

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

seit 2013 steht mit Alemtuzumab (Lemtrada®) ein weiteres Medikament als Infusion zur Behandlung der aktiven schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) zur Verfügung.

Lemtrada® wurde in mehreren klinischen Studien an über 1.700 MS-Patienten auf seine Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit geprüft. Im Vergleich zur Interferon-beta-Standardbehandlung hat sich die Substanz dabei als wirksamer erwiesen. Krankheitserschübe waren reduziert, Krankheitsaktivität im MRT konnte eingedämmt und / oder das Fortschreiten der Behinderung verlangsamt werden.

Wir möchten Sie mit diesem Text über das Medikament, den Ablauf der Behandlung und notwendige Nachuntersuchungen sowie über die wesentlichen bisher bekannten Nebenwirkungen informieren. Da das Medikament in der MS-Therapie erst seit kurzem verfügbar ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch in Zukunft weitere, seltene Nebenwirkungen erst noch entdeckt werden. Bitte notieren Sie sich alle aufkommenden Fragen und klären Sie sie mit Ihrer behandelnden Ärztin / Ihrem behandelnden Arzt. Im Arztgespräch werden Ihnen darüber hinaus mögliche Behandlungsalternativen aufgezeigt.

Wirkweise und Wirksamkeit:

Lemtrada® ist ein monoklonaler Antikörper mit langandauernden immun-suppressiven Eigenschaften. Er wird in zwei aufeinanderfolgenden, jährlichen Behandlungsphasen als intravenöse Infusion an 5 bzw. 3 Tagen als Infusion gegeben. Besteht nach Abschluss der beiden Behandlungsphasen weiterhin eine signifikante klinische und bildmorphologische Krankheitsaktivität, können bis zu zwei weitere Behandlungsphasen mit 12 mg Lemtrada® an drei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt werden. Das Medikament führt dazu, dass reife Lymphozyten, eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen, im Blut sowie auch in den Lymphknoten in ihrer Anzahl verringert werden. Dadurch entsteht ein erhöhtes Risiko für teilweise schwere Infektionen durch Bakterien und Viren. Wegen des langanhaltenden Effekts von Lemtrada® auf das Immunsystem kann eine spätere Therapie mit anderen MS-Medikamenten prinzipiell erschwert werden. Darüber hinaus können in bis zu einem Drittel der Fälle noch mehrere Jahre nach Ende der Behandlungszyklen andere Autoimmunerkrankungen (v. a. Schilddrüse, Blutplättchen, Niere) auftreten (s. u.).

Nebenwirkungen:

1. Nebenwirkungen, die während oder direkt nach der Lemtrada®-Infusion auftreten können:
 - ▶ **Infusionsreaktionen** sind nicht-allergische Reaktionen und können sich in Form von Rötungen, Überwärmung, Juckreiz oder Brennen an der Infusionsstelle und / oder Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Übelkeit, Gelenkschmerzen äußern. Oft hilft es in solchen Fällen, die Infusionsgeschwindigkeit zu verlangsamen und ein Medikament zur Beschwerdelinderung (z. B. Paracetamol

oder Ibuprofen) 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 Kopfschmerz, Fieber, Übelkeit, Juckreiz, Schlaflosigkeit, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Ermüdung, Atembeklemmungen und Beklemmungen in der Brust, Geschmacksstörung, generalisierter Ausschlag, schneller oder langsamer Herzschlag, Magendrücken, Schwindelgefühl und Schmerz. Im Einzelfall kann eine solche Reaktion nicht immer von einer allergischen Reaktion unterschieden werden.

▶ Bei **allergischen Reaktionen** handelt es sich um eine Abwehrreaktion des eigenen Immunsystems gegen Lemtrada®, die selten auftritt. Es gibt unterschiedliche Schweregrade. Charakteristische Symptome sind ein an weiten Teilen des Körpers einsetzender Juckreiz, Hautrötungen oder Schwellungen mit oder ohne Blasenbildung, Nasenlaufen und Heiserkeit. In jedem Fall melden Sie bitte solche Anzeichen umgehend Ihrem Behandlungsteam, dann können sofort Gegenmaßnahmen ergriffen werden. In sehr wenigen Einzelfällen kann ein allergischer Schock mit Herzrhythmusstörungen, Atemnot, Bauchkrämpfen inkl. Erbrechen und Durchfall sowie Blutdruckabfall mit lebensbedrohlichem Atem- und Kreislaufstillstand auftreten.

2. Nebenwirkungen, die während des fünfjährigen Therapie- und Beobachtungszeitraums der Lemtrada®-Therapie auftreten können:

▶ Infektionen

Vor allem in den ersten drei Monaten und vereinzelt bis zu vier Jahre nach der letzten Lemtrada®-Infusion haben Patienten ein höheres Risiko für Infektionen. In den klinischen Studien waren diese nur selten schwerwiegend und führten zu keinen bleibenden Schäden. Wegen des gehäufteten Auftretens von Herpesinfektionen (Lippenherpes, Herpes der Geschlechtsorgane, Gürtelrose) wird mindestens in den ersten vier Wochen nach einer Behandlungsphase eine prophylaktische Therapie mit einer Aciclovirtablette zweimal pro Tag ab dem ersten Infusionstag empfohlen. Es handelt sich um ein Medikament, das in klinischen Studien Herpesinfektionen in den meisten Fällen reduzieren oder unterdrücken konnte. Seit der Zulassung wurden mindestens 16 Fälle von Listerieninfektionen, z. T. mit tödlichem Ausgang, nach Alemtuzumab-Gabe beobachtet. Diese treten typischerweise in den ersten vier Wochen nach Alemtuzumab-Gabe auf, weshalb in dieser Zeit jede Infektion sofort und umfassend abgeklärt werden muss. Weiterhin können Harnwegsinfekte sowie Infekte der oberen und unteren Atemwege auftreten, die sich in ihrer Schwere nicht von denen bei anderen MS-Patienten ohne Lemtrada®-Therapie un-

terscheiden. Nach Zulassung für MS-Kranke sind Fälle von schwerer Hirnhautentzündung und Pilzinfektionen (Norkadien) aufgetreten. Insbesondere in der Zeit direkt nach der Infusionstherapie sollten Sie, wenn Sie unklares Fieber entwickeln, schmerzhafte Hautareale bekommen, in denen sich Rötungen und Bläschen bilden oder andere Infektionszeichen auftreten, sofort Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt (Neurologen) aufsuchen. Sie/er entscheidet dann, ob eine antibiotische oder antivirale Therapie eingeleitet werden muss.

► Autoimmunerkrankungen

In etwa einem Drittel der Fälle treten in den vier Jahren nach der Behandlung mit Lemtrada® andere Autoimmunerkrankungen auf, die meist zwar gut therapierbar sind, aber häufig eine dauerhafte medikamentöse Therapie nach sich ziehen. Wichtig ist, dass Sie und am besten auch die Menschen, mit denen Sie zusammenleben, die Symptome dieser Erkrankungen kennen, damit Sie frühzeitig Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt (Neurologen) aufsuchen können. Hier werden dann alle notwendigen Schritte zur frühen Behandlung eingeleitet. Eine verzögerte Behandlung erhöht das Risiko für Komplikationen.

– Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Krankheit und Basedowsche Erkrankung): Bei bis zu einem Drittel aller MS-Patienten, die Lemtrada® in klinischen Studien erhalten haben, kam es in der Folge zu Veränderungen der Schilddrüsenhormone (Über- oder Unterfunktion). Früh erkannt, verliefen sie meist harmlos und waren durch eine medikamentöse, oftmals dauerhafte Tablettentherapie gut behandelbar. Die Schilddrüse produziert lebenswichtige Hormone, die für die Aufrechterhaltung vieler Körper- und Stoffwechselfunktionen notwendig sind.

Warnsymptome, die auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung hindeuten können, sind:

- » Unterfunktion: unerklärbare Gewichtszunahme, Abgeschlagenheit, Stimmungseinbruch, Antriebsschwäche, Leistungsminderung, Konzentrationsschwäche, Kältegefühl, neu aufgetretene chronische Verstopfung, raue Haut, raue Stimme, Störungen des Menstruationszyklus, neu aufgetretene Erektionsstörungen
- » Überfunktion: Zittern, innere Unruhe / Nervosität, erhöhter Blutdruck, Gereiztheit, Schlaflosigkeit, Heißhungerattacken, Gewichtsverlust, vermehrtes Schwitzen, Herzrasen, Herzrhythmusstörungen, unklares Fieber

– Akute immunthrombozytopenische Purpura (ITP, M. Werlhof): Bei der ITP kommt es zu einer Verminderung der Blutplättchen (Thrombozyten). Sie tritt bei etwa jedem hundertsten mit Lemtrada® behandelten Patienten auf. Blutplättchen sind für die Blutstillung innerer oder äußerer Blutungen, z. B. nach Verletzungen, notwendig. Wenn sie in zu geringer Anzahl vorhanden sind, kann es zu schweren inneren und äußeren Blutungen kommen, die in sehr seltenen Fällen unbehandelt auch tödlich verlaufen können. Wenn die ITP frühzeitig erkannt wird, ist sie meist gut behandelbar (z. B. mit Cortison) und eine Chronifizierung kann verhindert werden.

Warnsymptome, die auf eine erhöhte Blutungsneigung hinweisen können, sind:

- » kleine rote, dunkelrosa oder purpurfarbene Pünktchen auf der Haut
- » erhöhte Neigung zu Blutergüssen
- » deutlich verlängerte Blutungszeit bei kleineren Schnittverletzungen

- » vermehrtes Zahnfleisch- oder Nasenbluten
- » vermehrte Blutungen im Rahmen der Monatsblutung
- » Bluthusten

– Glomerulonephritis: In sehr seltenen Fällen kam es nach einer Behandlung mit Lemtrada® zu einer sogenannten antiglomerulären Basalmembranerkrankung. Dies ist eine Autoimmunerkrankung des Nierengewebes, die zu einer schweren Störung der Entgiftungs- und Filterfunktion der Niere führen und auf die Lunge übergehen kann. Bei zu später Behandlung sind unumkehrbare Schädigungen der Nieren möglich (inkl. Nierenversagen), was eine dauerhafte Dialyse (künstliche Ersatzniere) oder eine Nierentransplantation notwendig macht. Ein unbehandeltes oder zu spät erkanntes Nierenversagen kann tödlich verlaufen.

Warnsymptome, die auf eine Nierenfunktionsstörung hinweisen können, sind:

- » blutiger Urin (Ausnahme: Monatsblutung bei Frauen)
- » Schwellungen der Beine oder Füße
- » Bluthusten
- » verringerte körperliche Leistungsfähigkeit
- » Luftnot
- » Schlaf- / Konzentrationsstörungen
- » anhaltende Kopfschmerzen
- » anhaltende Übelkeit, Erbrechen und / oder Durchfall
- » neu aufgetretener erhöhter Blutdruck oder Herzrhythmusstörungen

– Nach Zulassung von Lemtrada® sind vermehrt Fälle nicht-erreger bedingter und daher autoimmuner Entzündungen der Gallenwege, Gallenblase und der Leber (Cholangitis, Cholezystitis, Hepatitis) sowie der Lunge (Pneumonitis) vorgekommen. In ganz wenigen Fällen kam es darüber hinaus zu einer Verengung der Herzkranzgefäße, was zu einem Herzinfarkt führen kann.

Patientenindividuelle Risiken:

Schwangerschaft und Stillzeit:

Lemtrada® sollte in Schwangerschaft und Stillzeit nicht verabreicht werden. Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten möglichst die zweite Behandlungsphase beendet haben und danach eine Wartezeit von vier Monaten nach der letzten Infusion einhalten. Eine Schilddrüsenerkrankung stellt in der Schwangerschaft ein besonderes Risiko dar. Deshalb muss die Schilddrüsenfunktion bei Lemtrada®-Patientinnen, die schwanger werden, genau verfolgt werden.

Diese Empfehlungen sind als Vorsichtsmaßnahme zu werten, eine schädigende Wirkung auf den Embryo ist bislang nicht bekannt. Bis April 2017 sind 248 Schwangerschaften und 147 Geburten berichtet worden, die im Mittel drei Jahre nach der Einnahme von Lemtrada® auftraten. Bei keinem Kind wurden Missbildungen berichtet. Die Fehlgeburtsrate entsprach der Normalbevölkerung. Eine Schwangerschaft sollte während der Gabe von Lemtrada® möglichst nicht auftreten, erscheint jedoch vier Monate danach unproblematisch.

Wahrscheinlich geht Lemtrada® in die Muttermilch über und sollte in der Stillzeit deshalb nicht gegeben werden.

Sicherheitsabstände:

Bei einem Wechsel von einem Interferonpräparat oder Glatirameracetat auf Lemtrada® ist keine Therapiepause erforderlich, sofern keine Laborauffälligkeiten bestehen. Lemtrada® darf nur nach längerem Sicherheitsabstand zu bestimmten anderen MS-Medikamenten eingesetzt werden. Dieser Sicherheitsabstand beträgt nach Absetzen von Fingolimod und Teriflunomid mindestens vier Wochen, nach Absetzen von Natalizumab mindestens sechs bis acht Wochen, nach Azathioprin, Methotrexat oder Mitoxantron mindestens drei Monate, nach Absetzen von Cladribin mindestens sechs Monate und nach Absetzen von Ocrelizumab oder Rituximab mindestens sechs bis zwölf Monate. Durch entsprechende Bluttests muss zudem dokumentiert werden, dass Ihre Immunkompetenz grundsätzlich wiederhergestellt ist, bevor mit Lemtrada® begonnen werden kann. Eine Blutuntersuchung und eine MRT-Untersuchung (falls keine aus den letzten drei Monaten vorliegt) sind vor Behandlungsbeginn in jedem Fall erforderlich. Sofern eine Therapie mit erhöhtem PML-Risiko voran-
ging, kann Ihre Ärztin/Ihr Arzt auch eine Lumbalpunktion als sinnvoll erachten. Derartige Umstellungen sollten nur unter Anleitung eines in der Behandlung der MS erfahrenen Neurologen erfolgen.

Therapieablauf:

▶ Vor dem Beginn der Therapie mit Lemtrada® sind folgende Untersuchungen erforderlich: ärztliches Gespräch und Untersuchung, verschiedene Blut- und Urinuntersuchungen (inkl. HIV-Test), evtl. Röntgenuntersuchung der Lunge und ein MRT des Schädels mit Kontrastmittel. Bei gebärfähigen Frauen ist ein Schwangerschaftstest erforderlich. Zur Vorbereitung des ärztlichen Gesprächs möchten wir Sie bitten, die beigefügte Checkliste auszufüllen.

▶ Lemtrada® wird in zwei aufeinanderfolgenden Jahren für eine Behandlungsdauer von fünf Tagen im ersten und drei Tagen im zweiten Jahr als Infusion in die Vene gegeben. Dazwischen muss keine weitere MS-Immuntherapie durchgeführt werden. Da bestimmte Infektionen (z. B. Listerieninfektionen) unter bzw. direkt nach der Infusionstherapie aufgetreten sind, sollte in einem Zeitraum von zwei Wochen vor und zwei bis drei Monaten nach Infusion eine Diät ähnlich einer Schwangerschaftsdiät angewendet werden, die auf rohes Fleisch und Fisch sowie unpasteurisierte Milchprodukte verzichtet.

▶ Um bestimmte akute Nebenwirkungen von Lemtrada® zu verhindern bzw. zu reduzieren (s. u.), muss an den ersten drei Tagen jeder Behandlungsphase eine Infusion von 1000 mg Methylprednisolon (Cortison) gegeben werden. Zur Vorbeugung von Infusions- und allergischen Reaktionen erhalten Sie während der Infusionswoche täglich zusätzliche Tabletten (z. B. Ranitidin, Dimetinden). Insgesamt kann die Behandlungsdauer pro Tag bis zu acht Stunden dauern. Das Führen von Kfz oder anderer Verkehrsmittel sollte während einer Behandlungsphase unterbleiben, u. a. weil die Reaktionsfähigkeit durch die Begleitmedikamente herabgesetzt werden kann. Nach der Infusion werden Sie noch bis zu zwei Stunden nachbeobachtet.

Therapiekontrolle:

Klinische Studien haben ergeben, dass Lemtrada® eine sehr lange Wirkung hat. Zudem können Autoimmunerkrankungen oder teilweise schwere, aber behandelbare Infektionen auftreten. Zur Frühdiagnose dieser Komplikationen sind über insgesamt vier Jahre nach der letzten Infusion folgende Untersuchungen erforderlich:

- ▶ Monatliche Blut- und Urinuntersuchung
- ▶ Vierteljährliche neurologische Kontrolluntersuchung
- ▶ Jährliche MRT Untersuchung des Schädels

Therapieplanung und Organisation

Wenn Sie sich für eine Therapie mit Lemtrada® entscheiden, wird Ihr Behandlungsteam mit Ihnen gemeinsam einen auf Sie zugeschnittenen Terminplan erarbeiten, der Ihnen als Erinnerung dienen soll. Darüber hinaus wird Ihnen eine Patientenkarte und ein Leitfaden für Patienten ausgehändigt. Die Patientenkarte tragen Sie bitte immer bei sich (z. B. in der Geldbörse), damit auch andere Ärzte im Fall einer Notfallversorgung wissen, dass Sie mit dem Präparat behandelt worden sind.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Ärzteteam

(Klinik- / Praxisstempel)

Einverständniserklärung zur Behandlung mit Lemtrada®

Ich habe die Packungsbeilage von Lemtrada® (Alemtuzumab) und die Patientenaufklärung gelesen, die ich von meiner behandelnden Ärztin / meinem behandelnden Arzt erhalten habe.

Ich habe die vorliegenden Informationen bezüglich des erwarteten Nutzens und zu den Risiken der Therapie verstanden, alle meine Fragen wurden von Frau / Herrn Dr.

Name der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes

beantwortet.

Mir wurde sowohl die Patientenkarte als auch der Leitfaden für Patienten ausgehändigt.

Einer Untersuchung auf Antikörper gegen das Humane-Immundefizienz-Virus-HIV stimme ich ausdrücklich zu („HIV-Test“, „AIDS-Test“).

Ich hatte mindestens 24 Stunden Bedenkzeit und stimme einer Therapie mit Lemtrada® ausdrücklich zu.

Behandlungsalternativen

Ich habe verstanden, dass es für meine Erkrankung Behandlungsalternativen gibt und bin über diese Alternativen aufgeklärt worden.

Selbstverpflichtung

Ich habe verstanden, dass die Behandlung neben den Infusionen auch Kontrolluntersuchungen über einen Zeitraum von mindestens 48 Monaten nach der letzten Infusion umfasst. Während des gesamten Behandlungszeitraums von in der Regel fünf Jahren verpflichte ich mich, die medizinisch notwendigen Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen. Dies umfasst mindestens monatliche Blut- und Urinkontrollen sowie dreimonatliche neurologische Untersuchungen.

Einverständnis mit Rückrufen durch die Behandlungszentren

Für den Fall, dass ich eine Kontrolluntersuchung vergessen habe, erkläre ich mich mit einem Rückruf durch mein Behandlungszentrum einverstanden.

Selbstuntersuchung

Ich habe verstanden, dass die Kontrolle der Blut- und Urinwerte u. U. nicht ausreichend ist, um alle Komplikationen einer Therapie mit Lemtrada® rechtzeitig zu erkennen. Ebenso wurde ich auf eine Diät mit Verzicht auf rohe Fleisch- und Fisch- sowie unpasteurisierte Milchprodukte zwei Wochen vor bis zu zwei bis drei Monaten nach Infusion hingewiesen. Ich bin darüber aufgeklärt worden, wie ich selbst auf

mögliche Symptome einer Komplikation achten kann. Dies umfasst neben der Kenntnis möglicher Symptome einer Schilddrüsen- oder Nierenerkrankung auch Einblutungen als Folge einer Gerinnungsstörung (ITP). Ich erkläre mich bereit, auf diese Symptome zu achten und meinen Körper auch regelmäßig auf Einblutungen in der Haut hin zu beobachten und ggf. umgehend meine behandelnde Ärztin / meinen behandelnden Arzt (Neurologe bzw. Hausarzt) zu informieren.

Anmerkungen der Ärztin / des Arztes zur Aufklärung

Ort, Datum

Unterschrift Patientin / Patient

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin / aufklärender Arzt

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

- Sind bei Ihnen Überempfindlichkeitsreaktionen oder Allergien bekannt (z. B. gegen Natriummetabisulfit)? ja nein
- Nehmen oder nahmen Sie regelmäßig Medikamente ein, die z. B. das Immunsystem beeinflussen (v. a. Immunsuppressiva, Chemotherapie)? ja nein
- Sind Sie schon einmal mit einem Zytostatikum oder einer Chemotherapie behandelt worden? ja nein
- Bestand oder besteht eine der folgenden Erkrankungen:
 - » Erkrankungen des Knochenmarks oder des blutbildenden Systems ja nein
 - » Bösartige Tumorerkrankung ja nein
 - » Erkrankung des Magen-Darm-Trakts ja nein
 - » Erkrankung der Leber oder der Bauchspeicheldrüse ja nein
 - » Störung der Blutgerinnung ja nein
 - » Erkrankung der Niere ja nein
 - » Erkrankung des Herzens ja nein
- Neigen Sie zu Blutergüssen oder sind bei Ihnen Gerinnungsstörungen (z. B. Hämophilie, von-Willebrandt-Erkrankung) bekannt? ja nein
- Leiden Sie unter einer aktiven Infektion (z. B. Harnwegsinfekt, Lungenentzündung, akute Herpes-Infektion der Lippe oder der Geschlechtsorgane, Gürtelrose, Wundrose / Dekubitus) oder einer chronischen Infektion (z. B. Hepatitis B oder C, HIV/AIDS, Syphilis, Tuberkulose, Pilzkrankung)? ja nein
- Leiden Sie an einer Immunschwäche (z. B. HIV-Infektion / AIDS, erbliche Immunkrankheit, Antikörpermangelsyndrom)? ja nein
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter:
 - » Ist eine Schwangerschaft derzeit sicher ausgeschlossen? ja nein
 - » Stillen Sie derzeit? ja nein
 - » Benutzen Sie bzw. Ihr Partner eine sichere Verhütungsmethode? ja nein
 - » Ist Ihre Familienplanung abgeschlossen? ja nein
- Bei Männern:
 - » Benutzen Sie bzw. Ihre Partnerin eine sichere Verhütungsmethode? ja nein
 - » Ist Ihre Familienplanung abgeschlossen? ja nein
- Ist bei Ihnen bereits eine andere Autoimmunerkrankung (z. B. Hashimoto-Thyreoiditis, M. Basedow, M. Werlhof / ITP, Glomerulonephritis, Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus erythematosus, Psoriasis) diagnostiziert worden? ja nein
- Sind Sie sicher, in der Vergangenheit irgendwann Windpocken gehabt zu haben oder wurden Sie gegen Windpocken geimpft? ja nein

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen: