

DMSG

DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT
BUNDESVERBAND E.V., KÜSTERSTRASSE 8, 30519 HANNOVER
TEL: 0511 96834-0 • FAX: 0511 96834-50 • E-MAIL: DMSG@DMSG.DE

Stellungnahme Medizin/Therapie Nr. 2 / 2007

Stellungnahme des Ärztlichen Beirates der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e.V. zur Publikation Wirkstoff AKTUELL (Juni 2007) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zum Thema Natalizumab

Ende Juni 2007 wurde von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) eine Ausgabe der Publikation Wirkstoff AKTUELL zu Natalizumab an alle kassenärztlich tätigen Neurologen verschickt. Wirkstoff AKTUELL ist eine Information der KBV in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Im Anschreiben erklärt der Vorstand der KBV, Ulrich Weigeldt, dass mit diesem Schreiben nach § 73 Abs. 8 SGB V der Verpflichtung nachgekommen wird, Vertragsärzten Hinweise zu therapeutischem Nutzen und Preisen von zugelassenen Medikamenten zukommen zu lassen. Den Hinweisen läge eine Beurteilung relevanter Studien und Leitlinien zugrunde.

In Wirkstoff AKTUELL zu Natalizumab (Tysabri®) werden Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise gegeben, die weder den Leitlinien der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), noch denen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) entsprechen, auf die sogar verwiesen wird (1,2).

Es wird behauptet, dass Azathioprin als kostengünstige Basistherapie bei der schubförmigen MS (RRMS) wirksam sei. Hierbei wird auf einen Bericht eines Komitees der American Academy of Neurology (AAN) verwiesen (3). Bei der AAN Stellungnahme wird jedoch nur konstatiert, dass aufgrund einiger zum Teil widersprüchlicher Studien als „möglich erachtet wird“, dass Azathioprin die Schubrate bei MS verringert (Typ C Empfehlung = möglicherweise wirksam) und eine Wirkung auf die Krankheitsprogression bislang nicht nachgewiesen werden konnte. Im Gegensatz hierzu wird in der gleichen AAN-Publikation die Schubratenreduktion für Interferon-beta (IFN β) mit einer Typ A Empfehlung eingestuft (= Wirksamkeit etabliert).

Weiterhin wird in Wirkstoff AKTUELL als Wirksamkeitsnachweis für Azathioprin eine Reduktion von Anzahl und Volumen Gadolinium-anreichernder und T2-gewichteter Hirnläsionen um 50% angeführt. Als Quelle wird eine Studie mit 14 RRMS Patienten angegeben, bei denen monatliche MRT Untersuchungen 6 Monate vor Therapie und während 6 Monaten unter Azathioprin durchgeführt wurden (4). Solch eine kleine Studie mit unzureichender Patientenzahl ohne Kontrollgruppe kann allenfalls als Klasse III Evidenz angesehen werden und ist für eine Beurteilung einer Wirksamkeit vollkommen inadäquat. Das Heranziehen dieser Daten ist für eine allgemeine Empfehlung höchst unwissenschaftlich. Ähnliches gilt für die angeführte Arbeit zum fehlenden Wirksamkeitsnachweis für IFN β (5), der ein ausgesprochener Bias für die ausgewerteten Studien zugrunde liegt (siehe Stellungnahme des Ärztlichen Beirates der DMSG, veröffentlicht in der Zeitschrift ‚aktiv‘ Nr. 2/2003). Schließlich wird eine Überlegenheit von IFN β in der Langzeittherapie und Verträglichkeit gegenüber Azathioprin in Frage gestellt. Zweifelsohne sind aber die Langzeitdaten für IFN β bezüglich ihrer Sicherheit sehr gut. Die publizierten und bei wissenschaftlichen Kongressen berichteten Daten über bis zu 16 Jahren Behandlung haben keinerlei schwerwiegende Nebenwirkungen aufgezeigt (6). Im Gegensatz hierzu ist das Risiko unter einer Dauertherapie mit Azathioprin maligne Tumore (vor allem Lymphome) zu entwickeln, bei einer Therapiedauer über 10 Jahren erhöht (7) und stellt somit bei einer chronischen Erkrankung wie der MS, die einer langjährigen Therapie junger Patienten bedarf, die schlechtere Alternative dar.

Bei der Behandlung mit Natalizumab wird auf die hohen Risiken verwiesen. Bei Nebenwirkungen wird an erster Stelle die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) angeführt. Auch hierzu hat sich der MSTKG Report 2006 ausführlich und kritisch geäußert. Die PML ist bislang bei einer mittleren Beobachtungszeit von 17,9 Monaten mit einer Häufigkeit von ca. 1:1000 aufgetreten, und nur bei Kombinationstherapie mit IFN β oder Immunsuppressiva (8). Aus diesem Grund ist Natalizumab nur als Monotherapie zugelassen bei schwerer, schubförmig remittierend verlaufender MS mit mindestens zwei Schüben pro Jahr mit fortschreitender Behinderung bzw. einem Schub trotz laufender β -Interferon Therapie. Damit ist eine sehr enge Indikation gegeben, die bei entsprechender Beachtung ein unerwünschtes Ausweiten der Indikation einschränkt. Sicherlich ist die PML eine sehr schwere Nebenwirkung, deren wahre Häufigkeit zurzeit in Nachfolgebeobachtungen weltweit ermittelt wird. Soweit aus den laufenden Analysen bekannt ist, die bei den internationalen Kongressen der European Neurological Society (Juni 2007) und der AAN (Mai 2007) vorgestellt wurden, sind bei bisher über 20.000 Behandlungsfällen keine weiteren Fälle mehr bekannt geworden. Es wird auch die hohe Immunogenität von Natalizumab mit Folge anaphylaktoider Reaktionen angeführt. Diese lag in der zulassungsrelevanten Studie bei 4% Hypersensitivitätsreaktionen mit 0,8% anaphylaktischer oder anaphylaktoider Reaktionen und ist somit als gering einzuschätzen. Genau das ist der Grund, weshalb im MSTKG Report von 2006 empfohlen wurde,

die Behandlung nur an Zentren durchzuführen, die in der Behandlung solcher allergischer Reaktionen Erfahrung haben und für Notfälle ausgestattet sind. Des Weiteren wird auf einen nur marginalen zusätzlichen Nutzen von Natalizumab verwiesen. Auf welchen Daten diese Behauptung beruht bleibt unklar. Bei einer Reduktion der Schubrate um 68% über 2 Jahre und einer klaren Verringerung der Progression gemessen durch den EDSS sind die Behandlungsergebnisse sehr ausgeprägt, wobei der wissenschaftlich Nachweis durch einen direkten Vergleich in den bisherigen Studien nicht untersucht wurde.

Die Veröffentlichung ist somit einseitig und sachlich unkorrekt. Aus Sicht des Ärztlichen Beirates der DMSG ist diese Ausgabe von Wirkstoff AKTUELL vor dem Hintergrund ausschließlich wirtschaftlicher Überlegungen erfolgt und hat keinerlei wissenschaftlich-medizinische Grundlage, geschweige denn ist sie ethisch zu rechtfertigen. Zudem ist die Wirtschaftlichkeit einer Therapie nicht allein durch die reinen Medikamentenkosten zu bewerten, sondern nur im Zusammenhang mit den Gesamtkosten (vgl. hierzu den Artikel "Krankheitskosten der Multiplen Sklerose in Deutschland", veröffentlicht in der Zeitschrift ‚aktiv‘ Nr. 1/2001).

Das unsachliche Vorgehen der KBV bedeutet eine neue Dimension, die von praktisch tätigen Neurologen, die täglich MS Patienten versorgen, als Eingriff in ihre ärztliche Unabhängigkeit empfunden werden muss.

Schlussfolgerung: Die Meinung des Verfassers steht in krassem Gegensatz zu den evidenzbasierten Empfehlungen des Ärztlichen Beirates der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), den Leitlinien nach ÄZQ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und einem Beschluss des Europäischen Parlamentes zur Verbesserung der Situation von MS Patienten in Europa. In Zeiten der knappen Kassen ausgerechnet beim evidenzbasierten, medizinisch-wissenschaftlichen Fortschritt zu sparen, entspricht nicht dem Behandlungsauftrag. Würden die niedergelassenen Kollegen der aktuellen KBV-Empfehlung folgen und den Patienten bei entsprechender Indikation die Verordnung innovativer immunmodulatorischer Präparate vorenthalten, so handeln sie nicht nur gegen die medizinisch-wissenschaftlich belegte Meinung, sondern bewegen sich auch nach dem Auftrag des SGB 5 auf juristisch dünnem Eis. Wir appellieren daher an die Entscheidungsträger bei den einzelnen Kassenärztlichen Vereinigungen und den Krankenkassen, sich nicht dem medizinischen Fortschritt in Bereichen der Therapie chronisch behindernder Erkrankungen zu verschließen, sondern für die Beurteilung von Therapieverfahren den Expertenrat der medizinischen Fachgesellschaften zur Grundlage ihrer Entscheidungen und Empfehlungen zu machen.

Für den Ärztlichen Beirat der DMSG, Bundesverband e.V.:

Prof. Dr. med. M. Stangel,
Oberarzt Abteilung für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover

Dr. med. N. König
Chefarzt Marianne-Strauß-Klinik, Kempfenhausen

Prof. Dr. med. H. Wiendl,
Leitender Oberarzt Neurologische Universitätsklinik Würzburg

Prof. Dr. med. K. Toyka,
Direktor Neurologische Universitätsklinik Würzburg

Prof. Dr. med. R. Gold,
Direktor Neurologische Klinik im St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität
Bochum

Prof. Dr. med. H.-P. Hartung
Direktor Neurologische Klinik, Heinrich-Heine Universität, Universitätsklinikum
Düsseldorf

Prof. Dr. med. R. Hohlfeld
Direktor Institut für Klinische Neuroimmunologie, Klinikum der Ludwig-
Maximilians-Universität München-Großhadern

Literatur:

- ¹ Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen (September 2006). Nervenarzt 2006;77:1506-1518
- ² DGN Leitlinie Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose: <http://www.dgn.org/99.0.html>
- ³ Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Neurology 2002;58:169-178
- ⁴ Massacesi L, Parigi A, Barilaro A, et al. Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. Arch Neurol 2005;62:1843-1847
- ⁵ Filipini G, Munari L, Incorvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. Lancet 2003; 361: 545-552

- ⁶ Ebers G, Traboulsee A, Li D, et al. Final results from the interferon beta-1b 16-year long-term follow-up study. *Mult Scler* 2006;12:S189 (Abstract)
- ⁷ Taylor L, Hughes RAC, McPherson K. The risk of cancer from azathioprine as a treatment for multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2004;11:141
- ⁸ Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl Med* 2006; 354: 924-933

Hannover, 20. Juli 2007

**Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
Bundesverband e.V.
Küsterstr. 8
30 519 Hannover**

Tel.: 0511 / 9 68 34 0

Fax: 0511 / 9 68 34 50

E-mail-Adresse: dmsg@dmsg.de

Internet: www.dmsg.de