

Aus der Neurologischen Klinik  
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ. – Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung

# **Lebensqualität unter Natalizumabtherapie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Luzie Thormählen

2013

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

Gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. Kieseier

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Schott

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>8</b>
1.1 Multiple Sklerose.....	8
1.1.1 Definition.....	8
1.1.2 Epidemiologie.....	8
1.1.3 Pathogenese und Ätiologie .....	9
1.1.4 Klinischer Verlauf .....	12
1.1.5 Diagnostik.....	13
1.1.6 Therapie .....	14
1.1.6.1 Symptomatische Therapie <sup>21</sup> .....	14
1.1.6.2 Schubtherapie .....	15
1.1.6.3 Immunmodulierende Therapie .....	15
1.2 Natalizumab (Tysabri®).....	17
1.2.1 Monoklonale Antikörper .....	17
1.2.2 Wirkmechanismus .....	21
1.2.3 Studien .....	22
1.2.4 Zulassung.....	22
1.2.5 Nebenwirkungen/PML .....	23
1.3. Lebensqualität.....	25
1.3.1 Definition.....	25
1.3.2 Lebensqualität bei Multipler Sklerose.....	25
1.3.3 Lebensqualität unter Natalizumab –Therapie.....	26
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>27</b>
<b>3 Methoden .....</b>	<b>28</b>
3.1 Stichprobe.....	28
3.2 SF-36 .....	29
3.3 Visuelle Analog Skala (VAS).....	30
3.4 Expanded Disability Status Scale .....	30
3.5 Statistische Auswertung .....	31
3.6 Durchführung .....	31
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
4.1. Beschreibung des Kollektivs .....	32
4.2 SF-36 .....	33
4.2.1 Subskalen SF-36 .....	33
4.2.2 Subskalen SF 36 Vergleich .....	34
4.2.3 Frage 2 des SF-36 .....	35
4.3 VAS .....	36
4.4 EDSS .....	37
4.5 Schübe .....	39
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>42</b>
5.1 Lebensqualität.....	42
5.1.1 SF-36 .....	42
5.1.1.1 Vergleich mit Normpopulation.....	42
5.1.1.2 Subskalen SF-36 Vergleich .....	43
5.1.1.3 Frage 2 des SF-36 .....	44
5.2 EDSS .....	45
5.3 Schübe .....	45
5.4 Kritische Überlegungen und Ausblick .....	47

<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>48</b>
<b>7 Referenzen .....</b>	<b>50</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mögliche Mechanismen der Entmarkung und Remyelinisierung bei MS (modifiziert nach <sup>9</sup> ).....	11
Abbildung 2: Aufbau der Anikörper (modifiziert nach <sup>35</sup> ).....	18
Abbildung 3: Wirkmechanismus von Natalizumab (modifiziert nach <sup>35</sup> ).....	21
Abbildung 4: Vergleich der Ergebnisse der SF-36 Subskalen zwischen dem Patientenkollektiv und den Werten der Normpopulation .....	33
Abbildung 5: Vergleich der Werte der SF-36 Subskalen nach höchstens und mindestens zwölf Monaten Behandlung.....	34
Abbildung 6: Antwortprofil der Frage nach einer Veränderung des Gesundheitszustandes (n=55) .....	35
Abbildung 7: Änderung der VAS –Werte vor und nach Therapie .....	36
Abbildung 8: Besserung des VAS –Wertes unter Therapie mit Tysabri.....	36
Abbildung 9: EDSS– Werte vor und nach sechs Monaten Therapie .....	37
Abbildung 10: EDSS –Werte vor und nach zwölf Monaten Therapie .....	38
Abbildung 11: Schubrate vor und nach Therapiebeginn .....	39
Abbildung 12: Prozentsatz der Schübe vor und 6 Monate nach Therapiebeginn .....	40
Abbildung 13: Schubrate vor und zwölf Monate nach Therapiebeginn.....	40
Abbildung 14: Prozentsatz der Schübe vor und zwölf Monate nach Therapiebeginn .....	41

## **Abkürzungsverzeichnis**

AGES	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
DC	Dendritische Zellen
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMEA	European Medicines Agency
EMRO	Emotionale Rollenfunktion
FS	funktionelle Systeme
HRQoL	Health related Quality of Life
IFN	Interferon
KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRO	Körperliche Rollenfunktion
LQ	Lebensqualität
mAbs	monoklonale Antikörper
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSTKG	Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe
NK	Natürliche Killerzellen
PML	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	primär progrediente Multiple Sklerose
PRMS	progressiv schubförmige Multiple Sklerose
PSYC	Psychisches Wohlbefinden
RRMS	schubförmig remittierende Multiple Sklerose
SCHM	Körperliche Schmerzen
SOFU	Soziale Funktionsfähigkeit
SPMS	sekundär progrediente Multiple Sklerose
VAS	Visuelle Analog Skala

VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1
VITA	Vitalität
VLA-4	very late antigen-4
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **1 Einleitung**

### **1.1 Multiple Sklerose**

#### **1.1.1 Definition**

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Typischerweise zeigen sich herdförmige Entmarkungen in der weißen Substanz des Gehirns und Rückenmarks<sup>1</sup>. Bei den Entzündungsvorgängen und der damit einhergehenden Demyelinisierung scheinen autoreaktive T-Lymphozyten und Monozyten eine entscheidende Rolle zu spielen.

#### **1.1.2 Epidemiologie**

Weltweit sind etwa 2,5 Millionen Menschen<sup>2</sup> von der MS betroffen. In Deutschland geht man von ca. 122.000 Erkrankten aus<sup>3</sup>. Die weltweite Prävalenz ist unterschiedlich verteilt, das Erkrankungsrisiko ist in Gebieten nahe des Äquators am geringsten und nimmt in Richtung der Pole zu. Deutschland gehört mit einer Prävalenz von etwa 149 pro 100.000 zu den Gebieten mit dem höchsten Erkrankungsrisiko<sup>3</sup>.

Bei der Altersverteilung zeigt sich ein deutlicher Erkrankungsgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Median 28 Jahre<sup>4</sup>). Die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung nimmt ab dem 45. Lebensjahr kontinuierlich ab. Ein Erkrankungsbeginn vor dem 10. Lebensjahr und nach dem 60. Lebensjahr ist selten.

Die MS weist eine deutliche Geschlechterverteilung auf. Frauen sind etwa doppelt bis dreifach häufiger betroffen als Männer<sup>5</sup>.



### 1.1.3 Pathogenese und Ätiologie

Bei der MS kommt es durch momentan noch ungeklärte Ursachen zu Entmarkungsherden (Plaques) im ZNS. Aktuell geht man von einer durch genetische- und Umweltfaktoren ausgelösten Krankheitsentstehung aus<sup>6</sup>. Exemplarisch werden zwei der gängigsten Hypothesen dargestellt:

Der Virushypothese zufolge kann eine Virusinfektion im Kindesalter die Entwicklung einer späteren MS begünstigen.

Die Prävalenz-Hypothese stützt sich auf die besondere geographische Verteilung des MS – Risikos und besagt, dass ein spezifisches, noch nicht entdecktes Antigen zur Erkrankung an MS führt<sup>7</sup>.

Die charakteristischen Plaques in der weißen Substanz des ZNS entstehen durch eine lokale Entzündungsreaktion. Aktivierte autoreaktive T-Lymphozyten finden ihren Weg über die intakte Blut-Hirnschranke in das ZNS. Dort induzieren sie durch Aktivierung von Makrophagen und Aufregulation von proinflammatorischen Zytokinen z.B.

Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Chemokinen und Antikörpern eine Entzündungsreaktion<sup>8</sup>. Die darauffolgende Demyelinisierung des Axons kann durch verschiedene Mechanismen zustande kommen<sup>9</sup> (Abb. 1):

- durch eine Zytokin-induzierte Schädigung der Oligodendrozyten und des Myelins
- durch Zerstörung des Myelins durch Makrophagen
- durch Bindung von Antikörpern gegen Myelin und die Oligodendrozyten
- durch Komplement-induzierte Schädigung
- durch direkte Schädigung der Oligodendrozyten durch CD4+ und CD8+ T-Zellen

Der nun freiliegende Axonstrang könnte besonders anfällig für weitere Schädigungen z.B. durch Zytokine sein. Dies ist einer der aktuellen Erklärungsansätze, warum es neben der Demyelinisierung auch zu einer Axonschädigung kommt. Die Neurodegeneration stellt im Gegensatz zu der reinen Entmarkung einen irreversiblen Schaden dar und wird für die bleibenden Behinderungen verantwortlich gemacht<sup>10</sup>.

In über 40% der Läsionen findet man Zeichen einer Remyelinisierung<sup>11</sup>. Der genaue Pathomechanismus ist auch hier noch nicht abschließend geklärt. Mögliche Mechanismen wären:

- spontane Remyelinisierung nach Abklingen der Entzündung
- Einsprossen von Natriumkanälen aus Bereichen der Ranvier'schen Schnürringe
- über Antikörper –vermittelte Remyelinisierung
- durch Proliferation, Differenzierung und Migration von Vorläuferzellen der Oligodendrozyten<sup>9</sup>

Neben den aktiven Entmarkungsherden, die sich durch eine akute entzündliche Reaktion auszeichnen, gibt es noch die chronisch-inaktiven Plaques. Diese entstehen durch Bildung von Narbengewebe (fibrilläre Gliose) in den ehemals durch Myelinabbau gekennzeichneten Entzündungsgebieten.

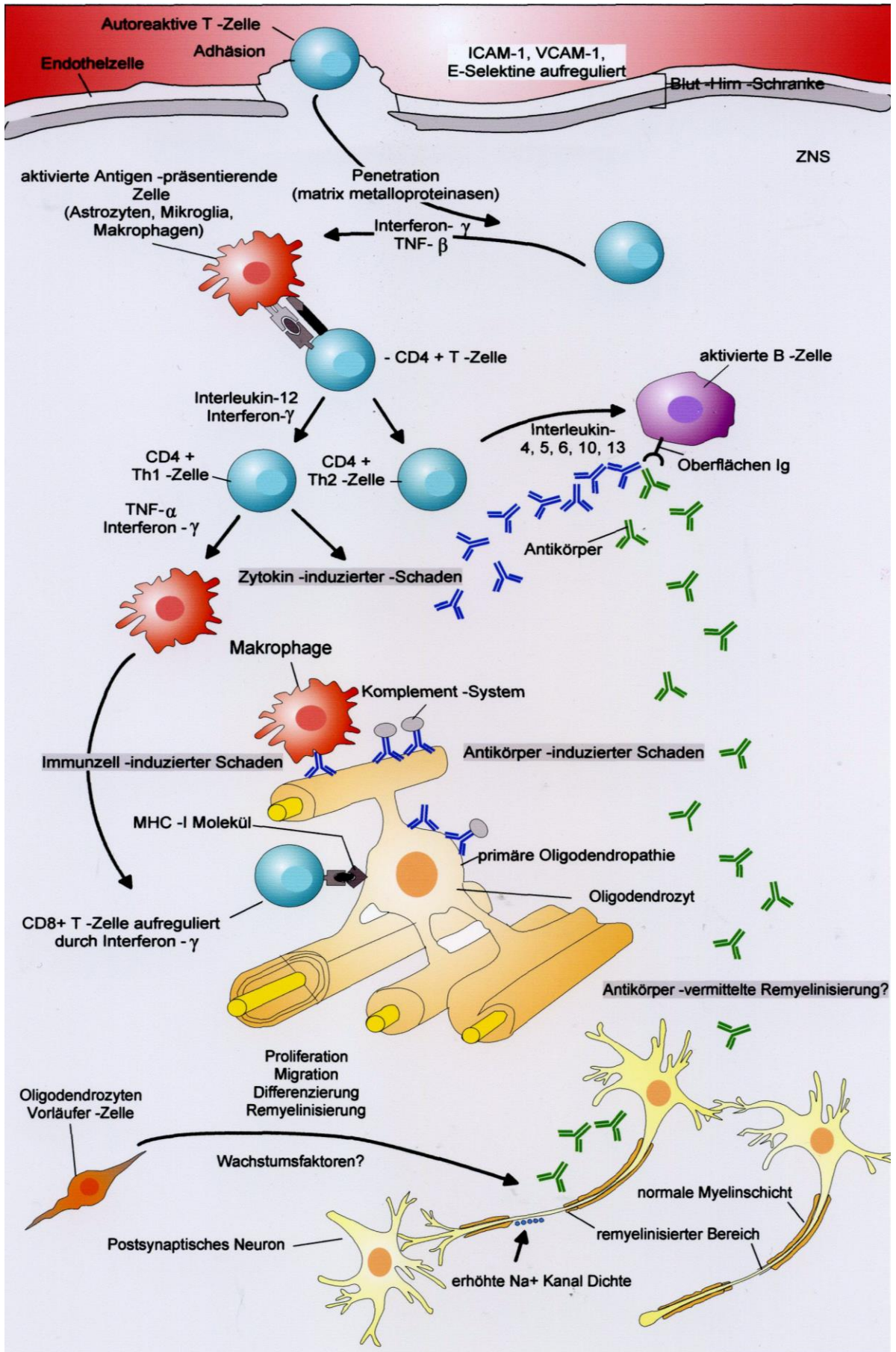


Abbildung 1: Mögliche Mechanismen der Entmarkung und Remyelinisierung bei MS (modifiziert nach <sup>9)</sup>)

### 1.1.4 Klinischer Verlauf

Der Krankheitsverlauf und die Geschwindigkeit der Progredienz sind von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Allgemein unterscheidet man vier Verlaufsformen<sup>12</sup>:

- RRMS (schubförmig remittierende MS)
- SPMS (sekundär progrediente MS)
- PPMS (primär progrediente MS)
- PRMS (progredient schubförmige MS)

Der Großteil der Patienten zeigt initial einen schubförmigen Krankheitsverlauf (**RRMS**), bei dem ein Schub einer akuten entzündlichen Reaktion im ZNS entspricht. Klinisch zeigt sich eine schubförmige Verschlechterung der Symptomatik oder ein neues Auftreten von Symptomen. Nach einer gewissen Zeit (min. 24 h) kommt es dann zu einer vollständigen oder partiellen Remission<sup>13</sup>. Zu Beginn der Erkrankung erfolgt in der Regel eine komplette Rückbildung der Symptomatik.

Bei etwa 40% der Patienten mit RRMS entwickelt sich diese nach ca. zehn Jahren zu einer sekundär chronisch progredienten MS (**SPMS**)<sup>14</sup>. Bei dieser zeigt sich durch inkomplette Schubremissionen eine Zunahme persistierender klinischer Symptome. Die klinische Progredienz ergibt sich aus dem nur ungenügenden körpereigenen Reparaturmechanismus zur Remyelinisierung und dem axonalen Schaden. Diese führen auf lange Sicht zu irreversiblen Beeinträchtigungen.

Eine weitere seltenere Form der MS ist die primär chronisch progrediente MS (**PPMS**). Bei ihr treten keine Schübe auf, sondern es findet eine schleichende Progredienz der neurologischen Defizite statt<sup>13</sup>.

Die **PRMS** kommt in 10-15% der Fälle vor. Sie zeichnet sich durch eine sukzessive Behinderungsprogression und gleichzeitig aufgesetzte Schübe aus<sup>7 14</sup>.

Die Schwere, Dauer und Häufigkeit der Schübe und der Grad der bleibenden Behinderung sind die wichtigsten Bestimmungsgrößen des Krankheitsverlaufs.

Die Schubrate hängt stark vom Alter des Patienten, der Erkrankungsdauer und der klinischen Definition eines Schubs ab. Sie variiert sehr stark zwischen den einzelnen Patienten. Im Durchschnitt kann man einen Wert von 0,5 Schüben pro Jahr annehmen. Insgesamt ist die Schubhäufigkeit bei jüngeren Patienten höher und nimmt im Laufe der Erkrankung ab<sup>15</sup>. Im Allgemeinen erfolgt die Rückbildung der Schubsymptomatik in den ersten ein bis zwei Monaten nach dem Auftreten. Bei Defiziten, die nach sechs Monaten noch bestehen, ist von einer Irreversibilität auszugehen<sup>16</sup>.

Das durch die MS bedingte neurologische Defizit wird meist mit dem Expanded Disability Status Scale (EDSS) bewertet<sup>17</sup>.

Die neurologischen Symptome können sehr vielfältig und bei jedem Patienten anders sein. Häufig finden sich Störungen der Motorik, der Koordination, der Sensibilität und der Sehfunktion. Im Laufe der Erkrankung kommt es oft zu Blasen- und Mastdarmstörungen sowie zu kognitiven Beeinträchtigungen, einschließlich Fatigue –Symptomen<sup>18</sup>.

### **1.1.5 Diagnostik**

Die Diagnose der MS wird mittels der 2001 vorgeschlagenen und 2005 sowie 2010 überarbeiteten McDonald –Diagnosekriterien gestellt<sup>19</sup>.

Diese setzen sich aus einer MS –typischen neurologischen Klinik, einem positiven MRT-Befund und fakultativ weiterer paraklinischer Untersuchungen z.B. Liquorpunktion zusammen.

In den MRT –Kriterien wird der Nachweis der zeitlichen und räumlichen Dissemination gefordert. Die Zeichen für eine räumliche Dissemination richten sich dabei nach den von Swanton et al. modifizierten Kriterien<sup>20</sup>.

Die Kriterien der zeitlichen Dissemination sind erfüllt, wenn sich in einer Untersuchung gleichzeitig asymptomatische gadoliniumanreichernde, sowie nichtanreichernde Läsionen nachweisen lassen. Wenn keine asymptomatischen gadoliniumanreichernden Läsionen

nachweisbar sind, wird der Nachweis einer neuen Läsion in einem Follow-up MRT gefordert.

Im Gegensatz zu den Kriterien von 2005 ist diese zweite Bildgebung zu jedem Zeitpunkt möglich<sup>19</sup>.

Ein MRT –Befund ist für die Diagnosestellung aber nicht obligatorisch erforderlich. Die Diagnose kann auch rein klinisch durch das Auftreten von zwei oder mehr Schüben und objektivierbare klinische Evidenz von mindestens zwei Läsionen

oder

einer Läsion plus anamnestische Evidenz für das vorherige Schubereignis gestellt werden<sup>19</sup>.

### **1.1.6 Therapie**

Die Therapie der MS gliedert sich in drei Gruppen. Man unterscheidet die:

- symptomatische Therapie
- Schubtherapie
- immunmodulierende Langzeittherapie

#### **1.1.6.1 Symptomatische Therapie<sup>21</sup>**

Die symptomatische Therapie zielt auf die Besserung und Reduktion der durch die MS entstandenen Symptome ab. Neben einer Steigerung der Lebensqualität steht hier die

Vermeidung von sekundären Schäden im Vordergrund. Zu den häufigsten

Erkrankungszeichen zählen Störungen der Motorik, Fatigue, Schmerzen, vegetative

Störungen, Depressionen und kognitive Probleme. Laut der aktuellen Therapieempfehlungen

der Multiplen Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) sollte diese Behandlung

sowohl medikamentös als auch mit alternativen Therapiemaßnahmen z.B. durch

Physiotherapie erfolgen.

### 1.1.6.2 Schubtherapie

Die Schubtherapie erfolgt nach Ausschluss einer infektbedingten Verschlechterung der Symptomatik (Uhthoff-Phänomen) mit hochdosierten Glucocorticoiden (i.v. Methylprednisolon 1g/Tag für drei bis fünf Tage). Durch die antiphlogistische und immunsuppressive Wirkung der Glucocorticoide soll die Schubdauer und Intensität eingedämmt werden<sup>22</sup>.

Bei einem Schub mit starken neurologischen Symptomen und fehlendem oder nur inkomplettem Ansprechen auf die Glucocorticoid-Therapie kann eine Therapie mittels Plasmaseparation durchgeführt werden. Hierbei werden mithilfe eines Filters Moleküle bis zu 1000 kDa (z.B. Immunglobuline, Albumin und Gerinnungsfaktoren) aus dem Blut filtriert. Vor der Reinfusion wird eine Albumin-Elektrolytlösung zugegeben.<sup>23 24</sup>

### 1.1.6.3 Immunmodulierende Therapie

Die Langzeittherapie soll durch Immunmodulation und Immunsuppression in die Pathophysiologie der Erkrankung eingreifen. Sie soll die Schubrate senken, den Abstand zwischen den Schüben vergrößern und neue im MRT sichtbare Läsionen verhindern. Ziel ist es den Grad der Behinderung möglichst lange gering zu halten<sup>22</sup>.

Da diese Therapie nur präventiv wirkt, das heißt bereits entstandenen neurologischen Schaden nicht mehr reparieren kann, sollte möglichst früh mit einer immunmodulatorischen Therapie begonnen werden.

Zurzeit sind vier Medikamente für die **Basistherapie** der RR-MS zugelassen<sup>25</sup>:

- **Interferon  $\beta$ -1b (Betaferon®, Extavia®), Interferon  $\beta$ -1a i.m. (Avonex®), Interferon  $\beta$ -1a s.c. (Rebif®)**

Betaferon war das erste Medikament, das 1994 zur immunmodulatorischen Behandlung der RRMS in den USA zugelassen wurde. Zwei Jahre später folgten Avonex und 2002 Rebif. Mittlerweile ist in vielen Studien der positive Effekt dieser

Medikamente sowohl auf die Schubrate als auch auf die Behinderungsprogression und die Entstehung neuer Läsionen im MRT nachgewiesen<sup>26</sup>.

Ein großes Problem der Interferon–Therapie ist die Entwicklung von Antikörpern, welche die Medikamentenwirkung neutralisieren. In einem solchen Fall sollte eine Umstellung auf Glatirameracetat erwogen werden<sup>27</sup>.

- **Glatirameracetat (Copaxone®)**

Glatirameracetat zählt ebenfalls zu den immunmodulierenden Substanzen. In mehreren Studien konnte eine vergleichbare Wirksamkeit zu den Interferonen nachgewiesen werden<sup>27</sup>.

Für die **Eskalationstherapie** werden folgende Medikamente empfohlen:

- **Mitoxantron**<sup>25</sup>

Die schweren Nebenwirkungen (Kardiomyopathie, sek. Leukämie) limitieren den Einsatz dieser immunsuppressiv wirkenden Substanz. Seit 2002 ist sie auf dem europäischen Markt mit der Indikation zur Behandlung von Patienten mit SPMS oder RRMS bei fehlendem Therapieerfolg unter Immunmodulatoren und einem EDSS –Wert  $\leq 6$  zugelassen. In der MIMS –Studie konnte ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Höchstdosis und dem Auftreten von kardialen Nebenwirkungen gezeigt werden. Daher wird empfohlen, eine Gesamtdosis von 100mg/qm Körperoberfläche nicht zu überschreiten. In besonders schweren Fällen ist unter Abwägung der Risiken und des Nutzens eine Steigerung bis 140mg/qm möglich.

- **Fingolimod (Gilenya®)**

Seit März 2011 ist Fingolimod als erstes orales MS-Medikament in der EU zugelassen. Über eine Bindung an den Sphingosin-1-Phosphatrezeptor hindert es Lymphozyten an der Auswanderung aus den Lymphknoten ins Blut<sup>28</sup>. Die Einsatzmöglichkeiten entsprechen weitgehend der Indikationsstellung für eine Therapie mit Natalizumab (s.u.)<sup>29</sup>. In der TRANSFORMS- und FREEDOMS-Studie



konnten die positiven Effekte auf die Schubrate und die Behinderungsprogression nachgewiesen werden. Als gravierendste unerwünschte Nebenwirkungen zeigten sich ein negativer Einfluss auf die Herzleistung, sowie eine erhöhte Infektionsgefahr<sup>30 31</sup>.

- **Natalizumab (Tysabri®)**

Beschreibung folgt in einem eigenen Kapitel

Weitere Medikamente befinden sich aktuell in klinischen Studien. Als Beispiel seien hier Laquinimod, Fumarsäure und Daclizumab genannt<sup>32</sup>.

Ein neuer Ansatz in der MS-Therapie sind neuroprotektive und neurorestaurative Wirkstoffe. Ein Beispiel hierfür ist Riluzol<sup>22</sup>.

## **1.2 Natalizumab (Tysabri®)**

### **1.2.1 Monoklonale Antikörper**

Die ersten monoklonalen Antikörper (mAbs) wurden 1975 von Cesar Milstein und Georges Köhler aus Mäusen gewonnen<sup>33</sup>. Diese **murinen Antikörper** lösten im menschlichen Körper heftige Immunreaktionen aus.

Daraufhin entwickelte man **chimäre Antikörper**, die zu 66% aus menschlicher und zu 34% aus der ursprünglichen Struktur bestehen (meist aus Mäusen). Diese mAbs wurden vom menschlichen Körper aufgrund des höheren Humananteils besser toleriert. Dennoch kam es auch hier oft zu allergischen Reaktionen<sup>34</sup>.

Die nächste Generation der mAbs sind die **humanisierten Antikörper**. Sie bestehen zu über 90% aus menschlichen Strukturen. Allergische Reaktionen sind hier wesentlich seltener als bei den vorherigen Antikörpern, aber dennoch nicht ausgeschlossen.

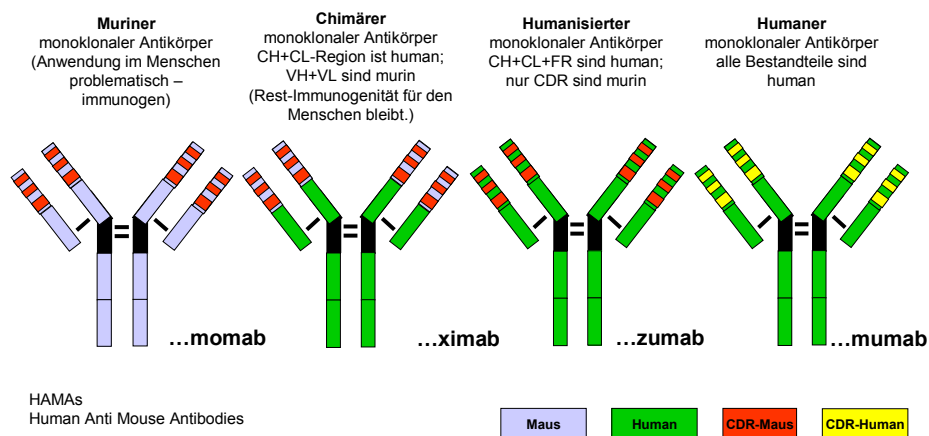
**Humane Antikörper**, die zu 100% aus menschlicher Struktur bestehen, werden entweder aus menschlichen Zellen oder genetisch veränderten Mäusen gewonnen. Allergische Reaktionen ergaben sich allerdings auch bei diesen Antikörpern.

Die Nomenklatur der mAbs richtet sich nach der jeweiligen Generation (Tab.1/Abb.2):

Generation	Endung	Beispiele für Antikörper
Murine Antikörper	-momab	Tositumomab
Chimäre Antikörper	-ximab	Rituximab, Basiliximab
Humanisierte Antikörper	-zumab	Natalizumab, Alemtuzumab, Daclizumab
Humane Antikörper	-mumab	Ofatumumab, Adalimumab

**Tabelle 1:** Nomenklatur der Antikörper

## Rekombinante Antikörper - Nomenklatur



**Abbildung 2:** Aufbau der Anikörper (modifiziert nach <sup>35</sup>)

Die Antikörper bestehen aus einem Fab- und einem Fc-Teil. Mit dem Fab-Part (antigen-binding) binden sie an das Antigen. Der Fc-Teil aktiviert das Komplement-System oder beeinflusst die Aktivität anderer Zellen der Immunantwort<sup>36</sup>.

Jeder Antikörper bindet nur an ein spezielles Zielmolekül, welches auf bestimmten Zellen exprimiert wird.

Monoklonaler Antikörper	Zielmolekül	Zielzellen
Alemtuzumab	CD52	T- und B-Lymphozyten, Natürliche Killerzellen (NK), Mehrheit der Makrophagen, dendritische Zellen (DC), Mehrheit der Granulozyten (außer Neutrophile), Gewebe des männl. Reproduktionssystems
Daclizumab	CD25 (IL-2R $\alpha$ )	Aktivierte T-Lymphozyten, einige regulatorische T-Lymphozyten, CD56bright NKs, aktivierte Makrophagen, aktivierte DCs, Oligodendrozyten
Natalizumab	CD49d (VLA-4)	T- und B-Lymphozyten, NKs, Mehrheit der Monozyten und Makrophagen, Mehrheit der Granulozyten (außer Neutrophile)
Rituximab	CD20	B-Lymphozyten

**Tabelle 2:** Die zurzeit wichtigsten Antikörper in der MS-Therapie und ihr Wirkort (modifiziert nach<sup>36</sup>)

Durch die Bindung des Antikörpers an seine Zielzelle kann es zu verschiedenen Interaktionen kommen<sup>36</sup>:

- Der mAb kann einfach nur an die Zelle binden, ohne die Interaktion mit anderen Liganden zu beeinflussen. Derart markierte Zellen werden dann z.B. erkannt und zerstört.
- Der mAb kann die Bindungsstelle blockieren, sodass eine Interaktion mit anderen Liganden nicht mehr möglich ist (Natalizumab, Daclizumab).
- Der mAb kann durch seine Bindung einen Signalweg in Gang setzen, z.B. die Ausschüttung von Zytokinen (Alemtuzumab, Rituximab).

- Über den Fc-Teil kann es:
  - zu einer Aktivierung des Komplementsystems und damit durch Bildung eines Membran-Attack-Komplexes zur Zerstörung der Zelle kommen.
  - durch Bindung an NKs, Makrophagen und Monozyten zur Zerstörung der Zelle kommen.

### 1.2.2 Wirkmechanismus

Natalizumab wurde in Europa 2006 für die Behandlung der RR-MS zugelassen. Damit ist es der erste monoklonale Antikörper, der in der Behandlung der MS offiziell zum Einsatz kommt<sup>35 37</sup>. Es handelt sich um einen humanisierten IgG4 Antikörper, der gegen die  $\alpha 4$  Untereinheit der  $\alpha 4\beta 1$  (=VLA-4; very late antigen-4) und  $\alpha 4\beta 7$  Integrine gerichtet ist<sup>38</sup>. Diese werden auf vielen Immunzellen exprimiert (Tab. 2) und spielen eine wichtige Rolle in der Migration von Zellen über die Blut-Hirn-Schranke. VLA-4 interagiert mit VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), welches auf Endothelzellen exprimiert wird. Unter normalen Umständen weisen die zerebralen Gefäße nur eine kleine Anzahl von VCAM-1 auf. Durch inflammatorische Stimuli, wie z.B. bei MS, wird deren Anzahl aber hochreguliert<sup>39</sup>. Durch die Bindung an VLA-4 verhindert Natalizumab eine Interaktion mit VCAM-1 und somit eine Migration der Immunzellen in das ZNS<sup>36</sup> (Abb.3).

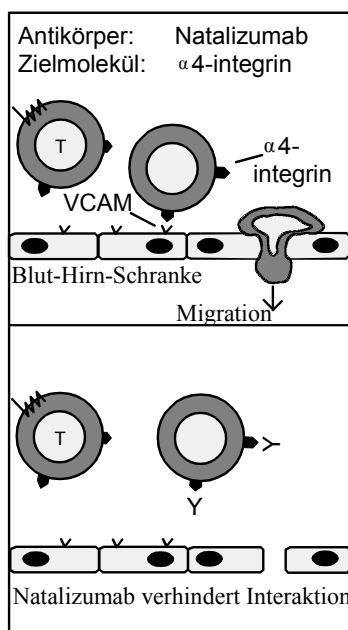


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Natalizumab (modifiziert nach <sup>35</sup>)

### 1.2.3 Studien

Nach erfolgsversprechenden Phase-II- und Phase-IIb-Studien wurden zwei große randomisierte Multicenter-Studien durchgeführt<sup>40</sup>:

- in der AFFIRM-Studie wurden 942 Patienten eingeschlossen. 627 davon erhielten alle vier Wochen eine Infusion von 300 mg Natalizumab, 315 bekamen ein Placebo. Nach einem Jahr zeigte sich in der Verumgruppe ein deutlicher Rückgang der Schubrate um 68%. Es kam zu einer Reduktion der Gadolinium-aufnehmenden Läsionen von über 90%. Nach zwei Jahren war die Behinderungsprogression um 42% zurückgegangen. (alle  $p \leq 0.001$ )<sup>41</sup>
- in der SENTINEL-Studie wurde die Kombinationstherapie von Interferon-beta-1a und 300mg Natalizumab i.v./28 Tage gegen eine Monotherapie mit IFN- $\beta$ -1a getestet. Die Kombinationstherapie reduzierte die Behinderungsprogression um 24% ( $p=0.02$ ) und die Schubrate um 55% ( $p \leq 0.001$ )<sup>42</sup>.

Allerdings traten unter der Kombinationstherapie zwei Fälle von Progressiver Multifokaler Leukenzephalopathie (PML) auf. Dies führte zum sofortigen Abbruch der Studie<sup>42</sup>.

### 1.2.4 Zulassung

Durch die nach einem Jahr durchweg positiven Ergebnisse aus der AFFIRM-Studie kam es schon Ende 2004 zu einer beschleunigten Zulassung von Natalizumab auf dem amerikanischen Markt. Bereits drei Monate später traten die zwei PML-Fälle bei MS-Patienten und ein weiterer bei einem Patienten mit M.Crohn auf. Daraufhin zog der Hersteller das Medikament freiwillig vom Markt zurück. Im Juli 2006 wurde es als Monotherapie wieder auf dem amerikanischen Markt eingeführt.

Ebenfalls im Juli 2006 erhielt Natalizumab eine Zulassung als Monotherapie durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und wird nun auch in der EU eingesetzt. Allerdings unterliegt die Behandlung mit Natalizumab einer strengen Indikationsstellung<sup>25</sup>. Der Zulassungstext der EMA lautet wie folgt<sup>43</sup>:

„Tysabri ist indiziert als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmiger MS bei folgenden Patientengruppen:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem IFN- $\beta$ -Präparat
- Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender MS“

Obwohl Natalizumab in den Studien nicht als Eskalationstherapie getestet wurde, ist es unter den genannten Zulassungsindikationen als ein solches Präparat anzusehen<sup>25</sup>.

Aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden zahlreiche Richtlinien und Programme zur Patientenüberwachung und Patientenselektion entwickelt, mit denen das Risiko einer PML-Infektion gesenkt werden sollte<sup>44,45</sup>.

In den USA ist Tysabri im Rahmen des TOUCH-Programms erhältlich. Dieses Programm dient zusammen mit den weltweiten Programmen TYGRIS<sup>46</sup> und TOP<sup>47</sup> dazu, die Langzeiteffekte und Risiken von Tysabri zu überwachen und zu bewerten.

### **1.2.5 Nebenwirkungen/PML**

Die gefürchtetste Nebenwirkung unter Natalizumab ist die bereits erwähnte Entwicklung einer PML. Diese gefährliche durch das JC-Virus ausgelöste Erkrankung tritt als Reinfektion vor allem bei Immungeschwächten auf<sup>48</sup>. Der genaue Pathomechanismus, der zur Entstehung unter Natalizumab führt, ist noch nicht geklärt. Eine mögliche Annahme ist die Mobilisation von Stammzellen aus dem Knochenmark<sup>39</sup>, da diese zusammen mit den Nieren und dem lymphatischen Gewebe als Reservoir des JC-Virus fungieren<sup>48</sup>.

Eine weitere Hypothese ist die durch Natalizumab reduzierte Anzahl immunkompetenter Zellen im Liquor<sup>49</sup>.

Bis zum Dezember 2011 sind weltweit 193 Fälle einer PML-Erkrankung unter Natalizumab Therapie bekannt geworden<sup>50</sup>. Es ließen sich drei Risikofaktoren für den Ausbruch einer PML-Erkrankung identifizieren<sup>50</sup>:

1. die Behandlungsdauer mit Natalizumab

Während bei einer Verabreichung unter einem Jahr mit einem Erkrankungsrisiko von 0.04 auf 1000 Patienten zu rechnen ist, muss man bei einer Behandlung über zwei Jahre schon von einem Risiko von 1.99 auf 1000 Patienten ausgehen.

2. eine vorangegangene immunsuppressive Therapie
3. ein positiver JCV-Antikörperstatus

Seit Mai 2011 wird in Deutschland ein Bluttest auf JCV-Antikörper angeboten.

Dieser wird aber nur für Patienten mit weiteren Risikofaktoren empfohlen<sup>51</sup>.

Bei Auftreten neuer neurologischer Symptome unter der Therapie sollte die Behandlung sofort beendet und eine JCV Diagnostik mittels MRT und Liquoranalyse durchgeführt werden<sup>52</sup>. Weiterhin wird nach einer Therapiedauer von über zwei Jahren eine Reevaluation sowie eine erneute Aufklärung des Patienten gefordert<sup>53</sup>.

Als weitere Nebenwirkungen wurden neben Kopfschmerzen, Fatigue und Erhöhung der Leberwerte auch Fälle von malignem Melanom und Herpersreaktivierungen beschrieben, wobei hier der Zusammenhang mit Tysabri noch nicht vollständig geklärt ist.

In der AFFIRM-Studie trat in 4% der Fälle eine allergische Reaktion gegen die Antikörper auf. In weniger als 1% kam es dabei zu schweren anaphylaktischen Reaktionen. In 6% bildeten sich persistierende Anti-Natalizumab-Antikörper. Diese können zu schweren allergischen Reaktionen führen und die Wirkung von Natalizumab neutralisieren<sup>54</sup>. Daher sollte innerhalb der ersten sechs Monate auf diese Antikörper getestet werden<sup>52</sup>.



## **1.3. Lebensqualität**

### **1.3.1 Definition**

Die offizielle Definition der WHO für Lebensqualität (LQ) lautet:

„Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt, und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“ (WHO)

Für den etwas spezielleren Begriff der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ (HRQoL) gibt es keine einheitliche Definition. Allgemein wird darunter „der subjektiv wahrgenommene Gesundheitszustand bzw. die erlebte Gesundheit“ verstanden<sup>55</sup>.

Diese allgemeine Formulierung lässt sich in vier inhaltliche Bereiche gliedern:

1. Krankheitsbedingte körperliche Beschwerden
  2. Psychische Verfassung im Sinne von emotionaler Befindlichkeit, allgemeinem Wohlbefinden und Lebenszufriedenheit
  3. Erkrankungsbedingte funktionale Einschränkungen in alltäglichen Lebensbereichen
  4. Erkrankungsbedingte Beeinträchtigungen des sozialen Lebens
- (modifiziert nach<sup>56</sup>)

### **1.3.2 Lebensqualität bei Multipler Sklerose**

Durch ihre nur geringe Einschränkung der Lebenserwartung, aber chronisch-fortschreitende Behinderung ist die MS ein wichtiges Beispiel dafür, wie eine Krankheit die Lebensqualität langfristig einschränken kann.

Durch die Behinderungsprogression ergeben sich oft deutliche Einschränkungen im täglichen Leben. Dies führt häufig zu physischen, psychischen und sozialen Problemen.

Während dieser Aspekt vor 20 Jahren in der Therapie der MS noch nahezu unbeachtet geblieben ist, kam es seit Beginn der Neunziger zu einem geradezu sprunghaften Anstieg der wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Thema Lebensqualität bei MS.

In praktisch allen Studien waren im Vergleich mit der Normalbevölkerung niedrigere Werte der Lebensqualität bei MS-Patienten nachweisbar. Darüber hinaus ließ sich oft, aber nicht immer eine Korrelation zwischen dem EDSS-Wert und einzelnen Subskalen des SF-36 Fragebogens nachweisen<sup>56</sup>.

Die Diagnose einer (momentan) noch unheilbaren Erkrankung im meist frühen Erwachsenenalter und das bewusst erlebte chronische Fortschreiten der Erkrankung führt an und für sich schon zu einer großen psychischen Belastung und damit Einschränkung der LQ. Zu den weiteren Einflussfaktoren auf die reduzierte LQ werden die körperlichen Behinderungen, wie Blasenstörungen, kognitive Probleme, Fatiguesymptomatik und die Depression gezählt<sup>55 56</sup>.

### **1.3.3 Lebensqualität unter Natalizumab –Therapie**

Rudick und Miller untersuchten in ihrer Studie mit den Daten der AFFIRM– und SENTINEL– Studie den Einfluss von Natalizumab auf die LQ.

Wie bereits in anderen Studien zeigten sich auch hier deutlich geringere Werte der SF-36 Subskalen im Vergleich mit der Normalbevölkerung der USA.

Nach zwei Jahren Monotherapie mit Natalizumab (AFFIRM) zeigte sich eine signifikante Besserung sowohl in sechs von acht Subskalen des SF-36 als auch in der Visuellen Analog Skala. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch bei der Kombinationstherapie mit INF- $\beta$  (SENTINEL).

Interessanterweise verschlechterte sich unter Natalizumabtherapie auch bei anhaltender Behinderungsprogression die LQ signifikant geringer, als bei Patienten der Placebogruppe, bei denen sich der EDSS-Wert ebenfalls verschlechtert hatte<sup>57</sup>.

## **2 Fragestellung**

Die Indikation von Tysabri als Eskalationstherapie wurde in den beiden zur Zulassung führenden Studien nicht untersucht. Die Einschlusskriterien in die AFFIRM- und SENTINEL-Studie spiegeln nicht die nun geltenden strengen Zulassungsindikationen und damit das nun behandelte Patientenkollektiv wider<sup>25</sup>. In beiden Studien lag die durchschnittliche Schubrate im letzten Jahr bei ca. 1.5 und der durchschnittliche EDSS-Wert bei ca. 2.4<sup>41 42</sup>. Diese Werte unterschieden sich deutlich von denen von der EMEA geforderten Indikationen der hohen Krankheitsaktivität und dem raschen Fortschreiten (min. zwei Schübe pro Jahr) der Krankheit.

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen von Natalizumab auf die Lebensqualität bei dem durch die Zulassungsindikationen vorgegebenen Patientenkollektiv zu objektivieren.

### **3 Methoden**

#### **3.1 Stichprobe**

An dieser Studie nahmen 56 Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose teil. Alle Patienten wurden für mindestens sechs Monate mit 300 mg Natalizumab alle 28 Tage behandelt.

Das Patientenkollektiv wurde für die Auswertung in zwei Untergruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bestand aus 23 Patienten, die für mindestens sechs, jedoch höchstens elf Monate mit Natalizumab behandelt wurden. Die zweite Gruppe setzte sich aus 33 Patienten zusammen, die jeweils für mindestens zwölf und höchstens für 35 Monate mit Natalizumab therapiert wurden. Diese Untereinteilung sollte gewährleisten, darüber Aussagen treffen zu können, ob durch Natalizumab auch nach einem Jahr Behandlung noch ein messbarer positiver Effekt auf die Lebensqualität sowie den EDSS-Wert und die Schubrate ausgeht.

Um den Langzeiteffekt von Natalizumab auf die Lebensqualität noch genauer darzustellen, teilte man manchmal die zweite Untergruppe noch einmal in zwei Einzelgruppen auf. Die eine Gruppe mit 24 Patienten wurde für zwölf bis 23 Monate behandelt, wohingegen die zweite Gruppe mit neun Patienten das Präparat für 24 bis 35 Monate einnahm.

### 3.2 SF-36

Die Daten zur Lebensqualität wurden mit dem viel verwendeten SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand erhoben. Dieser besteht aus 36 Items, die sich zu neun Dimensionen der subjektiven Gesundheit und zwei Summenscores zusammenfassen lassen<sup>58</sup> (Tab.3).

<b>Konzepte</b>	<b>Itemanzahl</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit KÖFU</b>	10	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt
<b>Körperliche Rollenfunktion KÖRO</b>	4	Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt
<b>Körperliche Schmerzen SCHM</b>	2	Ausmaß an Schmerzen und Einfluss dieser auf die normale Arbeit
<b>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung AGES</b>	5	Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich aktueller Gesundheitszustand, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen
<b>Vitalität VITA</b>	4	Sich energiegeladener und voller Schwung fühlen versus müde und erschöpft
<b>Soziale Funktionsfähigkeit SOFU</b>	2	Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
<b>Emotionale Rollenfunktion EMRO</b>	3	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen
<b>Psychisches Wohlbefinden PSYC</b>	5	Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Stimmung
<b>Veränderung der Gesundheit</b>	1	Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr

**Tabelle 3:** Gesundheitskonzepte; Itemanzahl sowie Inhalt der neun SF-36 Skalen (modifiziert nach <sup>59</sup>)

Die Untergruppe „Veränderung der Gesundheit“ besteht nur aus einer Frage. Diese Frage wurde abgeändert in die Frage nach dem heutigen Zustand im Vergleich zu dem Zustand vor der Tysabri-Therapie.

Die Auswertung erfolgte nach dem Handbuch (Bullinger & Kirchberger 1998) durch Umpolung, Rekalibrierung, Berechnung der Rohskalenwerte und Transformation selbiger in Skalenwerte von 0 bis 100. Hierbei steht 100 für die höchste Lebensqualität. Diese Werte waren die Grundlage für die statistische Analyse. Mit fehlenden Werten wurde wie im Handbuch angegeben verfahren. Zum Vergleich mit Werten der Normpopulation dienten die Werte des Bundesgesundheitsurvey 1998<sup>60</sup>.

### **3.3 Visuelle Analog Skala (VAS)**

Die VAS ist eine Skala zur Selbsteinschätzung des Patienten. Auf einer Skala von 1 bis 10 sollten die Patienten ihre momentane und ihre Lebensqualität vor der Tysabri-Therapie bewerten. Hierbei entspricht 10 der höchsten Lebensqualität und 1 der niedrigsten.

### **3.4 Expanded Disability Status Scale**

Die EDSS-Skala ist ein Messinstrument zur Einstufung des Schweregrades der Behinderung bei MS Erkrankten. Die Skala beginnt bei 0 (keine Einschränkungen) und endet bei 10 (Tod durch MS)<sup>61</sup>.

Es werden acht funktionelle Systeme (FS) (Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensibilität, Visus, Blasen- und Mastdarmfunktionen, Mentale Funktionen, andere) untersucht und mit 0-6 bewertet. Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die Gehstrecke.

Ein EDSS-Wert von  $\leq 4,5$  beschreibt Patienten, die uneingeschränkt gehfähig sind. Hier richtet sich der Wert nach der Beeinträchtigung der einzelnen FS.

Ein EDSS-Wert von  $\geq 5$  richtet sich nach dem Gehvermögen des Patienten<sup>7</sup>.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Alle Daten wurden mit SPSS 17.0 ausgewertet. Die Mittelwerte der SF-36 Subskalen wurden ermittelt und mit denen der Normpopulation verglichen. Bei den restlichen Daten erfolgte die Darstellung als Median oder als prozentualer Anteil. Da die Daten nicht der Normalverteilung entsprachen, kam zur Signifikanzprüfung der Wilcoxon-Test zum Einsatz. Das Signifikanzniveau betrug nach Korrektur für multiple Testungen  $p \leq 0,01$  bzw.  $p \leq 0,05$ .

### **3.6 Durchführung**

Bei jedem Patienten wurde vor der Behandlung mit Tysabri durch einen Neurologen der EDSS-Wert bestimmt. Ebenso wurde die jährliche Schubrate der letzten zwei Jahre vor der Behandlung erfragt. Die Erhebung des EDSS-Werts und der Schubrate wurde jeweils nach sechs, zwölf und 24 Monaten wiederholt. Die wechselnde Patientenzahl bei den einzelnen Auswertungen ergibt sich aus teilweise fehlenden Werten.

Die Fragebögen und die VAS wurden während der monatlichen Infusionen an die Patienten verteilt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung des Kollektivs

Das Kollektiv dieser Studie setzte sich aus 56 Patienten zusammen. Die Geschlechterverteilung war mit 66,1% Frauen und 33,9% Männern ähnlich der Krankheitsverteilung in der Normalbevölkerung.

Die durchschnittlichen EDSS– Werte und die Schubrate waren deutlich höher als jene in der AFFIRM- und SENTINEL-Studie (Tab. 4).

	N	Mittelwert	Standardabweichung
EDSS vor Therapie	49	3,255	1,5449
Schübe letzte 2 Jahre	52	5,41	4,563

**Tabelle 4:** Mittelwerte EDSS vor Therapie, Schübe letzte zwei Jahre vor Therapiebeginn



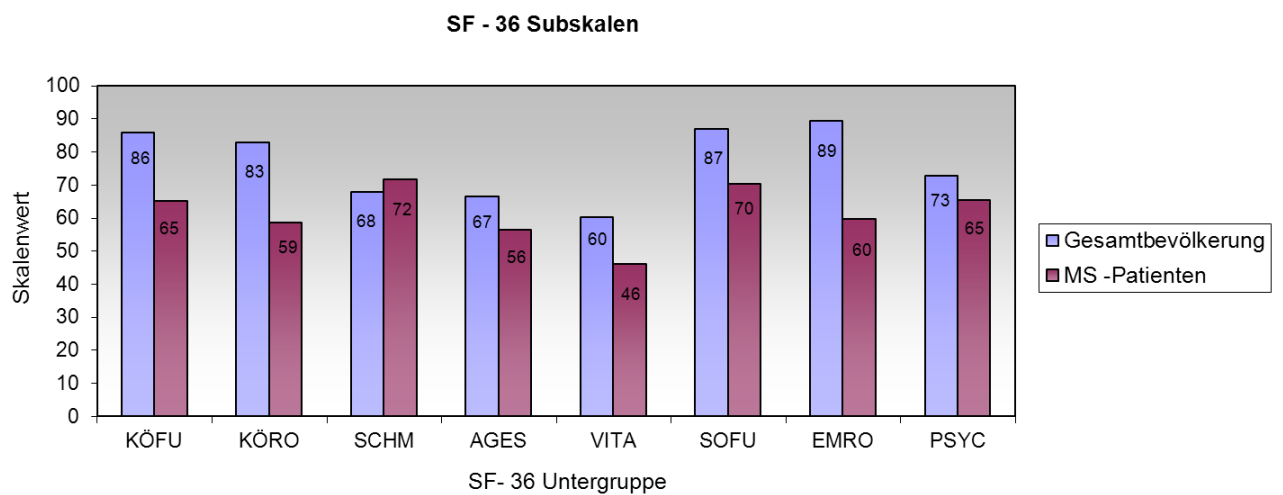
## 4.2 SF-36

### 4.2.1 Subskalen SF-36

In sieben der acht Subskalen des SF-36 ergaben sich in unserem Patientenkollektiv deutlich geringere Werte als in der Normalbevölkerung.

Die Ergebnisse im Vergleich zu den Werten aus einer Stichprobe der Gesamtbevölkerung<sup>60</sup> sind in Abbildung 4 dargestellt.

(n=52)



**Abbildung 4:** Vergleich der Ergebnisse der SF-36 Subskalen zwischen dem Patientenkollektiv und den Werten der Normpopulation

KÖFU: Körperliche Funktionsfähigkeit

KÖRO: Körperliche Rollenfunktion

SCHM: Körperliche Schmerzen

AGES: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung

VITA: Vitalität

SOFU: Soziale Funktionsfähigkeit

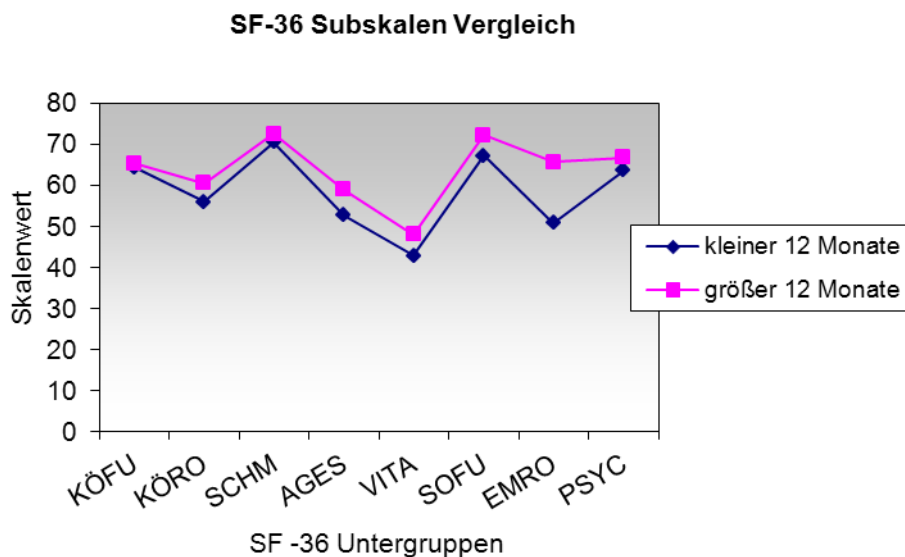
EMRO: Emotionale Rollenfunktion

PSYC: Psychisches Wohlbefinden

#### 4.2.2 Subskalen SF 36 Vergleich

Um den Effekt von Natalizumab auf die Lebensqualität besser darstellen zu können, wurden die Ergebnisse der MS-Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Einmal 21 Patienten, die Natalizumab für höchstens zwölf Monate erhalten hatten und eine zweite Gruppe mit 31 Patienten, die selbiges für mindestens zwölf Monate erhalten hatten.

In Abbildung 5 zeigt sich, dass die Werte der Subskalen nach zwölf Monaten Therapie höher sind, als die der anderen Gruppe. Diese Unterschiede erwiesen sich aber als nicht statistisch signifikant.



**Abbildung 5:** Vergleich der Werte der SF-36 Subskalen nach höchstens und mindestens zwölf Monaten Behandlung

### 4.2.3 Frage 2 des SF-36

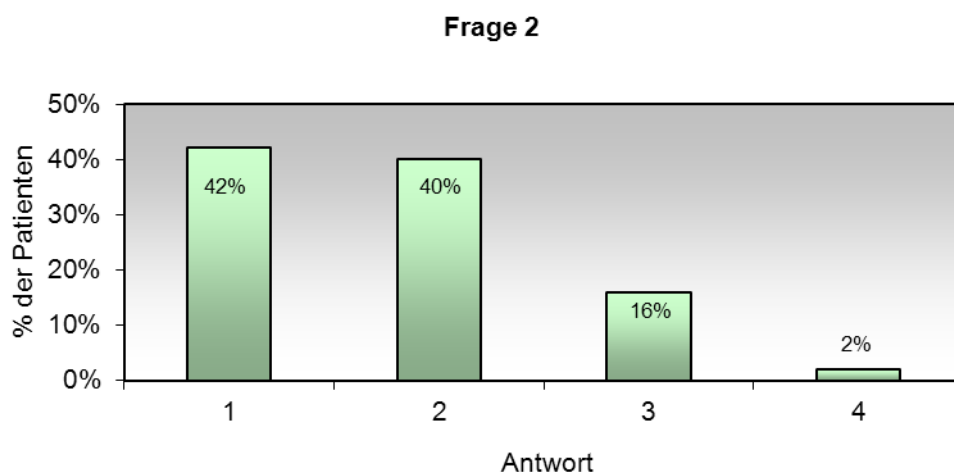
Frage 2 des SF-36 bezieht sich auf die Änderung des Gesundheitszustandes seit einem Jahr.

Diese Frage wurde abgeändert und lautete so:

„ Im Vergleich zur Zeit vor ihrer Tysabri –Therapie, wie würde Sie ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?“

- 1 derzeit viel besser
- 2 derzeit etwas besser
- 3 etwa wie vor der Therapie
- 4 derzeit etwas schlechter
- 5 derzeit viel schlechter

Die Auswertung dieser Frage ergab das in Abbildung 6 dargestellte Antwortprofil.



**Abbildung 6:** Antwortprofil der Frage nach einer Veränderung des Gesundheitszustandes (n=55)

### 4.3 VAS

Zur Auswertung der VAS-Werte wurden drei Patientengruppen gebildet. In allen zeigte sich eine deutliche Zunahme des angegebenen Wertes unter der Therapie. Die Prüfung mit dem Wilcoxon-Test ergab signifikante Unterschiede in allen Untergruppen (Abb.7). (1.Gruppe n=23,  $p \leq 0.01$ ; 2.Gruppe n=24,  $p \leq 0.05$ ; 3. Gruppe n=9,  $p \leq 0.01$ )

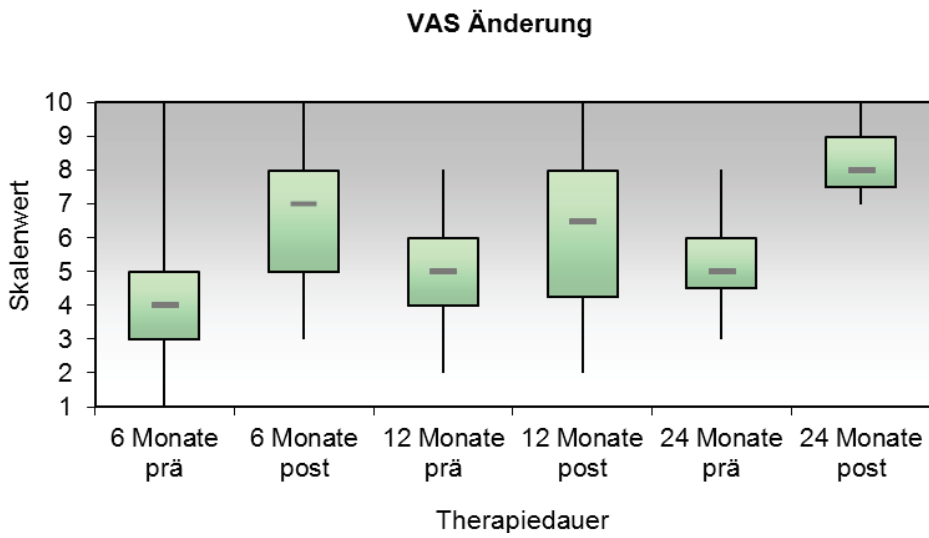


Abbildung 7: Änderung der VAS-Werte vor und nach Therapie

Die dem Ergebnis entsprechende prozentuale Besserung des mittleren VAS-Wertes ist in Abbildung 8 dargestellt.

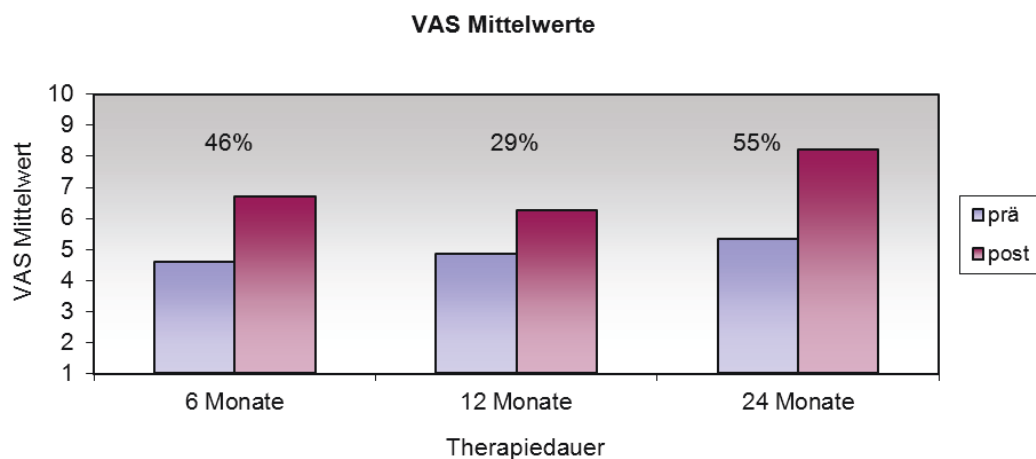


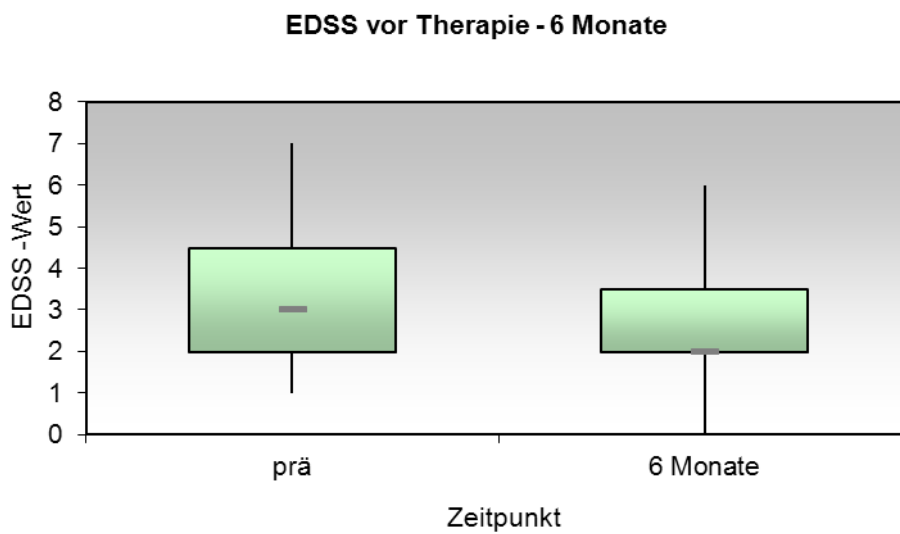
Abbildung 8: Besserung des VAS-Wertes unter Therapie mit Tysabri

#### 4.4 EDSS

Der EDSS-Wert wurde nach 0, 6 und 12 Monaten erhoben.

Nach sechsmonatiger Tysabri-Gabe zeigten sich in der körperlichen Untersuchung signifikant geringere EDSS-Werte ( $p \leq 0,001$ ) (Abb.9).

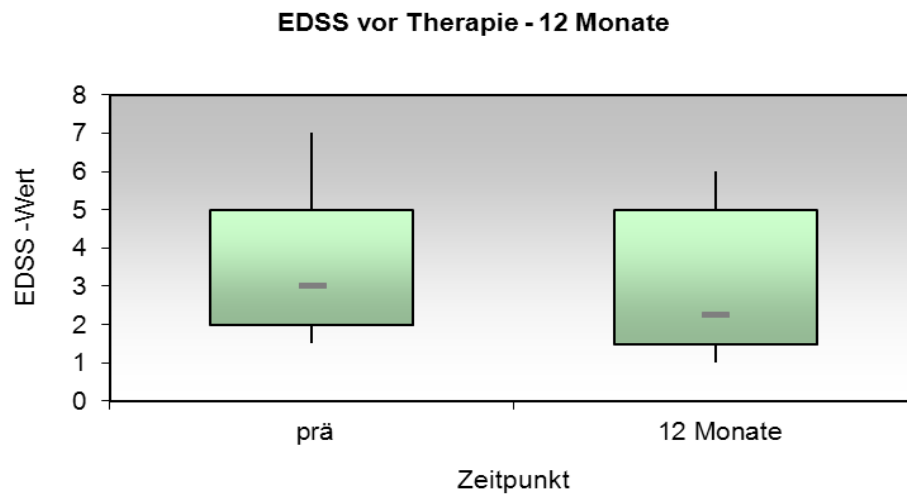
Im Vergleich mit den Werten vor der Therapie konnte eine durchschnittliche Besserung von 17% ermittelt werden ( $n=43$ ).



**Abbildung 9:** EDSS-Werte vor und nach sechs Monaten Therapie

In der Gruppe, die für zwölf Monate behandelt wurde, zeigte sich ebenfalls eine signifikante Besserung der EDSS-Werte ( $p \leq 0,001$ ) (Abb.10).

Der durchschnittliche Wert änderte sich von 3,6 in 2,9. Dies entspricht einer Verbesserung von 18% im Vergleich zum Wert vor der Behandlung. (n=22)

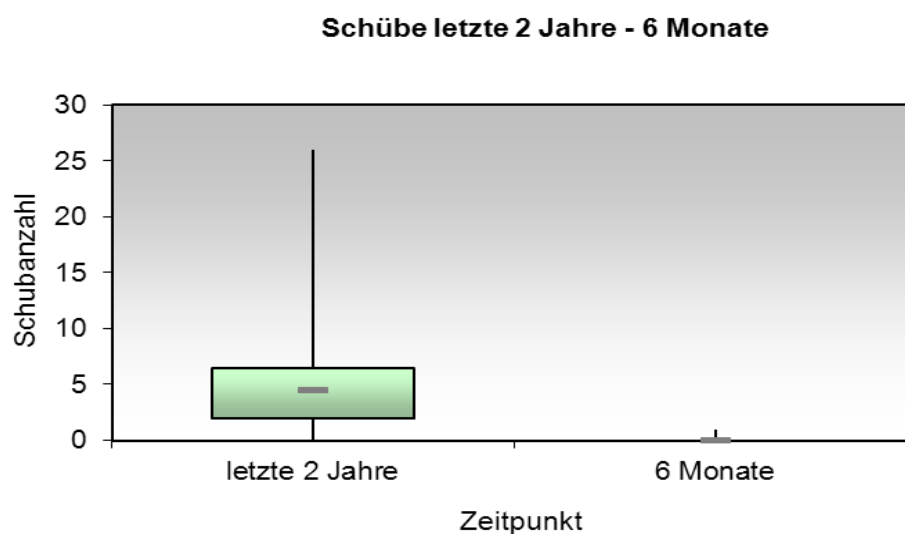


**Abbildung 10:** EDSS-Werte vor und nach zwölf Monaten Therapie

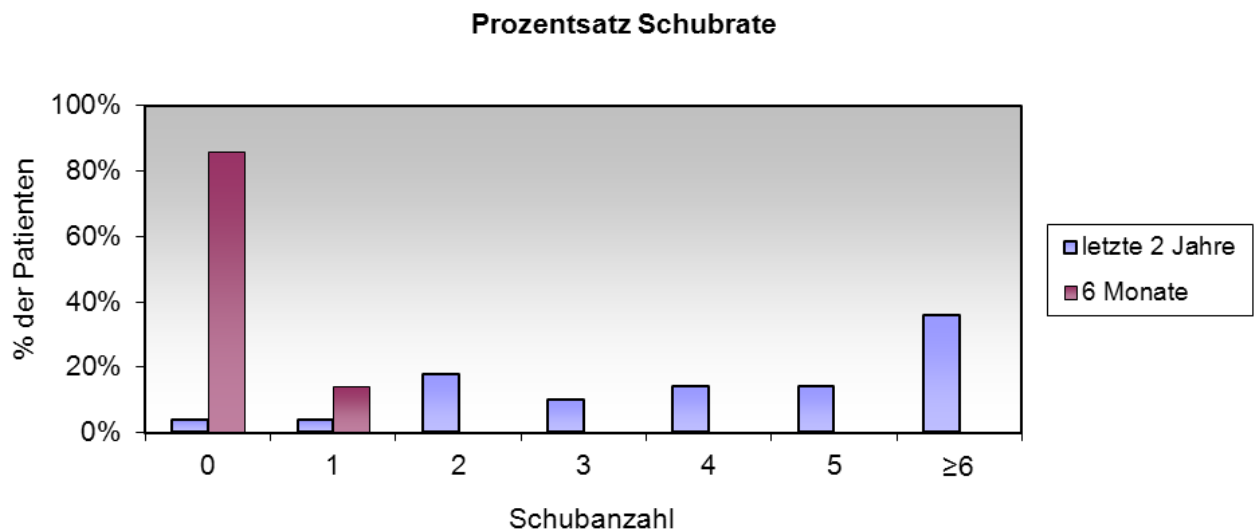
## 4.5 Schübe

Die Schubrate unter der Therapie mit Tysabri wurde mit der Schubanzahl in den zurückliegenden zwei Jahren vor Therapiebeginn verglichen. Während es bei den Patienten vor der Behandlung im Schnitt zu fünf Schüben in zwei Jahren kam, blieben unter der sechsmonatigen Therapie 43 der 50 Patienten schubfrei. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion der Schubrate ( $p \leq 0,001$ ;  $n=50$ ) (Abb.11).

Anzumerken ist hierbei die unterschiedliche Dauer der verglichenen Zeitintervalle, durch die ein direkter Vergleich nur eingeschränkt möglich ist. Dennoch ist durch die nahezu auf null gesunkene Schubrate nach Therapiebeginn von einer Reduktion der Schubfrequenz auszugehen (Abb.12).



**Abbildung 11:** Schubrate zwei Jahre vor der Therapie und sechs Monate nach Therapiebeginn mit Natalizumab. (n=50)



**Abbildung 12:** Prozentsatz der Schübe vor und 6 Monate nach Therapiebeginn

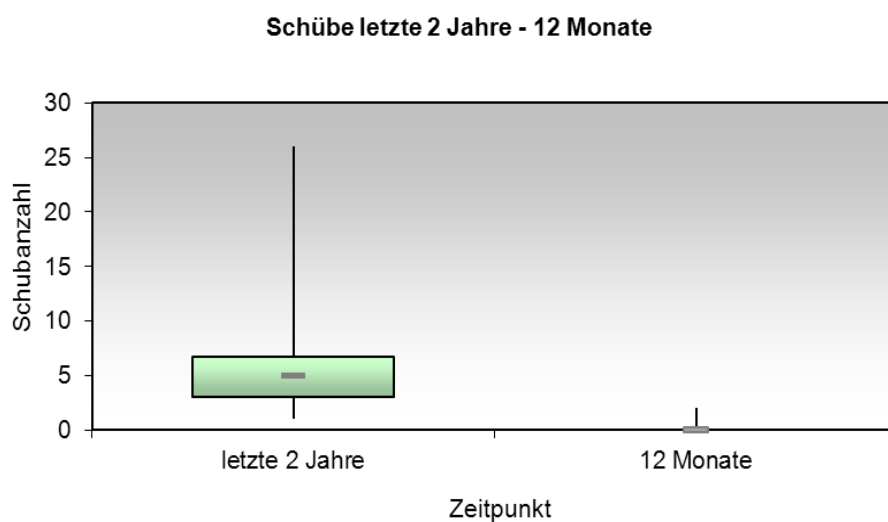
Nach zwölf Monaten zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Auch hier wurde die Schubfrequenz unter Therapie mit der in den letzten zwei Jahren vor der Behandlung verglichen (Abb.13).

Die durchschnittliche Schubrate nach Tysabribeginn betrug 0,3, im Vergleich zu 5,9.

Daraus ergibt sich eine Besserung von 95% (Abb.14).

Auch dieses Ergebnis erwies sich im Wilcoxon-Test als signifikant. ( $n= 29$ ;  $p \leq 0,001$ )

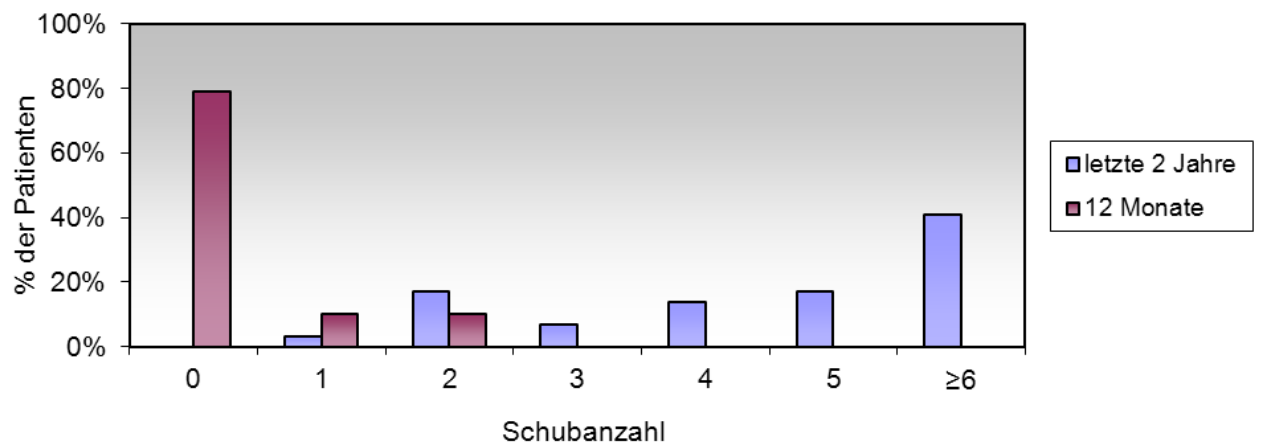
Wobei auch hier natürlich auf die eingeschränkte Beurteilbarkeit durch die verschiedenen langen Zeitintervalle aufmerksam gemacht werden muss.



**Abbildung 13:** Schubrate vor und zwölf Monate nach Therapiebeginn



### Prozentsatz Schubrate 2



**Abbildung 14:** Prozentsatz der Schübe vor und zwölf Monate nach Therapiebeginn

## **5 Diskussion**

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Natalizumab-Therapie auf die Lebensqualität bei dem von der EMEA geforderten Patientenkollektiv zu untersuchen.

### **5.1 Lebensqualität**

#### **5.1.1 SF-36**

##### **5.1.1.1 Vergleich mit Normpopulation**

Im Vergleich zu Werten aus der Gesamtbevölkerung wiesen die Patienten in dieser Studie eine geringere Lebensqualität auf. Diese Ergebnisse entsprechen den Erkenntnissen aus anderen Studien<sup>62 55 63</sup> und können am ehesten durch die MS-bedingten Behinderungen und die damit einhergehenden physischen und psychischen Belastungen erklärt werden.

Im Vergleich zu den Zahlen von Miller&Dishon<sup>62</sup> sowie Casetta et al.<sup>63</sup> ergaben sich in unserem Kollektiv nach Gabe von Natalizumab jedoch in allen SF-36 Subskalen höhere Werte der Lebensqualität. Relevant hierfür könnte die relativ geringe Patientenzahl sein oder die Datenerhebung nach mindestens sechsmonatiger Therapie. Diese führte bei den meisten Patienten zu einer Stagnation der vorher raschen Krankheitsprogression und Besserung der neurologischen Symptomatik. Die wiedererlangte Lebensqualität und daraus resultierende Euphorie spiegeln sich in den relativ guten Werten der SF-36 Subskalen wider.

In der Studie von Pittock et al.<sup>64</sup> ergaben sich für die Subskalen „Körperlicher Schmerz“, „Psychisches Wohlbefinden“ und „Emotionale Rollenfunktion“ keine Unterschiede zur normalen US-Bevölkerung.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch in unserer Studie. Der Unterschied in der Subskala „Psychisches Wohlbefinden“ war mit acht Punkten der geringste und bei dem Bereich „Körperliche Schmerzen“ erreichten die Patienten sogar einen besseren Wert als die Gesamtbevölkerung. Dies lässt sich wohl am besten mit der Tatsache erklären, dass die MS-

Patienten keine Schmerzpatienten sind, in einer Stichprobe aus der Bevölkerung hingegen durchaus chronische Schmerzpatienten vertreten sind.

Nicht bestätigt hat sich die fehlende Abweichung in der Subskala der „Emotionalen Rollenfunktion“. Hier zeigte sich in dieser Studie der größte Unterschied zur Allgemeinbevölkerung. Pittock et al. interpretierten die fehlende Abweichung der „Emotionalen Rollenfunktion“ als Ausdruck der Kompensationsmechanismen chronisch kranker Patienten. Somit könnte in dieser Studie die rasche Zustandsverbesserung durch Natalizumab zu einer Blickfeldverschiebung und somit Fokussierung auf die emotionalen Beeinträchtigungen geführt haben. Interessant wäre hierbei, die Veränderungen im weiteren Krankheitsverlauf zu verfolgen.

Die größte Abweichung zur Allgemeinbevölkerung findet sich in den meisten Studien<sup>62 65</sup> bei der „Körperlichen Funktionsfähigkeit“ und der „Körperlichen Rollenfunktion“. Dies erklärt sich am ehesten aus den durch die MS entstehenden bleibenden Behinderungen, welche die physischen Fähigkeiten einschränken können.

#### **5.1.1.2 Subskalen SF-36 Vergleich**

Beim Vergleich der zwei Patientengruppen, die für jeweils maximal bzw. minimal zwölf Monate mit Natalizumab behandelt wurden, zeigten sich nach längerer Therapiedauer bessere Werte der Subskalen. Da diese aber nicht von denselben Patienten stammten, somit nicht als Verlaufparameter gelten können und sich auch nicht als statistisch signifikant erwiesen, ist die Aussagekraft gering. Dennoch lassen sie einen anhaltend positiven Effekt der Therapie auf die Lebensqualität vermuten.

### 5.1.1.3 Frage 2 des SF-36

Die Frage 2 des Fragebogens bezieht sich auf die subjektive Verbesserung des Gesundheitszustandes seit Therapiebeginn. Aus dem Antwortprofil geht hervor, dass 82% der Befragten der Meinung sind, dass sich ihr Zustand verbessert habe. Neben den objektivierbaren Messmethoden des Gesundheitszustandes ist gerade bei chronischen Erkrankungen der subjektiv wahrgenommene Gesundheitszustand wichtig, denn ein Großteil der wahrgenommenen HRQoL definiert sich über selbigen.

Natalizumab scheint somit nicht nur die objektive Krankheitsprogression zu beeinflussen, sondern führt auch unmittelbar zu einer subjektiv empfundenen Zustandsverbesserung und damit Steigerung der Lebensqualität. Dass gerade diese selbst wahrgenommene Verbesserung/Verschlechterung des Gesundheitszustandes wichtig ist, zeigte sich auch in der Studie von Rudick et al.<sup>57</sup>. Die HRQoL hatte sich bei mit Natalizumab behandelten Patienten trotz fortschreitender Behinderungsprogression signifikant geringer verschlechtert verglichen mit jenen aus der Placebogruppe mit ebenfalls fortschreitender Behinderungsprogression. Dass diese Krankheitsbesserung eine bessere Lebensqualität bewirkt wird durch die erhobenen VAS-Werte bekräftigt. Da die subjektive Lebensqualität der Patienten unter der Therapie deutlich angestiegen ist, belegt dies die These, dass eine Verbesserung des Gesundheitszustandes zu höherer Lebensqualität führt.

Hier hat sich trotz der deutlich niedrigeren VAS-Ausgangswerte der von Rudick et al.<sup>57</sup> berichtete positive Einfluss der Therapie bestätigt.

Die rasche Verbesserung der Lebensqualität nach bereits sechs Monaten Therapie deckt sich mit der Stagnation der Krankheitsprogression und der Schubrate. Dies könnte als kurzfristiges „Stimmungshoch“ der vorher von rascher Krankheitsprogression geplagten Patienten verstanden werden. Dagegen sprechen aber die anhaltend positiven VAS-Werte nach zwölf und 24 Monaten, die einen länger anhaltenden Effekt der Therapie sowohl auf die physischen als auch auf die psychischen Komponenten nahe legen.

## 5.2 EDSS

Eine sechsmonatige Therapie verbesserte die EDSS-Werte um 17%. Dieses Ergebnis entspricht den Werten der AFFIRM und SENTINEL Studie, in denen ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Behinderungsprogression nachgewiesen wurde.<sup>41 42</sup>

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich im Vergleich der Baseline-Werte mit den Werten nach zwölfmonatiger Therapie. Auch hier konnte eine deutliche Verbesserung um 18% festgestellt werden.

Der durchschnittliche Wert nach sechsmonatiger (2,7) Therapie und jener nach zwölf Monaten (2,9) unterschied sich kaum. Das könnte darauf schließen lassen, dass Natalizumab primär zu einer Verbesserung der Behinderungen führt, die irreversiblen Schäden jedoch erhalten bleiben, sodass eine anhaltende Verbesserung ausbleibt. Die Krankheitsprogression wird gestoppt, was einer weiteren Verschlechterung entgegenwirkt. Ob dies langfristig zu einem reduzierten Behinderungsgrad führt, kann aus den erhobenen Daten nicht erschlossen werden. Laut den Daten der Studie von Kallweit et al.<sup>66</sup> und Melin et al.<sup>67</sup> ist aber zumindest für zwei Jahre von einem anhaltenden Behandlungserfolg auszugehen. Kritisch betrachtet werden muss auch die unterschiedliche Patientenzahl in den beiden Gruppen. Die erste setzt sich aus 43 Patienten zusammen und die zweite nur noch aus 22, sodass die Ergebnisse nicht uneingeschränkt vergleichbar sind.

## 5.3 Schübe

Auch die bereits beschriebene Reduktion der Schubrate konnten wir in dieser Studie nachweisen. Nach sechs Monaten Therapie hatten 86% der Patienten keinen weiteren Schub erlitten und nach zwölf Monaten blieben 79% der Patienten schubfrei. Diese Daten decken sich mit einer Studie von Prosperini et al.<sup>68</sup>.

Somit konnte Natalizumab trotz der initial sehr hohen Schubraten weitere Schübe und damit eine Krankheitsprogression verhindern. Ob diese positive Wirkung auf Dauer besteht und so

längerfristig zu einer Krankheitsstagnation führen kann, sollte in zukünftigen Langzeitstudien untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen eher für einen abnehmenden Effekt mit zunehmender Behandlungsdauer. Dies mag aber auch aus dem kleineren Patientenkollektiv bzw. der unterschiedlichen Patientenzahl nach sechs bzw. zwölf Monaten resultieren.

Obwohl sich die eingeschlossenen Patienten deutlich von den Patienten der AFFIRM und SENTINEL Studie unterscheiden, konnten die positiven Effekte von Natalizumab auf die Lebensqualität, die Behinderungsprogression und die Schubrate in dieser Studie bestätigt werden.

#### **5.4 Kritische Überlegungen und Ausblick**

Das Ziel der Studie, die rasche positive Wirkung von Natalizumab auf die Lebensqualität zu untersuchen, konnte bestätigt werden. Die relativ kurze Beobachtungsdauer erlaubt jedoch keine Aussage über die Langzeiteffekte. Diese müssen Gegenstand zukünftiger Studien sein. Den Langzeitauswirkungen einer Therapie auf die Lebensqualität sollte besondere Beachtung geschenkt werden, da es sich bei der MS um eine chronische und oft schon im frühen Erwachsenenalter beginnende Erkrankung handelt.

In Bezug auf die physischen Aspekte muss in dieser Studie die häufig wechselnde Patientenzahl in den einzelnen Subgruppen kritisch betrachtet werden, sodass ein direkter Vergleich und somit die Darstellung eines Langzeitverlaufs nicht uneingeschränkt möglich ist. Ob es sich bei den gezeigten Verbesserungen um einen anhaltenden Effekt oder nur um eine initiale Besserung handelt, sollte besonders in Anbetracht des PML-Risikos, welches mit einer Behandlungsdauer von über zwei Jahre deutlich ansteigt, näher untersucht werden. Hierbei kommt der Entwicklung neuer Therapiemodelle eine große Bedeutung zu. In der Diskussion ist momentan nach einer initialen Therapie mit Natalizumab eine Therapiepause einzulegen, um das PML-Risiko zu senken. Die Auswirkungen einer solchen Pause auf die Krankheitsaktivität werden aktuell im Rahmen der RESTORE-Studie untersucht.

## **6 Zusammenfassung**

Multiple Sklerose ist eine häufige, chronische Erkrankung des zum Diagnosezeitpunkt oft noch jungen Menschen. Es werden drei Therapieformen unterschieden, wobei das Ziel der immunmodulierenden Langzeittherapie die Unterdrückung der entzündlich demyelinisierenden Aktivität ist. Natalizumab ist der erste monoklonale Antikörper, der in Europa seit 2006 für die MS-Behandlung zugelassen ist. Eine Antigen-Antikörper-Reaktion hindert aktivierte Immunzellen an der Migration über die Blut-Hirn-Schranke. Weil mehrere PML-Fällen unter Natalizumab-Therapie auftraten, wurde das Medikament bereits kurz nach der Zulassung zeitweise vom Markt genommen. 2006 wurde es als Eskalationstherapie unter einer strengen Indikationsstellung neu zugelassen. Damit unterscheiden sich die nun geforderten Indikationen deutlich von den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien (AFFIRM, SENTINEL), in denen das Medikament als Basistherapie getestet wurde. Neben den physischen Parametern wie EDSS und Schubanzahl ist in den letzten Jahren auch die Lebensqualität in den Blickpunkt der MS-Forschung gerückt. Denn die lange Krankheitsgeschichte und die fortschreitenden physischen Beeinträchtigungen wirken sich auf die Lebensqualität der MS-Patienten negativ aus.

An einem Patientenkollektiv, das die nun geltenden Zulassungskriterien erfüllt wurden mittels EDSS-Wert und Schubanzahl die physischen Effekte der Therapie und mittels SF-36 und VAS die Effekte auf die LQ untersucht.

Herbei zeigte sich eine verringerte LQ im Vergleich zur Gesamtbevölkerung in sieben der acht Subskalen des SF-36 und in der VAS-Skala eine signifikante Besserung der LQ unter Natalizumabtherapie nach sechs, zwölf und 24 Monaten.

Ebenso konnten nach sechs und zwölf Monaten signifikant geringere EDSS-Werte als vor der Therapie nachgewiesen werden. Diese deutlich verlangsamte Krankheitsprogression spiegelt sich auch in der nahezu auf null gesunkenen Schubrate nach Therapiebeginn wider.



Insgesamt konnten also trotz der schlechteren Ausgangsbedingungen die positiven Ergebnisse der Zulassungsstudien bestätigt werden.

## 7 Referenzen

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008;372(9648):1502-1517.
2. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9(5):A387-A394.
3. Hein T, Hopfenmüller W. Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany. *Nervenarzt*. 2000;71(4):288-294.
4. Wiendl H, Kieseier BC, Gold R, u. a. Revision of McDonald's new diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Nervenarzt*. 2006;77(10):1235, 1237-1245.
5. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol*. 2007;61(4):288-299.
6. Lauer K. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(3):421-440.
7. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Semin. Immunol*. 2009;21(6):328-333.
8. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends in Molecular Medicine*. 2001;7(3):115-121.
9. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med*. 2000;343(13):938-952.
10. Siffrin V, Vogt J, Radbruch H, Nitsch R, Zipp F. Multiple sclerosis - candidate mechanisms underlying CNS atrophy. *Trends in Neurosciences*. 2010;33(4):202-210.
11. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007;17(2):210-218.
12. Ebers G. Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *Journal of Neurology*. 2005;252(0):iii15-iii20.
13. Flachenecker P. Epidemiology of neuroimmunological diseases. *Journal of Neurology*. 2006;253(0):v2-v8.
14. Leary S, Porter B, Thompson A. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J*. 2005;81(955):302-308.
15. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V, the UBCMS Clinic Neurologists\*. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79::1368 -1374.
16. Ellison GW, Myers LW, Leake BD, u. a. Design strategies in multiple sclerosis clinical trials. *Ann Neurol*. 1994;36(S1):S108-S112.
17. Kurtzke JF. Origin of DSS: to present the plan. *Mult. Scler*. 2007;13(1):120-123.

18. Henze T, Rieckmann P, Toyka K. Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. *Eur Neurol.* 2006;56(2):78-105.
19. Klotz L, Gold R, Hemmer B, u. a. Diagnostik der Multiplen Sklerose 2010 Revision der McDonald-Kriterien. *Nervenarzt.* 2011;82(10):1302-1309.
20. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, u. a. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(7):830-833.
21. Henze T. Symptomatic therapy of multiple sclerosis. *Nervenarzt.* 2004;75 Suppl 1:2-39.
22. Spain RI, Cameron MH, Bourdette D. Recent developments in multiple sclerosis therapeutics. *BMC Med.* 2009;7:74.
23. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif.* 2009;28(2):108-115.
24. Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Journal of Clinical Apheresis.* 2001;16(1):39-42.
25. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), und Peter Rieckmann. „Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose“. *Der Nervenarzt* 77, Nr. 12: 1506–1518.
26. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, u. a. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult. Scler.* 2010;16(5):588-596.
27. Berger T. Current therapeutic recommendations in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2009;287 Suppl 1:S37-45.
28. Daniel Pelletier, M.D., and David A. Hafler, M.D. Fingolimod for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366:339-347.
29. Fazekas, Franz. 2012. „Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group“. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 162 (15-16): 354–366.
30. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, u. a. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402-415.
31. Kappos L, Radue E, O'Connor P, u. a. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387-401.
32. Loma I, Heyman R. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9(3):409-416.
33. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. 1975. *J. Immunol.* 2005;174(5):2453-2455.

34. Lutterotti A, Martin R. Getting specific: monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2008;7(6):538-547.
35. Linker RA, Kieseier BC. Review: Innovative monoclonal antibody therapies in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2008;1(1):33 -42.
36. Bielekova B, Becker BL. Monoclonal antibodies in MS: mechanisms of action. *Neurology*. 2010;74 Suppl 1:S31-40.
37. Linker, Ralf A, Bernd C Kieseier. „Innovative monoclonal antibody therapies in multiple sclerosis“. *Therapeutic advances in neurological disorders* 1, Nr. 1: 43–52.
38. Allan H. Ropper, M.D. Selective Treatment of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:965-967.
39. von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(1):68-72.
40. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, u. a. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(1):15-23.
41. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, u. a. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(9):899-910.
42. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, u. a. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(9):911-923.
43. European Medicines Agency - Human medicines - Tysabri. EMA/349589/2011, EMEA/H/C/000603.
44. Gold R, Jawad A, Miller DH, u. a. Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J. Neuroimmunol.* 2007;187(1-2):156-158.
45. Kappos L, Bates D, Hartung H, u. a. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):431-441.
46. TYSABRI® Global Observational Program in Safety - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00477113>. Zugegriffen am 06.05.2013.
47. TOP: IMA-06-02 Tysabri Observational Program - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00493298>. Zugegriffen am 06.05.2013.
48. Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, u. a. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *The Lancet Neurology*. 2010;9(4):438-446.
49. Hartung H, Warnke C, Hohlfeld R, Kieseier BC. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Undesirable side effect of immunotherapy. *Nervenarzt*. 2009;80(10):1143-1144, 1146-1148, 1150-1153.

50. Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, u. a. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(2):143 -152.
51. C. Warnke u. a., „Risikostratifizierung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie unter Natalizumab“, *Der Nervenarzt* 82, Nr. 10 : 1314–1319.
52. Linker RA, Kieseier BC. Choice of early and escalation treatment options for multiple sclerosis. *Nervenarzt*. 2008;79(10):1123-1124,1126-1128,1130-1132 passim.
53. Warnke C, Adams O, Gold R, u. a. Progressive multifokale Leukenzephalopathie unter Natalizumab. *Nervenarzt*. 2011;82(4):475-480.
54. Ransohoff RM. Natalizumab for multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(25):2622-2629.
55. Haupts M, Elias G, Hardt C, u. a. Quality of life in patients with remitting-relapsing multiple sclerosis in Germany. *Nervenarzt*. 2003;74(2):144-150.
56. Pöllmann W, Busch C, Voltz R. Quality of life in multiple sclerosis. Measures, relevance, problems, and perspectives. *Nervenarzt*. 2005;76(2):154-169.
57. Rudick RA, Miller D, Hass S, u. a. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann. Neurol.* 2007;62(4):335-346.
58. Bullinger M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2000;43(3):190-197.
59. Bullinger M., Kirchberger I., Hogrefe Verlag, Göttingen (1998). SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand.
60. Public Use File BGS98, German National Health Interview and Examination Survey 1998, Robert Koch Institute, Berlin (Germany), 2000.
61. KURTZKE JF. Disability Rating Scales in Multiple Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1984;436(Multiple Sclerosis Experimental and Clinical Aspects):347-360.
62. Miller A, Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: The impact of disability, gender and employment status. *Qual Life Res*. 2006;15(2):259-271.
63. Casetta I, Riise T, Wamme Nortvedt M, u. a. Gender differences in health-related quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009;15(11):1339 -1346.
64. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, u. a. Quality of Life Is Favorable for Most Patients With Multiple Sclerosis: A Population-based Cohort Study. *Arch Neurol*. 2004;61(5):679-686.

65. Riazi A, Hobart J, Lamping D, u. a. Using the SF-36 measure to compare the health impact of multiple sclerosis and Parkinson's disease with normal population health profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(6):710-714.
66. Kallweit U, Jelcic I, Braun N, u. a. Sustained efficacy of natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis independent of disease activity and disability at baseline: real-life data from a swiss cohort. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(2):77-80.
67. Melin A, Outteryck O, Collongues N, u. a. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in a French cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012, Volume 259, Issue 6, pp 1215-1221.
68. Prosperini L, Borriello G, Fubelli F, Marinelli F, Pozzilli C. Natalizumab treatment in multiple sclerosis: the experience of S. Andrea MS Centre in Rome. *Neurological Sciences*. 2011, Volume 31, Issue 3 Supplement, pp 303-307.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Stuttgart, 04.01.2014

Luzie Thormählen