

Therapie der Multiplen Sklerose mit monoklonalen Antikörpern

Ergebnisse und Empfehlungen einer Arbeitstagung des Ärztlichen Beirats der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft

Therapy of Multiple Sclerosis with Monoclonal Antibodies

Results and Recommendations of a Symposium of the Medical Advisory Board of the German MS Society

Autoren

R. Gold*, H. P. Hartung*, R. Hohlfeld*, H. Wiendl*, B. C. Kieseier*, R. A. Linker*, S. Schmidt, K. V. Toyka*
für die Arbeitsgruppe Moderne Immuntherapie der MS¹

Schlüsselwörter

- Multiple Sklerose
- Therapie
- PML

Keywords

- multiple sclerosis
- therapy
- pml

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1220429
Online-Publikation:
4. August 2009
Akt Neurol 2009; 36: 334–344
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York und
DMSG Bundesverband e. V. ·
ISSN 0302-4350

Korrespondenzadressen

Prof. Ralf Gold

Neurologische Klinik der Ruhr-Universität, St. Josef Hospital
Gudrunstr. 56
44791 Bochum
ralf.gold@ruhr-uni-bochum.de

Prof. Hans-Peter Hartung

Neurologische Klinik der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
hans-peter.hartung@uni-
duesseldorf.de

Prof. Klaus V. Toyka

Neurologische Klinik der
Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
kv.toyka@mail.uni-
wuerzburg.de

Zusammenfassung



Die Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) ist in den letzten Jahren nicht nur effektiver geworden, sondern auch komplexer und risikobehafteter. Seit 3 Jahren wird der erste zugelassene monoklonale Antikörper (moAb), Natalizumab, zur Behandlung der MS eingesetzt, und Rituximab sowie andere monoklonale Antikörper für verschiedene neurologische Autoimmunerkrankungen einschließlich MS, letztere allerdings alle „off label“. Die beim Einsatz dieser Therapien gewonnenen Erfahrungen und der entstandene Erkenntnisgewinn sollen genutzt werden, um für zukünftige innovative Therapien der MS Rahmenbedingungen für Indikation, für die logistischen Voraussetzungen dieser Therapie, die Therapieüberwachung sowie für Diagnostik- und Behandlungsalgorithmen bei Komplikationen zu definieren. Dieses Manuskript gibt aus aktuellem Anlass überwiegend die Überlegungen und Empfehlungen zu Natalizumab wieder, die aus einer Arbeitstagung der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) entstanden. Mit Zulassung neuer Wirkstoffe und veränderter Datenlage wird zeitnah eine Anpassung und Erweiterung erfolgen. Dies soll dazu beitragen, den praktischen Umgang mit Behandlungskomplikationen in der Ärzteschaft zu verbessern. Vor allem können bei Einhalten dieser Empfehlungen wichtige Komplikationen frühest-

Abstract



Therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) has become more effective, but this progress has unfortunately been associated with more serious risks. Since 3 years natalizumab has been licensed as the first monoclonal antibody for the treatment of a neurological autoimmune disease. In addition, there is now an increasing off-label use of rituximab and other monoclonal antibodies in a variety of immune-mediated neurological disorders. Experience and insights arising from applying these therapies will be used to define indications, logistics for monitoring treatment and adverse events, and some diagnostic and therapeutic algorithms for future innovative therapies for MS and their potential complications. This article is based on deliberations of a symposium held by an expert group of the German MS society (DMSG) which had a focus on natalizumab. In the future, when other novel therapeutic compounds are to be licensed, this work will be extended, updated and reported. This will help to improve the practical handling of potential complications of therapy in both inpatient and outpatient settings. A structured interaction between different levels of health-care providers will be an important part of establishing robust quality standards aiming at a high level of treatment safety. These structural aspects are addressed in a back-to-back article.

¹ *Mitglieder der Arbeitsgruppe:* Ortwin Adams, Düsseldorf; Karl Baum, Henningsdorf; Antonios Bayas*, Augsburg; Andreas Bitsch*, Neuruppin; Dorothea Buck, München; Andrew Chan*, Bochum; Tobias Derfuß*, Erlangen; Ricarda Diem, Homburg; Wolfgang-Gerhard Elias*, Hamburg; Evelin Erdmann, Frankfurt; Achim Gass, Mannheim/Basel; Klaus Gottwald, Stuttgart; Judith Haas*, Berlin; Boris Kallmann*, Bamberg; Thomas Korn, München; Volker Limmroth, Köln; Martin Marziniak, Münster; Erich Mauch, Schwendi; Mathias Mäurer*, Bad Mergentheim; Uwe Meier, Grevenbroich; Arthur Melms, Tübingen; Uta Meyding-Lamadé, Frankfurt; Sebastian Rauer, Freiburg; Michael Sailer*, Magdeburg; Sven

Schippling, Hamburg; Martin Stangel*, Hannover; Andreas Steinbrecher*, Erfurt; Florian Stögbauer, Osnabrück; Kurt-Wolfram Sühs, Homburg; Björn Tackenberg, Marburg; Hayretin TUMANI*, Ulm; Thomas Weber, Hamburg; Brigitte Wildemann, Heidelberg; Susanne Windhagen, Osnabrück; Uwe Zettl*, Rostock

* Mitglied des Ärztlichen Beirats der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft.

Die Arbeitstagung wurde von der DMSG – Bundesverband e.V. veranstaltet und von Mitgliedern des Vorstands des Ärztlichen Beirats des Bundesverbandes federführend organisiert.

möglich erkannt und bei gutem Informationsfluss rasch kommuniziert und behandelt werden. Der Informationsfluss über innovative und risikoreichere moAbs und die Erkennung und Behandlung von Komplikationen wird durch die Schaffung kooperativer Strukturen wie Versorgungsnetzwerken unterstützt, die in einem separaten Manuskript skizziert sind. Ziel dieser Arbeitsgruppe ist es, zur aktuellen Information über diese innovativen Therapieformen zeitnah beizutragen und somit die Therapiesicherheit für Patienten mit MS und zukünftig anderen neuroimmunologischen Erkrankungen zu erhöhen.

Einleitung

Die Publikationen der MS-Therapiekonsensusgruppe (MSTKG/MSTCG) [1,2] haben kontinuierlich den Fortschritt dokumentiert, der seit Mitte der 90er-Jahre bei der Therapie der MS erzielt wurde. Hiervon profitieren Patienten mit der schubförmigen Verlaufsform. Obwohl durch die überarbeitete Definition der Erkrankung [3] schon in der Frühphase des klinisch isolierten Syndroms bei Erfüllung entsprechender Kriterien eine Immuntherapie mit Interferon- β (IFN- β) oder Glatiramerazetat eingeleitet werden kann, ist der Nutzen dieser sog. Basistherapeutika [1] begrenzt.

Neue Therapiestrategien zielen auf verschiedene Mechanismen der Immunreaktion ab. Sie sind gegen spezifische, molekular definierte zelluläre Bestandteile der Immunreaktion gerichtet oder sie modulieren Aktivierungs- und Migrationsvorgänge von Immunzellen. Die neuen monoklonalen Antikörper (moAb) richten sich nicht nur gegen T-Lymphozyten, sondern sie sind auch gegen B-Lymphozyten oder sog. natürliche Killerzellen gerichtet [4]. Damit werden sie theoretisch der Vielfalt von Immunreaktionen bei verschiedenen Subtypen der MS gerecht, die aufgrund neuropathologischer Untersuchungen postuliert wurden. Neben den moAb kommen neue Rezeptoragonisten und Immunsuppressiva zum Einsatz.

Diesen erfreulichen Perspektiven stehen einige neue Erkenntnisse zu den Risiken aus dem Einsatz von moAb im klinischen Alltag seit 2006 entgegen, insbesondere des moAb Natalizumab. Bei der klinischen Phase-III-Studie gab es 3 Patienten, die unter der kombinierten Therapie mit Natalizumab und Interferon- β 1a, einem weiteren Immunmodulator, eine progressive Leukenzephalopathie (PML) entwickelten [5,6]. Die mit der Zulassung ausgesprochene Einschränkung der Verordnung von Natalizumab schloss deshalb Patienten aus, die kurz zuvor oder gleichzeitig einen weiteren Immunmodulator erhielten.

Bereits 2 Jahre nach dem breiteren Einsatz von Natalizumab traten zeitgleich in Deutschland und Schweden [7,8] die ersten beiden Fälle mit PML bei MS-Patienten unter Monotherapie mit Natalizumab auf. Mittlerweile liegen 11 bestätigte PML Fälle bei über 40 000 behandelten Patienten vor und wir müssen mit weiteren Fällen rechnen. Ausgehend vom Beispiel des Natalizumab werden im Folgenden die Rahmenbedingungen für den Einsatz innovativer Antikörper bei der MS Therapie definiert.

Wirksamkeit und Indikation von Natalizumab

Natalizumab ist der erste moAb zur zielgerichteten Blockade einzelner, pathophysiologisch relevanter Moleküle, der zur Behandlung der schubförmigen MS entwickelt und zugelassen wurde. Bei Natalizumab (Tysabri®; Biogen Idec/Elan) handelt

es sich um einen humanisierten moAb gegen α -4-Integrin, der das sog. VLA-4 (very late antigen 4) auf der Oberfläche immunkompetenter Zellen erkennt. Durch die starke und selektive Bindung von Natalizumab an VLA-4 wird dessen Interaktion mit dem Liganden VCAM (vascular cellular adhesion molecule) auf der Oberfläche von Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke blockiert und somit die Auswanderung von Lymphozyten und Monozyten aus dem Blut in entzündlich verändertes Gewebe stark vermindert (Übersicht bei [9,10]).

In 2 zulassungsrelevanten Phase-III-Studien mit Natalizumab bei schubförmiger MS konnte bezüglich der primären Endpunkte eine signifikante Wirksamkeit für Natalizumab (300 mg alle 4 Wochen i. v.) sowohl in der Mono- als auch in der Kombinations-therapie gezeigt werden [5,6].

In der Monotherapiestudie gegen Placebo (AFFIRM) zeigte Natalizumab eine 68%ige Reduktion der jährlichen Schubrate bereits nach einem Jahr (erster primärer Studienendpunkt) sowie eine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression um 42% gegenüber Placebo nach 2 Jahren (zweiter primärer Studienendpunkt). Die durchschnittliche Zahl neuer oder sich vergrößernder hyperintenser Läsionen im T2-gewichteten MRT über 2 Jahre wurde um 83% gegenüber dem Placeboarm reduziert. Natalizumab reduzierte die durchschnittliche Zahl kontrastmittelaufnehmender Läsionen im T1-gewichteten MRT um 92% gegenüber Placebo sowohl nach einem als auch nach 2 Jahren.

Eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Wirksamkeit von Natalizumab bei hochaktiven MS-Patienten zeigte, dass Patienten mit mindestens 2 Schubereignissen im zurückliegenden Jahr und mindestens einer kontrastmittelaufnehmenden Läsion im T2-gewichteten MRT zu Studienbeginn besonders deutlich von Natalizumab profitierten – die jährliche Schubratenreduktion betrug 81% gegenüber Placebo.

Aufgrund dieser überaus positiven klinischen und MR-tomografischen Ergebnisse erfolgte 2006 die Zulassung von Natalizumab durch die zuständigen Behörden, jedoch aufgrund der aufgetretenen Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) mit der Auflage, eine besonders sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung anzustellen (siehe dazu auch [1,2]). *Zu beachten ist, dass die behördliche Zulassung von Natalizumab nur teilweise den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien entspricht.* Seit Juli 2006 steht das Präparat in Deutschland zur Verfügung. Gemäß der aktuellen Fachinformation besteht eine Indikation für Tysabri/Natalizumab zur „krankheitsmodifizierenden Monotherapie von hochaktiver schubförmiger MS“ für folgende Patientengruppen:

1. Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem IFN- β -Präparat; im Weiteren heißt es dazu, dass (a) die Patienten auf eine längerfristige (vollständige) und adäquate Therapie mit IFN- β -Präparaten nicht angesprochen haben sollen, wobei der Terminus „adäquat“ nicht näher definiert ist; und (b) Therapieversagen definiert wird als mindestens ein Schubereignis im zurückliegenden Jahr unter Therapie und mindestens 9 hyperintense T2-Läsionen im Schädel-MRT oder mindestens eine kontrastmittelaufnehmende Läsion
oder
2. unbehandelte Patienten mit hochaktiver, schubförmig remitierend verlaufender Multipler Sklerose – dies ist definiert durch mindestens 2 behindernde Schubereignisse in einem Jahr sowie mindestens einer kontrastmittelaufnehmenden Läsion oder einem signifikanten Ansteigen der T2-Läsionslast im Schädel-MRT im Vergleich zu Voraufnahmen.

Bisher empfahl die MSTKG im Hinblick auf die derzeitige Datenlage und die Zulassungsbestimmungen der EMEA beim Einsatz von Natalizumab folgende Vorgehensweise [1,2]:

1. Die Indikationsstellung und Anwendung von Natalizumab soll vorzugsweise in MS-Zentren erfolgen.
2. Die Beurteilung einer adäquaten Therapie unter Basistherapie obliegt dem behandelnden Arzt, wobei eine Mindesttherapiedauer mit IFN- β oder Glatiramerazetat von 6 Monaten gefordert wird. Die Indikation zum Therapiewechsel auf Natalizumab sollte dann aufgrund klinischer und/oder MR-tomografischer Parameter entsprechend der Zulassungskriterien erfolgen.
3. Die Indikation zur Therapie mit Natalizumab bei unbehandelten hochaktiven MS-Patienten sollte individuell erfolgen und spezialisierten MS-Zentren vorbehalten bleiben.
4. Der Einsatz von Natalizumab erfolgt nur als Monotherapie in zugelassener Dosierung mit 4-wöchigen Applikationsintervallen bei immunkompetenten Patienten nach Versagen einer Therapie mit rekombinantem IFN- β . Es wird ein normales Differenzialblutbild und Infektausschluss verlangt; eine HIV-Testung sollte bei klinischem Verdacht und bei Risikogruppen erfolgen. Mancherorts werden noch weitergehende immunologische Untersuchungen angefordert. Glatiramerazetat ist nach Auffassung der DMSG und der MSTKG eine den IFN- β -Präparaten vergleichbare Basistherapie; ohne erkennbaren Grund wurde es in den Zulassungsformulierungen der EMEA nicht erwähnt.
5. Die Verabreichung von Natalizumab ist auch außerhalb von MS-Zentren möglich, wenn etablierte Notfallmaßnahmen zur Behandlung allergischer und anaphylaktischer Reaktionen vorhanden sind und eine standardisierte MRT-Verlaufsdagnostik möglich ist (vgl. [11]).
6. Es soll eine dokumentierte Aufklärung der Patienten über besondere Risiken der Therapie erfolgen.
7. Vor Beginn der Therapie muss ein kraniales MRT als Referenzbild erstellt werden; diese Bilder dürfen nicht älter als 3 Monate sein.
8. Leberwerterhöhungen vor Einleitung der Immuntherapie mit Natalizumab stellen *per se* keine Kontraindikation dar; besondere Aufmerksamkeit ist in diesen Fällen geboten, ggfs. sollte mit einem Hepatologen Rücksprache gehalten werden.
9. Bei klinischem und/oder anamnestischem Verdacht auf ein Melanom sollte vor Einleitung der Therapie ein Dermatologe konsultiert werden, ein grundsätzliches Screening durch einen Dermatologen vor Einleitung der Therapie mit Natalizumab wird aber nicht empfohlen.
10. Regelmäßige, möglichst vierteljährliche neurologische Kontrolluntersuchungen sollten durch MS-Zentren unter besonderer Berücksichtigung kognitiver und neuropsychologischer Funktionen durchgeführt werden.

Eindeutige **Kontraindikationen** sind die primär progrediente Multiple Sklerose sowie die sekundär chronisch progrediente Multiple Sklerose ohne Schübe sowie die sekundär chronisch progrediente Multiple Sklerose mit aufgesetzten Schüben, wenn unabhängig von der Schubaktivität eine signifikante chronische Progredienz klinisch fassbar ist. Grenzfälle dürfen nur nach Indikationsstellung durch spezialisierte Zentren im Rahmen individueller Heilversuche mit Natalizumab behandelt werden, wobei die Risiko-Nutzen-Überlegungen von besonders großer Tragweite sind.

Untersuchungen zur Immunkompetenz vor Therapiebeginn



Für die exakte Beschreibung der Immunkompetenz gibt es bisher leider noch keine evidenzbasierten Kriterien, sondern es wird überwiegend auf Expertenmeinung oder auf analoge Erkenntnisse an experimentellen Krankheitsmodellen zurückgegriffen. Folgende Ausschlusskriterien wurden vorgeschlagen (nach [12,13]; ergänzt):

- ▶ systemische Pilzinfektionen mit *Candida* und *Aspergillus* innerhalb der letzten 6 Monate außer Soor und Hautpilzen
 - ▶ derzeit aktive Infektionen (Harnwegsinfekte, Lungenentzündung)
 - ▶ Infektionen mit Herpes (simplex oder zoster) bzw. deren Reaktivierung innerhalb der letzten 3 Monate
 - ▶ andere opportunistische Infektionen innerhalb der letzten 3 Monate
 - ▶ HIV-Infektionen
 - ▶ chronische Virusinfektionen (z. B. Hepatitis)
 - ▶ chronische oder rezidiv. bakt. Infektionen (z. B. Tuberkulose)
 - ▶ Malignome (mögliche Ausnahmen: behandeltes Karzinoma in situ; mehr als 5–10 Jahre Rezidivfreiheit bei behandeltem Karzinom)
 - ▶ Z. n. Organtransplantation mit aktueller Immunsuppression
- Falls die MS mit einer anderen Autoimmunerkrankung kombiniert auftritt, sollte möglichst eine Monotherapie mit einer für beide Erkrankungen zugelassenen oder zumindest gut erprobten Substanz angestrebt werden. Beispiele hierfür sind Rituximab bei MS (nicht zugelassen) und rheumatoider Arthritis, sowie Natalizumab bei MS (zugelassen) und Morbus Crohn.
- Bezüglich der Laborwerte wurde festgehalten, dass es keine überprüften bzw. evidenzbasierten Kriterien gibt, und dass einfache Standardwerte für Blutleukozyten sowie die Bestimmung des CD4/CD8-Quotienten vermutlich ausreichen.
- Für einige definierte Erreger sollte vor Therapiebeginn immer (mindestens bei anamnestischen Hinweisen) getestet werden:

▶ Ausschluss HIV (bei jedem Patienten und evtl. Lebenspartner)

- ▶ VZV bei fehlender Windpockenanamnese bzw. Impfung (ggf. Impfung vor Therapie)
- ▶ Hepatitis-B- und -C-Serologie bei anamnestischen Hinweisen und/oder erhöhten Leberwerten.

Chronisch aktive Hepatitis und HIV-Infektion wurden als Ausschlusskriterien für eine Therapie mit Natalizumab genannt.

Intervalle bei Therapieumstellung



Auch hierfür gibt es keine evidenzbasierten Kriterien/Laborwerte, sondern nur empirische Daten. Da die biologische Auswaschphase von Natalizumab als IgG4 etwa 12–14 Tage beträgt, und die biologische Blockierung der Immunzellmigration noch mit sehr geringen Plasmaspiegeln nachweisbar ist [14,15], kann in etwa vorausgerechnet werden wie lange der Antikörper noch im Körper vorhanden ist, wenn eine neue Therapie eingeleitet werden soll. Konzentrationsbestimmungen von Natalizumab im Serum sind äußerst aufwendig und werden u. W. zurzeit nur von einem nordamerikanischen Labor regelmäßig durchgeführt. Separat zu betrachten ist die Umstellung von einer Vortherapie auf Natalizumab bzw. von Natalizumab auf eine neue Therapie. Für beide Situationen bestand Einigkeit, dass **zusätzlich** zu dem Immunstatus, der dieselben Anforderungen erfüllen sollte wie oben definiert, zeitliche Mindestintervalle („Sicherheitsintervalle“)

le“) eingehalten werden sollten. Für Glatiramerazetat und Interferon- β sind diese Intervalle kurz – 2 Wochen wurden für angemessen angesehen. Für Substanzen wie Azathioprin und MMF erschienen 3 Monate angemessen. Für Mitoxantron und Cyclophosphamid jedoch wurde ein längeres Intervall von z. B. 6 Monaten oder sogar bis 12 Monate erwogen, wobei die Wahl des Sicherheitsintervalls bei Patienten mit hoher klinischer Aktivität sorgfältig in Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses erfolgen sollte. Bei einigen monoklonalen Antikörpern (z. B. Alemtuzumab) ist wegen der sehr langen Wirkdauer ein noch längeres Intervall empfehlenswert.

Bezüglich *Impfungen* gibt es weder aus Studien noch aus der Postmarketingphase relevante Sicherheitshinweise. Es wird deshalb keine Notwendigkeit für eine Änderung der Impfpraxis gesehen, wie sie bei MS ohnehin üblich ist. Sicherheitshalber sollten Titerkontrollen zur Überprüfung des Impferfolgs durchgeführt werden.

Zur *Schubtherapie* gibt es schon sehr viele Beobachtungen aus Studien und der Postmarketingphase. Diese erlauben folgende Schlussfolgerung:

- ▶ Pulstherapie akuter Schübe mit Kortison möglich
- ▶ Eskalation mit Plasmapherese im Prinzip ebenfalls möglich
- ▶ bei hoher Schubfrequenz Überprüfung der Natalizumab-Indikation – evtl. fehlende Wirksamkeit dieser Immuntherapie, unter anderem bei Vorliegen neutralisierender Antikörper (s. u.)!

Die klinische Validität von Surrogatmarkern wie dem ATP Assay der Firma Cylex (<http://www.cylex.net/technology.html>) zur funktionellen Testung des Immunstatus ist zurzeit noch nicht genügend geklärt. Damit kann dieser Test momentan noch nicht für die Routine empfohlen werden. Während erste Querschnittsdaten bei MS-Patienten und Patienten mit opportunistischen Erkrankungen vorliegen, sieht die Arbeitsgruppe weiteren dringenden Bedarf für die zukünftige Validierung und Etablierung solcher Surrogatmarker, v. a. bei longitudinaler Betrachtung des Status vor und unter Immuntherapie.

Durchführung und Komplikationen der Infusionsbehandlung

Vor der ersten Infusion erfolgt eine ausführliche, dokumentierte Aufklärung des Patienten mit Aushändigung des Tysabri®-Behandlungsausweises.

Eine Kombinationstherapie mit anderen dauerhaft angewandten Immunmodulatoren oder Immunsuppressiva ist entsprechend der Zulassung kontraindiziert. Unter der laufenden Therapie werden die Bestimmung von Transaminasen und Blutbild in 3-monatigen Abständen empfohlen.

Patientinnen werden vor Therapiebeginn über die Notwendigkeit einer sicheren Kontrazeption aufgeklärt. Dieses wird entsprechend dokumentiert. Sollte unter der Therapie eine Schwangerschaft eintreten, wird die Behandlung mit Natalizumab **sofort** beendet.

Bei Kinderwunsch empfiehlt es sich mindestens 3 Monate vor der geplanten Konzeption die Behandlung absetzen. In der Stillzeit ist eine Behandlung mit Natalizumab kontraindiziert.

Für die Infusion ist das Legen einer venösen Verweilkanüle zwingend erforderlich. Diese verbleibt bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von mindestens einer Stunde.

Die Infusionsdauer beträgt mindestens eine Stunde. Aus Gründen der besseren Verträglichkeit kann eine längere Infusions-

dauer von bis zu 2 Stunden und eine höhere Verdünnung der Natalizumab-Lösung in 250 ml NaCl 0,9% erwogen werden.

Vor und nach Beendigung der Natalizumab-Infusion sowie nach Ablauf der Beobachtungszeit werden Blutdruck und Pulsfrequenz dokumentiert.

Während der Infusion ist die Anwesenheit und unmittelbare Erreichbarkeit (Hörweite) von medizinischem Fachpersonal (Arzt, Helferin und Arzt/Ärztin) obligatorisch.

Im Infusionsraum ist ein antiallergisches Notfallset mit einem intravenös verabreichbaren Antihistaminikum (z. B. 4 mg Dimetinden [Fenistil®] oder 2 mg Clemastin [Tavegil®]), einem i. v. Kortikosteroid (250 mg Methylprednisolon oder Prednisolon) sowie für schwere Allergien auch Adrenalin und Infusionslösungen zur Volumensubstitution (NaCl 0,9%, Glukose 5%, HAES 10%) vorzuhalten. Das die Tysabri®-Therapie durchführende Infusionsteam muss Erfahrungen in der Diagnostik und Therapie von lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen (Schock) besitzen und entsprechende Schulungen nachweisen können. Grundsätzlich sollte eine intensivstationäre Behandlung in weniger als 10 Minuten erreichbar sein.

Verhalten bei Infektionen und operativen Eingriffen

Liegt nach klinischer Einschätzung eine schwerwiegende Infektion vor, einschließlich fieberhafter Infekte, wird eine Verschiebung der Natalizumab-Infusion notwendig. Ist die Schwere der Infektion klinisch nicht eindeutig zuzuordnen, ist eine weitere Abklärung durch Laboruntersuchungen (Blutbild, CRP, Urin) und ggf. weitere apparative Diagnostik (Röntgen-Thorax, Ultraschall) empfehlenswert.

Die Unterbrechung der Therapie mit Natalizumab durch eine Infektion sollte dabei so kurz wie möglich gehalten werden (etwa 1/3 bis 1/2 der biologischen Halbwertszeit, also 4–7 Tage), um (1) das Risiko eines Wiederaufflammens der Schubaktivität zu reduzieren und (2) – bei längerem Aussetzen der Therapie – ein erhöhtes Risiko für allergische Komplikationen und die Bildung neutralisierender Antikörper zu vermeiden.

Bei elektiven operativen Eingriffen an Schleimhäuten mit erhöhtem Infektionsrisiko bzw. dem Risiko einer transienten Bakteriämie (z. B. Eingriffe im HNO-Bereich oder im Bereich des Magen-Darm-Traktes) empfiehlt sich ebenfalls ein Aussetzen bzw. eine Verschiebung der Natalizumab-Therapie. Die Dauer der Therapiepause sollte mit einem in der Natalizumabbehandlung erfahrenen MS-Zentrum abgestimmt werden. Gleiches gilt auch für potenziell notwendige Therapiepausen im Falle der Durchführung operativer Notfalleingriffe.

Verhalten bei schubförmigen Verschlechterungen

Schubförmige Verschlechterungen unter Natalizumab-Behandlung werden **nach Ausschluss** PML-verdächtiger Symptome gemäß den Leitlinien therapiert. Eine Therapiepause ist nach Ausschluss PML-verdächtiger Läsionen nicht erforderlich.

Diagnostik und Therapie von Infusionsreaktionen und allergischen Reaktionen



Unter einer Infusionsreaktion werden alle Reaktionen und unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die innerhalb von 2 Stunden nach Infusionsbeginn auftreten.

Kopf- und Gelenkschmerzen, Benommenheit, Übelkeit und Schwindel sowie leichtes Brennen an der Einstichstelle der Infusion stellen die häufigsten Infusionsreaktionen dar und sind durch eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und ggf. Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (Paracetamol, Ibuprofen) gut beherrschbar und gefährden die Fortsetzung der Behandlung mit Natalizumab nicht.

Allergien sind als Folge der Gabe von Natalizumab auch im klinischen Alltag nicht häufig (ca. 4%) [16]. Schwere Allergien mit Herz-Kreislauf-Reaktionen treten in weniger als 1% der Fälle auf und bedürfen sofortiger Notfallmaßnahmen. Die Wahrscheinlichkeit allergischer Reaktionen ist bei den ersten 6 Natalizumabgaben am höchsten, mit einem Maximum bei der zweiten Infusion.

Allergische Reaktionen manifestieren sich in unterschiedlicher Ausprägung als generalisierter Pruritus, Hautrötung und -schwellung, Urtikaria, aber auch im Einzelfall als Atemnot mit Bronchospasmus sowie als Bauchkrämpfe mit Durchfällen und Blutdruckabfall. Tritt eine Allergie auf, wird die Natalizumabinfusion sofort beendet. Unmittelbar im Anschluss werden intravenös Antihistaminika, z. B. 4 mg Dimetinden (Fenistil®) oder 2 mg Clemastin (Tavegil®) sowie 250–1000 mg Prednisolon/Methylprednisolon i. v. verabreicht. Eine kontinuierliche Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktionen ist indiziert. Die Behandlung eines allergischen Schocks folgt den üblichen Empfehlungen der Notfallmedizin.

Nach Auftreten einer allergischen Reaktion ist eine weitere Natalizumabgabe auf Dauer streng kontraindiziert.

In Situationen, in denen eine eindeutige Zuordnung zwischen einer unspezifischen Infusionsreaktion und einer Allergie nicht gelingt, ist die Rücksprache mit einem in der Natalizumab-Therapie erfahrenen MS-Zentrum sinnvoll. Vor einer Entscheidung über weitere Infusionen wird die Bestimmung neutralisierender Antikörper gegen Natalizumab empfohlen. Die dann folgende Infusion sollte erst nach Ausschluss neutralisierender Antikörper mit verlangsamer Infusionsgeschwindigkeit (mindestens 2 Stunden) unter fortwährender ärztlicher Überwachung und mit bereits aufgezogenen Notfallmedikamenten durchgeführt werden.

Neutralisierende Antikörper gegen Natalizumab



Bei Natalizumab handelt es sich um einen humanisierten IgG4-Antikörper, der in der sogenannten „complementarity determining region“ noch murine (maustypische) Sequenzen besitzt. Aufgrund dieser Fremdeiweißanteile besitzt Natalizumab wie alle Hybridantikörper immunogenes Potenzial, und unter Therapie kann es statistisch bei etwa jedem 17. Patienten zur Bildung von meist neutralisierenden anti-Natalizumab-Antikörpern (NAb) kommen. Zur Detektion dieser Antikörper wurden bisher 2 Testverfahren vorgestellt. Zum Einen existiert ein semi-quantitativer, zellbasierter Blockierungsassay, mit dessen Hilfe auf durchflusszytometrischer Basis die funktionelle Hemmung der Bindung von Natalizumab an $\alpha 4$ -Integrine auf einer transfizierten Zelllinie nachgewiesen werden kann. Dieser Assay ist

momentan nicht in der klinischen Anwendung verfügbar und wurde zur Etablierung und Validierung eines enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)-basierten Nachweises von NAb verwendet. Im klinischen Alltag wird dieser hochsensitive kolorimetrische Sandwich-ELISA angewendet, der die Bindung von NAb an Natalizumab erfasst. Die Detektionsgrenze für klinisch bedeutsame Antikörper (Sensitivität) liegt mit diesem Verfahren bei 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Alle auf diese Weise nachgewiesenen persistierenden NAb wurden in laboreigenen Untersuchungen der Firma Biogen Idec auch im zellbasierten Blockade-Assay nachgewiesen; dies bedeutet also, dass persistierende, bindende NAb auch funktionell blockierende Eigenschaften haben. Persistierende NAb sind in der Regel sehr hochtitrig und entgehen der ELISA-Detektion nicht; dennoch wäre zukünftig eine systematische Analyse der Frequenz falsch negativer und falsch positiver Befunde im klinischen Alltag anhand eines zu definierenden weiteren Standards sinnvoll und wünschenswert.

In der Kohorte der AFFIRM-Studie [5] fand sich mittels ELISA-basiertem Nachweis, dass 9% der Patienten NAb entwickelten, davon 3% nur transient, d. h. zu einem Zeitpunkt nachgewiesen, und 6% persistierend mit mehrfachem Antikörperrnachweis zu mindestens 2 Zeitpunkten, die wenigstens 6 Wochen auseinanderlagen. Die Immunogenitätsrate von Natalizumab in der SENTINEL Kombinationsstudie [6] mit IFN- $\beta 1a$ war vergleichbar. Daraus ergibt sich im Nebenschluss, dass IFN- $\beta 1a$ wohl keine die Antikörperbildung gegen Natalizumab hemmenden Eigenschaften besitzt.

In über 90% der Fälle wurden NAb nach 12 Wochen Therapie-dauer festgestellt; kein Patient bildete in der Studie Antikörper erst nach 36 Wochen. In einer Korrelation des NAb-Status mit klinischen Parametern zeigte sich in der Patientenkollekt der AFFIRM-Studie, dass persistierende NAb die wirksamen Tal Spiegel von Natalizumab signifikant reduzierten. Während die jährliche Schubrate sowie der Anteil der Patienten mit nachgewiesener Behinderungsprogression über 2 Jahre Studiendauer bei Patienten mit persistierend positiven NAb den Werten von plazebo-behandelten Patienten glichen, verlief die Krankheitsaktivität bei den transient positiven Patienten ähnlich der Verumgruppe. Vergleichbare Resultate ergaben sich für cMRT-Parameter einschließlich der Anzahl gadoliniumaufnehmender Läsionen sowie weiteren Analyseparametern in T1- und T2-gewichteten Sequenzen. Der Nachweis persistierender NAb war auch mit einer höheren Inzidenz an Infusionsreaktionen (z. B. Frösteln, Kopfschmerzen, Übelkeit, Urtikaria, Überempfindlichkeitsreaktionen oder „Flushing“-Phänomene innerhalb von 2 Stunden nach Infusionsbeginn) assoziiert. Als Hypersensitivitätsreaktion definierte Ereignisse traten in der AFFIRM-Studie bei 17/37 der NAb-positiven Patienten auf. In späteren Fallberichten wurden neben Typ-I-Reaktionen (Anaphylaxie-Typ) auch Typ-III-Reaktionen („Serumreaktionen“) als NAb-assoziiert beschrieben. Der AFFIRM-Studie vergleichbare Daten hinsichtlich NAb-Status und allergischen Reaktionen zeigten sich auch in einer offenen Verlaufsbeobachtung in Deutschland, bei der natalizumab-behandelte Patienten im klinischen Alltag seriell auf NAb untersucht wurden [16]. Im Rahmen der sich an die AFFIRM-Studie anschließenden offenen STRATA-Studie ergaben sich Hinweise, dass wenige Natalizumab-Infusionen gefolgt von einem längeren Zeitraum ohne Behandlung das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen und für die Antikörperbildung bei späterer Re-Exposition noch erhöhen. Daher sollte bei Patienten, die anfänglich eine kurze Behandlung mit Natalizumab erhalten haben und dann einen längeren behandlungsfreien Zeitraum durchlaufen

haben, vor Wiederaufnahme der Therapie zunächst eine NAb-Testung erfolgen. Aus theoretischen Erwägungen scheint bei NAb-positiven Patienten das Risiko einer PML unwahrscheinlich und tatsächlich wiesen u.W. alle bisher berichteten PML-Fälle unter Natalizumab keine NAb-Bildung auf.

Aus diesen Befunden ergibt sich die Schlussfolgerung, dass NAb gegen moAbs, hier Natalizumab, klinisch bedeutsam sind und sowohl mit Wirkverlust der Therapie als auch allergische Nebenwirkungen assoziiert sind. Zum praktischen Vorgehen sollte daher nach unserer Ansicht die Indikation zur NAb-Bestimmung breit gestellt werden. Bei beobachteter *Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion* bzw. Allergie nach Natalizumab Gabe soll in jedem Falle und zu jedem Zeitpunkt der NAb-Status bestimmt werden und im positiven Falle die Therapie gewechselt werden. Ebenso sollte die Testung bindend bei klinischen oder auch paraklinischen (MRT) Hinweisen für einen *Wirkverlust* der Therapie durchgeführt werden. Dies ist auch unter dem Gesichtspunkt einer zukünftig vielleicht erforderlichen Therapie mit anderen moAbs sinnvoll, denn man muss mit dem Risiko einer erhöhten immunologischen Suszeptibilität rechnen. Wünschenswert ist unter wissenschaftlichen und pharmakoökonomischen Gesichtspunkten auch eine Testung bei allen übrigen Patienten mit guter Natalizumab-Wirkung und ohne Nebenwirkungen, um die Therapie auf längere Dauer zu rechtfertigen. Hier wird von uns empfohlen, eine einmalige Testung 6–9 Monate nach Therapiebeginn durchzuführen, am besten jeweils vor der nächsten Natalizumab-Infusion, um Interferenzen mit dem Nachweistest zu vermeiden.

Bei Hinweisen auf Infusionsreaktionen/Allergie oder vermutetem Wirkverlust der Behandlung sollte das Therapieregime gewechselt werden, wobei der NAb-Status ein zusätzliches Entscheidungskriterium darstellt. NAb-positive Patienten mit nachgewiesenen allergischen Reaktionen dürfen *keinesfalls reinfundiert* werden, da hier das Risiko eines anaphylaktischen Schocks droht. Bei Nachweis von NAb ohne Auftreten von Infusionsreaktionen/Allergie und gleichzeitiger klinischer Stabilität kann zurzeit noch keine allgemeingültige Empfehlung abgegeben werden. Hier sind weitere systematische Beobachtungen notwendig. Angesichts der hohen Behandlungskosten scheint uns auch die Einbeziehung pharmakoökonomischer Aspekte im Sinne einer Kosten-Nutzen-Analyse erforderlich. Eine immunsuppressive Ko-Therapie mit dem Ziel der Reduktion hoher persistierender NAb-Titer ist angesichts der beobachteten Komplikationen (PML) dieser Kombinationstherapie ausgeschlossen.

Dauer und Beendigung der Therapie mit Natalizumab (Deeskalation)



Die Dauer der Therapie ist derzeit eine der wichtigen, leider noch nicht klar beantwortbaren Fragen bei der Behandlung mit dem moAb Natalizumab. Die Frage wird insbesondere vor dem Hintergrund der lebensbedrohlichen PML bedeutsam, die das Risiko-Nutzen-Profil der Therapie beeinflusst. Wegen der kleinen Fallzahl von nunmehr 11 an PML erkrankten Patienten ist noch unklar, ob das Risiko einer PML mit zunehmender Dauer der Therapie tatsächlich ansteigt. Weiterhin ist offen, welche alternativen Therapieoptionen beim Absetzen von Natalizumab empfohlen werden sollten, und das betrifft sowohl eskalierende wie deeskalierende Therapieumstellungen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen hierzu wenig bis keine Daten vor, aus denen solche Empfehlungen abgeleitet werden könnten.

Die Abschätzung der Langzeitwirksamkeit oder der Langzeitsicherheit von Natalizumab beruht momentan im Wesentlichen auf den Daten der 2-jährigen Zulassungsstudien. Darüber hinausgehende Daten zur Sicherheit werden momentan im Rahmen von multi- oder monozentrischen Observationsstudien erhoben (z.B. TOUCH, TYGRIS, TOP). Verschiedene offene Fragen erschweren die Einschätzung der Langzeitsicherheit von Natalizumab. So ist momentan nicht klar, inwieweit das Risiko zur Entwicklung der PML ein kumulatives oder eher ein individuell determiniertes Risiko ist. Um dies in Studien zu bestimmen, wären enorm hohe Fallzahlen und eine sehr langfristige Behandlung notwendig. Ein weiteres Problem ist die nicht beantwortete Frage der klinischen und paraklinischen Krankheitsaktivität nach Absetzen von Natalizumab, zu der auch der Diskussionspunkt „Reboundaktivität“ gehört. Während erste Arbeiten zum Wirkmechanismus von Natalizumab den potenziell komplett reversiblen blockierenden Effekt von Natalizumab auf VLA-4 zeigen, deuten jüngere Arbeiten darauf hin, dass es neben diesen direkten Effekten vermutlich auch länger anhaltende (immunmodulatorische) Effekte von Natalizumab geben könnte, zumindest hinsichtlich der messbaren Immunantworten im ZNS [14]. Zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung liegen Berichte über 11 Fälle einer PML, der wohl bedeutsamsten Komplikation in Assoziation zu Natalizumab vor (Stand 1.7.2009; <http://investor.biogenidec.com/phoenix.zhtml?c=148682&p=irol-TPME> bis August 2009). Insbesondere die jüngsten Fälle könnten suggerieren, dass die PML-Häufigkeit möglicherweise mit der Dauer der Therapie ansteigt. Wegen der noch kleinen Fallzahl ist diese theoretische Überlegung jedoch statistisch nicht belegbar. Bislang sind keine gemeinsamen Risikofaktoren identifiziert. Somit ist PML unter Natalizumab eine im Risiko noch nicht exakt quantifizierbare, nicht vorhersehbare und lebensbedrohliche Komplikation, die klinisch die seitens der MS-Therapie durchaus erwünschte Immunsuppression widerspiegelt. Andere Komplikationen sind ebenfalls zu bedenken, jedoch sind diese weder zahlenmäßig noch vom Schweregrad von gleicher Relevanz. So wurde gerade ein möglicher Zusammenhang zwischen Natalizumab-Therapie und der Entwicklung eines ZNS-Lymphoms berichtet [17]. Momentan existieren für Strategien einer Therapieumstellung nach Absetzen von Natalizumab keinerlei kontrollierte Daten. Entsprechend gibt es auch keine belastbaren Zahlen zur Reduktion eines Sicherheitsrisikos durch Absetzen oder Umstellen einer laufenden Natalizumabtherapie versus Beibehaltung der Therapie. Aus publizierten Arbeiten ist gut bekannt, dass die Krankheitsaktivität nach Absetzen von Natalizumab das Niveau vor Beginn der Natalizumabtherapie erreicht. Momentan existieren 6 Studien, aus denen sich Informationen zur klinischen sowie paraklinischen Krankheitsaktivität nach Absetzen von Natalizumab ableiten lassen. In nur 2 dieser Studien gab es Anhalt für eine mögliche „Reboundaktivität“ [18,19]. Hinweise für ein Reboundphänomen (klinisch oder paraklinisch) traten hierbei nur dann auf, wenn wenige Gaben von Natalizumab vorangegangen waren (durchschnittlich 2). Bei längerer Therapiedauer (>6 Monate kontinuierliche Therapie) ließ sich klinisch oder paraklinisch kein echter Rebound feststellen. Interessanterweise scheinen die spezifischen Effekte von Natalizumab auf die Transmigration ins Gehirn und somit die Verteilung von Immunzellen zwischen peripherem Blut und ZNS länger anhaltend verändert zu sein, weil noch sehr geringe Serumkonzentrationen eine zellbiologisch nachweisbare Wirkung zeigen [15].

Der momentane Wissensstand zur Nutzen/Risiko-Abschätzung einer fortgesetzten Natalizumabtherapie versus Absetzen von Natalizumab lässt also folgende Aussagen zu:

- ▶ die Wirksamkeit von Natalizumab ist unvermindert und mit hohem Evidenzniveau über mindestens 3 Jahre nachgewiesen;
- ▶ nach Absetzen von Natalizumab kommt es zur allmählichen Rückkehr der Krankheitsaktivität, generell gibt es keine Hinweise auf ein echtes Reboundphänomen bei längerer Natalizumabtherapie (> 6 Monate). Die Schubrate übersteigt dabei nicht die Schubrate der Placebogruppe während der Studienphase, die Anzahl kontrastmittelaufnehmender Läsionen übersteigt nicht die MR-Aktivität vor Therapiebeginn.

Überlegungen zum Thema Therapiepause („drug holiday“)

Verschiedentlich wurde postuliert, dass ein kurzfristiges Absetzen von Natalizumab („Drug Holiday“) eine Möglichkeit sein könnte, das Nutzen/Risiko-Profil unter Natalizumabtherapie positiv zu beeinflussen. Dieser Strategie liegt der Gedanke zugrunde, dass sich das „Immunsystem“ während einer Therapiepause „erholen“ könnte. Diese Annahme ist bislang jedoch durch keinerlei Daten belegt, und eine solche Studie wäre auch nicht realisierbar: um eine entsprechende Risikoverminderung durch kurzfristiges Absetzen von Natalizumab belegen zu können, würde man eine 2 Jahre andauernde Studie mit etwa 150 000 Patienten benötigen! Zudem existiert momentan kein validierter Parameter eines solchen Effektes. Neben dem Risiko der Rückkehr der Krankheitsaktivität im therapiefreien Intervall, birgt die Reexposition mit Natalizumab allerdings auch andere Probleme, wie etwa eine möglicherweise veränderte Immunogenität von Natalizumab nach Wiederansetzen. Aus Sicht der Arbeitsgruppe besteht damit der Konsens, dass die Strategie der „Drug Holidays“ unter laufender Natalizumabtherapie zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfehlenswert ist. Sollte es neue Erkenntnisse in Bezug auf ein kumulatives, expositionsdauerabhängiges Risiko der PML-Entwicklung geben, muss dieses Konzept ggf. neu bewertet werden.

Überlegungen zur Therapiestratifizierung bei „Therapierespondern“

Bislang gibt es keine Grundlage zu einer generellen Empfehlung zum Ab- oder Aussetzen einer offenkundig wirksamen und gut tolerierten Natalizumabtherapie (Therapieresponder) nach einer bestimmten Zeit. Allerdings wäre diese Argumentation aufzugeben, wenn tatsächlich belegt werden kann, dass entsprechend jüngster Beobachtungen (s. o.) die Sicherheit der Substanz bei kontinuierlicher Behandlungsdauer nach >24 oder >30 Monaten als deutlicher eingeschränkt zu betrachten ist. Grundsätzlich gilt, dass die Möglichkeiten der Therapiestratifizierung bei Patienten unter laufender Natalizumabtherapie (mit gutem Ansprechen) determiniert sind durch den Status des Patienten und die Indikation zur Natalizumabtherapie vor Beginn der Therapie. Nimmt man dies als Kriterium für die Verfügbarkeit oder Sinnhaftigkeit überhaupt denkbarer alternativer Therapieoptionen lassen sich mehrere Kategorien von Patienten identifizieren, bei denen zukünftige Sicherheits- oder Wirksamkeitsdaten eine kli-

nische Entscheidungshilfe für die Umstellung darstellen könnten.

Gruppe 1: behandlungsnaive Patienten mit schubförmiger (RR)-MS und hoher Krankheitsaktivität als Primärtherapie,

Gruppe 2: Patienten mit Versagen vorheriger immunmodulatorischer Therapien bei weiterhin bestehender RR-MS (nicht SPMS) (2a Versagen mit 2 Substanzgruppen, 2b Versagen mit 1 Substanzgruppe, 2c Versagen mit anderen Substanzen, z. B. Azathioprin, intravenöse Immunglobuline),

Gruppe 3: Patienten mit Unverträglichkeit für Immunmodulatoren bei RR-MS und hoher Krankheitsaktivität (Gruppe 3a: Immunmodulation mit 2 Substanzen, Gruppe 3b: Immunmodulation mit 1 Substanzgruppe),

Gruppe 4: Patienten, die ohne klare Hinweise auf einen Wirkungsverlust neutralisierende Antikörper gegen Natalizumab aufweisen,

Gruppe 5: Patienten mit guter Wirksamkeit, aber klinisch und labordiagnostisch verändertem Immunstatus (ohne Vorliegen einer PML).

Die Arbeitsgruppe ist zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Manuskriptes zu folgenden zusammenfassenden Empfehlungen zur Therapiedauer und zu Maßnahmen der Therapiebegleitung bei Patienten unter laufender Natalizumabtherapie gekommen:

1. Nach einem halben Jahr und spätestens nach 1 Jahr kann über Erfolg oder Misserfolg einer Natalizumabtherapie von klinischer Seite in aller Regel geurteilt werden. Eine Kernspintomografie nach 1 Jahr sollte als zusätzlicher paraklinischer Surrogatmarker einer suffizienten Stabilisierung der Erkrankung mit hinzugenommen werden, sofern nicht Zeichen neuer MS-typischer Krankheitsaktivität die Wirksamkeit infrage stellen oder sogar eine PML in der Differenzialdiagnose zu erwägen ist.
2. Nach 12 Monaten wird empfohlen, *auch bei fehlendem Verdacht auf PML* klinische Verlaufskontrollen stringent in 3–6-monatigen und paraklinische Verlaufskontrollen (MRT-Bildgebung kranial) in mindestens 12-monatigen Abständen durchzuführen.
3. Nach 24 Monaten Therapiedauer sollte der Patient einer ausführlichen therapeutischen und klinischen Reevaluation unterzogen werden. Die Weiterführung der Therapie ist vor dem Hintergrund des mit der Therapiedauer möglicherweise zunehmenden PML-Risikos sehr kritisch zu beurteilen, und nur bei begründeten Patienten wäre in diesem Falle die Weiterführung zu empfehlen. Mithilfe eines standardisierten Aufklärungsblattes, der von diesem Expertengremium entwickelt und validiert werden soll und in den Therapiezentren zur Anwendung kommt, wird der Patient über den jeweils aktuell gültigen Stand des Wissens zu Sicherheit und Risiken von Natalizumab und über die aktuell bestehende Indikation zur Weiterführung der Therapie informiert. Es kann wiederum eine Zuordnung zu noch zu definierenden Statusgruppen erfolgen (vgl. oben).

Hat die laufende Natalizumabtherapie zu einer Stabilisierung des Erkrankungsverlaufes bei guter Verträglichkeit und ohne sichtbare Einschränkung des Immunstatus geführt, so sollte die Therapie nur mit klarer Begründung weitergeführt werden. Die Begründung mit einer auch später noch vorhandenen Wirksamkeit allein ist hier nicht ausreichend, sondern es sollten zusätzliche Argumente beim individuellen Patienten vorhanden sein, wie z. B. Nichtverfügbarkeit oder nachgewiesene Unwirksamkeit weniger riskanter Therapieoptionen. Bei Weiterführung der The-

rapie nach 24 Monaten ist generell ein sehr hohes Maß der klinischen Vigilanz in Kombination mit paraklinischen Erfassungsparametern anzuraten. Wenn sich die Hypothesen bewahrheiten, dass die PML-Frequenz nach längerer Therapiedauer ansteigt, sind bei begründeter Weiterführung der Therapie über mehr als 12–24 Monaten regelmäßige klinische Untersuchungen und MRT-Folgeuntersuchungen angezeigt, bei begründetem Verdacht auch alle 6 Monate. Alle Patienten sollten wenn irgendwie möglich an einer prospektiven standardisierten Verlaufsbeobachtung teilnehmen, um Indikation, Wirksamkeit sowie Sicherheit der Therapie bestmöglich zu überwachen. Die hierzu bisher verfügbare Erhebung in Deutschland ist das Tysabri®-Observationsprogramm (TOP), bei dem Patienten über 5 Jahre nach Therapieinitiation mit Natalizumab beobachtet werden.

Die Empfehlung zur Weiterführung der Therapie ist eine vom Arzt und Patienten getragene Entscheidung, die zur Voraussetzung hat:

1. den bisherigen Erfolg der Therapie,
2. die Kompetenz des Immunsystems, soweit dies erfassbar ist,
3. das Nicht-Vorliegen anderer Kontraindikationen,
4. die weiterhin gültige Annahme einer gegebenen Indikation, in Abwägung und mit Beratung zu verfügbaren, gleich wirksamen oder gleich sicheren Therapieoptionen.

Somit ergibt sich unter laufender Therapie aus der gegenwärtigen Evidenzlage folgende Empfehlung:

eine aktive Therapieumstellung von Patienten bei gutem Ansprechen auf die Natalizumabtherapie, bei korrekter Indikationsstellung und bei erhaltener und nachgewiesener Immunkompetenz kann aufgrund der vorliegenden Zahlen zum Risiko der Therapie insbesondere auch in Anbetracht der limitierten möglichen Alternativen in diesem Patientenkontext noch nicht generell empfohlen werden. Trotzdem ist zu sagen, dass die Gabe von Natalizumab über den Zeitraum von 24 Monaten kritisch zu prüfen und mit dem Patienten zu diskutieren ist. Nach gemeinsam mit dem Patienten getroffener Entscheidung zur Weiterführung empfehlen wir die 6-monatige klinische sowie gegebenenfalls MRT-Untersuchung des Patienten.

Aufgrund jetziger Kenntnis stellen „drug holidays“ keine vernünftige Maßnahme zur Reduktion des Risikoprofils unter laufender Natalizumabtherapie dar. Es besteht Einigkeit in der Arbeitsgruppe, dass die Strategie von „drug holidays“ keine Maßnahme ist, das Risiko opportunistischer Infektionen, insbesondere PML, zu reduzieren.

Die Klassifizierung von Patienten anhand des Status vor Initiierung der Natalizumabtherapie könnte eine Entscheidungshilfe für die Diskussion zur Indikation von Natalizumab oder von anderen sinnvollen Alternativen sein. Momentan dienen sie lediglich als Denkanregung für den Arzt bzw. für die Diskussionsführung mit dem Patienten, sind aber nicht als aktive Empfehlungen zur Umstellung zu verstehen.

Ausnahmen sind Wirkungsverlust, mit und ohne Nachweis neutralisierender Antikörper, offensichtlicher Änderung des klinischen Immunstatus und Verdachtszeichen auf eine PML, bei denen ein Absetzen von Natalizumab als erforderlich angesehen wird.

Eine intensive Aufklärung des Patienten vor Beginn der Therapie und die klinische und paraklinische Evaluation des Patienten nach 12 und 24 Monaten werden als Maßnahmen zur erhöhten Therapiesicherheit angesehen. Standardisierte Erhebungsbögen sind wünschenswert.

Aufgrund der raschen Entwicklungen bei der Sicherheitsdatenlage zu Natalizumab ist damit zu rechnen, dass sich auch die Zu-

lassungsbehörden in Wichtung des Nutzen/Risiko-Profiles bei höheren Patientenzahlen einschalten. Dies kann unsere Empfehlungen nachhaltig verändern. Aktualisierungen werden seitens der Expertengruppe zu gegebener Zeit erfolgen (Stand der Information 7/2009).

PML-Diagnostik

Der übliche diagnostische Behandlungsalgorithmus soll dazu dienen, Patienten den Nutzen einer immunmodulierenden Therapie mit Natalizumab zukommen zu lassen bei möglichst geringem Risiko gravierender Nebenwirkungen. Eine PML-Infektion kann *per se* jedoch durch keine präventive klinische und virologische Diagnostik verhindert werden. Ziel ist also die möglichst frühzeitige Erkennung, gefolgt von einer multimodalen Therapie der PML.

Das empfohlene systematische Prozedere umfasst die klinische Untersuchung, Kernspintomografie und Laboruntersuchungen mit dem Ziel, eine PML-Infektion so früh wie möglich zu diagnostizieren [12,20]. Wegen der herausragenden Bedeutung der Kernspintomografie in der Diagnostik empfiehlt die Expertengruppe mit Nachdruck die Durchführung einer MR-Untersuchung vor Aufnahme einer Therapie mit Natalizumab. Diese Untersuchung sollte nicht länger als 3 Monate zurückliegen. Diese Referenzuntersuchung ist eine notwendige Voraussetzung, um nachfolgende MR-Untersuchungen damit zu vergleichen, sollte es im Verlauf einer Therapie mit Natalizumab zu neuen oder sich verschlechternden neurologischen Symptomen kommen.

Es wird deshalb empfohlen, dass stets ein identisches MR-Protokoll angewendet wird. Dies umfasst axiale T2-Proton-density-gewichtete und FLAIR-Bilder sowie T1-Sequenzen nach Gadoliniumgabe. Weitere technische Details der MR-Standardisierung sind kürzlich veröffentlicht worden [11]. Die Bestimmung von Antikörpern gegen JC-Virus vor Aufnahme der Therapie wird nicht routinemäßig empfohlen. In Einzelfällen kann eine solche Bestimmung jedoch wichtige Informationen liefern. Die Seroprävalenz von IgG-Antikörpern gegen JCV oder das hauptsächlich Kapselprotein VP1 nimmt mit zunehmendem Alter zu. Im Alter von 9–11 Jahren sind 45–55% aller Kinder seropositiv [21]. Junge Erwachsene zwischen 20 und 40 Jahren weisen in etwa 75% Antikörper gegen JC-Virus auf [22]. Wenngleich derzeit eine routinemäßige Antikörperbestimmung nicht empfohlen werden kann, sollte bedacht werden, dass PML die Folge einer JC-Virus-Reaktivierung ist [25]. Eine Kreuzreaktivität zwischen JC-Virus-Kapsidprotein-VP1 mit dem Analogon von BK-Virus existiert nicht. Ein JCV oder JCV-VP1-Antikörper negativer Patient hat mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit keine PML.

Die **Abb. 1** zeigt einen Überblick über das empfohlene Vorgehen bei Patienten, die unter einer Natalizumab-Therapie eine neurologische Verschlechterung erfahren. Der diagnostische Algorithmus dient als Leitfaden zur Erfassung und Evaluierung neuer oder sich verschlechternder Symptome und die Untersuchungsergebnisse sollten nur im klinischen Kontext analysiert werden. Eine Routineanwendung der oben genannten diagnostischen Verfahren, insbesondere eine reguläre MR-Untersuchung „aus Sicherheitsgründen“, kann nicht empfohlen werden.

Im Licht aktuell verfügbarer Informationen über den Zusammenhang von Natalizumab-Therapie und PML ist klinische Wachsamkeit die wichtigste Voraussetzung für die Früherkennung einer PML, die sich in der Regel subakut entwickelt und über mehrere Wochen voranschreitet. Die Differenzierung einer

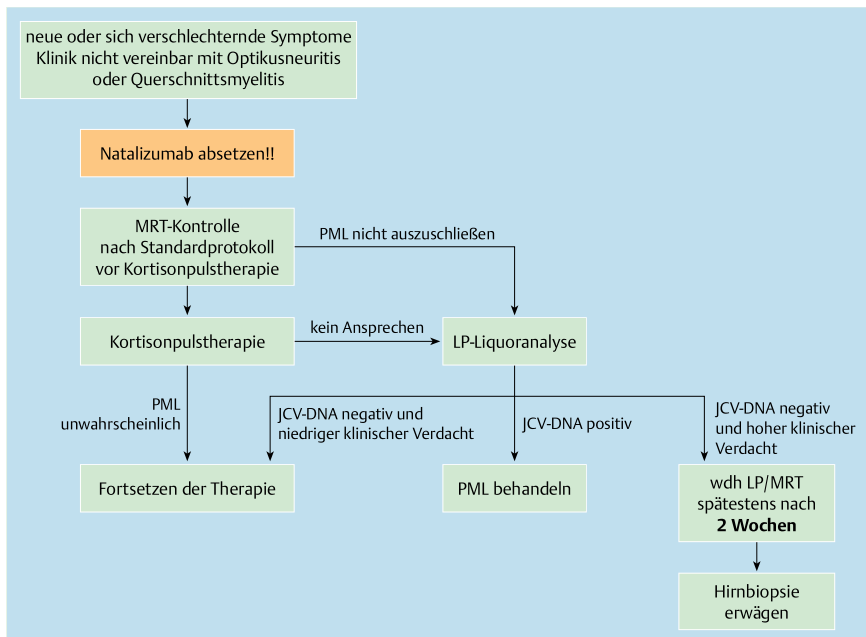


Abb. 1 Vorgeschlagener diagnostischer Algorithmus für Natalizumab-behandelte Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen Zeichen und Symptomen.

PML im Frühstadium von einem MS-Schub kann in Einzelfällen schwierig sein. Die zeitliche Entwicklung unterscheidet sich von der bei einem typischen MS-Schub. Während sich klinische Zeichen und Symptome in der Regel über mehrere Tage bis 2 Wochen entwickeln, beginnen MS-Schübe in der Regel rascher und erreichen früher ihr Maximum. Kortikale Sehstörungen, Aphasie und epileptische Anfälle dienen als Warnzeichen zur Differenzierung eines MS-Schubes von einer PML. Sie sind selten bei MS. Eine globale Aphasie tritt bei etwa 0,8%, epileptische Anfälle bei etwa 4% der MS-Patienten auf, im Vergleich zu 31 und 14% bei PML [23].

Die Expertengruppe empfiehlt die Anwendung des diagnostischen Algorithmus in jedem Fall einer klinischen Verschlechterung (Ausnahmen sind Fälle mit einer eindeutigen Neuritis nervi optici oder Myelopathie. Beide treten nicht oder allenfalls sehr selten bei PML auf). Mit besonderem Nachdruck weist die Expertengruppe darauf hin, dass bei klinischer Verschlechterung und geringstem Verdacht auf PML die Behandlung mit Natalizumab sofort einzustellen ist und erst nach Durchführung der oben genannten diagnostischen Maßnahmen und sicherem Ausschluss einer PML wieder aufgenommen werden kann. Sollte die klinische Evaluierung nicht sicher andere Ursachen für die neurologische Verschlechterung als eine MS ausschließen können, sollte unmittelbar ein MR durchgeführt und auf morphologische Zeichen einer PML-Infektion genauestens analysiert werden [12, 24]. Sollte man sich zu einer Steroidbehandlung für den akuten Schub entscheiden, dann sollte eine MR-Untersuchung mit Gadoliniumgabe vor Steroidanwendung durchgeführt werden, da ein Kontrastmittel-Enhancement vor allem neue MS-Läsionen kennzeichnet, nicht aber PML-typische Läsionen. Allerdings kann das MR auch nicht-spezifische Veränderungen zeigen, insbesondere bei bekannter MS.

Der klinische Erfolg einer Steroidpulstherapie kann als weiterer diagnostischer Baustein zur Diskriminierung von MS-Läsionen von PML herangezogen werden. Derzeit besteht keine Einigkeit darüber, ob bei unzureichendem Erfolg einer Steroidtherapie bei natalizumabbehandelten Patienten eine Plasmapherese als Eskalationstherapie, früher als üblicherweise empfohlen, angewandt werden soll. Bei Vorliegen atypischer MS-Läsionen und/

oder fehlendem Ansprechen auf Steroidtherapie nach 14 Tagen sollte der für PML-Verdacht empfohlene diagnostische Pfad weiterverfolgt werden. Dies schließt die wiederholte Durchführung eines MRT und die Liquoranalyse für JCV-DNA ein. Bei letzterer sollte vornehmlich eine Technik angewendet werden, die sowohl frühe wie späte Genregionen des Virus erfasst [25]. Alle vorliegenden Erkenntnisse zeigen, dass eine einmalig durchgeführte Liquor-PCR zur Detektion von JCV eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 98–100% besitzt [26]. Bei wiederholter PCR steigt die Sensitivität auf 90% [27]. Die Rate biologisch falsch positiver Ergebnisse bei MS-Patienten beträgt etwa 0,5% [28]. Wir empfehlen eine wiederholte Lumbalpunktion mit neuerlicher PCR-Diagnostik nach maximal 2 Wochen bei initial negativem Befund, aber fortbestehendem klinischen und radiologischen Verdacht auf Vorliegen einer PML. Sollte die zweite PCR-Liquordiagnostik wiederum negativ sein, empfiehlt sich die Durchführung einer Hirnbioptie sowohl zur Erkennung einer PML als auch anderer Differenzialdiagnosen (z. B. ZNS-Lymphom) [25]. Die möglichst rasche Diagnostik ist in Bezug auf die Patientensicherheit von allerhöchster Bedeutung. Die rasche Diagnose oder der Ausschluss einer PML würde es erlauben, zum einen eine möglicherweise effektive Therapie der PML zu beginnen oder eine wirksame MS-Behandlung mit Natalizumab fortzusetzen.

Wenngleich ausreichende Untersuchungen bislang nicht vorliegen, scheint es sinnvoll, einen CD4/CD8-Quotienten im peripheren Blut bei Verdachtsfällen zu bestimmen, da PML-Patienten selten mehr als 400/ μ l CD4 positive Zellen haben [29]. Der klinische Nutzen anderer Assays zur Erfassung der Immunkompetenz wie z. B. die Freisetzung von ATP durch T-Zellen im peripheren Blut bedarf der Validierung.

PML-Therapie



Es ist auffällig, dass 80% der bisherigen PML-Patienten eine lang bestehende MS mit multiplen, häufig auch zytotoxischen Vortherapien hatten. Es bleibt deshalb abzuwarten, ob man vielleicht zukünftig noch rigidere Ausschlusskriterien z. B. für Mito-

xantronvortherapie braucht als oben aufgeführt. Auffallend ist auch, dass bei diesen nach Zulassung 2006 aufgetretenen Fällen die PML oft schon nach 12–14 Monaten Therapie, also viel früher als während der Phase-III-Studien, begann. Bemerkenswert ist die geografische Häufung in Deutschland mit 5 der mittlerweile 11 weltweit bekannten Fälle bei u. W. nicht verwandten Patienten.

Der bisher als Grafik vorgeschlagene Algorithmus [12] wird positiv aufgenommen, insbesondere nochmals betont, dass eine Natalizumab-Therapie keinesfalls erneut begonnen werden darf, bevor eine PML ausgeschlossen wurde, evtl. sogar mit wiederholten Lumbalpunktionen bis hin zu einer Hirnbiopsie!

Aus Studien zum natürlichen PML-Verlauf insbesondere bei HIV-Patienten wissen wir, dass eine rasche Wiederherstellung der Immunüberwachung im Gehirn, für die Prognose der Erkrankung essenziell ist, insbesondere in Bezug auf zytotoxische JC-viruspezifische Lymphozyten [29]. In der rezenten Arbeit der Cleveland-Gruppe [15] wird ein – noch empirisches und nicht validiertes – Behandlungskonzept vorgeschlagen, in dem man durch Plasmapheresen mit einer Frequenz von 2–3 pro Woche Natalizumab rasch entfernt, um die Immunkompetenz wiederherzustellen. Erwähnenswert ist, dass die mittleren Serumkonzentrationen auch nach 3 Plasmapheresen noch im Bereich von 5 µg pro ml lagen, was wir nach Ansicht der Autoren wie auch nach eigenen Erfahrungen [7] immer noch als zu hoch für eine effiziente Immunrestitution betrachten würden. Beim ersten deutschen Fall hat sich das Vorgehen mit Immunadsorption bewährt, bei dem die Spiegel von Natalizumab nachweislich auf unter 0,25 µg pro ml abgefallen sind. Hier wird auf Analogien zur effektiven Myasthenie-Therapie mit Immunadsorption verwiesen [30].

Bereits für PML bei HIV-Patienten ist bekannt, dass durch das *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* (IRIS-Syndrom) ein teils beträchtlicher Sekundärschaden entstehen kann. Dies scheint nach den Erfahrungen mit den bisher behandelten Natalizumab-PML-Patienten noch ausgeprägter zu sein, vermutlich weil das vor Beginn der Tysabri-Behandlung ja normale Immunsystem nach der plasmapheretischen Entfernung von Natalizumab die Immunüberwachung des Zentralnervensystems rasch wieder aufnimmt. Beim ersten deutschen Patienten zeigte sich in der IRIS-Phase auch eine Verdopplung der Liquor-JC-Titer, und im Kernspin eine Zunahme der Läsionslast. Erwähnenswert ist, dass unter Bedingungen des IRIS sich im Kernspin Läsionen mit diffusem Kontrastmittel-Enhancement und evtl. raumforderndem Charakter zeigen und auch neue Läsionen auftreten können. In solchen Fällen könnte dann eine Kortikosteroidpulstherapie durchgeführt werden, ggf. auch ein zweiter Zyklus mit bis zu 5 Tagen 1000 mg i. v. pro Tag. Unter Umständen wäre ein Routine-MRI und ggf. prophylaktische Steroidpulstherapie zum entsprechenden Zeitpunkt (4 Wochen nach Plasmapheresen/Immunadsorption) sinnvoll, um so einem schweren IRIS vorzubeugen. Aussagekräftige Daten existieren bislang zu diesen Überlegungen naturgemäß nicht. Es handelt sich insgesamt um einen individuellen Heilversuch bei einer lebensbedrohlichen Erkrankung.

Unbedingt zu betonen ist, dass in dieser Phase der Erkrankung eine *neurologische Intensivtherapie vorgehalten* werden muss. Im Rahmen der IRIS kann eine mehrwöchige Beatmungspflicht bestehen. Falls epileptische Anfälle auftreten, behandelt man mit typischen nebenwirkungsarmen Antiepileptika. Bei großen raumfordernden Läsionen und progredienten Hirndrucksymptomen kann man ggf. auch, wie auch schon im Falle perakuter

ADEM und in zahlreichen Fällen bei raumfordernden ischämischen Hirninfarkten praktiziert, eine Entlastungstrepanation („Entdeckelung“) erwägen.

Aus großen In-vitro-Assays an transfizierten Glioblastomzellen wurde kürzlich beschrieben, dass Mefloquin die zelluläre Infektion und Replikation des JC-Virus inhibiert [31]; Mefloquin wird derzeit in einer Studie an HIV-Patienten mit PML getestet. Bei Tysabri-assoziiierter PML könnte man als individuellem Heilversuch mit einer loading-dose von 750 mg und dann mit einer Erhaltungsdosis von 250 mg 1-mal pro Woche behandeln. Zusätzlich gibt es Arbeiten, die die Serotoninrezeptoren auf Oligodendrozyten als maßgeblich für den Viruseintritt identifizieren [32] und die Gabe von Mirtazapin bis 60 mg pro Tag sinnvoll erscheinen lassen.

Somit erfordert die Handhabung von natalizumabassoziierter PML eine hohe fachliche Kompetenz, die an universitären Zentren in der Regel verfügbar ist.

Alle Behandlungen der PML sind *individuelle Heilversuche*. Solange es keine verlässlichen Studienergebnisse gibt, favorisieren wir Protokolle, bei denen die Immunadsorption als effektivere Methode der Antikörperentfernung zum Einsatz kommt. Die adjuvante Therapie mit Mefloquin kann erwogen werden. In diesem Kontext scheint eine schwere IRIS typischerweise nach 4 Wochen aufzutreten, sodass das Vorhalten entsprechender (intensiv)medizinischer Maßnahmen nachhaltig empfohlen wird. Zu allen Therapieformen wären in Zukunft kontrollierte Studien nötig. Diese sind aber wegen der geringen Fallzahlen nicht ohne weiteres machbar.

Völlig unklar ist momentan, wie Patienten nach natalizumabassoziierter PML weiterhin behandelt werden können. Sicherlich sind intravenöse Immunglobuline eine Option, auch Beta-Interferone oder Copaxone könnten im Rahmen der entsprechenden gültigen Zulassungskriterien erwogen werden.

Schlussfolgerungen



Die hier getroffenen Empfehlungen und Überlegungen entsprechen dem Wissensstand vom Juli 2009. Sie werden unter dem Einfluss der stetigen Weiterentwicklung klinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse, möglicher Aktionen der Zulassungsbehörden sowie gesundheitspolitischer Verordnungen zukünftig der Modifikation bedürfen. Als Beispiel hierfür sei die aktuelle Verordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (GB) angeführt, die über die EMEA-Indikation hinaus die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes von Natalizumab nur bei mindestens 2 Schüben pro Jahr unter Vortherapie gegeben sieht. Auch wird dort eine scharfe Trennung zwischen Patientengruppen versucht, die primär Natalizumab und solchen die primär Mitoxantron erhalten sollten. Wir können dies für den Bereich sekundär-chronisch progredienter Verläufe nachvollziehen, warnen aber bei schubförmigen hochaktiven MS-Patienten vor dem primären Einsatz von Mitoxantron, mit dem möglicherweise später noch weiter erhöhtes Risiko einer PML bei Gabe von Natalizumab. Unter unseren oben angeführten Überlegungen eignet sich Natalizumab aus heutiger Sicht keinesfalls als Eskalationstherapie nach Versagen/Ausschöpfung von Mitoxantron. Die vom GBA angesprochenen schubförmig-progredienten Formen werden heute international kaum noch so definiert und sind u. E. in den Bereich der progredienten MS anzusiedeln.

Es zeichnet sich jetzt schon in klinischen Phase-III-Studien ab, dass die dort getesteten Antikörpertherapien bei MS neue Auto-

immun-Zweiterkrankungen nach sich ziehen können. Deshalb sind sich sowohl der ärztliche Beirat der DMSG, Bundesverband, als auch die Berufsverbände einig, dass in neuen Strukturen gedacht werden muss, um auch zukünftig innovative Therapien für MS-Patienten verfügbar und wirtschaftlich rechtfertigbar zu machen. Eine stetige Weiterentwicklung dieser Übersicht wird deshalb erforderlich sein. Nach Vorliegen neuer Evidenz werden die hier gegebenen Einschätzungen und Empfehlungen zeitnah aktualisiert.

Interessenkonflikte

Die Autoren erhielten Vortrags- und Consultinghonorare sowie Forschungsunterstützungen von BayerSchering, BiogenIdec, MerckSerono, Novartis, Sanofi-Aventis und TEVA Pharma.

Literatur

- 1 Bassetti C, Beer K, Beer S et al. Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. Update (September 2006). *Nervenarzt* 2006; 77: 1506–1518
- 2 Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255: 1449–1463
- 3 Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846
- 4 Linker RA, Kieseier BC, Gold R. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 558–565
- 5 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910
- 6 Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–923
- 7 Wenning W, Haghikia A, Laubenberg J et al. Treatment of severe PML associated with natalizumab monotherapy. *New Engl J Med* 2009, in press
- 8 Linda H, von Heijne A, Major E et al. Diagnosis and treatment of progressive multifocal leucoencephalopathy after natalizumab monotherapy in a patient with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2009, in press
- 9 Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Monoclonal antibodies improve therapy of relapsing multiple sclerosis. Molecular basis and clinical results of anti-VLA4 (natalizumab) therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 31–34
- 10 Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005; 64: 1336–1342
- 11 Sailer M, Fazekas F, Gass A et al. Cerebrale und spinale MRT Untersuchung bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom oder gesicherter Multipler Sklerose. *Rofo* 2008; 180: 994–1001
- 12 Kappos L, Bates D, Hartung HP et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6: 431–441
- 13 Gold R, Jawad A, Miller DH et al. Expert opinion: Guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J Neuroimmunol* 2007; 187: 156–158
- 14 Stuve O, Cravens PD, Frohman EM et al. Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy. *Neurology* 2009; 72: 396–401
- 15 Khatri BO, Man S, Giovannoni G et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72: 402–409
- 16 Haghikia A, Fischer M, Hellwig K et al. Open use of natalizumab. Neutralising antibodies and clinical data. *Nervenarzt* 2008; 79: 716–719
- 17 Schweikert A, Kremer M, Ringel F et al. Primary Central Nervous System Lymphoma in a Patient treated with Natalizumab. *Ann Neurol* 2009, in press
- 18 Tubridy N, Behan PO, Capildeo R et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group [see comments]. *Neurology* 1999; 53: 466–472
- 19 Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F et al. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients. *Neurology* 2008; 70: 1150–1151
- 20 Hartung HP. New cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with natalizumab. *Lancet Neurol* 2009; 8: 28–31
- 21 Lundstig A, Dillner J. Serological diagnosis of human polyomavirus infection. *Adv Exp Med Biol* 2006; 577: 96–101
- 22 Rollison DE, Helzlsouer KJ, Alberg AJ et al. Serum antibodies to JC virus, BK virus, simian virus 40, and the risk of incident adult astrocytic brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 460–463
- 23 Weber T. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 2008; 26: 833–854
- 24 Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924–933
- 25 Khalili K, White MK, Lublin F et al. Reactivation of JC virus and development of PML in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68: 985–990
- 26 Elfaitouri A, Hammarin AL, Blomberg J. Quantitative real-time PCR assay for detection of human polyomavirus infection. *J Virol Methods* 2006; 135: 207–213
- 27 Weber T. Cerebrospinal fluid analysis for the diagnosis of human immunodeficiency virus-related neurologic diseases. *Semin Neurol* 1999; 19: 223–233
- 28 Iacobaeus E, Ryschkewitsch C, Gravell M et al. Analysis of cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid cells from patients with multiple sclerosis for detection of JC virus DNA. *Mult Scler* 2009; 15: 28–35
- 29 Du Pasquier RA, Kuroda MJ, Zheng Y et al. A prospective study demonstrates an association between JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 2004; 127: 1970–1978
- 30 Gold R, Schneider-Gold C, Toyka KV. Progress in pathogenesis and treatment of myasthenia gravis and Lambert-Eaton-myasthenic syndrome. *Akt Neurol* 2008; 35: 192–199
- 31 Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1840–1849
- 32 Elphick GF, Querbes W, Jordan JA et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004; 306: 1380–1383