

## **A Randomized, Placebo-controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis**

### **Frage:**

Hat der Einsatz von Natalizumab (Tysabri) bei der schubförmigen MS einen Nutzen?

### **Epidemiologischer Hintergrund**

Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung der hochaktiven, schubförmig remittierenden MS.

Auf der Basis der Ergebnisse einer Vorstudie von Natalizumab bei Patienten mit einer schubförmigen MS wurde eine klinische Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit und die Sicherheit einer langfristigen Anwendung von Natalizumab bei der schubförmigen MS zu untersuchen. (900)

### **Einschlusskriterien**

Die Studie wurde auf Männer und Frauen zwischen 18 und 50 Jahren mit einer diagnostizierten schubförmigen MS eingeschränkt. Der Behinderungsgrad lag zwischen 0 und 5 auf der EDSS-Skala und die Probanden hatten eine durch Kernspin(MRT)-Untersuchungen nachgewiesene MS-Erkrankung. (900)

Es wurden nur Probanden einbezogen, die innerhalb der 12 Monate vor Studienbeginn mindestens einen medizinisch dokumentierten Schub hatten. (ebd.)

### **Ausschlusskriterien:**

Patienten, deren MS-Erkrankung als primär-progressiv, sekundär-progressiv oder als progressiv-schubförmig klassifiziert wurden, hat man von der Studie ausgeschlossen. Zusätzliche Ausschlusskriterien waren: ein Schub innerhalb der 50 Tage vor der Verabreichung der ersten Natalizumab-Dosis, Patienten, die im vorausgegangenen Jahr mit Cyclophosphamid oder Mitoxantron behandelt wurden oder eine Behandlung mit Interferon-beta, Glatiramer-Acetat, Cyclosporin, Azathioprin, Methotrexat oder Immunglobulinen innerhalb der 6 Monate vor Studienbeginn erhalten haben oder die Interferon oder Copaxone länger als 6 Monate erhalten haben. (900)

### **Studiendesign:**

Die Studie war eine zweijährige Multi-Center, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Phase III Studie. (899)

**Studienorte:** 99 Kliniken in Europa, Nord-Amerika, Australien und Neu-Seeland. (900)

### **Intervention:**

942 Patienten wurden zufällig in einem 2:1 Verhältnis entweder mit Natalizumab-Infusionen( 627

Probanden erhielten eine Dosis in der Höhe von 300 mg i.v.) oder mit einem Placebo (315 Probanden) alle vier Wochen für insgesamt 116 Wochen behandelt. (900)

### **Endpunkte:**

Die Studie hatte primäre und sekundäre Endpunkte an zwei zuvor bestimmten Zeitpunkten.

### **Primäre Endpunkte**

1. Nach 1 Jahr: Die Schubrate.
2. Nach 2 Jahren: Die anhaltende Verschlechterung der Erkrankung, gemessen an der EDSS-Skala. (Dabei handelt es sich um die zusammengefasste (kumulative) Wahrscheinlichkeit einer für mindestens 12 Wochen anhaltenden Verschlechterung der Beeinträchtigung um mindestens einen Punkt auf der EDSS-Skala bzw. um 1,5 Punkte bei Teilnehmern ohne vorbestehende Beeinträchtigungen. Diese mussten unabhängig von Schüben aufgetreten sein.)

### **Sekundäre Endpunkte**

1. Nach 1 Jahr: Veränderungen im MRT und der Anteil von Teilnehmern ohne Schübe
2. Nach 2 Jahren: Die Schubrate, Veränderungen im MRT und die Zunahme der Beeinträchtigungen, gemessen mit dem „Multiple Sclerosis Functional Composite“(MSFC)-Instrument.

### **Ergebnisse:**

856 Patienten (91 Prozent) haben die 120 Wochen dauernde Studie abgeschlossen.

Zu den **primären Endpunkten:**

1. Nach 1 Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab gegenüber Placebo signifikant, in der Natalizumabgruppe wurden im Mittel 0,27 Schübe pro Proband beobachtet, in der Placebogruppe 0,78. Das bedeutet, dass im Mittel durch die Therapie pro Teilnehmer etwa ein Schub in zwei Jahren (genauer ein halber pro Jahr) vermieden wurde.
2. In dieser Studie reduziert Natalizumab über zwei Jahre signifikant das Risiko einer anhaltenden Beeinträchtigung der Erkrankung um 12 Prozentpunkte von 29 in der Placebogruppe auf 17 Prozent in der Natalizumabgruppe. (903/907)

**Das bedeutet, dass nach diesen Ergebnissen 8 Probanden über 2 Jahre mit Natalizumab behandelt werden müssen, damit 1 Proband keine anhaltende Krankheitsprogression zeigt.**

Zu den **sekundären Endpunkten:**

Bei den Kernspinkontrollen zeigten sich in der Natalizumabgruppe signifikant weniger Kontrastmittel-anreichernde Herde im MRT als in der Placebogruppe. Nach einem Jahr waren in der Natalizumabgruppe 80% der Probanden ohne Schub, in der Placebogruppe 60%. Über die Zunahme der Beeinträchtigungen laut MSFC wird in der Veröffentlichung nicht berichtet.

**Nebenwirkungen:**

Die beobachteten Nebenwirkungen waren u.a. Müdigkeit bzw. Fatigue (27 Prozent versus 21 Prozent), allergische Reaktionen (9 Prozent versus 4 Prozent). (899)

**Das bedeutet:**

**Von 16 behandelten Probanden hat 1 Proband therapiebedingte Fatigue-Symptome.**

**Von 20 behandelten Probanden hat 1 Proband therapiebedingte allergische Reaktionen.**

In vorangegangenen Studien führte die Kombination von Natalizumab mit anderen Immunmedikamenten bei einigen Probanden zu schweren Nebenwirkungen. 3 von 3000 Behandelten erkrankten an einer Entzündung des Gehirns, der „progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML)“, zwei der Erkrankten starben. Aus diesem Grund ist die Zulassung zur Zeit auf Patienten mit fortschreitender schubförmiger MS mit ausgeprägten Kernspinbefunden beschränkt, die nur durch erfahrene Ärzte an speziellen MS-Zentren erfolgen darf.

**Kommentar der Verfasser:**

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass Natalizumab für Patienten mit einer schubförmigen Multiple Sklerose positive Wirkungen auf drei Parameter zeigt: die Schubrate, die Unterdrückung von Herden im MRT und die Krankheitsprogression. Die Wirkung setzt früh ein und besteht über den Studienzeitraum hinaus. Die Behandlung mit Natalizumab zeigt wenig Nebenwirkungen, die gut toleriert werden. (907)

**Meinung des MS-Journalclub**

- Die Therapie mit Natalizumab sollten nur als letzte Therapieoption für „austherapierte“ Patienten in Frage kommen, da es in anderen Studien in Kombination mit Interferonen zu schweren NW (PML) kam
- Die derzeit für eine Therapie in Frage kommenden Patienten sind andere als die in der Studie untersuchten Probanden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist daher eingeschränkt.
- Die Bedeutung der MRT-Ergebnisse für den Krankheitsverlauf ist unklar.
- Die Studiendauer von 2 Jahren ist für die MS sehr kurz, es ist unklar, ob der Nutzen auch nach mehr als 2 Jahren besteht und ob die Therapie langfristig sicher ist.

**Literatur:**

Polman, O'Connor u.a. 2006: A Randomized, Placebo-controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis, in: The New England Journal of Medicine, Vol. 354, S. 899-910.