur Gruppe der Zytostatika und weist ein für diese Gruppe typisches Neben- und Langzeitwirkungsprofil auf. Cladribin ist seit 1996 als Infusion unter dem Namen Leustatin® und seit 2004 als subkutane Verabreichungsform unter dem Namen Litak® zur Behandlung der Haarzell-Leukämie zugelassen. In der Leukämiebehandlung kommen andere Therapie-schemata und Dosierungen von Cladribin zur Anwendung als in der MS-Behandlung.

Nach parenteraler Gabe von Cladribin bei Patienten mit Haarzell-Leukämie wurden Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) mit tödlichem Ausgang berichtet. Es ist dabei zu beachten, dass diese Patienten jedoch wahrscheinlich einen Immun-defekt aufgrund der Grunderkrankung hatten.

Kontraindikationen

Cladribin ist kontraindiziert bei ...

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

- ▶ ... Schwangerschaft und in der Stillzeit.

- ▶ ... schweren floriden Infektionen. Daneben sollte es nicht bei chronischen Infektionen (z. B. chronische Hepatitis, HIV-Infektion) oder rezidivierenden bakteriellen Infektionen (z. B. Tbc) angewandt werden.

- ▶ ... immundefizienten Patienten.

- ▶ ... Patienten mit mittelschweren oder schweren Nierenerkrankungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml / min).

- ▶ ... Patienten mit mittelschweren oder schweren Lebererkrankungen.

- ▶ ... Impfung mit einem Lebendimpfstoff in den vorangegangenen vier bis sechs Wochen, z. B. Impfung gegen Varizella-Zoster-Virus (VZV), Typhus, Gelbfieber etc.
-
- ▶ ... aktiver maligner Erkrankung
-

Eine relative Kontraindikation besteht bei ...

- ▶ ... Patienten mit signifikanter Infektionsneigung (z. B. Dekubitus, Aspirationsneigung, rezidivierende Harnwegsinfekte, respiratorische Infekte).
-
- ▶ ... Patienten mit malignen Vorerkrankungen in der Vorgeschichte.
-
- ▶ ... Fruktose-Intoleranz, da die Cladribin-Tablette Sorbitol enthält.
-
- ▶ ... Kindern unter 18 Jahren. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischer MS vor.
-

Dosierung

Cladribin wird als Tablette(n) in einer Gesamtdosis von 3,5 mg / kg Körpergewicht in insgesamt vier Behandlungszyklen oral verabreicht. Ein Behandlungszyklus umfasst eine oder zwei Tabletten pro Tag über vier oder fünf Tage. Dabei muss eine Dosisanpassung nach Gewicht vorgenommen werden.

Folgendes Dosierungsschema von Cladribin wurde von der EMA zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen: Im ersten Jahr der Behandlung erfolgt die orale Gabe von Cladribin in einer Dosierung von 1,75 mg/kg KG. Im zweiten Jahr wiederholt sich die orale Gabe von Cladribin in einer Dosierung von 1,75 mg/kg KG.

Die initiale Behandlung erfolgt in zwei Behandlungszyklen im Abstand von vier Wochen. Im Verlauf werden zwei weitere Behandlungszyklen 52 und 56 Wochen nach dem ersten Behandlungszyklus der initialen Behandlung verabreicht.

	Jahr 1		Jahr 2		Total
Dosis mg / kg KG	1,75		1,75		3,5
Behandlungszyklus	1	2	3	4	
Behandlungswoche	1	5	53	57	

- ▶ Die Einnahme der unzerkauften Tablette(n) sollte an jedem Tag des Behandlungszyklus zur selben Tageszeit erfolgen. Die Einnahme kann unabhängig von Mahlzeiten stattfinden. Es wird ein Abstand von drei Stunden zu anderen oralen Arzneimitteln empfohlen, da das in Cladribin-Tabletten enthaltene Hydroxypropylbetadex möglicherweise mit anderen Wirkstoffen Komplexe eingehen kann.
- ▶ Die zu verabreichende Menge Cladribin wird auf Basis des Körpergewichts errechnet. Für eine einfache und schnelle Ermittlung hält die Herstellerfirma Tabellen bereit. Es werden jeweils eine oder zwei Tabletten pro Tag eingenommen. Bei zwei Tabletten sind beide zusammen als Einzeldosis einzunehmen. Die Höchstdosis über zwei Jahre beträgt 40 Tabletten à 10 mg.

Anzahl der 10 mg Tabletten pro Behandlungszyklus

Körpergewicht in Kg	Behandlungszyklus			
	1	2	3	4
40 bis < 50	4	4	4	4
50 bis < 60	5	5	5	5
60 bis < 70	6	6	6	6
70 bis < 80	7	7	7	7
80 bis < 90	8	7	8	7
90 bis < 100	9	8	9	8
100 bis < 110	10	9	10	9
≥ 110	10	10	10	10

Anzahl der Tabletten pro Behandlungstag

Gesamtzahl der Tabletten pro Woche	Behandlungstag				
	1	2	3	4	5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Pharmakokinetik

- ▶ Cladribin wird innerhalb von zwei bis drei Stunden nach oraler Verabreichung resorbiert.
- ▶ Der maximale Plasmaspiegel von 29 mg/ml wird nach 0,5 – 1,8 Stunden erreicht.
- ▶ Die orale Bioverfügbarkeit von Cladribin liegt bei ungefähr 40 %.
- ▶ Cladribin wird teils unverändert über die Niere ausgeschieden.
- ▶ Cladribin wird zudem teils intrazellulär und zu einem kleineren Anteil auch hepatisch metabolisiert.
- ▶ Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 20 Stunden.
- ▶ Es ist nicht bekannt, ob Cladribin in die Muttermilch übergeht.

Pharmakodynamik

- ▶ Cladribin ist ein chloriertes Purin-Nukleosid-Analogon des Desoxyadenosins. Intrazellulär erfolgt die Phosphorylierung zum aktiven Triphosphat vornehmlich in den Lymphozyten, da diese im Vergleich zu anderen Zelltypen hohe Spiegel von Desoxycytidinkinase und verhältnismäßig geringe Spiegel von 5'-Nukleotidase aufweisen. Dadurch kommt es zu einer selektiven Reduktion von sich teilenden und nicht teilenden T- und B-Zellen.
- ▶ Der primäre Apoptose-induzierende Wirkmechanismus der aktiven Triphosphat-Form von Cladribin beruht auf direkten und indirekten Auswirkungen auf die DNA-Synthese und die Mitochondrienfunktion.
- ▶ In sich teilenden Zellen greift Cladribin in die DNA-Synthese ein, indem es die Ribonukleotidreduktase hemmt und mit Desoxyadenosin-Triphosphat um den Einbau in die DNA konkurriert.
- ▶ In ruhenden Zellen führt Cladribin zu DNA-Einzelstrangbrüchen, raschem Verbrauch von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotiden, ATP-Mangel und Zelltod. Es liegen zudem Hinweise vor, dass Cladribin auch direkt zu Apoptose führen kann, indem Cytochrom C und Apoptose-induzierender Faktor in das Zytosol von sich nicht teilenden Zellen ausgeschüttet werden.

Diagnostik vor Beginn mit Cladribin

1. Anamnese und klinische Untersuchung zu möglichen Kontraindikationen

- ▶ Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollte gezielt vor jedem Cladribin-Behandlungszyklus nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen (z. B. Infektion, B-Symptomatik wie Fieber, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß als Hinweis für hämatologisch-onkologische Erkrankungen) gesucht werden (**obligat**). Bei Patienten mit aktiver Infektion sollte der Behandlungszyklus mit Cladribin verschoben werden, bis die Infektion vollständig kontrolliert ist. Anamnese und Untersuchung sollten detailliert dokumentiert werden (**obligat**).

2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Die Bestimmung von Blutbild plus Differentialblutbild, Leberwerten (GOT, GPT, GGT, Bilirubin) und Nierenwerten (Kreatinin) ist **obligat**.
- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Vor jedem Behandlungszyklus muss eine akute Entzündung (CRP, BSG, Urinstatus) ausgeschlossen werden (**obligat**). Zudem sollten in Jahr 1 (**obligat**) und in Jahr 2 (**fakultativ**) vor Beginn der Therapie mit Cladribin chronische aktive bakterielle und virale Infektionen (Tbc, HBV, HCV, HIV) ausgeschlossen werden. Zur Durchführung der HIV-Serologie ist eine Einverständniserklärung des Patienten erforderlich (**obligat**). Bei Verdacht auf Tbc in der Vorgeschichte oder bei Personen, die in Gebieten mit höherer Tbc-Prävalenz leben, sollte die Tbc-spezifische Immunreaktion untersucht werden (mittels Tbc-spezifischem ELISPOT oder Interferon-Release-Test, z. B. Quantiferon®) (**obligat**). Bei positivem Testergebnis muss die Gefahr einer Tbc-Reaktivierung abgeklärt werden (Röntgen-Thorax und ggf. weitere Diagnostik) (**obligat**). Die Durchführung einer VZV-Serologie ist **obligat**. Bei VZV-seronegativen Patienten sollte vor der geplanten Therapie eine Impfung gegen VZV durchgeführt werden (Lebendimpfstoff) (**obligat**). Die Behandlung mit Cladribin sollte erst bei ausreichendem anti-VZV Antikörpertiter begonnen werden, in der Regel vier bis sechs Wochen nach der Impfung.
- ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen (**obligat**).

3. Impfungen

- ▶ Umfassende Untersuchungen zu Impfungen und Cladribin liegen nicht vor. Aufgrund der Abnahme der zirkulierenden B-Zellen und T-Zellen in den Monaten nach den Behandlungszyklen kann eine Beeinträchtigung des Impferfolgs nicht ausgeschlossen werden. Insofern sollten alle von der STIKO für Patienten unter Immunsuppression empfohlenen Impfungen vor Therapiebeginn durchgeführt bzw. aufgefrischt werden. Ggf. ist der Impferfolg mittels Titerkontrolle zu überprüfen (**fakultativ**).
- ▶ Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Cladribin zu vermeiden (**fakultativ**). Wenn möglich, sollte die Normalisierung der Leukozyten / Lymphozyten abgewartet werden.
- ▶ Die Behandlung mit Cladribin kann frühestens vier bis sechs Wochen nach Durchführung der Anwendung eines Lebendimpfstoffs begonnen werden (**obligat**).

4. Radiologische Diagnostik

- ▶ Ein Ausgangs-MRT des Schädels mit Kontrastmittel (nicht älter als drei Monate), das gemäß publizierten Standards durchzuführen und zu befinden ist, muss vor Behandlungsbeginn mit Cladribin 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, dies gilt insbesondere für die heutzutage zumeist gebräuchlichen makrozyklischen Kontrastmittel. 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 und standardisierter Repositionierung routinemäßig durchgeführt werden.

- ▶ Vor Beginn der Cladribin-Therapie kann ein aktuelles Röntgenbild der Lunge (nicht älter als sechs Monate) zur Beurteilung einer möglicherweise vorliegenden chronischen Infektion (z. B. Tbc) mit herangezogen werden. Für Patienten mit entsprechender Anamnese sollte ein Röntgen-Thorax durchgeführt werden (**obligat**).

5. Dokumentierte Aufklärung der Patienten über Therapie und Risiken

- ▶ Eine standardisierte Aufklärung über die Risiken und Nutzen der Cladribin-Therapie mit schriftlicher Einwilligungserklärung des Patienten sind vor Behandlungsbeginn **obligat**.
- ▶ Über zytostatikatypische Nebenwirkungen (transiente Knochenmarkssuppression mit Infektneigung, Übelkeit, Diarrhoe) und Vorsichtsmaßnahmen (sichere Empfängnisverhütung mit Pearl-Index unter 1) muss aufgeklärt werden.

Inbesondere muss auf folgende Aspekte eingegangen werden:

- ▶ Lymphopenie: Cladribin senkt die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut. In den Zulassungsstudien entwickelten bis 25 % der behandelten Patienten eine Lymphopenie Grad 3 [$< 500 - 200$ Lymphozyten / μl] oder Grad 4 [< 200 Lymphozyten / μl]. Eine Lymphopenie von Grad 4 war bei 0,7% der Patienten zu beobachten. Bei den meisten Patienten mit einer Lymphopenie Grad 3 oder 4 trat diese zwei Monate nach der ersten Cladribin-Dosis im jeweiligen Jahr auf. Bei älteren Patienten tritt unter Cladribin häufiger eine Lymphopenie auf. Bei langdauernden Lymphopenien ist von einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen auszugehen. In Einzelfällen traten auch Leukopenien und Neutropenien auf.
- ▶ Therapieassoziierte Neoplasien: In klinischen Studien wurden bei Patienten, die mit Cladribin behandelt wurden, häufiger maligne Erkrankungen beobachtet als bei Patienten, die Placebo erhielten. Allerdings könnte dieser Effekt auf einer ungewöhnlich niedrigen Neoplasierate in der Placebo-Gruppe beruhen. Im Vergleich mit der erwarteten Rate maligner Erkrankungen scheint Cladribin keine auffällige Häufung zu verursachen.
- ▶ Erhöhte Infektionsneigung insbesondere in den ersten Monaten nach einem Cladribin-Behandlungszyklus.

- ▶ Cladribin ist eine irreversible Therapieentscheidung für mindestens sechs Monate.
- ▶ Interaktionspotential von Cladribin mit anderen Medikamenten, insbesondere mit starken Inhibitoren von ENT1-, CNT3- und BCRP-Transportern (z. B. Calcium-Antagonisten) und systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva.

Abstand und Maßnahmen abhängig von Vortherapien

1. **Behandlungsnaive Patienten:** Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik über die o. g. Maßnahmen hinaus nötig.
2. Patienten, die mit **Glatirameracetat** oder **Interferon-beta** vorbehandelt waren: Eventuelle Effekte jener Therapien auf das Blutbild (z. B. Lymphopenie, Leukopenie, Thrombopenie) und / oder 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 genereller Sicherheitsabstand ist nicht notwendig, jedoch muss eine Normalisierung des Differentialblutbilds nach letzter Gabe abgewartet werden (**obligat**). Eventuelle weitere Effekte auf das Blutbild (z. B. schwere Lymphopenie) sowie auf die Leber- / Nierenwerte sollten abgeklungen sein.
4. Patienten, die mit **Teriflunomid** vorbehandelt waren: Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit von 19 Tagen ist ein Auswaschen des Teriflunomid vor Umstellung notwendig (**obligat**). Es sollte nach der Auswaschprozedur dokumentiert sein, dass Teriflunomid im Blut nicht mehr nachweisbar ist (**obligat**). Eventuelle Effekte des Teriflunomid auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) und / oder 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. Bei allen Patienten muss eine PML soweit möglich ausgeschlossen werden (MRT inklusive hoch-sensitiver FLAIR-Sequenz unmittelbar vor Therapiebeginn). Bei Patienten mit positivem JCV-Antikörper-Status und einer Therapiedauer von > 20 Monaten sollte vorher eine Liquoruntersuchung einschließlich JCV-PCR erfolgen, um eine PML auszuschließen.
7. Patienten, die mit **Mitoxantron** 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 Weiteren sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden (sofern die letzte Untersuchung drei Monate oder länger zurückliegt), bevor die Therapie mit Cladribin begonnen wird. Bei dieser Therapiesequenz sollte das Risiko der kumulativen Immunsuppression mit Potenzierung der Langzeitriskien für maligne Erkrankungen berücksichtigt werden. Unter der Therapie mit Cladribin sollte man die klinische Aufmerksamkeit für die mögliche späte Manifestation einer akuten myeloischen Leukämie nach Mitoxantron aufrecht erhalten, und die Laborkontrollen sollten auch in dieser Hinsicht durchgesehen werden (Differentialblutbild) (**obligat**).
8. Patienten, die mit **Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin A** oder **Cyclophosphamid** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens drei Monaten einzuhalten. Eventuelle Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sowie Differentialblutbild bzw. Leber- / Nierenfunktion und kardiovaskuläre Funktion sollten abgeklungen bzw. als klinisch irrelevant eingestuft worden sein

(obligat). Aufgrund unterschiedlicher Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile sollte mit einem in der MS-Therapie erfahrenen Zentrum Rücksprache gehalten werden.

9. Patienten, die mit **Daclizumab** vorbehandelt waren: Aufgrund des erhöhten Risikos schwerwiegender Leberschäden unter Daclizumab-Therapie ist bei einer Therapieumstellung auf Cladribin Vorsicht geboten. Sollte diese im Einzelfall in Betracht gezogen werden, ist ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Monaten einzuhalten. Vor Therapiebeginn mit Cladribin sollten normale Transaminasen- und Bilirubin-Werte vorliegen **(obligat)**. Ebenso ist die Erstellung eines Differentialblutbilds erforderlich **(obligat)**, um sicherzustellen, dass Leukozyten und Lymphozyten im Normbereich sind. Dermatologische Nebenwirkungen von Daclizumab sollten vollständig abgeklungen sein. Auch nach einer erfolgten Umstellung und bei bisher normalen Leberwerten sind die GOT-, GPT- und Bilirubinwerte monatlich bis sechs Monate nach der letzten Daclizumab-Gabe dringend zu prüfen **(obligat)**.
10. 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 (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) zu erheben **(fakultativ)**. Während der Behandlung mit Cladribin muss das über vier Jahre nach der letzten Alemtuzumab-Infusion vorgeschriebene klinische und labordiagnostische Monitoring (einschließlich Thrombozyten, Kreatinin, Urinsediment) eingehalten werden **(obligat)**.
11. Patienten, die mit **Rituximab** oder **Ocrelizumab** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, nach der letzten Infusion einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs bis zwölf Monaten einzuhalten. Vor Beginn der Behandlung mit Cladribin muss ein Differentialblutbild erhoben werden **(obligat)**, ggf. auch eine Lymphozytentypisierung (CD19+-B-Zellen) **(fakultativ)**. Effekte jener Therapie auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

12. Patienten, die mit **Studienmedikamenten** vorbehandelt waren: Es wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand einzuhalten, der mindestens fünf Plasmahalbwertszeiten des Studienmedikaments 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**). Es sollte eine Rücksprache mit dem MS-Zentrum erfolgen, welches den Patienten während der Studie betreut hat.

Abstand und Maßnahmen nach Cladribin-Behandlung

- ▶ Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen oder nicht ausreichender Wirksamkeit der Cladribin-Behandlung auf eine andere Immuntherapie umgestellt werden: Es wird empfohlen, nach dem letzten Behandlungszyklus einen Sicherheitsabstand von mindestens sechs Monaten einzuhalten. Vor Beginn einer anderen Immuntherapie muss ein Differentialblutbild einschließlich einer Lymphozytentypisierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) erstellt werden (**obligat**). Regelmäßige Blutbildkontrollen sollten auch nach Therapieende über mindestens fünf Jahre erfolgen (**fakultativ**).
- ▶ Therapiespezifische Effekte auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.
- ▶ Bei Umstellung aufgrund von hoher Krankheitsaktivität unter Cladribin-Behandlung muss im Einzelfall über die Wartezeit entschieden werden, und es sollte eine zeitnahe Vorstellung an einem für MS spezialisierten Zentrum erfolgen.

1. Klinisch-neurologische Kontrolle

Vierteljährliche klinisch-neurologische Kontrolluntersuchungen durch MS-erfahrene Ärzte sind empfohlen (**fakultativ**). Vor jedem Cladribin-Behandlungszyklus sollte anamnestisch und in der klinischen Untersuchung nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen gesucht werden. Anamnese und Untersuchung sollten detailliert dokumentiert werden (**obligat**).

2. Labor-Basisprogramm

- ▶ Routinelaborparameter: Blutbild plus Differentialblutbild müssen vor jedem Behandlungszyklus mit Cladribin kontrolliert werden (**obligat**). Zudem kann auch eine Lymphozytentypisierung (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) durchgeführt werden (**fakultativ**). Anschließend sollen die Kontrollen alle zwei bis drei Monate erfolgen, wobei der Lymphozytennadir in der Regel nach ungefähr zwei Monaten erreicht wird (**obligat**). Bei Lymphozytenwerten unter $800 / \mu\text{l}$ oder bei Leukozytenwerten unter $3000 / \mu\text{l}$ ist ein Aussetzen der Medikation im zweiten Behandlungsjahr angezeigt (**obligat**). Danach sollten Kontrolluntersuchungen bis zur Normalisierung des Blutbildes erfolgen. Dauert die Normalisierung vor der Gabe im zweiten Jahr länger als sechs Monate, sollte Cladribin nicht weitergegeben werden. Patienten mit Lymphozytenwerten unter $500 / \mu\text{l}$ sind aktiv hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Infektionen, insbesondere Herpes Zoster, zu überwachen. Ebenso sollte in monatlichen Kontrollen das Differentialblutbild nachkontrolliert werden. Sinkt die Lymphozytenzahl unter $200 / \mu\text{l}$, sollte eine Herpesprophylaxe mit 2 x täglich 200 mg Aciclovir (oral) erwogen werden (**fakultativ**) und ein Differentialblutbild in zweiwöchentlichen Abständen durchgeführt werden (**obligat**).
- ▶ Die Leberwerte (GOT, GPT, GGT) und Nierenwerte (Kreatinin) müssen vor jedem Behandlungszyklus mit Cladribin und anschließend im Intervall von zwei bis drei Monaten über den gesamten Behandlungszeitraum von zwei Jahren kontrolliert werden (**obligat**).

- ▶ Entzündungs- und Infektionsparameter: Ein Infekt muss klinisch und laborchemisch vor jedem Cladribin-Behandlungszyklus ausgeschlossen werden (CRP, Urinstatus) (**obligat**). Falls Anzeichen einer klinisch relevanten Infektion unter Cladribin-Therapie auftreten, ist eine anti-infektiöse Therapie einzuleiten. Die Gabe von Cladribin sollte unterbrochen oder verschoben werden, bis die Infektion vollständig ausgeheilt ist.
 - ▶ Schwangerschaftstest: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss vor jedem Cladribin-Behandlungszyklus ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden (**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 das Verlaufs-MRT standardisiert zum Ausgangs-MRT durchgeführt wurde, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

4. Krebsvorsorgeuntersuchungen

Da in klinischen Studien unter Cladribin-Behandlung häufiger maligne Erkrankungen als unter Placebo-Behandlung beobachtet wurden, sollten die Patienten angewiesen werden, die Standardleitlinien für Krebsvorsorgeuntersuchungen zu beachten und die darin empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen wahrzunehmen (**obligat**). Zudem sollten zum Ausschluss von hämatologisch-onkologischen Auffälligkeiten Blutbildkontrollen auch nach Therapieende über mindestens fünf Jahre erfolgen (**fakultativ**).

Während der Cladribin-Therapie

Schübe, die unter Cladribin auftreten, können nach Standardvorgaben mit einer Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt werden.

Ebenfalls möglich ist die Eskalationstherapie des MS-Schubs mittels Plasmapherese oder Immunadsorption.

Eine Kombination von Cladribin mit anderen Immuntherapeutika ist außerhalb von entsprechenden Studien nicht indiziert. Eine Kombination mit Interferon-beta führt zu einem erhöhten Lymphopenie-Risiko.

Besondere Hinweise

1. Kinder und jugendliche Patienten

- ▶ Cladribin ist derzeit nur zur Behandlung Erwachsener zugelassen. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischer MS vor. Eine allgemein gültige Risiko-Nutzen-Abwägung ist deshalb nicht möglich.

2. Schwangerschaft und Stillzeit

- ▶ Cladribin ist während der Schwangerschaft / Stillzeit streng kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen den Eintritt einer Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis durch Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode verhindern (Pearl-Index unter 1) (**obligat**). Geeignet sind beispielsweise systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva bei der Patientin in Kombination mit einer Barrieremethode wie Kondomen oder Portiokappe.
- ▶ Cladribin sollte mindestens sechs Monate vor einer gewünschten Konzeption abgesetzt werden, um eine Cladribin-Exposition während der vorangehenden Phase der Follikelreifung zu vermeiden.
- ▶ Eine unerwartete Schwangerschaft unter Cladribin ist keine zwingende Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Weitere Gaben von Cladribin sollten in diesem Fall aber sofort ausgesetzt werden (**obligat**).
- ▶ Es ist nicht bekannt, ob Cladribin in die Muttermilch übergeht. Bei Therapie mit Cladribin darf daher sicherheitshalber nicht gestillt werden.

- ▶ Auch Männer, die mit Cladribin behandelt werden, dürfen während der Behandlung und bis zu sechs Monate danach kein Kind zeugen. Hierfür muss in diesem Zeitraum eine zuverlässige Verhütungsmethode angewandt werden (Pearl-Index unter 1) (**obligat**). Geeignet sind beispielsweise systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva bei der Partnerin in Kombination mit einer Barriermethode wie Kondomen oder Portiokappe.
-

3. Impfungen

Die Wirksamkeit von Impfungen kann während und nach der Cladribin-Therapie eingeschränkt sein. Ggf. ist der Impferfolg mittels Titerkontrolle zu überprüfen (**fakultativ**).

Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Cladribin zu vermeiden (**fakultativ**).

4. Infektionen

Bei akuten Infektionen unter Cladribin sind unverzüglich Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie einzuleiten. Sollte es Anzeichen einer Immunkompromittierung geben (z.B. Häufung von Infektionen, Aktivierung latenter Viren, opportunistische Infektionen), sollten weitere Behandlungszyklen von Cladribin ausgesetzt werden (**obligat**).

Dauer der Therapie

Ausreichende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Cladribin liegen bisher nur für vier Behandlungszyklen über einen Zeitraum von insgesamt zwei Jahren vor. Die Indikation der Therapiefortführung nach dem ersten Behandlungsjahr sollte im Rahmen von regelmäßigen klinischen und paraklinischen Untersuchungen sorgfältig überprüft werden. Dabei ist selbstverständlich die Verträglichkeit zu berücksichtigen und eine rigorose Risiko-Nutzen-Abwägung vorzunehmen.

Eine Therapiedauer von mehr als zwei Jahren, d. h. mehr als insgesamt vier Zyklen, wird derzeit unter Berücksichtigung der verfügbaren Sicherheitsdaten zur Langzeittherapie (CLARITY, CLARITY EXTENSION und PREMIERE Register) **nicht** empfohlen.

Die Therapie mit Cladribin

Workflow-Tabelle

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 Bei Mitoxantron: Echokardiographie vor Therapiebeginn mit Cladribin
- ³ Bei Mitoxantron: Laborkontrollen auch hinsichtlich Anzeichen der Ausbildung einer Akuten Myeloischen Leukämie
- ⁴ Pflichtkontrolle Thrombozyten bis zu 4 Jahre nach der letzten Alemtuzumab-Infusion
- ⁵ CD4-T-Zellen, CD8-T-Zellen, CD19-B-Zellen, NK-Zellen
- ⁶ Monatliche Pflichtkontrolle der Leberwerte auch 6 Monate nach Absetzen von Daclizumab
- ⁷ Pflichtkontrolle Kreatinin und Urinsediment bis zu 4 Jahre nach der letzten Alemtuzumab-Infusion
- ⁸ Separate schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich
- ⁹ Bei positivem Testergebnis: Abklärung einer Tbc-Reaktivierung mittels Röntgen-Thorax u. w.
- ¹⁰ Bei VZV-negativen Patienten muss eine Impfung gegen VZV durchgeführt werden
- ¹¹ Inklusive hochsensitive FLAIR-Sequenz

Vor Therapiestart				
Vorbehandlung mit				
Naive Patienten, Glatirameracetat, Interferon-beta, Dimethylfumarat	Terrflunomid	Fingolimod	Natalizumab	

Wartezeiten	keine ¹	≥ 4 Wo ¹	≥ 4 Wo ¹	≥ 6-8Wo ¹
Klinische Untersuchung	✓	✓	✓	✓
» Labor				
Blutbild inkl. Differentialblutbild	✓	✓	✓	✓
Leukozyten-Subpopulationen ⁵	✓	✓	✓	✓
GOT, GPT, GGT; Bilirubin	✓	✓	✓	✓
Kreatinin	✓	✓	✓	✓
CRP	✓	✓	✓	✓
BSG	✓	✓	✓	✓
Urinstatus	✓	✓	✓	✓
Schwangerschaftstest (F)	✓	✓	✓	✓
» Infektiologie				
Hepatitis B und C	✓	✓	✓	✓
HIV-Serologie ⁸	✓	✓	✓	✓
Tbc ⁹	✓	✓	✓	✓
VZV-Serologie ¹⁰	✓	✓	✓	✓
JC-Virus-Antikörperstatus				✓
» Funktionsdiagnostik + Bildgebung				
MRT des Schädels	✓	✓	✓	✓ ¹¹
Auswaschung		✓		
Patientenaufklärung mit schriftl. Einwilligung	✓	✓	✓	✓

						Während der Therapie			
						vor jedem Behandlungszyklus	alle 2 – 3 Monate	vor 3. Behandlungszyklus in Woche 53	jährlich
						Zusätzliche Gabe von Immuntherapeutika sowie Chemotherapeutika neben Cladribin streng kontraindiziert. Behandlung von Schüben unter Cladribin leitliniengerecht (inklusive eventuell notwendiger Schubeskalationstherapie, z. B. Plasmapherese).			
Mitoxantron, Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin A, Cyclophosphamid	Daclizumab	Alemtuzumab	Rituxumab, Ocrelizumab	Studienmedikamente					
$\geq 3 \text{ Mo}^{1,2}$	$\geq 4 \text{ Mo}^1$	$\geq 6-12 \text{ Mo}^1$	$\geq 6-12 \text{ Mo}^1$	$\geq 5 \text{ Plasma- halbwertszeiten}^1$					
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓ ³	✓	✓ ⁴	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
		(✓)	(✓)			(✓)			
✓	✓ ⁶	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓	✓	✓ ⁷	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
✓	✓	✓	✓	✓	✓			(✓)	
✓	✓	✓	✓	✓	✓			(✓)	
✓	✓	✓	✓	✓	✓			(✓)	
✓	✓	✓	✓	✓	✓			(✓)	
✓	✓	✓	✓	✓	✓				(✓)
✓	✓	✓	✓	✓	✓				
✓	✓	✓	✓	✓	✓				

Mitwirkende

Zusätzlich zu den Autoren haben an diesem Qualitätshandbuch die Mitglieder des KKNMS, der Fachausschuss „Versorgungsstrukturen und Therapeutika“ des KKNMS sowie die Mitglieder der Arbeitsgruppe Leitlinien zur Multiplen Sklerose der DGN mitgearbeitet.

Angaben zu den Mitgliedern der beteiligten Gremien finden Sie unter:
www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Die vorliegende Empfehlung ist mit dem Ärztlichen Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e.V., dem Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN) und dem Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) abgestimmt.

Die Empfehlungen basieren auf dem Wissensstand und der Datenlage vom Januar 2018. Änderungen und Abweichungen sind in Abhängigkeit von der Entwicklung der weiteren Datenlage bzw. bei Entscheidungsänderungen der Behörden möglich.

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) wird seit 2009 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Es verfolgt das Ziel, Forscher zum Krankheitsbild MS bundesweit und interdisziplinär zusammenzubringen, um einen schnellen Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis zu ermöglichen.

Rechtsträger des KKNMS ist der gemeinnützige Verein KKNMS e.V., der 2010 gegründet wurde.

Dieses Handbuch entstand in enger Kooperation mit folgenden Organisationen:



Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) wird seit 2009 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Es verfolgt das Ziel, Forscher zum Krankheitsbild MS bundesweit und interdisziplinär zusammenzubringen, um einen schnellen Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis zu ermöglichen. Rechtsträger des KKNMS ist der gemeinnützige Verein KKNMS e. V., der 2010 gegründet wurde.



Sitz der Geschäftsstelle

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz MS
Klinikum rechts der Isar, TU München

Einsteinstraße 1

81675 München

Telefon +49 89 4140-4628

Telefax +49 89 4140-4655

E-Mail info@kkn-ms.de

www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Spendenkonto KKNMS e. V.

Bank für Sozialwirtschaft

IBAN: DE46 7002 0500 0009 8026 00

BIC: BFSWDE33MUE