

05. Juli 2018

---

## Natalizumab bei hochaktiver RRMS: Gute Steuerbarkeit und positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Langzeittherapie

Die Fortschritte im Bereich Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (MS) haben in den vergangenen Jahren zu einer wesentlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse geführt. Häufig ist jedoch im Laufe der Zeit eine Therapieumstellung nötig. In diesen Fällen ist eine rasche Reversibilität und damit eine gute Steuerbarkeit des Wirkmechanismus von Vorteil. Mittlerweile vorliegende Langzeitdaten zu Natalizumab (Tysabri®) und Praxiserfahrungen über zwölf Jahre zeigen das positive Nutzen-Risiko-Profil des Wirkstoffs unter Anwendung des aktuellen Risiko-Algorithmus der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA. Der Algorithmus dient zur Erfassung des Risikos einer Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) von mit Natalizumab behandelten Patienten. Eine wichtige Rolle in der Früherkennung einer PML spielt die Magnetresonanztomographie (MRT).

Die MS ist eine heterogene und variable chronische Erkrankung, deren Verlauf, Symptomatik und Schwere sich von Patient zu Patient stark unterscheiden kann (1). Als besonders wichtig hat sich der frühe Therapiebeginn kurz nach Diagnosestellung erwiesen. So kann es mit den heute verfügbaren Behandlungsmethoden gelingen, den Behinderungsgrad über längere Zeit aufzuhalten (2,3). Im weiteren Krankheitsverlauf können unterschiedliche krankheitsmodifizierende Therapien (Disease Modifying Therapy, DMT) nötig sein, um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren. Wichtig ist daher eine frühzeitige Planung der Therapieabfolge (1). DMTs unterscheiden sich zum Teil erheblich in der Dauer der B-Zell-Depletion nach Absetzen der Therapie. Diese kann bis zu 2,5 Jahren dauern (4). Eine Therapieumstellung ist in diesen Fällen nur nach längerer Therapieunterbrechung möglich. DMTs mit langanhaltendem, immunoablativem Effekt sollten idealerweise erst später in der Therapiesequenz eingesetzt werden (1).

### Natalizumab: Rasche Reversibilität ermöglicht gute Steuerbarkeit

Bei MS überwinden aktivierte T-Lymphozyten, vermittelt durch Adhäsionsmoleküle, die Blut-Hirn-Schranke. Im ZNS führen die Leukozyten zu den MS-typischen Läsionen. Natalizumab, ein selektiver Adhäsionsmolekül-Inhibitor, bindet an das  $\alpha4\beta1$ -Integrin auf der Leukozytenoberfläche und blockiert so die Interaktion des Integrins mit seinem Liganden, dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1), auf Endothelzellen (5). Dadurch wird die Migration von Leukozyten in das ZNS verhindert. Natalizumab inhibiert zudem die Interaktionen von  $\alpha4$ -Integrin-exprimierenden Leukozyten mit ihren Liganden in der extrazellulären Matrix (Connecting Segment-1 und Osteopontin) und auf Parenchymzellen (5,6). Zahlreiche Studien zu Natalizumab (Tysabri®) zeigen, dass die Reversibilität des Wirkmechanismus bereits acht Wochen nach der letzten Natalizumab-Gabe einsetzt. Bereits nach ca. 16 Wochen waren die Werte unbehandelter Patienten erreicht (7,8).

### Engmaschiges Monitoring begünstigt langfristige Schubfreiheit

Bis heute wurden weltweit mehr als 177.000 Patienten (> 618.000 Patientenjahre) mit Natalizumab behandelt (9). „Unsere Erfahrungen zeigen, dass bei engmaschigem Monitoring unter Natalizumab eine langfristige Schubfreiheit erreicht werden kann. Das bedeutet für die Patienten konkret die Möglichkeit, trotz ihrer Erkrankung ein weitgehend normales Leben zu führen“, erläuterte PD Dr. Björn Tackenberg, Leiter Zentrum für Neuroimmunologie am Universitätsklinikum Marburg. Zu den häufigen unerwünschten Nebenwirkungen, die unter Natalizumab auftraten, gehörten Harnwegsinfektion, Nasopharyngitis, Urtikaria, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Erbrechen, Übelkeit, Arthralgie, Rigor, Fieber sowie Fatigue. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis stellt die Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) dar, die mit dem John- Cunningham-Virus (JCV) in Zusammenhang steht. In Abstimmung mit der European Medicines Agency (EMA) wurde Anfang 2016 ein neuer

PML-Risiko-Algorithmus veröffentlicht, um das PML-Risiko von mit Natalizumab behandelten Patienten noch differenzierter zu erfassen (10).

### **Neuer Algorithmus als Basis für PML-Risiko-Einordnung**

Basis des aktualisierten Algorithmus ist der JCV-Antikörperstatus: Wenn die Patienten immunsuppressiv vorbehandelt sind, Natalizumab länger als zwei Jahre erhalten und JCV-positiv sind oder nicht immunsuppressiv vorbehandelt sind, Natalizumab länger als zwei Jahre erhalten und einen JCV-Index  $> 1,5$  haben, sollte die Behandlung nur fortgesetzt werden, wenn der Arzt ein positives Nutzen-Risiko-Profil bescheinigt sowie den Patienten erneut aufklärt. In diesen Fällen werden engmaschige MRT-Kontrollen mit einem vereinfachten Protokoll empfohlen. Sie sollten in einem Abstand von ca. drei bis sechs Monaten durchgeführt werden. JCV-antikörpernegative Patienten werden mit einem geringen PML-Risiko eingestuft. Der JCV-Antikörperstatus wird in sechsmonatigen Abständen überprüft. Nach aktuellem Kenntnisstand werden Patienten mit einem niedrigen JCV-Antikörperindex ( $< 0,9$ ) ohne immunsuppressive Vorbehandlung, die länger als zwei Jahre mit Natalizumab behandelt wurden, ebenfalls mit einem geringen PML-Risiko eingestuft. Daher kann der Antikörpertest gemäß der aktualisierten EMA-Empfehlungen auch in dieser Gruppe in sechsmonatigen Zeitabständen erfolgen. Bei Verdacht auf eine PML ist die Behandlung mit Natalizumab umgehend zu stoppen. Der neue Algorithmus bildet die Basis für eine engmaschigere Einordnung des PML-Risikos. Diese Aktualisierung wird unterstützt durch engmaschige MRT-Screenings mit dem Ziel, eine PML im möglichst frühen asymptomatischen Stadium zu erkennen (10).

### **Positives Nutzen-Risiko-Profil in der Langzeittherapie**

Bei Anwendung des PML-Risiko-Algorithmus ist das PML-Risiko für nicht immunsuppressiv vorbehandelte Patienten gut einschätzbar. Patienten mit einem höheren Risiko profitieren von einem engmaschigen MRT-Monitoring und der somit möglichen frühzeitigen Diagnose einer potenziellen PML (11). Langzeitdaten mit Natalizumab untermauern das positive Nutzen-Risiko-Profil des Präparats. So zeigt eine Langzeitbeobachtungsstudie mit Patienten aus der TOP-Studie (12), die zu Studienbeginn eine Beeinträchtigung in mindestens einem funktionellen System (definiert als Baseline-Score von  $\geq 1,0$ ) aufwiesen und über  $\geq 24$  Wochen anhaltende Verbesserung in mindestens einem funktionellen System (definiert als eine Abnahme des FS-Scores um  $\geq 1,0$  Punkt\*) erreichten, eine kumulative Wahrscheinlichkeit für die Verbesserung in einem funktionellen System bei Natalizumab-Patienten ohne Vortherapie nach 8,5 Jahren 95%. Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Verbesserung in einem funktionellen System (anhaltend unter dem Ausgangswert) lag bei  $> 50\%$  über 3 Jahre und bei  $> 25\%$  über 8,5 Jahre (13).

### **Stellenwert der Magnetresonanztomographie in der Früherkennung einer PML**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) spielt in der Diagnostik der MS sowie für die Therapieentscheidung eine wichtige Rolle. Bei therapienaiven MS-Patienten liefert sie wertvolle prognostische Parameter und ermöglicht einen frühzeitigen Therapiebeginn. Bei bereits behandelten Patienten kann mittels MRT die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie beobachtet werden. Auch in der Früherkennung der PML nimmt die MRT einen wichtigen Stellenwert ein. „Die Früherkennung einer PML in der MRT ist möglich und essenziell, um einen günstigen Verlauf der Erkrankung mit früher Defektheilung zu ermöglichen“, erklärte Prof. Dr. Achim Gass, Professor für Neurologie und Neuroimaging des Universitätsklinikums Mannheim. Patienten, bei denen die PML im asymptomatischen Stadium festgestellt wurde, zeigten 6 Monate nach der Diagnose weniger funktionale Defizite (14). Zwei Drittel von ihnen blieben auch nach 13 Monaten symptomfrei. Zur Früherkennung einer PML wird ein in ca. 15 Minuten durchführbares Kurzprotokoll (15) mit folgenden Sequenzen vorgeschlagen: PD-T2-gewichtet, FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), DWI (diffusion-weighted magnetic resonance imaging), T1-gewichtet ( $\pm$  Kontrastmittel). Insbesondere in DWI-Sequenzen lassen sich Zonen mit frischer Aktivität nachweisen, deren Abgrenzung von den zentralen Regionen der Läsionen von prognostischer Relevanz sein kann (16).

## Literatur:

- (1) Pardo G, Jones DE. *J Neurol* 2017; 264: 2351-2374
- (2) Miller JR. *J Manag Care Pharm* 2004: S4-S11
- (3) Sormani MP et al. *Mult Scler* 2013; 19: 605-612
- (4) Fachinformation Ocrevus<sup>®</sup>, Stand: Januar 2018
- (5) Fachinformation Tysabri<sup>®</sup>, Stand: Februar 2017
- (6) Produktmonografie Tysabri
- (7) Polman CH et al. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899-910 8
- (8) Fox RJ et al. *Neurology* 2014; 29;82(17): 1491-1498
- (9) Carrillo-Infante C et al., ECTRIMS 2015; #P1.094
- (10) Arzt-Information & Management-Leitlinien, für Multiple Sklerose-Patienten, die Tysabri<sup>®</sup> erhalten. Version 17; genehmigt vom PEI: 21. Juli 2017
- (11) Ho PR et al. *Lancet Neurol* 2017; 16(11): 925-933
- (12) Butzkueven H et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(11): 1190-1197
- (13) Wiendl H et al. *AAN* 2018; #P383
- (14) Dong-Si T et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 755-764
- (15) Bloomgren G et al. *N Engl J Med* 2012; 323: 104-112
- (16) Cosottini M et al. *Eur Radiol* 2008; 18: 1024-1030