

# Hintergrundanalyse und Kommentar zum Einsatz von Natalizumab bei multipler Sklerose

*Grosse Hoffnungen wurden in die Behandlung der multiplen Sklerose mit Natalizumab gesetzt. Das Präparat wurde kurz nach seiner Zulassung vom Hersteller wieder vom Markt genommen, weil schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten sind. Dieser Beitrag verdeutlicht die Risiken und die Unsicherheit, die mit der Markteinführung eines neuen Medikaments verbunden sind.*

Claudia Sarkady

Im Februar 2005 hatte das Pharmaunternehmen Biogen-Idex/Elan den Wirkstoff Natalizumab freiwillig vom Markt genommen, weil während einer Studie mehrere Patienten an einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) erkrankten. Des Weiteren wurden daraufhin alle laufenden Therapiestudien gestoppt. Drei Monate zuvor hatte die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA Natalizumab zur Behandlung der multiplen Sklerose zugelassen, nachdem die Einjahresdaten zweier grosser plazebokontrollierter Multizenterstudien positive Ergebnisse gebracht hatten.

## Wirkprinzip von Natalizumab

Natalizumab (Handelsname Tysabri, früher Antegren) ist ein rekombinanter, «humanisierter» monoklonaler Antikörper, der ganz spezifisch gegen alpha-4-Integrin reagiert. Integrine sind an der Kommunikation zwischen Immunzellen untereinander sowie an der Interaktion zwischen Immunzellen und Endothel beziehungsweise extrazellulärer Matrix beteiligt. Durch Natalizumab wird die Rekrutierung und die Einwanderung von T-Zellen über die Blut-Hirn-Schranke in das Hirnparenchym verhindert.

## Hintergrund zu Natalizumab: ein Überblick

- Natalizumab wurde auf der Grundlage von Experimenten in einem Tiermodell der multiplen Sklerose, der experimentellen Autoimmunenzephalomyelitis, entwickelt, die positive Effekte dieser Substanz gezeigt hatten. Danach folgten die ersten Untersuchungen an Menschen.
- Die Studiendaten über das Sicherheitsprofil (Dosis und Behandlungsdauer) sind begrenzt.
- Das Präparat hat sich nicht in der Behandlung der akuten MS bewährt.
- Es wurden keine Head-to-Head-Studien mit Kortison zum Vergleich durchgeführt.
- Der therapeutische Effekt des Präparates auf die Progression der MS ist nicht gesichert.
- Die optimale Behandlungsdauer ist unbekannt.
- Das Risiko, nach einer längeren Behandlungszeit an progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie zu erkranken, ist unkalkulierbar.
- Die Behandlung ist sehr kostspielig, und es fehlen Langzeitdaten über die Effektivität.

## Klinische Studien

In zwei grossen, unabhängigen Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Natalizumab bei multipler Sklerose untersucht. In der ersten Studie (AFFIRM-Studie) wurden 942 MS-Patienten entweder mit Natalizumab oder mit Placebo behandelt (randomisiert im Verhältnis 2:1). Die Behandlung bestand aus monatlichen Infusionen für die Dauer von zwei Jahren. In der zweiten Studie (SENTINEL-Studie) erhielten 1171 Patienten mit schubförmiger MS, die bereits mit Interferon beta-1a einmal wöchentlich, als intramuskuläre Injektion verabreicht, behandelt wurden und während dieser Behandlung mindestens einen Schub innerhalb des letzten Jahres erlitten hatten, zusätzlich entweder Natalizumab oder Placebo.

Die Ergebnisse beider Studien haben gezeigt, dass die Erkrankungsschübe in den mit Natalizumab behandelten Patientengruppen signifikant weniger häufig waren. In der AFFIRM-Studie traten unter Placebo im Mittel 0,74 Schübe pro Patient innerhalb des ersten Jahres auf, unter Natalizumab waren es 0,25, was einer Reduktion der Schubhäufigkeit um 66 Prozent entspricht. Bei den Patienten der SENTINEL-Studie betrug die Schubrate in der Placebogruppe 0,78, in der Natalizumab-Gruppe 0,36, was einer Reduktion der Schubhäufigkeit um 54 Prozent entspricht.

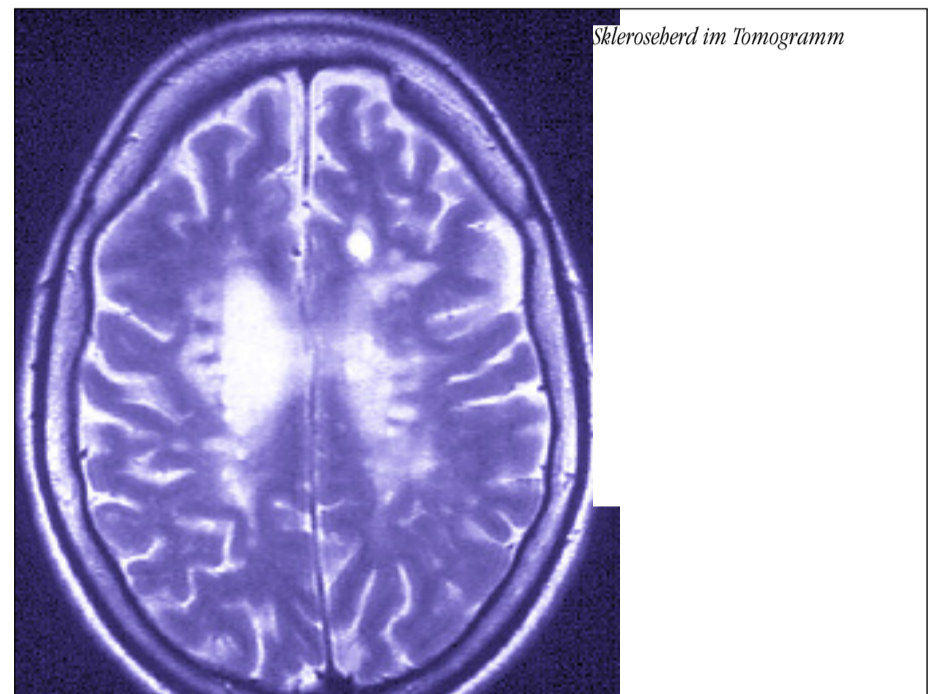
## PML und Natalizumab

Die Zulassung in den USA stützt sich auf diese eindeutig positiven Effekte von Natalizumab bei der schubförmigen MS. Die wenige Wochen nach der Zulassung erfolgte freiwillige Suspendierung des Präparates vom Markt geschah aufgrund von drei Erkrankungen mit PML unter der MS-Therapie mit Natalizumab, zwei davon mit tödlichem Verlauf. Es bestand also ein deutlicher zeitlicher Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Natalizumab und der Entstehung von PML. Die PML ist eine schwere Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems, die durch das JC-Virus (JCV) verursacht wird, ein Polyomavirus. Es wird angenommen, dass Natalizumab die Immunkontrolle des JC-Virus blockiert und somit zu einer Replikation und Ausbreitung im zentralen Nervensystem führen kann.

Diese schwerwiegende Erkrankung wurde ebenso in einem Patienten diagnostiziert (und nicht wie zuvor angenommen ein Hirntumor), der nur acht Dosen Natalizumab im Rahmen einer Behandlung eines Morbus Crohn erhielt. Dieser war allerdings vor und während der Behandlung mit Natalizumab mit anderen Immunsuppressiva behandelt worden. Diese sehr seltene, meist tödlich verlaufende Erkrankung wird vorwiegend bei immun-kompromittierten Patienten beobachtet. Auch scheinen die Dauer der Behandlung sowie der immunologische Status des Patienten eine Rolle für das PML-Risiko zu spielen. Die genauen Zusammenhänge zwischen der Behandlung mit Natalizumab und das Auftreten der PML bleiben noch zu klären.

## Probleme während der Zulassung von Natalizumab

Wie bereits erwähnt, beruhte das positive Votum für die Zulassung von Natalizumab auf den Zwei-Jahres-Ergebnissen der beiden unpublizierten Zulassungsstudien. Die FDA zeigte sich beeindruckt von den Ergebnissen und liess das Mittel im Schnelldurchgang noch vor Abschluss der Studien zu. Nach Ansicht des Autors zeigte jedoch keine der bis-her veröffentlichten Studien überzeugende Ergebnis-



se hinsichtlich der Reduktion der Schübraten bei MS durch Natalizumab. In einer der ersten publizierten Studien kam es lediglich zu einer Reduktion der Schübe um 19 Prozent, es zeigten sich weder eine Verbesserung nach Beendigung der Behandlung noch eine schnelle Erholungsphase. Auch ist die Annahme, dass monatliche Infusionen mit Natalizumab über einen längeren Zeitraum relativ sicher seien, fragwürdig, zumal noch zu wenig Daten über die optimale Behandlungslänge beziehungsweise das Sicherheitsprofil des Medikaments in der Langzeitbehandlung vorliegen. Die Zulassung von Natalizumab durch die FDA und die Rücknahme nach nur drei Monaten stellt die Glaubwürdigkeit des Evaluierungsprozesses für eine schnelle Zulassung ohne eine vorherige vollständige Erhebung der Studiendaten sowie der widrigen Umstände infrage.

## Ist Natalizumab eine Alternative in der MS-Behandlung?

Natalizumab war der grosse Hoffnungsträger in der Behandlung der MS, jedoch rechtfertigt das Fehlen von Daten zum Sicherheitsprofil nicht seinen Einsatz in der Langzeitbehandlung. Wie Untersuchungen gezeigt haben, verhindert Natalizumab, dass T-Zellen ins Gehirn gelangen, was das Risiko für eine Infektion oder Virämie erhöht. Keiner der positiven Effekte von Natalizumab in den beiden Zulassungsstudien, nämlich weniger entzündliche Herde und Läsionen sowie Erkrankungsschübe, korreliert mit der Reduktion einer chronischen Behinderung. Wie die Ergebnisse der AFFIRM-Studie gezeigt haben, würde ein MS-Patient oh-

ne Behandlung nur einen weiteren Schub innerhalb von 16 bis 18 Monaten riskieren.

Festzuhalten bleibt ausserdem das Fehlen von Vergleichsstudien zwischen monatlichen Infusionen mit hoch dosierten Kortikosteroiden und Natalizumab. Eine Kortison-Therapie beschleunigt die Erholungsphase nach einem Schub, die möglichen unerwünschten Nebenwirkungen sind minimierbar, und sie ist wesentlich kostengünstiger als eine Be-

handlung mit Natalizumab. Interessant sind auch die Daten zur Kombinationstherapie von Natalizumab mit Interferon beta-1a. Die jährliche Schubrate unter Interferon beta-1a war nur geringfügig schlechter als bei Placebo unter einer Natalizumab-Monotherapie (0,78% versus 0,74%), was letztlich die Wirksamkeit des Mittels infrage stellt. Nach Ansicht des Autors kann Natalizumab aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht für die Behandlung der MS empfohlen werden, da Langzeitdaten zum Sicherheitsprofil und zur Wirksamkeit bis heute fehlen – weshalb alle positiven Resultate vorläufig sind.

Die Erfahrungswerte mit Natalizumab haben gezeigt, dass eine aggressive immunsuppressive Therapie bei MS-Patienten fatale Folgen haben kann. Die Reduktion der Schubrate ist daher nicht notwendigerweise das primäre Behandlungsziel bei MS. Da neurodegenerative Prozesse eine ganz entscheidende Rolle bei der MS-Pathogenese zu spielen scheinen, sollten neuroprotektive Massnahmen im Vordergrund stehen. Kurzzeitlösungen für eine chronische Erkrankung wie MS sind nicht effektiv genug, und die Erfahrung mit Natalizumab im Zusammenhang mit der Entstehung einer PML sollte als Signal verstanden werden, eine andere therapeutische Richtung einzuschlagen. ♦

Claudia Sarkady

## Quelle:

Abhijit Chaudhuri: Drugs. Lessons for clinical trials from natalizumab in multiple sclerosis, BMJ, 332, 2006, 416-419.