

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) unter Behandlung einer multiplen Sklerose mit Natalizumab (Tysabri®)

Der AkdÄ wurde der Fall einer 43-jährigen Patientin gemeldet, die seit zwei Jahren wegen einer multiplen Sklerose (MS) mit Natalizumab behandelt wurde. Mit neu aufgetretenen Sprachstörungen und einer Störung der Feinmotorik des rechten Arms wurde sie unter dem Verdacht auf einen akuten Schub der MS stationär aufgenommen. Als Ursache der neu aufgetretenen Beschwerden ließ sich jedoch anhand der ZNS-Läsionen im MRT und des Nachweises von JC-Virus-DNA im Liquor eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) sichern. Zur Entfernung von Natalizumab aus dem Körper wurden Plasmapheresen durchgeführt. Die Patientin entwickelte Krampfanfälle, verschlechterte sich klinisch und wurde beatmungspflichtig. Nach einem insgesamt komplikationsreichen intensivmedizinischen Verlauf wurde die Patientin mit schweren neurologischen Defiziten in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt.

Tysabri® ist zugelassen für die Behandlung der hochaktiven, schubförmig remittierenden MS, wenn die Patienten trotz Behandlung mit Interferon eine hohe Krankheitsaktivität zeigen oder die Erkrankung rasch fortschreitet (1). Die Substanz wird einmal monatlich als Infusion verabreicht. Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an Integrinrezeptoren auf Leukozyten bindet und so deren Migration aus dem Blutstrom ins Gewebe verhindert. Darüber hinaus wird durch Hemmung der Interaktion zwischen Leukozyten und extrazellulärer Matrix eine Unterdrückung der entzündlichen Reaktionen in erkranktem Gewebe vermutet (1).

Die PML stellt eine seltene, demyelinisierende ZNS-Erkrankung dar. Initial kann sie sich äußern durch Hemisynndrome, epileptische Anfälle, Aphasie/Dysarthrie, Ataxie, Gesichtsfeldausfälle, Hirnstammsymptome und kognitive Beeinträchtigungen. Seit den Achtzigerjahren wurde die Erkrankung vor allem als opportunistische Infektion bei Aids, aber auch im Zusammenhang mit immunsuppressiven Therapien, wie z. B. Rituximab (2, 3), beobachtet. Verursacht wird die PML durch Reaktivierung einer latenten Infektion mit dem JC-Virus. Das JC-Virus ist bei etwa 80 % der gesunden Normalbevölkerung nachweisbar und persistiert in den Nieren, im Knochenmark und anderen lymphatischen Organen (4, 5). Über welchen Mechanismus Natalizumab zu einer Reaktivierung einer Infektion mit JC-Viren führt, ist nicht abschließend geklärt. Da durch Natalizumab auch die Bindung von hämatopoetischen Stammzellen und Vorläuferzellen der B-Lymphozyten an Stromazellen bzw. die ex-

trazelluläre Matrix im Knochenmark gehemmt wird, werden diese Zellen vermehrt ins Blut ausgeschwemmt. Es wird vermutet, dass im Knochenmark persistierende JC-Viren mit diesen Zellen in die Blutbahn und das ZNS gelangen (6). Im ZNS können die Viren aufgrund einer durch Natalizumab eingeschränkten Immunantwort eine lytische Infektion der Oligodendrozyten, die die Myelinscheiden der Nervenzellen bilden, auslösen.

Eine etablierte Therapie der PML existiert bislang nicht. Bei Patienten, die unter Therapie mit Natalizumab an PML erkranken, wird versucht, die Elimination des Antikörpers mittels Plasmapherese zu beschleunigen, um die Hemmung der transendothelialen Migration, z. B. aktivierter Lymphozyten, aufzuheben.

Seit Zulassung von Natalizumab wurden etwa 20 000 Patienten 18 Monate oder länger behandelt (7). Nach Mitteilung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) gibt es weltweit derzeit 15 bestätigte Fälle von PML unter Natalizumab, davon 13 nach der Wiederzulassung des Arzneimittels im Jahr 2006 (Stand Mitte September 2009). Vier dieser Fälle wurden aus den USA gemeldet, neun aus Europa, davon fünf aus Deutschland. Zwei weitere Fälle wurden in klinischen Studien bei MS beobachtet. Die Inzidenz der PML wird entsprechend auf etwa 1 von 1 000 behandelten Patienten geschätzt, wobei momentan unklar ist, ob das Risiko möglicherweise nach längerer Behandlungsdauer (z. B. länger als 24 Monate) höher liegen könnte (bislang zu wenige Fälle). Nicht geklärt ist derzeit auch, weshalb in Europa bislang mehr Fälle als in den USA aufgetreten sind (7).

Die AkdÄ weist vor dem Hintergrund des Risikos einer PML auf die oben angegebene Indikation von Tysabri® hin. Als Erstlinientherapie ist die Substanz nur bei rasch fortschreitendem, schubförmig remittierendem Krankheitsverlauf zugelassen. Patienten müssen über die Risiken der Behandlung sorgfältig aufgeklärt werden. Ausführliche Hinweise zu Vorsichtsmaßnahmen und zum Management der Therapie findet man in der Fachinformation, in dem Informationspaket für Ärzte, das vom Hersteller zur Verfügung gestellt wird, sowie in einer aktuellen Empfehlung des ärztlichen Beirats der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft zur Therapie der MS mit monoklonalen Antikörpern (1, 8, 9).

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird oder über die Homepage der AkdÄ abrufbar ist. Es besteht auch die Möglichkeit, über www.akdae.de direkt online einen UAW-Verdachtsfall zu melden.

Sie können sich unter www.akdae.de/20 für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □

 Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit4409