

Natalizumab bei Patienten mit hochaktiver RRMS

Langfristige und effektive Krankheitskontrolle für JCV-negative Patienten

Angesichts einer immer früher möglichen Diagnose und der immensen Erweiterung der krankheitsmodifizierenden Therapien (Disease Modifying Therapy, DMT) haben MS-Patienten heute eine immer bessere Prognose. Da im MS-Verlauf zur Kontrolle der Krankheitsaktivität unterschiedliche DMTs indiziert sein können, erscheinen eine frühzeitige Planung der Therapieabfolge und eine rechtzeitige Therapieumstellung wesentlich. Der $\alpha 4$ -Integrin-Hemmer Natalizumab (Tysabri®) weist aufgrund der raschen Reversibilität seiner Effekte eine gute Steuerbarkeit auf. Außerdem belegen Langzeitdaten und Praxiserfahrungen, dass Natalizumab gerade bei JCV-negativen Patienten langfristig zu einer effektiven Krankheitskontrolle führt. Die Details und die Umsetzung im Behandlungsalltag wurden auf einer Fachpressekonferenz von Biogen in Mannheim erörtert.

Auf der Basis eines frühen, kurz nach Diagnosestellung erfolgenden Therapiebeginns kann die kumulative Zunahme der Behinderung mit den heute verfügbaren Medikamenten bei vielen MS-Patienten über längere Zeiträume aufgehalten werden,^{1,2} berichtete *Priv.-Doz. Dr. Björn Tackenberg*, Marburg.

Die heute eingesetzten DMTs unterscheiden sich in der Dauer der induzierten B-Zell-Depletion teils erheblich. Im Falle einiger B-Zell-Antikörper kann dies nach dem Absetzen bis zu 2,5 Jahre dauern.³ Damit ist eine Umstellung auf ein anderes DMT erst nach längerer, teils vielmonatiger Therapieunterbrechung möglich. Insofern sollten DMTs mit langanhaltendem, immunoablativem Effekt idealerweise erst später in der Therapieabfolge eingesetzt werden.⁴ Anders verhält es sich mit der Therapieabfolge unter Natalizumab.

Natalizumab: Gute Steuerbarkeit durch rasche Reversibilität

Natalizumab bindet an das $\alpha 4\beta 1$ -Integrin auf der Oberfläche von Leukozyten und blockiert so dessen Interaktion mit dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) auf Endothelzellen.⁵ Durch die selektive Adhäsionsmolekül-Hemmung wird die Migration potenziell pathogener

Immunzellen durch die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS und damit die Entstehung MS-typischer Läsionen effektiv verhindert.^{5,6}

Studien wie RESTORE zeigen, dass sich die Reversibilität der immunologischen Effekte bereits 8 Wochen nach der letzten Natalizumab-Gabe bemerkbar macht, und dass schon nach ca. 16 Wochen die Wer-

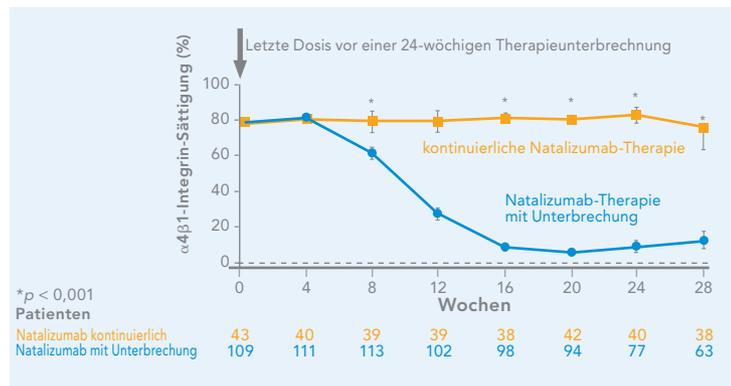


Abb. 1: Rasche Reversibilität: Abnahme der Natalizumab-Effekte auf das Immunsystem / die $\alpha 4\beta 1$ -Integrin-Sättigung [mod. nach 9]

te unbehandelter MS-Patienten erreicht werden (Abb. 1).⁷⁻⁹ Diese Reversibilität der Effekte auf das Immunsystem ist entscheidend für einen frühen Einsatz in der Therapieabfolge.⁴

Anhaltender klinischer Nutzen

„Unsere Erfahrungen zeigen, dass unter Natalizumab eine langfristige Schubfreiheit erreicht werden kann. Das bedeutet für die Patienten konkret die Möglichkeit, trotz ihrer Erkrankung ein weitgehend nor-

males Leben zu führen“, so *Tackenberg*. Weltweit wurden schon mehr als 177 000 Patienten (> 618 000 Patientenjahre) behandelt.¹⁰

Auf den anhaltenden klinischen Nutzen und die Vorteile eines frühen Therapiebeginns mit Natalizumab weist z. B. eine aktuelle, beim AAN-Kongress 2018 vorgestellte Auswertung¹¹ zu den funktionellen Systemen (FS) aus der Langzeitbeobachtungsstudie TOP¹² hin. Betrachtet wurden u. a. nicht vorbehandelte, also früh Natalizumab erhaltende MS-Patienten, die initial in mindestens einem FS beeinträchtigt waren (definiert als Baseline-FS-Score $\geq 1,0$) und in mindestens einem FS eine über ≥ 24 Wochen anhaltende Verbesserung erreichten (FS-Score-Abnahme $\geq 1,0$). Die kumulative Wahrscheinlichkeit für eine FS-Verbesserung unter Natalizumab lag nach 8,5 Jahren bei 95%.¹¹

Natalizumab sei bei negativem JCV-Status eine dauerhafte und stark wirksame Therapieoption, erläuterte *Tackenberg*. Natalizumab besitzt ein gut untersuchtes Nebenwirkungsprofil bei dem – insbesondere bei JC-Virus positiven Patienten – die PML zu beachten ist.⁵ Die Erkrankung entsteht in Folge einer latent vorhandenen Infektion mit dem JC-Virus.⁵

Schneller Wirkeintritt

Im Rahmen der REVEAL-Studie, einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten Phase-IV-Studie bei 108 Patienten mit aktiver RRMS wurde der Einsatz von Natalizumab (300 mg i. v. alle 4 Wochen) und Fingolimod (0,5 mg oral 1x täglich) verglichen.¹³ Bereits in Woche 12 war die kumulative Anzahl neuer T1-Gd⁺-Läsionen im Natalizumab-Arm um 70% im Vergleich zu Fingolimod reduziert (0,68 vs. 2,27; $p = 0,03$). Der Wirksamkeitsvorteil zugunsten von Natalizumab blieb im weiteren Verlauf bestehen.

Bis Woche 24 akkumulierten die mit Natalizumab behandelten Patienten signifikant weniger Läsionen als die Vergleichsgruppe (0,022 vs. 0,089 neue

Gd⁺-Läsionen; $p = 0,004$). Auch das geringere kumulative Schubrisiko sprach für die Therapie mit Natalizumab (1,9% vs. 22,3%; $p = 0,017$).¹³

Auch Kognition gebessert

Neben klinischen Schüben und dem Fortschreiten körperlicher Behinderung stellen Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit eine weitere Herausforderung im Management der MS dar. Mittlerweile liegen ausreichend Daten dafür vor, dass die Behandlung mit Natalizumab auch günstige Auswirkungen auf kognitive Funktionen von Patienten mit RRMS hat.

Im Rahmen einer retrospektiven US-amerikanischen Beobachtungsstudie wurden die Daten von insgesamt 52 Patienten analysiert, die ≥ 2 Jahre mit Natalizumab behandelt wurden.¹⁴ 12 Patienten (23,1%) waren therapienaiv, 40 Patienten (76,9%) hatten zuvor schon eine andere krankheitsmodifizierende Therapie erhalten. Im Abstand von 10 Monaten unterzogen sie sich mindestens zweimal einer kognitiven Testung mit Hilfe eines validierten Computerprogramms (NeuroTrax). Die Evaluation von sieben kognitiven Domänen mündet in einen kognitiven Gesamtwert (Global Cognition Score, CGS).

Bereits im ersten Jahr der Behandlung mit Natalizumab wurde bei 21,6% der Patienten (11/52) eine klinisch relevante Verbesserung des NeuroTrax-GCS festgestellt, definiert als Anstieg um mehr als eine Standardabweichung im Vergleich zu Studienbeginn. Nach zwei Jahren der Therapie stieg dieser Anteil noch weiter auf 32,7% (17/52).¹⁴

Fazit: Hohe Wirksamkeit und flexible Therapieabfolge

„Gerade unter dem Aspekt der Freiheit von Krankheitsaktivität hat das langzeitwirksame Natalizumab einen festen Stellenwert im modernen Therapiealgorithmus der MS-Patienten, die eine starke Wirksamkeit benötigen“, fasste Tackenberg in Mannheim zusammen. „Für mich ist Tysabri eines der am besten wirksamen MS-Medikamente.“ Die schnelle Rever-

Die Krankheitsaktivität mittels MRT im Blick behalten

Hoher Stellenwert für die Diagnostik und die Therapiekontrolle

MS-Diagnose und Verlaufskontrolle

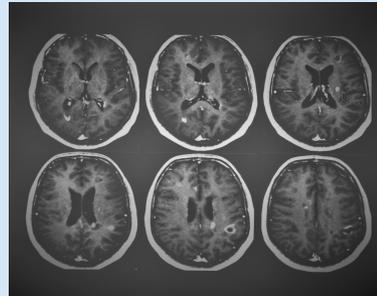
Die Magnetresonanztomographie (MRT) spielt in der Diagnostik der MS und des klinisch isolierten Syndroms (KIS) nach den 2017 aktualisierten McDonald-Kriterien die entscheidende Rolle, so Prof. Dr. Achim Gass, Mannheim. Bei therapienaiven

MS-Patienten liefert sie wertvolle prognostische Parameter und kann die Therapieentscheidung beeinflussen. Bei bereits behandelten Patienten können mit der MRT die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie sowie deren Optimierung beobachtet werden.

Monitoring bei Natalizumab

Bei JCV-negativen Patienten ist für das Monitoring der Natalizumab-Therapie ein JCV-Antikörpertest alle sechs Monate sowie ein kraniales MRT einmal im Jahr vorgesehen.¹⁵ Retrospektive Auswertungen von PML-Fällen ergaben, dass Patienten, bei denen die Er-

krankung bereits im asymptomatischen Stadium detektiert wurde, eine deutlich günstigere Prognose aufgrund der initial noch kleineren Läsionen und der früher einsetzenden spontanen Defektheilung haben. Für Patienten mit erhöhtem PML-Risiko sind daher häufigere MRT-Untersuchungen alle 3 (bis 6) Monate,



ggf. mit verkürztem Protokoll, angeraten (T2-, FLAIR- und DWI-Sequenzen).¹⁵

Vereinfachtes MRT-Protokoll

Zur PML-Früherkennung vorgeschlagen wird ein ca. 15 Min. dauerndes Kurzprotokoll¹⁶ mit PD (proton density)-T2-Gewichtung, FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), DWI (diffusion-weighted) und T1-Gewichtung (mit oder ohne Kontrastmittel). Insbesondere in den DWI-Sequenzen lassen sich nach Gass Zonen mit frischer Aktivität nachweisen, deren Abgrenzung von den zentralen Regionen der Läsionen von prognostischer Relevanz sein kann.¹⁷

sibilität seiner Immuneffekte ermögliche eine flexible Steuerung der Therapieabfolge und lasse einen frühen Einsatz mit vielen Optionen für eine Folgetherapie zu. Gerade JCV-negative Patienten können vom langfristigen Nutzen profitieren.

Tackenberg empfahl, die Wirksamkeit einer jeglichen MS-Therapie generell zu monitorieren und „eine suboptimale Response proaktiv zu managen“. Soll Natalizumab eingesetzt werden, empfiehlt er, dies früh zu tun.

Literatur

1. Miller JR, J Manag Care Pharm 2004; S4-S11; 2. Sormani MP et al., Mult Scler 2013; 19: 605-12; 3. Fachinformation Ocrevus®, Stand Jan. 2018; 4. Pardo G, Jones DE, J Neurol 2017; 264: 2351-74; 5. Fachinformation Tysabri®, Stand: Feb. 2017; 6. Produktmonografie Tysabri®; 7. Polman CH et al., N Engl J Med 2006; 354(9): 899-910;

8. Fox RJ et al., Neurology 2014; 29; 82(17): 1491-98; 9. Plavina T et al., Neurology 2017; 89(15): 1584-93; 10. Biogen, data on file; 11. Wiendl H et al., AAN 2018; #P383; 12. Butzkueven H et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85(11): 1190-97; 13. Butzkueven H et al.,ECTRIMS 2017, P791; 14. Gudesblatt M et al.,ECTRIMS 2017, P1.254; 15. Arzt-Information und Management-Leitlinien für Multiple-Sklerose-Patienten, die TYSABRI erhalten. Version 17, genehmigt vom PEI: 21. Juli 2017; 16. Bloomgren G et al., N Engl J Med 2012; 366: 1870-80; 17. Cozzitini M et al., Eur Radiol 2008; 18: 1024-30.

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Quelle u. a.: „Exklusiver Praxistalk – 12 Jahre Tysabri®: Kontrolle der Krankheitsaktivität und patientenindividuelles Monitoring mittels MRT“, Fachpressekonferenz, 28.6.2018 in Mannheim.
Druck: Vogel Druck, Höttingberg
© 2018 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Biogen GmbH, Ismaning