

Natalizumab (Tysabri®)

Für den neuen monoklonalen Antikörper Natalizumab fehlen für die zugelassenen Indikationen verlässliche Informationen zur Sicherheit. Natalizumab ist kein „First-line“-Arzneimittel und sollte aufgrund der schwerwiegenden Risiken und sehr hohen Kosten nur in Zentren mit ausgewiesener Erfahrung in der Behandlung der multiplen Sklerose (MS) verordnet werden.

Indikation

- Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus einer Therapie mit Interferon beta angesprochen haben. Während der Therapie im vorangegangenen Jahr sollte mindestens ein Schub aufgetreten und die kraniale MRT mindestens neun 2-hyperintense Läsionen oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen.
- Patienten mit rasch fortschreitender RRMS, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit mindestens einer Gadolinium anreichernden Läsion in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren in jüngerer Zeit angefertigten MRT.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Bei der RRMS sollte eine verlaufsmodifizierende Therapie möglichst frühzeitig nach Diagnosestellung beginnen. In Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten können verschiedene Wirkstoffe eingesetzt werden (1; 2).
 - Das kostengünstige Azathioprin ist in der Basistherapie der RRMS wirksam (3; 4). Azathioprin reduziert die Rückfallraten sowie um 50 % die Anzahl und das Volumen von Gadolinium aufnehmenden (Gd+) und T2-gewichteten Hirnläsionen (5). Eine Indikation besteht bei schubförmiger MS, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde (6).
 - Die teuren Beta-Interferone sind ebenfalls für die Basistherapie der RRMS zugelassen und wirksam (1). Eine Überlegenheit in der Langzeitbehandlung und -verträglichkeit gegenüber Azathioprin ist aber bisher nicht zu erkennen (7).
- Natalizumab sollte nur in mit der Behandlung von MS erfahrenen Zentren verordnet werden. Die Patienten müssen kontinuierlich überwacht werden. Bisherige Wirksamkeitsnachweise hinsichtlich der Reduktion der Schubraten der RRMS und des Fortschreitens von Behinderungen rechtfertigen kein Abweichen von dieser Vorgehensweise (8). Natalizumab ist ausschließlich zur Monotherapie zugelassen (9).
 - Unter der Behandlung mit Natalizumab sind Fälle mit progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (1 auf 1000 Patienten bei mittlerer Behandlungszeit von 17,9 Monaten), in Kombination mit Interferon beta auch mit Todesfolge aufgetreten (10 - 12).
 - Die in der Fachinformation angegebenen Anwendungsgebiete für Natalizumab zur Behandlung von Patienten mit rasch fortschreitender RRMS entsprechen nicht den Einschlusskriterien in der zulassungsrelevanten Studie (u. a. Alter 18 - 50 Jahre, zumindest ein klinisch dokumentierter Schub innerhalb der letzten 12 Monate) (9; 13).
 - Der zusätzliche Nutzen von Natalizumab bei der Therapie der RRMS ist marginal. Die starke Immunogenität von Natalizumab mit der Folge anaphylaktoider Reaktionen und der durch gegen Natalizumab gebildete Antikörper bedingte Wirkungsverlust (jeweils 6 % der mit Natalizumab behandelten Studienteilnehmer) (8; 14) schränken den Einsatz von Natalizumab ein. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen ist nicht auszuschließen (9).

Wirkungsweise

Natalizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Anti- $\alpha 4$ -Integrin-Antikörper, der an die $\alpha 4$ -Untereinheit von T-Zell-Integrinen bindet und die Interaktion dieser Integrine mit ihren Liganden, den endothelialen Rezeptoren VCAM und MadCAM inhibiert. Dadurch wird die transendotheliale Migration von Lymphozyten durch die Blut-Hirn-Schranke in das Hirngewebe und die damit verbundene Entstehung von Entzündungsherden sowie konsekutiv die für die MS typischen perivaskulären Demyelinisierungen des Hirnparenchyms gehemmt (9). Das Körpergewicht beeinflusst die Clearance. Dies kann bei untergewichtigen Patienten bei der angegebenen Dosis zu einer Überdosierung führen. Anti-Natalizumab-Antikörper erhöhen die Clearance von

Natalizumab um das 3-fache, die Patienten haben dann zu niedrige Serumkonzentrationen von Natalizumab. Die Zeit bis zum Erreichen eines Steady-State ist nicht geklärt. In einer Studie mit 581 Patienten lag die Steady-State-Clearance bei $13,1 \pm 5,0$ ml/h und die Halbwertszeit bei 16 ± 4 Tagen. Dies würde einen Steady-State nach 12 Wochen erwarten lassen. Langzeitstudien dagegen weisen auf einen Steady-State nach 36 Wochen hin. Der Hersteller wurde verpflichtet, die Diskrepanzen in Post-Marketing-Studien zu klären. Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten und bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz wurden nicht durchgeführt (8; 9).

Wirksamkeit

In den beiden zulassungsrelevanten Studien wurden Patienten mit RRMS untersucht. Der Wirksamkeitsendpunkt nach zwei Jahren war die Rate des Fortschreitens der krankheitsbedingten Behinderung für drei Monate in Folge entsprechend der Expanded Disability Status Scale (EDSS). In der AFFIRM-Studie wurden über zwei Jahre 627 Patienten alle 4 Wochen mit 300 mg Natalizumab behandelt, 315 erhielten ein Placebo. In der Verumgruppe waren die Behinderungen (Zunahme um einen Punkt bzw. 1,5 Punkte im EDSS) nach zwei Jahren bei 17 % der Patienten der Verumgruppe fortgeschritten bzw. neu aufgetreten, in der Placebogruppe bei 29 % ($p < 0,001$; NNT = 9). Nach zwei Jahren war das Verhältnis schubfreier Patienten in der mit Natalizumab behandelten Patientengruppe mit 67 % höher als mit 41 % in der Placebogruppe ($p < 0,001$).

Die mittlere Zahl der neuen T2-gewichteten Läsionen im MRT lag in der Natalizumab-Gruppe bei 1,9 und in der Placebogruppe bei 11,0 ($p < 0,001$) (13). In der SENTINEL-Studie wurden 1171 Patienten wöchentlich mit 30 µg Interferon beta-1a behandelt. Davon erhielten in der Verumgruppe 589 Teilnehmer zusätzlich alle 4 Wochen 300 mg Natalizumab und in der Vergleichsgruppe 582 zusätzlich ein Placebo. In der Kombinationsgruppe waren die Schubrate mit 0,34 vs. 0,75 ($p = 0,001$) und die mittlere Zahl der neu aufgetretenen T2-gewichteten Läsionen im MRT (0,9 vs. 5,4; $p < 0,001$) geringer als in der Placebogruppe. Auch die Zunahme an Behinderungen war in der Verumgruppe weniger stark progressiv als in der Vergleichsgruppe (23 % vs. 29 %; NNT = 17) (15).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

- Nebenwirkungen:
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML); opportunistische Infektionen; Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis; anaphylaktische Reaktionen (z. B. Urtikaria); Kopfschmerzen, Schwindel; Erbrechen, Übelkeit; Depressionen; Arthralgie; Fieber; Rigor; Abgeschlagenheit.
- Kontraindikationen:
Überempfindlichkeit gegen Natalizumab; PML; immun-

geschwächte Patienten (erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen); Kombination mit Interferon beta oder Glatiramerazetat; aktive Malignome (Ausnahme: Basaliom); Kinder und Jugendliche; Schwangerschaft und Stillzeit.

- Vorsichtsmaßnahmen:
Vor Beginn der Therapie Ausschluss einer PML; Überwachung des Patienten während der Infusion und bis zu einer Stunde nach Ende der Infusion.

Kosten

Die Kosten der Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose mit Natalizumab sind fast doppelt so hoch wie die für eine Therapie mit Beta-Interferonen und bis zu 40-fach

höher (exklusive Kosten für Blutbildkontrollen) als die Behandlung mit Azathioprin.

Wirkstoff	Präparat	Dosis	Kosten 4 Wochen (€)
Natalizumab	Tysabri®	300 mg alle 4 Wochen	2307,53
Interferone			
Interferon beta-1a	Avonex® Rebif®	30 µg/Woche 3 x 22 µg oder 44 µg/Woche	1364,04 ¹ 1281,14 ¹ oder 1610,09 ¹
Interferon beta-1b	Betaferon®	8 MIU jeden 2. Tag	1291,86 ²
Immunsuppressiva			
Azathioprin	Imurek®	2 - 3 mg/kg/Tag ³	92,83
Azathioprin	Generikum	2 - 3 mg/kg/Tag ³	57,94

Stand Lauer-Taxe: 01.05.2007

¹Preis für Fertigspritze, ²Preis für Trockensubstanz, ³für Kostenberechnung verwendete Dosis: 200 mg/Tag

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose: <http://www.dgn.org/99.0.html>. Zuletzt geprüft: 19. Februar 2007.
2. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Stand: September 2006.
3. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A et al.: Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051-1055.
4. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr. et al.: Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-178.
5. Massacesi L, Parigi A, Barilaro A et al.: Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2005; 62: 1843-1847.
6. GlaxoSmithKline, Eisai: Fachinformation "Imurek®". Stand: März 2005.
7. Filippini G, Munari L, Incorvaia B et al.: Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-552.
8. EMEA: Tysabri®: European Public Assessment Report (scientific discussion): <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm>. Zuletzt geprüft: 19. Februar 2007.
9. Biogen Idec, Elan: Fachinformation "Tysabri® 300 mg Konzentrat, Infusionslösung". Stand: Juni 2006.
10. FDA / CDER: Medical Review Natalizumab: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/125104s000_Natalizumab.htm. Zuletzt geprüft: 19. Februar 2007.
11. FDA Public Health Advisory: Suspended marketing of Tysabri® (natalizumab): <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/natalizumab.htm>. Zuletzt geprüft: 19. Februar 2007.
12. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C et al.: Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924-933.
13. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al.: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
14. EMEA: Tysabri®: European Public Assessment Report (product information): <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm>. Zuletzt geprüft: 19. Februar 2007.
15. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al.: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.