

# TYSABRI® (Natalizumab) und hepatozelluläre Leberschädigungen

**Neue Postmarketingmeldungen weisen auf seltene, aber teils schwerwiegende Leberschädigungen bei Patienten, die wegen Multipler Sklerose mit Natalizumab behandelt wurden, hin. Die Therapie erfolgt unter Aufsicht des neurologischen Spezialisten; es ist jedoch wichtig, dass alle Fachleute, die solche Patienten betreuen, auf entsprechende Symptome achten. Bei Verdacht auf Leberschädigung muss das Medikament abgesetzt werden.**

Swissmedic

Natalizumab (Tysabri®) ist ein rekombinanter Antikörper und in der Schweiz seit Mai 2007 für folgende Indikationen zugelassen:

«Krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert: Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta oder Patienten mit rasch fortschreitender, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose.»

In vergleichenden klinischen Studien wurden hepatische Ereignisse und ein Anstieg von Leberenzymen unter Natalizumab mit vergleichbarer Häufigkeit wie unter Placebo beobachtet. Jedoch wurden international unter etwa 25 000 Patienten, die in der Postmarketingphase seit Ende 2004 bis Ende 2007 mit Natalizumab behandelt wurden (entsprechend etwa 12 500 Patientenjahren), insgesamt um 50 hepatische Ereignisse gemeldet. Unter diesen wurden zehn als schwerwiegend und in mindestens möglichen Zusammenhang mit dem Präparat eingestuft (viermal neu auftretende, sechsmal Verschlechterung einer vorbestehenden Leberschädigung). Bei zwei Betroffenen traten die Symptome nach Wiederaufnahme der Behandlung erneut auf, was für die ursächliche Rolle von Natalizumab spricht.

Anzeichen von Leberschädigungen wie deutlich erhöhte Leberenzyme und ein erhöhtes Gesamtbilirubin wurden bereits sechs Tage nach der ersten Infusion, aber auch erst nach mehreren Infusionen beobachtet. Die Mehrheit der schwereren hepatischen Ereignisse zeigte ein hepatozelluläres Muster. Sie waren meist gekennzeichnet durch stark erhöhte Transaminasen (oft über 1000 U/L) oder Ikterus und manchmal einen protrahierten Verlauf (Monate); zwei Patienten mussten vorübergehend auf eine Transplantationsliste aufgenommen werden. In einem Fall ist noch keine definitive

Aussage über den Verlauf möglich, die anderen Patienten erholten sich nach Absetzen der Therapie.

Die Inzidenz klinisch signifikanter Leberschädigungen unter Natalizumab, wie sie anhand von Spontanmeldungen abgeschätzt werden kann, liegt derzeit bei weniger als 1/1000 und kann somit als selten eingestuft werden.

## Empfehlungen

Die Patienten sind zu instruieren, bei Auftreten folgender Symptome umgehend den Arzt zu kontaktieren: Inappetenz, ungewohnte Müdigkeit, Gelbverfärbung der Bindehäute, dunkler Urin, Gelbsucht, Juckreiz, entfärbter Stuhl, Muskel- und Gelenkschmerzen.

In dieser Situation ist Natalizumab abzusetzen, und es sind die notwendigen Abklärungen einzuleiten.

Die Schweizerische Fachinformation wird entsprechend angepasst werden und fast-online publiziert.

Ein wichtiges weiteres Risiko in Verbindung mit Natalizumab ist die progressive multifokale Leukoenzephalopathie, eine Virusinfektion des ZNS; seit der Zulassung bestehen deswegen strenge Einschränkungen und Überwachungsmaßnahmen. Wir bitten die Fachleute, Meldungen über unerwünschte Wirkungen mit dem gelben Meldeformular an das regionale Pharmacovigilance-Zentrum zu richten. Das Meldeformular ist verfügbar auf der Homepage von Swissmedic ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)) unter «Marktüberwachung → Pharmacovigilance → Gesamtüberblick Pharmacovigilance → Meldeformular», im Anhang des Arzneimittelkompendiums oder kann bei Swissmedic bestellt werden (Tel. 031 322 02 23).

## Referenz

- [www.fda.gov/cder/drug/infopage/natalizumab/default.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/natalizumab/default.htm).

Korrespondenz:  
Swissmedic, Schweizerisches  
Heilmittelinstitut  
Abteilung Arzneimittelsicherheit  
CH-3000 Bern 9  
[vigilance@swissmedic.ch](mailto:vigilance@swissmedic.ch)