

DER ARZNEIMITTELBRIEF

www.der-arzneimittelbrief.de

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
**H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier**
Herausgeber
D. von Herrath, W. Thimme

Schriftleitung
**D. von Herrath, W.-D. Ludwig, W. Oelkers,
T. Schneider, J. Schuler, W. Thimme**
Mitarbeiter
M. Döring, A. Michalsen

Jahrgang 39
Nr. 7
lin
'005

ES-B
1375
ZB MED

Übereilte Arzneimittelzulassung: Schneller Aufstieg und schneller Fall von Natalizumab (Tysabri®)

Von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA wurde im November 2004 der monoklonale Antikörper Natalizumab (Tysabri®) zur Behandlung der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose in einem beschleunigten Verfahren zugelassen. Schon nach drei Monaten musste das Medikament wegen Todesfällen vom Markt genommen werden. Bei genauer Betrachtung der Fakten kommen nur ökonomische Gründe als Triebfeder für die völlig übereilte Zulassung des Medikaments in Frage.

Wissenschaftlicher Hintergrund: Integrine spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Multiplen Sklerose (MS) und des Morbus Crohn. Es handelt sich um Adhäsionsmoleküle, die in der Zellmembran liegen und die für Vernetzung und Kommunikation von Zellen mit ihrer Umgebung verantwortlich sind. Adhäsionsmoleküle vermitteln auch die Durchwanderung von Leukozyten aus der Blutbahn in nahezu jedes Körpergewebe. Kommen Leukozyten mit den Endothelzellen der Gefäße in Berührung, so bremsen Adhäsionsmoleküle die Leukozyten ab und sorgen dafür, dass sie an der Gefäßwand entlang rollen. Chemokine können nun die Adhäsionsmoleküle aktivieren und dieses aktivierte Integrin bindet den Leukozyten an eine Stelle der Gefäßwand. Von dort wandert er in das Gewebe ein. Aktiviertes Integrin ist auch notwendig, damit T-Lymphozyten und Monozyten die Blut-Hirn-Schranke überwinden und die für die Multiple Sklerose pathognomonischen perivaskulären Demyelinisierungsherde bilden. Natalizumab ist ein rekombinanter, monoklonaler Antikörper gegen Integrin, der in der Lage ist, solche Demyelinisierungsherde zu vermindern (1).

Vor der Zulassung von Natalizumab zur Behandlung der MS sind nur zwei klinische Endpunktstudien publiziert worden, die über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr nicht hinausgingen. Im N. Engl. J. Med. wurden im Jahre 2003 die Krankheitsverläufe von 213 MS-Patienten, die mit 3 mg/kg, 6 mg/kg Natalizumab oder Plazebo behandelt wurden, dargestellt (2). Es handelte sich um eine randomisierte doppelblinde plazebokontrollierte Studie. 26 Zentren in den USA, Kanada und Großbritannien waren involviert. Die Patienten wurden nach einer sechsmonatigen Behandlungsphase mit vierwöchentlicher i.v. Medikamentengabe weitere sechs Monate ohne Therapie nachuntersucht. Das Auftreten von „objektiven Schüben“ wurde bestimmt durch eine genau definierte neurologische Verschlechterung über mindestens 48 Stunden. Bei der Betrachtung der „objektiven Schübe“ erreichte aus unklaren Gründen nur die 3-mg-Gruppe (3% der Gruppenteilnehmer; $p = 0,004$), nicht aber die 6-mg-Gruppe (11% der Patienten; $p = 0,11$) gegenüber Plazebo (21% der Probanden) Signifikanzniveau.

Inhalt

Übereilte Arzneimittelzulassung: Schneller Aufstieg und schneller Fall von Natalizumab (Tysabri®)	49
Impfung gegen Varizellen-Virus bei Älteren verringert die Inzidenz von Herpes zoster und Post-Zoster-Neuralgien	51
Akne-vulgaris-Therapie: Das preisgünstige topische Benzoylperoxid ist systemisch gegebenen Tetracyclinen mindestens gleichwertig	51
N-Acetylcystein verhindert nicht die Abnahme der FEV ₁ bei Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Die BRONCUS-Studie	52
Die Rolle von Probiotika in der Behandlung und in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa	53
Die Million Women Study: Einfluss von Östrogenen/ (Gestagenen) auf die Inzidenz des Endometrium-Karzinoms	53
Massenbehandlung des Trachoms mit nur einer Dosis Azithromycin?	54
Unangemessene Medikation bei pflegebedürftigen älteren Menschen. Eine europäische Bestandsaufnahme	54
Oligospermie nach Behandlung eines hypereosinophilen Syndroms mit Imatinib	55
Leserbrief: Hormonsubstitution bei Ovarialinsuffizienz nach Polychemotherapie	56

Dosisangaben ohne Gewähr!

Erst nach Einbeziehung auch der „subjektiven Schübe“, die der behandelnde Neurologe ohne klare Kriterien feststellte, zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit 3 mg/kg und 6 mg/kg gegenüber Plazebo. Die Abbruchrate lag bei 7% in der Plazebo- und 3-mg-Gruppe und bei 11% in der 6-mg-Gruppe. Während der ersten neun Monate stieg die Zahl von Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen im Blut an. Antikörper gegen Natalizumab entwickelten 11% der Probanden in der Verum-Gruppe. Klinisch bedeutsame UAW waren eine ausgeprägte anaphylaktische Reaktion mit Urtikaria und Bronchospasmus, Exantheme, gehäufte Infektionen, vor allem Harnwegsinfektionen und Pharyngitiden. Die Autoren schlossen mit der Bemerkung, dass weitere Langzeitdaten notwendig seien und ein Vergleich mit den etablierten Behandlungsverfahren der MS noch nicht stattgefunden habe.

Sämtliche Ergebnisse dieser Studie wurden vom Hersteller verwaltet und analysiert. Von den zehn Hauptautoren waren zwei bei dem Herstellerunternehmen angestellt, sieben erhielten Bezüge davon und nur eine Autorin gab keinen Interessenkonflikt an.

Weil die MRT-Ergebnisse positiv ausfielen, wurden sie nicht nur im N. Engl. J. Med. publiziert, sondern im darauf folgenden Jahr noch einmal als Detailproblem im J. Neurol. (3). Es wurde die Entwicklung neuer Herde zu definitiven „schwarzen Löchern“ dargestellt. Der wissenschaftliche Wert