

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Natalizumab: Neuer Standard der Therapieeffektivität?

Vass K

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2010; 11 (4), 30-36

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroINeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Anmeldung:
www.changepaincompact.at



Weitere Termine*:

26.09.2023 Folge 3 (18:00 – 18:45 Uhr)

Interaktionen/Wechselwirkungen – Pharmakologie in der Schmerztherapie
Mag.^a Martina Anditsch

06.–07.10.2023 Interdisziplinäres Symposium

06.10.: 17:00 – 19:15 Uhr / 07.10.: 09:00 – 11:15 Uhr
Hybridveranstaltung in Wien

28.11.2023 Folge 4 (18:00 – 18:45 Uhr)

Symptomlinderung in der Palliativmedizin
Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ DDr.ⁱⁿ Eva Katharina Masel, MSc

* Etwaige Änderungen der Daten vorbehalten.

Service-Provider: room09 Events GmbH

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an das Organisationsteam:
room09 Events GmbH | change-pain-compact@room09.com



Grünenthal Informations-Service:
Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie informiert!



Mit freundlicher Unterstützung von:



Anmeldung:
www.changepaincompact.at



Change.Pain: *compact*

P A I N F O R E X P E R T S

15. und 16.06.2023

Donnerstag und Freitag ab 17:00 Uhr

Virtuelle Fortbildungsveranstaltung

Kostenlose Anmeldung unter
www.changepaincompact.at



Es wurde um Zuerkennung von
6 DFP-Punkt angesucht.

Programm

Anmeldung:
www.changepaincompact.at



Wissenschaftliche Fortbildung:

Neuropathischer Schmerz
Fallbeispiele aus der Praxis

Kompakte Vorträge (ca. 25–30 Minuten) und Fallbeispiele aus der Praxis.

Wissenschaftliche Leitung:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

DFP-Fortbildungsanbieter:

Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Feschnigstraße 11, 9020 Klagenfurt am Wörthersee



Moderation:

Dr. Ronny Tekal

ReferentInnen:

Priv.-Doz. Dr. Markus Hutterer
OA Dr. Wolfgang Jaksch
Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc
Prof. Dr. Michael Patrick Lux, MBA
Prof. Dr. Christian Maihöfner, MHBA
Prim. Univ.-Doz. Dr. Robert Müllegger
Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru
A.o. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Sabine Sator

Donnerstag, 15. Juni 2023

- 17:00–17:10** Eröffnung & Begrüßung
(R. Tekal, R. Likar)
- 17:10–17:40** CRPS - Diagnose und konservative Therapie
(C. Maihöfner)
- 17:40–18:10** CRPS - Invasive Therapie
(S. Sator)
- 18:10–18:40** Epidemiologie und Grundlagen PNP
(W. Jaksch)
- 18:40–19:10** Diagnose PNP
(M. Hutterer)
- 19:10–19:15** Wrap-up Tag 1
(R. Tekal, R. Likar)

Freitag, 16. Juni 2023

- 17:00–17:10** Begrüßung & Wrap-up Tag 1
(R. Tekal, R. Likar)
- 17:10–17:40** Datenlage topische Schmerztherapie bei Mamma-Ca
Patientinnen unter/nach Chemotherapie (QUICIP)
(P. Lux)
- 17:40–18:10** Fallbeispiele bei Mamma-Ca und Neuropathien (CIPN, PSPN)
(E. Petru)
- 18:10–18:40** Update post-herpetische Neuralgie
Bedeutung von Impfung und antiviraler Therapie
(R. Müllegger)
- 18:40–19:10** Update post-herpetische Neuralgie
Schmerztherapie
(R. Likar)
- 19:10–19:15** Wrap-up
(R. Tekal, R. Likar)

Natalizumab: Neuer Standard der Therapieeffektivität?

K. Vass

Kurzfassung: Für die Entstehung der Multiplen Sklerose müssen Entzündungszellen durch die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem eindringen können. Diese Wanderung wird durch Adhäsionsmoleküle, unter anderem durch die Bindung des an Lymphozyten exprimierten „Very Late Antigen 4“ (VLA-4, CD49d-CD29) mit „Vascular Cell Adhesion Molecule-1“ (VCAM-1) an den Endothelzellen gesteuert. Eine Hemmung dieser Bindung durch den humanisierten monoklonalen Anti-VLA-4-Antikörper Natalizumab (Tysabri®) kann die Multiple Sklerose behandeln. Durch Natalizumab werden die Zahl der Schübe und das Fortschreiten der Behinderung der Multiplen Sklerose signifikant reduziert. Aus diesem Grund hat die Substanz seit ihrer Einführung einen wichtigen Stellenwert im Behandlungskonzept der Multiplen Sklerose erlangt. Allerdings kann in seltenen Fällen durch die Behandlung mit Natalizumab eine progressive mul-

tifokale Leukenzephalopathie (PML) entstehen. Die Abwägung dieses Risikos gegen den Nutzen bestimmt den gegenwärtig zugelassenen Einsatz von Natalizumab bei Patienten, die auf eine herkömmliche Immunmodulation nicht ausreichend ansprechen.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Natalizumab, Adhäsionsmoleküle, Integrine, CD49d, VLA-4, progressive multifokale Leukenzephalopathie

Abstract: Natalizumab: A New Standard in Therapeutic Efficacy? For the evolution of multiple sclerosis, inflammatory cells have to pass the blood-brain barrier in order to enter the central nervous system. Interactions between adhesion molecules such as the lymphocyte-expressed very late antigen 4 (VLA-4) and the vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) on en-

dothelial cells direct this migration. Inhibition of this interaction by the humanized monoclonal anti-VLA-4 antibody, natalizumab (Tysabri®), can treat multiple sclerosis. Natalizumab significantly reduces the number of relapses and the progression of the disease. Therefore, the substance has reached an important position in the treatment concept of multiple sclerosis since its introduction to the market although treatment with natalizumab can cause progressive multifocal leucencephalopathy (PML) in rare cases. Weighing the risks against the benefits defines the use of natalizumab in patients who do not respond to conventional immunomodulatory therapy. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2010; 11 (4): 30–6.**

Key words: multiple sclerosis, natalizumab, adhesion molecules, integrins, CD49d, VLA-4, progressive multifocal leucencephalopathy

■ Einleitung

Die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Konzepte zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) können den Verlauf dieser entzündlichen Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems zwar günstig beeinflussen, eine Heilung ist aber nicht möglich [1]. Inwieweit die Langzeitprognose der Multiplen Sklerose durch diese Therapien verändert werden kann, ist Gegenstand der Diskussion [2].

Mit Natalizumab wurde erstmals ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen [3]. Anders als bei den meisten bis dahin etablierten Therapien stand am Beginn der Entwicklung eine klare pathophysiologische Vorstellung über die Entstehung der Entzündungsreaktion der MS und über Möglichkeiten, diese zu beeinflussen [4]. Natürlich haben sich diese Konzepte in den Jahren seither weiterentwickelt [5]. Das Grundprinzip, dass die Migration bestimmter Immunzellen durch die Blut-Hirn-Schranke in das Nervensystem einen Schlüsselschritt in der Entstehung der Multiplen Sklerose darstellt, und dass durch Hemmung dieser Migration die Erkrankung beeinflusst werden kann, ist aber nach wie vor gültig [6, 7].

■ Wirkprinzip von Natalizumab

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das CD49d-Antigen, der $\alpha 4$ -Untereinheit des $\alpha 4\beta 1$ -Integrins (auch als „Very Late Antigen 4“ [VLA-4] oder CD49d-CD29 bezeichnet) sowie des $\alpha 4\beta 7$ -Integrins (oder

„Lymphocyte Peyer’s Patch Adhesion Molecule-1“ [LPAM-1]) [8, 9]. Integrine sind Adhäsionsmoleküle und bestehen jeweils aus einer α -Untereinheit, die nicht kovalent an eine β -Kette bindet [10]. Sie spielen bei Kontakten von Zellen mit der extrazellulären Matrix und bei Zell-Zell-Kontakten eine wichtige Rolle. Es sind 18 α - und 8 β -Untereinheiten bekannt [10]. Durch Integrine können Signale von der Zelle an die Umgebung, aber auch umgekehrt von der Umgebung auf die Zelle gegeben werden. Auf Leukozyten werden unter anderem $\alpha 4\beta 1$ -Integrin (VLA-4), $\alpha 4\beta 7$ -Integrin (LPAM-1), $\alpha M\beta 2$ -Integrin (Mac-1) und $\alpha L\beta 2$ -Integrin (LFA-1) exprimiert [9, 11]. Granulozyten tragen kein VLA-4 auf ihrer Oberfläche.

Die Bedeutung von VLA-4 ist aber nicht auf die Funktion von Leukozyten beschränkt. Das Integrin wurde auch auf Muskelzellen während der embryonalen Entwicklung, an Thymusepithelzellen und an CD34-positiven hämatopoetischen Stammzellen nachgewiesen. Die $\alpha 4$ -Untereinheit scheint eine wichtige Rolle in der Entwicklung von B- und T-Vorläuferzellen zu spielen. Durch VLA-4 werden T-Lymphozyten im Rahmen der Antigenpräsentation in Richtung TH1-Zellen differenziert [12].

Integrine binden, abhängig von ihrer Struktur, an bestimmte Liganden. An Endothelzellen ist VCAM-1 („Vascular Cell Adhesion Molecule-1“) der Ligand für das $\alpha 4\beta 1$ -Integrin (VLA-4) [13]. Der Ligand für das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin (LPAM-1) ist MAdCAM-1 („Mucosal Addressin-Cell Adhesion Molecule-1“) [14]. Weiters können Zellen über die $\alpha 4$ -Untereinheit auch noch an Strukturen der extrazellulären Matrix, insbesondere an Fibronectin und Osteopontin, binden [15]. VCAM-1 und MAdCAM-1 sind Proteine der „Immunoglobulinsuperfamily“ [9, 13, 14]. Auch sie können sowohl Signale von außen in die Zelle als auch von der Zelle nach außen übertragen. Dadurch, sowie durch den Umstand, dass auch die Expression der Integrine als Bindungspartner vom jeweiligen

Eingelangt am 20. August 2010; angenommen am 16. September 2010

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Karl Vass, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: karl.vass@meduniwien.ac.at

Aktivierungszustand der Zelle abhängig ist, und durch eine Reihe weiterer Signalvorgänge wird eine sehr feine Steuerung der Zellmigration erreicht [11, 16]. VCAM-1 und MAdCAM-1 können an den meisten Endothelien unter Entzündungsbedingungen exprimiert werden [13, 14]. Trotzdem gibt es organspezifische Differenzierungen. Bindung an VCAM-1 durch $\alpha 4\beta 1$ -Integrin (VLA-4) spielt vor allem in der Entstehung von T-Zell-medierten Entzündungen des Nervensystems, wie der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis [17] bzw. der Multiplen Sklerose, eine Rolle. Es gibt aber auch Hinweise für die Bedeutung dieser Interaktion in der Entstehung der Atherosklerose, des allergischen Bronchialasthmas und von entzündlichen Darmerkrankungen. Für letztere scheint aber die Interaktion von MAdCAM-1 mit $\alpha 4\beta 7$ -Integrin wichtiger zu sein [8]. Diese spielt andererseits für die Entstehung von Entzündung im Nervensystem nur eine untergeordnete Rolle.

Die Bedeutung von $\alpha 4\beta 1$ -Integrin (VLA-4) geht sicher über die Bindung an VCAM-1 hinaus, da eine Blockade dieses Proteins einen deutlich geringeren Effekt auf die Entstehung von Entzündung im Nervensystem hat als die Blockade von VLA-4 selbst [17]. Offensichtlich ist zur Aktivierung der Entzündungszellen auch die Bindung von VLA-4 an andere Liganden wie etwa Fibronectin und Osteopontin wichtig [8].

Entzündungszellen werden in den peripheren lymphatischen Organen gebildet und müssen, um in das Nervensystem eindringen zu können, die Blut-Hirn-Schranke passieren [7]. Diese Migration findet vorwiegend an den postkapillären Venolen statt. Um an VCAM-1-exprimierenden Endothelzellen andocken zu können, benötigen Lymphozyten VLA-4 an ihrer Oberfläche. Allerdings ist die Bindung von Entzündungszellen an das Endothel und ihre Passage durch die Gefäßwand ein sehr komplexer Vorgang. Die Interaktion zwischen VLA-4 und VCAM-1 stellt dabei einen relativ späten Schritt dar. Aus dem Blutstrom kommende Leukozyten machen zunächst nur vorübergehenden Kontakt mit dem Endothel („tethering“). Dieser Prozess wird über Selectine an der Endothelzelloberfläche und deren glykosilierte Liganden an der Lymphozytenoberfläche gesteuert. Dieses „Rollen“ der Zellen an der Gefäßwand wird durch die Scherkräfte des fließenden Blutes und durch Zytokin-medierte Aktivierung des Endothels begünstigt. Lymphozyten können nun die Endothelzelloberfläche nach Chemokinen abtasten. Diese Chemokine aktivieren Leukozyten und bewirken eine Konformationsänderung niedrig affiner in hochaffine Integrine (VLA-4 und andere). Dadurch können die Zellen nun fest an das Endothel andocken und über weitere Schritte entweder para- oder transzellulär durch die Gefäßwand und die Basalmembran in den perivaskulären Raum und in weiterer Folge durch die Glia limitans ins Parenchym eindringen.

Die Wirkung von Natalizumab beruht auf der Blockierung von VLA-4 an mononukleären Zellen (vor allem Lymphozyten, nicht aber Granulozyten). Diese Zellen können nicht mehr fest an das Endothel andocken und nicht mehr durch die Gefäßwand wandern. Darüber hinaus wird aber auch die Bindung an Proteine der extrazellulären Matrix, vor allem Fibronectin und Osteopontin, verhindert und es gibt Daten, die die Induktion von Apoptose (dem programmierten Zelltod) in

Lymphozyten zeigen [15, 18]. Inwieweit dies für den therapeutischen Effekt von Natalizumab von Bedeutung ist, ist derzeit unklar.

■ Klinische Studien mit Natalizumab

Natalizumab wurde seit Mitte der 1990er-Jahre zur Behandlung der Multiplen Sklerose und des Morbus Crohn entwickelt (Tab. 1). Andere mögliche Indikationen, wie die Behandlung der rheumatoiden Arthritis und des Bronchialasthmas, wurden bisher nicht weiter verfolgt. Die Substanz ist unter dem Handelsnamen Tysabri® in den meisten Ländern zur Behandlung der Multiplen Sklerose und in den USA auch zur Behandlung des Morbus Crohn zugelassen.

Der klinische Einsatz von Natalizumab in der Therapie der Multiplen Sklerose wurde aufgrund der Daten der AFFIRM-Studie [27] möglich. Diese Studie wurde an insgesamt 942 Patienten mit schubförmiger MS durchgeführt, wobei $\frac{1}{3}$ der Patienten Placebo und $\frac{2}{3}$ 300 mg Natalizumab i.v. 1× alle 4 Wochen über insgesamt 104 Wochen erhielten. Unter Natalizumab verschlechterten sich innerhalb von 2 Jahren 17 % der Patienten im „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS), unter Placebo waren es 29 %, was eine relative Reduktion von 42 % bedeutet. Analog kam es auch zu signifikanten Reduktionen der Schubrate (Tab. 1) und der MR-Läsionen. In der Analyse der Daten der AFFIRM-Studie wurde erstmalig in der Therapie der Multiplen Sklerose das Konzept der „Freiheit von Erkrankungsaktivität“ verwendet [28]. Unter diesem Begriff sind jene Patienten gemeint, die weder klinische Aktivität zeigten (keine Schübe, keine Progression der Behinderung) und auch keine MR-Aktivität hatten. In der Placebogruppe waren dies 22/304 (7 %), in der Natalizumab-Gruppe 220/600 (37 %) Patienten. Obwohl das Konzept an sich eine fundamentale Änderung unserer Auffassung über mögliche Therapieziele in der MS-Behandlung darstellt, ist die Bedeutung dieser Daten gegenwärtig sehr schwer zu interpretieren, da uns ähnliche Ergebnisse zu den Standardtherapien der Multiplen Sklerose derzeit leider nicht zur Verfügung stehen. Allerdings wurden zu Alemtuzumab, Cladribin und Fingolimod auf Kongressen ähnliche Daten berichtet, deren endgültige Publikation aber noch aussteht. Interessant ist auch eine Subgruppenanalyse der AFFIRM-Studie [29]. Hier zeigt sich, dass Natalizumab auch bei Patienten mit hoher klinischer oder MR-tomographisch nachweisbarer Erkrankungsaktivität signifikant besser wirksam ist als Placebo. Diese *Post-hoc*-Analysen müssen vorsichtig interpretiert werden. In Bezug auf die Progression der Behinderung wird vor allem bei Frauen, bei Patienten < 40 Jahre, die > 3 Schübe im Jahr, einen EDSS $\leq 3,5$, > 9 T2-gewichtete Läsionen und mindestens eine kontrastmittelaufnehmende Läsion im MR haben, durch Natalizumab das Risiko, sich zu verschlechtern, signifikant reduziert. Das Risiko, einen Schub zu erleiden, ist in allen analysierten Subgruppen durch Natalizumab signifikant kleiner. Diese Daten bestätigen die Vermutung, dass auch unter Natalizumab (wie vermutlich unter allen anderen erkrankungsmodifizierenden MS-Therapien) vorwiegend die entzündliche Komponente der Erkrankung beeinflusst wird. Die Daten sind auch gut mit alten Ergebnissen zur Immunsuppression bei MS vereinbar. Auch hier konnte gezeigt werden,

Tabelle 1: Studien zur Behandlung der Multiplen Sklerose mit Natalizumab.

Studienphase	Bezeichnung, Jahr [Referenz]	Patienten (n)	Verlauf	EDSS	Infusionen	Dauer (Design)	Schubrate	EDSS	Bemerkung
1	Sheremata et al., 1999 [19]	PLC: 7 N 0,03: 3 N 0,1: 3 N 0,3: 3 N 1,0: 6 N 3,0: 6	RR: 20 SP: 8	≤ 5,5	1	14 Wochen (doppelblind)	–	–	Pharmakokinetik Kein Effekt auf MR
1	Vollmer et al., 2004 [20]	I+N 3,0: 15 I+N 6,0: 23	RR: 38	≤ 7,0	1	14 Wochen (offen)	–	–	IFN-β-1a beeinflusst weder Pharmakokinetik noch Pharmakodynamik
1–2	„UK Antegren Study“, 1999 [21]	PLC: 37 N 3,0: 35	RR: 53 SP: 19	2,0–7,0	2	24 Wochen (doppelblind)	Woche 1–12: PLC: 1,19 N 3,0: 1,03 Woche 12–24: PLC: 0,43 N 3,0: 1,60	Woche 1–12: PLC: 4,88 N 3,0: 4,82 Woche 12–24: PLC: 4,72 N 3,0: 4,86	Unter Natalizumab weniger neue T2-Läsionen in Woche 1–12, danach <i>idem</i> zu Placebo. Unter Natalizumab mehr Schübe in Woche 12–24.
2	„International Natalizumab MS Trial“, 2003 [22–24]	PLC: 71 N 3,0: 68 N 6,0: 74	RR: 144 SP: 69	2,0–6,5	6	12 Monate (doppelblind)	Monat 1–6: PLC: 1,01 N 3,0: 0,53 N 6,0: 0,41 Monat 6–12: PLC: 0,70 N 3,0: 0,72 N 6,0: 0,78	Monat 1–6: PLC: 4,03 N 3,0: 4,06 N 6,0: 4,27	Unter Natalizumab signifikant weniger MR-Läsionen. Nach Absetzen <i>idem</i> zu Placebo. Weniger T1-Läsionen nach 12 Monaten. Unter Natalizumab weniger Schübe, kein Rebound nach Absetzen. Größter Effekt bei Patienten mit hoher Aktivität vor Beginn der Studie.
2	„Natalizumab MS Trial“, 2004 [25]	PLC: 63 N 1,0: 57 N 3,0: 60	RR: 164 SP: 16	3,5–5,5	1	14 Wochen (doppelblind)	–	–	Kein Effekt auf akuten Schub. Signifikante Reduktion der KM-aufnehmenden Läsionen unter Natalizumab.
2	GLANCE, 2009 [26]	G+PLC: 55 G+N: 55	RR: 110	0–5,0	–	24 Wochen (Beobachter verblindet)	G+PLC: 0,67 G+N: 0,40	G+PLC: 2,7 G+N: 2,6	Unter Natalizumab signifikant weniger MR-Läsionen.
3	AFFIRM, 2006 [27–31]	PLC: 315 N: 627	RR: 942	0–5,0	104	116 Wochen (doppelblind)	PLC: 0,73 N: 0,23	–	Signifikanter Effekt auf die Progression und auf die Schubrate. Signifikanter Effekt auf die MR-Aktivität. Verbesserung der Lebensqualität.
3	SENTINEL, 2006 [29–32]	I+PLC: 582 I+N: 589	RR: 1171	0–5,0	116	120 Wochen (Beobachter verblindet)	I+PLC: 0,75 I+N: 0,34	–	Signifikanter Effekt auf die Progression und auf die Schubrate. Signifikanter Effekt auf die MR-Aktivität. Verbesserung der Lebensqualität. Studie wegen 2 PML-Fällen vorzeitig gestoppt. 86 % wurden die geplanten 116 Wochen behandelt.

PLC: Placebo; N: Natalizumab (bei angegebenen Zahlen Angaben in mg/kg, ohne Zahlen Standarddosierung von 300 mg); I: Interferon; G: Glatirameracetat; RR: schubförmige Multiple Sklerose; SP: sekundär progrediente Multiple Sklerose; KM: Kontrastmittel

dass jüngere Patienten mit geringerer Behinderung am meisten von dieser Behandlung profitieren [33].

Natalizumab wurde auch in Kombination mit Interferon-β-1a i.m. untersucht (SENTINEL-Studie [32]). In dieser Studie

erhielten 1171 Patienten, die bereits mindestens 1 Jahr mit Interferon behandelt waren und unter dieser Behandlung zumindest einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich entweder Natalizumab oder Placebo. Die Studiendauer betrug ebenfalls 2 Jahre. Die Ergebnisse waren jener der

Tabelle 2: Post-Marketing- (Phase-IV-) Studien zur Behandlung der Multiplen Sklerose mit Natalizumab.

Bezeichnung, Jahr [Referenz]	Patienten (n)	Infusionen	Dauer (Design)	Schubrate	EDSS	Bemerkung
Putzki et al., 2009 [35]	31	12	12 Monate (offen, keine Kontrollgruppe)	Vorher: 2,1 ± 0,2 Nachher: 0,2 ± 0,5	Vorher: 3,4 ± 1,1 Nachher: 2,7 ± 1,2	Reduktion der MR-Läsionen
„Danish Tysabri Registry“, 2009 [36]	234	–	11,3 Monate (offen, keine Kontrollgruppe)	Vorher: 2,5 Nachher: 0,68	–	Behinderung stabil. Reduktion der Schubrate nach Vorbehandlung mit Mitoxantron
„Swedish Tysabri Registry“, 2010 [37]	336	–	24 Monate	–	Vorher: 3,86 Nachher: 3,26	Effekt auch auf MSSS, SDMT, MSIS-29. 3 PML-Fälle

EDSS: „Expanded Disability Status Scale“; MSSS: „Multiple Sclerosis Severity Score“; SDMT: „Single Digit Modality Test“; MSIS-29: „Multiple Sclerosis Impact Scale 29“; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie

AFFIRM-Studie ähnlich: 23 % der Patienten unter Interferon plus Natalizumab verschlechterten sich im EDSS-Score, unter Interferon alleine waren es 29 %. Das bedeutet eine relative Risikoreduktion um 21 %. Das Risiko, einen Schub zu erleiden, wurde unter der Kombinationstherapie um 32 % reduziert (Schübe unter Kombinationstherapie bei 46 % Patienten, unter Interferon allein bei 68 %). Die jährliche Schubrate war unter der Kombinationstherapie mit 0,34 Schüben im Jahr nur wenig höher als in der AFFIRM-Studie unter Natalizumab alleine (0,23 Schübe/Jahr). Wobei der Effekt von Interferon-β-1a alleine in etwa mit jenem in der originalen Zulassungsstudie gezeigten vergleichbar war (Placebo: 0,82 Schübe/Jahr, Interferon-β-1a: 0,67 Schübe/Jahr [34]). Die SENTINEL-Studie konnte also klar einen zu Interferon additiven Effekt von Natalizumab zeigen.

In einer Phase-II-Studie (GLANCE-Studie) über 24 Wochen konnte an insgesamt 110 Patienten auch ein additiver Effekt für die Kombination mit Glatirameracetat gezeigt werden [26]. Das Konzept der Kombination von immunmodulierenden Substanzen mit Natalizumab wird aber derzeit wegen der in der SENTINEL-Studie aufgetretenen Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) nicht mehr weiter verfolgt und Natalizumab ist auch nur zur Monotherapie zugelassen.

Nur eine bisher publizierte Post-Marketing-Studie (Phase-IV-Studie) wurde prospektiv angelegt [35]. Sie bestätigt, ähnlich wie auch Berichte über mehrere Natalizumab-Register [36, 37] bei mit 2,1 Schüben pro Jahr vor Therapie deutlich aktiveren Patienten den in der AFFIRM-Studie gezeigten Effekt (Tab. 2). Auch in Österreich zeigen sich im MS-Register der „Österreichischen Gesellschaft für Neurologie“ bei bisher etwa 700 dokumentierten Patienten ähnliche Ergebnisse (unpubliziert).

■ Nebenwirkungen von Natalizumab

Natalizumab ist eine im Wesentlichen sehr gut verträgliche Therapie. In den Studien musste unter 1617 Patienten (1135 Placebo, 482 Natalizumab) bei 5,8 % unter Natalizumab und bei 4,8 % unter Placebo die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen werden. 43,5 % der Patienten unter Natalizumab (Placebo 39,6 %) berichteten über Nebenwirkungen [3]. Die häufigsten waren Kopfschmerzen, Schwindel, Arthralgien, Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Fie-

ber, Abgeschlagenheit und Urtikaria. Bei 23 % der mit Natalizumab behandelten Patienten kam es unmittelbar nach der Infusion zu Nebenwirkungen, darunter bei 4 % zu Überempfindlichkeitsreaktionen und bei 1 % zu anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen. Diese infusionsabhängigen Nebenwirkungen traten bei > 3/4 der Patienten mit persistierenden Antikörpern gegen Natalizumab auf [30].

Als Fremdprotein kann Natalizumab natürlich die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern hervorrufen [30]. Antikörper gegen Natalizumab waren bei etwa 9 % der Patienten nachweisbar, bei 6 % wurden sie wiederholt gefunden. Bei allen Patienten waren diese Antikörper bereits innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen nachweisbar. Bei Patienten mit persistierend positiven Antikörpern lässt sich keine Wirksamkeit von Natalizumab mehr belegen. Sie unterscheiden sich bezogen auf die Behinderungsprogression nicht von mit Placebo behandelten Patienten.

Unter der Therapie mit Natalizumab ist bei fast allen Patienten eine Erhöhung der Leukozytenzahl nachweisbar. Vor allem Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile und Basophile können um 35–140 % des Ausgangswertes ansteigen [3]. Wir haben kürzlich unreife leukozytäre Vorläuferzellen und unter insgesamt 19 Patienten jeweils einen B-Zell- und einen T-Zell-Klon nachweisen können (Zebenholzer, unpubliziert). Innerhalb weniger Tage nach einer Natalizumab-Infusion wurde eine erhöhte Frequenz CD34-positiver hämatopoetischer Stamm-/Progenitorzellen nachgewiesen [38, 39]. CD49d (VLA-4) ist auch in das Homing hämatogener Zellen im Knochenmark involviert. Eine Blockade dieses Rezeptors durch Natalizumab bewirkt eine sehr rasche Ausschwemmung ursprünglich knochenmarksgebundener Zellen. Inwieweit dadurch die Entstehung hämatologischer Neoplasien begünstigt werden könnte, wie in einem Fallbericht über ein primäres ZNS-Lymphom unter Natalizumab spekuliert wird [40], ist gegenwärtig ungeklärt. Aus den derzeit vorliegenden Daten zeigt sich dafür sonst kein Signal [41].

Mehrere Fallberichte beschreiben die Entwicklung von Melanomen unter bzw. nach Behandlung mit Natalizumab [42–44]. In einer Metaanalyse aus allen Sicherheitsdaten der klinischen Studien sowie aus den Pharmakovigilanzdaten nach Markteinführung von Natalizumab findet sich dazu bis jetzt kein Hinweis [45].

Tabelle 3: Inzidenz der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) in Abhängigkeit von Behandlungsdauer mit Natalizumab.

Zeitraum	Patienten (n)	Risiko (95 %-CI)
Klinische Studien	3116	1,00 (0,20–2,80)
Post-Marketing	67700	0,80 (0,61–1,03)
Jahr 1 (1–12 Infusionen)	67700	0,01 (0,00–0,08)
Jahr 2 (13–24 Infusionen)	41.000	0,37 (0,21–0,60)
Jahr 3 (24–36 Infusionen)	21.300	1,42 (0,99–1,97)
Jahr 4 (37–48 Infusionen)	5800	0,74 (0,27–1,61)

95 %-CI: 95 %-Konfidenzintervall

Nach der Entdeckung von 2 PML-Fällen in der SENTINEL-Studie und eines Falls in einer Mb.-Crohn-Studie wurde Natalizumab im Februar 2005 nur wenige Monate nach der Einführung vom Markt genommen [46]. PML ist eine durch das ubiquitär vorkommende JC-Virus, ein humanes DNA-Polyomavirus, induzierte Infektion von Gliazellen [47], die zu einer rasch progredienten Leukenzephalopathie führt. Diese opportunistische Infektionskrankheit tritt fast ausschließlich bei immunkompromittierten Patienten, etwa bei hämatologischen Erkrankungen und im Rahmen der HIV-Infektion, auf. Kontakt mit dem Virus ist aber altersabhängig bei bis zu 86 % gesunder Erwachsener nachzuweisen [47]. Die genauen Mechanismen, die von einer latenten Infektion mit dem JC-Virus zu einer PML führen, sind gegenwärtig völlig unklar. Unter anderem wird eine Ausschleppung des Virus aus dem Knochenmark über hämatopoetische Stammzellen und Prä-B-Zellen diskutiert [48].

In einem Reevaluationsprogramm wurden 91 % der bis dahin unter Studienbedingungen mit Natalizumab behandelten 3417 Patienten noch einmal untersucht und es wurde kein weiterer PML-Fall gefunden [49]. Die Substanz wurde dann unter einer stark eingeschränkten Indikation wieder zur Monotherapie der Multiplen Sklerose zugelassen, wobei man von einem PML-Risiko von 1:1000 bei einem allerdings sehr weiten Konfidenzintervall (0,2–2,8) ausging (Tab. 3). Bis zum 2. Juli 2010 sind nach Information des Herstellers Biogen-Idex bei etwa 68.000 behandelten Patienten insgesamt 58 Fälle mit PML bekannt geworden. Nach den derzeit vorliegenden Daten scheint das Risiko, zu erkranken mit der Zahl der Infusionen zu steigen, im 3. Jahr am höchsten zu sein und dann wieder abzunehmen. In Europa ist die Inzidenz der PML-Fälle nach Natalizumab höher als in den USA. Dies wird mit der in Europa häufigeren Vorbehandlung von MS-Patienten mit immunsuppressiven Substanzen in Zusammenhang gebracht [50]. Zwölf Patienten (21 %) sind bisher im Median 53 Tage nach Diagnose der PML verstorben. Der klinische Zustand der übrigen Patienten und damit die Prognose der PML unter Natalizumab ist aus den vorliegenden Daten schwer zu beurteilen. Nach den Daten von Biogen-Idex hatten etwa 15 % der Überlebenden eine geringe, 35 % eine mäßige und 50 % eine schwere Behinderung.

Eine gesicherte Therapie der PML ist nicht bekannt. Es gab Versuche mit 5-HT₂-Rezeptorantagonisten. Derzeit läuft eine Studie zur Wirksamkeit von Mefloquin. In der Zulassung von

Natalizumab wird besondere Vigilanz bezüglich der Entwicklung einer PML empfohlen [3, 51]. Es muss vor Beginn der Therapie eine MRT vorliegen, die nicht älter als 3 Monate sein darf und die nach 2 Jahren wiederholt werden soll. Die Patienten müssen auch nachweislich zu Beginn und nach 2 Jahren über die Risiken der Therapie und möglich Symptome einer PML informiert werden. Im klinischen Alltag ist es sinnvoll, jede eindeutige klinische Verschlechterung einer MS unter Behandlung mit Natalizumab genau abzuklären und die Indikation sowohl für eine MRT als auch zur Lumbalpunktion weit zu stellen. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass der Nachweis des JC-Virus im Liquor schwierig sein kann und ein negativer Liquor eine PML nicht sicher ausschließt [50]. Obwohl auch dazu keine Studiendaten vorliegen, wird empfohlen, dass beim hochgradigen Verdacht auf PML mittels Plasmaaustausch versucht werden sollte, möglichst rasch wieder eine intakte Immunfunktion herzustellen. Mit der Normalisierung der Immunabwehr im Nervensystem kommt es allerdings in fast allen Fällen durch die Entwicklung eines entzündlichen Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) zu einer deutlichen Verschlechterung der Symptomatik [50].

■ Stellung von Natalizumab im Behandlungskonzept der Multiplen Sklerose

Mit Natalizumab steht erstmalig ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung der Multiplen Sklerose zur Verfügung. Die Wirksamkeit von Natalizumab ist mit sorgfältig durchgeführten großen Studien sehr gut belegt. Die Substanz ist, abgesehen von der sehr seltenen PML, sehr gut verträglich und muss, anders als die bisherigen Therapien der Multiplen Sklerose, nur einmal im Monat als Infusion gegeben werden. Setzt Natalizumab also wirklich einen neuen Standard in der Effektivität zur Behandlung der Multiplen Sklerose? Dazu sollten mehrere Punkte beachtet werden:

1. Ist ein Vergleich der Wirksamkeit von Natalizumab mit den bisher verwendeten Interferonen und mit Glatirameracetat überhaupt möglich? Ein direkter „Head-to-head“-Vergleich steht bis jetzt aus. Verglichen mit den Ergebnissen der Zulassungsstudien der Interferonpräparate und des Glatirameracetats scheint Natalizumab sowohl bezogen auf Reduktion der Schubrate als auch auf die Verhinderung der Progression und auf MR-Veränderungen effektiver zu sein [52]. Es ist aber sehr umstritten, ob und wie Ergebnisse von einzelnen unabhängigen Studien überhaupt miteinander vergleichbar sind [53, 54]. Neben methodischen Argumenten wird vor allem angeführt, dass sich in den vergangenen 15 Jahren die Studienpopulationen signifikant geändert hätten. In den neueren Studien (so auch in AFFIRM) sind die Schubraten der Placebogruppen deutlich niedriger als in den Studien zu den Interferonen und zu Glatirameracetat. Aus diesen Gründen wird in einem Assessment der „American Academy of Neurology“ klar festgestellt, dass aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden kann, dass Natalizumab den MS-Standardtherapien überlegen ist [55].
2. Ist bei nicht sicher belegbarer Überlegenheit der Wirksamkeit das Risiko einer zwar sehr seltenen, aber schwerwiegenden Komplikation gerechtfertigt? Mit Modellen, die von einem PML-Risiko von 1:1000 ausgehen, lässt

- sich zeigen, dass der Nutzen der Therapie sowohl kurz- als auch langfristig das Risiko bei Weitem übersteigt [56, 57].
- Schließlich sollten auch ökonomische Überlegungen in der Beurteilung nicht fehlen. Die Multiple Sklerose ist eine teure Erkrankung, wobei die meisten Kosten indirekt mit zunehmender Behinderung entstehen und Medikamentenkosten nur einen relativ kleinen Anteil ausmachen [58]. Für mehrere Sozialsysteme und verglichen entweder mit Interferon, Glatirameracetat oder keiner erkrankungsmodifizierenden Therapie konnte gezeigt werden, dass Natalizumab kosteneffektiv sein kann [59–61]. Die Kosten pro gewonnenem „quality-adjusted life year“ (QUALY) werden auf etwa € 38.000 geschätzt [62].

In der Europäischen Union ist Natalizumab für „Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus einer Interferon- β -Therapie angesprochen haben“, zugelassen. „Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub gekommen sein, und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kranialen MRT oder mindestens 1 gadoliniumanreichernde Läsion aufweisen, oder Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr gadoliniumanreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren, in jüngerer Zeit angefertigten MRT“ [3].

Diese Indikation ist deutlich enger als die Patientenkohorte, die in der AFFIRM-Studie untersucht wurde, lässt sich aber angesichts der derzeit nicht eindeutig gesicherten Überlegenheit, der Risiken, aber auch der Kosten und darüber hinaus auch aus den Daten der Subgruppenanalyse der Studie gut rechtfertigen [29]. Dementsprechend wurde Natalizumab auch im Konsensuspapier der deutschsprachigen Neurologen als Therapie, die im Regelfall erst nach Nicht-Ansprechen auf eine Standardtherapie, aber vor dem Einsatz klassischer immunsuppressiver Substanzen eingesetzt werden soll, positioniert [1].

■ Schlussfolgerungen

Natalizumab stellt einen signifikanten Fortschritt in der Behandlung der Multiplen Sklerose dar. Für viele Betroffene hat es bei geringeren subjektiven Nebenwirkungen eine deutliche Stabilisierung der Erkrankung erreichen können [31]. Der Indikation entsprechend sollte es also Patienten, die unter Immunmodulation weiter Erkrankungsaktivität zeigen, angeboten werden. Die Entscheidung zur Therapie ist aber immer individuell und kann nur nach ausführlicher Information und Abwägung von Nutzen und Risiko gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden.

Bevor von einem neuen Standard der Therapieeffektivität gesprochen werden kann, sind jedoch folgende Fragen zu klären:

- Ist Natalizumab wirklich den Standardtherapien überlegen? Dazu sind „Head-to-head“-Vergleiche notwendig.
- Wie geht man mit dem Risiko der PML um? Lassen sich gefährdete Patienten schon von vorne herein definieren? Wie kann die PML besser behandelt werden?

- Was sollen wir nach der Therapie von Natalizumab machen? Derzeit gibt es kein durch Daten abgesichertes Konzept, wie lange die Substanz sicher und effektiv gegeben werden kann.
- Welche therapeutischen Alternativen stehen unseren Patienten offen, wenn es zu keiner Stabilisierung der Erkrankung unter Natalizumab kommt?

■ Interessenkonflikt

Der Autor hat von den Firmen Allergan, BayerSchering, Biogen Idec, MerckSerono und Novartis Honorare für Vorträge und die Teilnahme an Advisory Boards erhalten.

■ Relevanz für die Praxis

Natalizumab ist zugelassen für die Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose bei Patienten, die auf eine herkömmliche Therapie nicht ansprechen. Bei Patienten mit rasch fortschreitender schubförmiger Multipler Sklerose kann die Substanz auch ohne vorangegangene Immunmodulation eingesetzt werden. Natalizumab blockiert die Migration von Entzündungszellen durch die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn und führt über eine lokale Immunsuppression zu einem Rückgang der Entzündungsaktivität. Dies spiegelt sich in einer deutlichen Reduktion der schubhaften Verschlechterungen und einem signifikanten Effekt auf das Fortschreiten der Behinderung wider. Natalizumab wird als monatliche Infusion verabreicht und im Allgemeinen sehr gut vertragen. Das Risiko einer im Rahmen der Therapie sehr selten auftretenden, progressiven multifokalen Leukenzephalopathie muss allerdings gegen die sehr gute Wirksamkeit abgewogen werden.

Literatur:

- Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255: 1449–63.
- Carroll WM. Clinical trials of multiple sclerosis therapies: improvements to demonstrate long-term patient benefit. *Mult Scler* 2009; 15: 951–8.
- Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tysabri 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf [gesehen 18.08.2010].
- Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* 1992; 356: 63–6.
- Bhat R, Steinman L. Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system. *Neuron* 2009; 64: 123–32.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938–52.
- Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathol* 2007; 17: 243–50.
- von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 68–72.
- Archelos JJ, Previtali SC, Hartung HP. The role of integrins in immune-mediated diseases of the nervous system. *Trends Neurosci* 1999; 22: 30–8.
- Barczyk M, Carracedo S, Gullberg D. Integrins. *Cell Tissue Res* 2010; 339: 269–80.
- Chavakis E, Choi EY, Chavakis T. Novel aspects in the regulation of the leukocyte adhesion cascade. *Thromb Haemost* 2009; 102: 191–7.
- González-Amaro R, Mittelbrunn M, Sánchez-Madrid F. Therapeutic anti-integrin (alpha4 and alpha1) monoclonal antibodies: two-edged swords? *Immunology* 2005; 116: 289–96.
- VCAM1: <http://www.wikigenes.org/e/gene/e/7412.html> [gesehen 14.08.2010].
- MADCAM1: <http://www.wikigenes.org/e/gene/e/8174.html> [gesehen 13.06.2010].
- Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005; 64: 1336–42.
- Yonekawa K, Harlan JM. Targeting leukocyte integrins in human diseases. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 129.
- Engelhardt B, Laschinger M, Schulz M, Samulowitz U, Vestweber D, Hoch G. The development of experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse requires alpha4-integrin but not alpha4beta7-integrin. *J Clin Invest* 1998; 102: 2096–105.
- Steinman L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 440–7.
- Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA, Willmer-Hulme AJ, Koller M. A safety and

- pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS. *Neurology* 1999; 52: 1072–4.
20. Vollmer TL, Phillips JT, Goodman AD, Agius MA, Libonati MA, Giachino JL, Grundy JS. An open-label safety and drug interaction study of natalizumab (Antegren) in combination with interferon-beta (Avonex) in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: 511–20.
21. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, Forbes R, Hawkins CP, Hughes RA, Palace J, Sharrack B, Swingle R, Young C, Moseley IF, MacManus DG, Donoghue S, Miller DH. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. *Neurology* 1999; 53: 466–72.
22. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, Willmer-Hulme AJ, Dalton CM, Miszkief KA, O'Connor PW, International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15–23.
23. Dalton CM, Miszkief KA, Barker GJ, MacManus DG, Pepple TI, Panzara M, Yang M, Hulme AJ, Dalton CM, Miszkief KA, O'Connor PW, International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251: 407–13.
24. O'Connor P, Miller D, Riester K, Yang M, Panzara M, Dalton C, Miszkief K, Khan O, Rice G, Sheremata W; International Natalizumab Trial Group. Relapse rates and enhancing lesions in a phase II trial of natalizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 568–72.
25. O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA; Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology* 2004; 62: 2038–43.
26. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, Lublin F, Khan O, Bornmann NM, Yang M, Panzara MA, Sandrock AW; GLANCE Investigators. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2009; 72: 806–12.
27. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
28. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Giovannoni G, Phillips JT, Lublin FD, Pace A, Kim R, Hyde R. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254–60.
29. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, Havrdova E, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256: 405–15.
30. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Lublin FD, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007; 69: 1391–403.
31. Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol* 2007; 62: 335–46.
32. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–23.
33. Weiner HL. Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 223: 1–11.
34. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pulicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285–94.
35. Putzki N, Kollia K, Woods S, Igwe E, Diener HC, Limmroth V. Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009; 16: 424–6.
36. Oturai AB, Koch-Henriksen N, Petersen T, Jensen PE, Sellebjerg F, Sorensen PS. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. *Eur J Neurol* 2009; 16: 420–3.
37. Piehl F, Holmén C, Hillert J, Olsson T. Swedish natalizumab (Tysabri) multiple sclerosis surveillance study. *Neurol Sci* [Epub ahead of print].
38. Bonig H, Wundes A, Chang K, Lucas S, Papayannopoulou T. Increased numbers of circulating hematopoietic stem/progenitor cells are chronically maintained in patients treated with the CD49d blocking antibody natalizumab. *Blood* 2008; 111: 3439.
39. Zohren F, Toutzaris D, Klarner V, Hartung HP, Kieseier B, Haas R. The monoclonal anti-VLA-4 antibody natalizumab mobilizes CD34+ hematopoietic progenitor cells in humans. *Blood* 2008; 111: 3893.
40. Schweikert A, Kremer M, Ringel F, Liebig T, Duyster J, Stüve O, Hemmer B, Berthele A. Primary central nervous system lymphoma in a patient treated with natalizumab. *Ann Neurol* 2009; 66: 403–6.
41. Bozic C, LaGuette J, Panzara MA, Sandrock AW. Natalizumab and central nervous system lymphoma: no clear association. *Ann Neurol* 2009; 66: 261–2.
42. Bergamaschi R, Montomoli C. Melanoma in multiple sclerosis treated with natalizumab: causal association or coincidence? *Mult Scler* 2009; 15: 1532–3.
43. Ismail A, Kemp J, Sharrack B. Melanoma complicating treatment with natalizumab (tysabri) for multiple sclerosis. *J Neurol* 2009; 256: 1771–2.
44. Mullen JT, Vartanian TK, Atkins MB. Melanoma complicating treatment with natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 647–8.
45. Panzara MA, Bozic C, Sandrock AW. More on melanoma with transdifferentiation. *N Engl J Med* 2008; 359: 99.
46. Adelman B, Sandrock A, Panzara MA. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 432–3.
47. Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425–37.
48. Major EO. Reemergence of PML in natalizumab-treated patients – new cases, same concerns. *N Engl J Med* 2009; 361: 1041–3.
49. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, Curfman B, Miszkief K, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue EW, Jäger HR, Clifford DB. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924–33.
50. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438–46.
51. Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6: 431–41.
52. Goodin D. The return of natalizumab: weighing benefit against risk. *Lancet Neurol* 2006; 5: 375–7.
53. Eckermann S, Coory M, Willan AR. Indirect comparison: relative risk fallacies and odds solution. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1031–6.
54. Klawiter EC, Cross AH, Naismith RT. The present efficacy of multiple sclerosis therapeutics: Is the new 66% just the old 33%? *Neurology* 2009; 73: 984–90.
55. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 71: 766–73.
56. Dorsey ER, Thompson JP, Noyes K, Dick AW, Holloway RG, Schwid SR. Quantifying the risks and benefits of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68: 1524–8.
57. Thompson JP, Noyes K, Dorsey ER, Schwid SR, Holloway RG. Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab. *Neurology* 2008; 71: 357–64.
58. Kobelt G. Economic evidence in multiple sclerosis: a review. *Eur Health Econ* 2004; 5 (Suppl 1): S54–S62.
59. Chiao E, Meyer K. Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1445–54.
60. Earnshaw SR, Graham J, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Appl Health Econ Health Policy* 2009; 7: 91–108.
61. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kembal B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 617–27.
62. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Jonsson B, Stawiarz L, Hillert J. Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden. *Mult Scler* 2008; 14: 679–90.

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Karl Vass

Medizinstudium in Wien, Promotion 1982. Zunächst am Neurologischen Institut (Obersteiner-Institut) Beschäftigung mit experimenteller Neuropathologie mit Schwerpunkt entzündliche Autoimmunerkrankungen des Nervensystems. 1986–1987 Forschungsaufenthalt am „National Institute of Health“, Bethesda, USA. Seit 1992 an der Universitätsklinik für Neurologie, Habilitation für Neurologie 1993. Leiter der Multiple-Sklerose-Ambulanz der Klinik.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)