

# **NATALIZUMAB**

MONOTERAPI VED  
RELAPSERENDE-REMITTERENDE MULTIPPEL  
SKLEROSE  
EFFEKT OG RISIKO

Stud. med. Linda Tangen Aaserud  
Universitetet i Oslo

Veileder: Dr. med. Christian Lund,  
Nevrologisk avdeling, Rikshospitalet, Oslo  
Universitetssykehus.

# INNHALDSFORTEGNELSE

## 1.0

<b>Abstrakt</b> .....	
.....	<b>4</b>

## 2.0

<b>Innledning</b> .....	
.....	<b>4</b>

### 2.1

Bakgrunn.....	
.....	
.....	4

### 2.2

Mål.....	
.....	
.....	6

## 3.0

<b>Metode</b> .....	
.....	<b>6</b>

## 4.0

<b>Hoveddel</b> .....	
.....	<b>7</b>

### 4.1

Multippel	
sklerose.....	
.....	
...7	

Patofysiologi.....	7
Epidemiologi.....	7
Klinisk bilde.....	8
Diagnose.....	8
Behandling.....	9
4.2 Godkjenning av et nytt medikament.....	9
Natalizumabs virkningsmekanisme.....	9
4.3 Grunnlaget for godkjenningen.....	10
Studier i fase 1 og 2.....	10
AFFIRM-studien.....	11

	Attakkfrekvens.....	
	.....	
	.....	12
	MR-aktivitet.....	
	.....	
	.....	13
4.4	Suspensjon av medikamentet....	
	.....	
	.....	15
	Progressiv multifokal leukoencefalopati...	
	.....	15
	Mekanismer for PML-utvikling ved natalizumabbehandling.....	16
4.5	Trygghetsevaluering.....	
	.....	
	.....	16
4.6	Reintroduksjon av medikamentet.....	
	.....	17
4.7	Nåværende retningslinjer og behandling.....	
	.....	17
	EMEA og FDA.....	
	.....	17
	Helsedirektoratets retningslinjer.....	
	.....	18
	Behandling med natalizumab.....	
	.....	18

4.8		Klinisk	
årvåkenhet.....			
.....			19
4.9	Behandling		av
PML.....			
.....			19
4.10	Tallmateriale: Pasienter eksponert vs.		
registrete tilfeller av PML.....			20
4.11		Generell	
sikkerhet.....			
.....			
21			
<b>5.0</b>			
<b>Diskusjon.....</b>			
.....			<b>21</b>
5.1	Et	omdiskutert	
medikament.....			
.....			21
5.2		Effekt	
.....			
.....			
..21			
5.3	Progressiv multifokal leukoencefalopati og		
oppfølging.....			22
5,4		Defensiv	
holdning.....			
.....			22
5.4		Pågående	
forskning.....			
.....			23
5.5	Svakheter	i	egen
oppgave.....			
.....			23

6.0

**Konklusjon**.....  
.....**23**

7.0

**Kilder**.....  
.....**24**

**1.0 ABSTRAKT**

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is a common, chronic, inflammatory disease of the central nervous system (CNS), which primarily affects young people. There exists no causal treatment as the disease is not fully understood. The most effective medication available today is natalizumab, a monoclonal antibody which is supposed to prevent the inflammatory cells to cross the blood-brain

barrier and causing demyelination. Reported causes of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) as a side effect have made natalizumab a controversial medication. The aim of this study is to give an overview of what the current literature tells about the evidence based effect according to the rate of clinical relapse and disease activity detected on MRI, and the risk of developing PML as a side effect.

**Method:** The text is based on information found through a systematic search in PubMed and Cochrane Library for articles published in Neurology, Lancet and New England Journal of Medicine.

**Results:** The AFFIRM study showed that the relative reduction of the rate of clinical relapse was 68%. Gd-enhanced MRI showed a 92% reduction of lesions in the natalizumab group compared to the placebo group. T2-weighted MRI showed a 83% reduction in the accumulation of new or enlarging hyperintense lesions. The calculated risk for developing PML is estimated to 1:1000. Until today (Dec 2009) 63300 patients have been on natalizumab and there have been 30 registered causes of PML, 7 of fatal outcome.

**Conclusion:** Existing research on this medication is limited, but shows a significant efficacy according to reduced number of clinical relapses and disease activity detected on MRI as monotherapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. The risk is low, but developing PML as a side effect is still the limiting factor according to the potentially fatal outcome. More research is needed on long-term effect and safety.

## 2.0 INNLEDNING

### 2.1 Bakgrunn

Multippel sklerose (MS) er en relativt vanlig, kronisk, immunmediert, demyeliniserende sykdom som hovedsakelig rammer unge og som over tid kan medføre betydelig funksjonshemming (2-4). Selve sykdomsbildet varierer svært mye fra individ til individ, og det er umulig å forutsi prognosen for den enkelte pasient. "Sykdommen har like mange ansikter som antall pasienter", sies det. Tiden fra lett funksjonelt handikapp til total invaliditet kan være kort, mens andre ganger opplever pasientene et mer godartet sykdomsforløp hvor de kan beholde sitt "normale liv" og kan fungere tilnærmet slik som før også i yrkeslivet. Likevel står sykdommen som hyppigste årsak til nevrologisk uførhet blant unge.

Mange aspekter ved sykdommen er fortsatt ikke klarlagt, og medikamentell forskning bygger derfor på antagelser. Det er derfor ikke funnet noen kausal behandling, men det i løpet av de siste 40 årene skjedd store fremskritt innen forskningen på multippel sklerose. Attakkene behandles med kortikosteroider, noe som reduserer varigheten av attakksymptomer, men som dessverre ikke har signifikant påvirkning på progresjonen og langtidsforløpet. Slik attakkbehandling ble introdusert allerede på 1970-tallet. Først ut som forebyggende ("sykdomsbremsende") langtidsbehandling ble det forsøkt immunsupprimerende medikamenter som cyklofosfamid, cyklosporin, azatioprin og metotrexat. Disse viste noe effekt, men ble p.g.a. tildels alvorlige bivirkninger ikke vel tolerert som rutinebehandling hos MS-pasienter. I 1987 ble det for første gang rapportert en potensiell immunmodulerende behandling som var vel tolerert og hadde



en vedvarende effekt på de kliniske endepunktene - det var glatiramer-acetat. Litt senere ble et annet liknende medikament utviklet - betainterferon. Disse immunmodulerende medikamentene er i dag etablert førstelinjebehandling ved MS. Interferon-beta og glatiramer-acetat viser seg å redusere attackfrekvensen med ca. 30 % og bremser utviklingen av funksjonssvikt noe. Det sees også en betydelig reduksjon av MR-bedømt sykdomsaktivitet under behandling over tid (1-2).

Dagens annenlinjebehandling er natalizumab. Det er et nytt legemiddel, første ut i gruppen monoklonale antistoffer. Dette var et banebrytende medikament, idet det ble oppdaget et nytt angrepspunkt, nemlig å stanse ett av trinnene i selve sykdomsprosessen ved MS. Tross sin korte historie og effektive virkning har natalizumab imidlertid rukket å bli et omstridt medikament. Natalizumab ble godkjent for behandling av MS av Food and Drug Administration (FDA) i USA i 2004. Det oppstod like etter imidlertid et uventet problem da det ble oppdaget to tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Medikamentet ble suspendert fra markedet 28. februar 2005. Etter omfattende trygghetsevalueringer ble medikamentet i juni 2006 reintrodusert på markedet og godkjent for pasienter med alle typer relapserende MS som første- eller andrelinjebehandling. Retningslinjene for bruk ble strammet inn.

## **2.2 Mål**

Målet med oppgaven er å gi en oversikt over hva litteraturen per i dag forteller om den evidensbaserte effekten av natalizumab som monoterapi ved relapserende

*multippel sklerose bedømt ved klinisk attackrate og MR-funn, siden det er det man kan finne klareste resultater og tall på i litteraturen. I tillegg vil jeg beskrive risikoen ved natalizumabbehandling, med fokus på kunnskapen man har om PML. Dette for å vite hva den enkelte lege i fellesskap med pasienten må overveie av nytte/risiko ved vurdering opp mot denne behandlingen.*

### **3.0 METODE**

I denne litteraturstudien har jeg gått gjennom artikler som omhandler multippel sklerose, natalizumab og progressiv multifokal leukoencefalopati. Datainnsamlingen har i hovedsak foregått via PubMed og Cochrane Library og der jeg har funnet artikler som har vært publisert i *Neurology*, *Lancet* og *The New English Journal of Medicine*, og med tilgjengelighet gjennom Universitetsbiblioteket i Oslo. Jeg har også brukt Helsedirektoratets retningslinjer for behandling av MS med natalizumab, produsentene Elan og Biogen Idec sine nettsider med oppdatert materiale og rapporter, og jeg har vært i kontakt med medisinsk sjef i Biogen Idec, Norge. I tillegg har jeg brukt lærebøker i nevrologi og Norsk elektronisk legehåndbok.

**P:** Pasienter med RRMS.

**I:** Behandling med natalizumab som monoterapi.

**C:** Placebo.

**O:** Effektmålene reduksjon i antall kliniske atakker og MR-funn.

#### **PubMed:**

Clinical Queries. (multiple sclerosis and natalizumab and (clinical relapse OR MRI) AND (randomized controlled trial(Publication Type) OR

```
(randomized(Title/Abstract) AND
controlled(Title/Abstract) ANS
trial(Title/Abstract)).
("Multiple sclerosis" and natalizumab and
"progressive multifocal leucoencephalopathy").
```

#### **Cochrane:**

```
Multiple sclerosis and OR MS AND Natalizumab OR
Tysabri OR Antegren AND Clinical relapse OR MRI.
```

Jeg vil kort gå gjennom disse treffene og velge å inkludere og ekskludere basert på "abstrakter".

#### Inklusjonskriterier:

- Natalizumab som monoterapi
- Effektmålene "attakker" og "MR"
- Behandlingsvarighet over 6 måneder.

#### Eksklusjonskriterier:

- Kombinasjonsbehandling
- Natalizumab som atakkbehandling
- Behandling med varighet under 6 måneder

## **4.0 HOVEDDEL**

### **4.1 Multippel sklerose**

#### **Patofysiologi**

Årsaksfaktorene bak multippel sklerose er ikke fullt ut kjent, men det kan tenkes at det er en kombinasjon av genetisk disposisjon og miljømessige faktorer, infeksjoner eller andre ytre agens. Det er postulert at sykdomsprosessen ved MS begynner med aktivering av auto-reaktive T-lymfocytter i den perifere sirkulasjonen. De aktiverte cellene kan deretter migrere over blod-hjerne-

barrieren, hvor de induserer inflammasjon via proinflammatoriske cytokiner som interferon-beta, interferon-gamma og TNF-alfa, med videre aktivering og rekruttering av flere betennelsesceller, noe som resulterer i fokal skade av oligodendrocytter og eventuelt aksoner og ødem/inflammasjon. Predileksjonsstedene er nervus opticus, rundt ventriklene, hjernestammen og ryggmargen (bakstrengene). De kliniske bortfallssymptomene skyldes nedsatt ledningsevne i demyeliniserte aksoner (og celledød). Avtagende inflammasjon (og dermed ødem) og redistribuering av Na-kanaler langs demyeliniserte aksoner, samt varierende grad av remyelinisering bidrar til remisjon. Ved senere dannelse av gliose og aksonskade oppstår varierende grad av permanent ledningsforstyrrelse og dermed klinisk funksjonstap (2-4).

### **Epidemiologi**

Oftest debut i ung alder, vanligvis er pasientene mellom 20 og 40 år når de får diagnosen (median 30 år). Kvinner rammes 1,5-2 ganger oftere enn menn. MS er mest utbredt hos de med kaukasisk avstamning, og er vanligst i Europa og Nord-Amerika. Norge er et høyfrekvensområde med 5-8 nye tilfeller per 100 000 per år, og en prevalens varierende fra 70-160 per 100 000. Det er per i dag mellom 7000 og 8000 mennesker her i landet som har sykdommen (2-4).

### **Klinisk bilde**

Fokale nevrologiske symptomer kan utvikles over noen timer til dager i form av angrep, og symptomene avhenger av hvor i sentralnervesystemet lesjonene er

lokalisert. Det kan være optikusnevritt, diplopi, pareser i ekstremiteter, spastisitet, parestesier, ataksi, vertigo, blærefunksjonsforstyrrelser, seksuell dysfunksjon, nevrogen smerte, depresjon og en påfallende utmattelse og tretthet (fatigue).

Hos mer enn 80% debuterer sykdommen som relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS) . Forløpet er karakterisert av angrep med fullstendig eller delvis remisjon av symptomene. Angrepene opptrer i varierende intervaller, og etter gjentatte angrep vil det oftest etterlates permanente symptomer. Etter 5-15 år avløses dette forløpet hos de fleste pasientene av en forløpsform med konstant forverring av symptomer og tiltagende permanent invaliditet, såkalt sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS). Omkring 20% av pasientene opplever fra starten en gradvis langsom progredierende forløpsform, såkalt primær progressiv multippel sklerose (PPMS).

Etterhvert oppstår ganske diffuse, utbredte hjerneorganiske endringer og ca. halvparten av pasientene opplever kognitive vansker i form av svekket hukommelse, konsentrasjon, oppmerksomhet og evne til innlæring og problemløsning. Summen av dette kan naturlig nok også føre til varierende grader av depresjon, noe som gjør det desto vanskeligere å håndtere sykdommen (2-4).

### **Diagnose**

Diagnosen stilles på grunnlag av klinikken, påvisning av oligoklonale bånd eller forhøyet IgG-indeks i spinalvæsken og cerebral MR som viser multiple høysignalområder i hvit substans (2-4).

Internasjonalt blir McDonaldskriteriene brukt for diagnostisere sykdommen (2).

Kliniske atakker	Objektive lesjoner	Tilleggskrav for å kunne stille diagnosen
To eller flere	To eller flere	Ingen; kliniske holdepunkter er tilstrekkelig
To eller flere	En	Disseminasjon i rom ved MR eller to eller flere MR-påviste lesjoner forenlig med MS + intratekal IgG-syntese i spinalvæske eller vent på ytterligere kliniske angrep som peker mot annet sted i CNS
Ett	To eller flere	Disseminasjon i tid ved MR eller andre kliniske angrep
Ett - monosymptomatisk	En	Disseminasjon i rom ved MR eller to eller flere MR-påviste lesjoner forenlig med MS + intratekal IgG-syntese i spinalvæske og Disseminasjon i tid ved MR eller andre kliniske angrep
Gradvis nevrologisk progresjon som peker mot multippel sklerose		Et år med sykdomsprogresjon (retrospektivt eller prospektivt vurdert) og to av de følgende faktorer: a) Positiv MR av hjernen (ni T2 lesjoner eller fire eller flere T2 lesjoner med positiv VER) b) Positiv MR av ryggmargen (to fokale lesjoner) c) Intratekal IgG-syntese i spinalvæske

### Behandling

Som beskrevet i innledningen eksisterer det ennå ingen kausal behandling. Angrepene behandles med kortikosteroider, noe som reduserer varigheten av angrepssymptomer, men viser seg dessverre ikke å ha signifikant påvirkning på progresjonen og langtidsforløpet. Førstelinjebehandling er

injeksjonsbehandling med immunmodulerende medikamenter - interferon beta 1a og 1b (Betaferon (R) og Avonex (R)) og glatiramer acetat (Copaxone (R)). Disse medikamentene kan redusere attackfrekvensen med ca. 30 % og bremser utviklingen av funksjonssvikt noe. Det sees også en betydelig reduksjon av MR-bedømt sykdomsaktivitet. Annenlinjebehandling er natalizumab (Tysabri (R)), et humanisert monoklonalt antistoff som skal forhindre de inflammatoriske cellene i å krysse blod-hjerne-barrieren og dermed forhindre dannelsen av lesjoner. I tillegg kan det være nødvendig med symptomrettet behandling av svimmelhet, blærefunksjonsforstyrrelser, nevrogen smerte og spastisitet. Depresjon og psykososiale vansker som kan følge med det å ha sykdommen må også tas hensyn til i et behandlingsopplegg for en MS-pasient (2-4).

#### **4.2 Godkjenning av et nytt medikament**

Natalizumab ble et godkjent medikament for behandling av MS av Food and Drug Administration i USA i 2004. Natalizumab var første ut i gruppen monoklonale antistoffer. Dette var banebrytende ettersom det var oppdaget et nytt angrepspunkt, nemlig å forhindre de antatt skadelige immuncellene i å trenge inn i sentralnervesystemet (CNS).

#### **Natalizumabs virkningsmekanisme**

I områder med aktive MS-lesjoner er det oppdaget at endotelcellene i blodcellelumen uttrykker en type vaskulære celleadhesjonsmolekyler-1 (VCAM-1). Alfa4-beta1-integrinet som finnes på overflaten på alle leukocytter (unntatt nøytrofiler), binder seg til VCAM-1. Denne interaksjonen er nødvendig for selve bindingen og transmigrasjonen av leukocytter gjennom blod-hjerne-barrieren og inn i CNS (5).

På grunnlag av dette ble det utviklet et humanisert monoklonalt antistoff (selektivt adhesjonsmolekyl) som kan binde seg til alfa4-beta1-integrinet (alfa4-integrindelen) og dermed blokkere interaksjonen med VCAM-1. Medikamentet kan med andre ord dermed forhindre selve inflammasjonen i CNS og dermed dannelsen av lesjoner, ved at de "skadelige" leukocytene holdes utenfor CNS. Gjennom dette reduseres risikoen for inflammatorisk aktivitet (5).

#### **4.3 Grunnlaget for godkjenningen**

Natalizumab har gjennomgått alle de nødvendige faser for å bli godkjent av Food and Drug Administration (USA) og European Medicines Agency (EU).

Før et medikament blir godkjent og kan komme ut på markedet kreves det at det gjennomgår 3 faser av testing, en 4. fase gjennomføres etter markedsføring.

**Fase 1** er første nivå av klinisk testing av et nytt medikament. Disse studiene gjennomføres for å undersøke sikkerhet og virkningsmåte hos mennesker - farmakokinetikk og farmakologisk effekt. Har som mål å finne beste administrasjonsmåte og riktig, sikker dosering.

**Fase 2** blir gjennomført på en større gruppe syke og har som formål å undersøke den kortsiktige terapeutiske effekten av medikamentet og bekrefte sikkerheten fra fase 1. I tillegg kartlegges de vanligste bivirkningene.

**Fase 3** er siste kliniske nivå og det nye medikamentet sammenliknes med andre medikamenter som allerede er på markedet. Sikkerhet og effekt undersøkes over lengre tid og hos et større antall syke pasienter og sammenliknes med placebo eller et allerede eksisterende medikament/behandling. Vanligvis kreves det to vellykkede



fase 3-studier som beviser effekt og sikkerhet for å godkjennes av FDA eller EMEA.

**Fase 4** gjennomføres etter at medikamentet er markedsført og omfatter derfor et stort antall pasienter. Effekten sammenliknes med en gullstandard samt at man får mer kunnskap om fordeler, ulemper og optimal bruk (6).

### **Studier i fase 1 og 2**

W. A. Sheremata og medarbeidere publiserte i *Neurology* i 1999 resultater fra en randomisert, placebo-kontrollert studie (fase 1) med utprøvde doser på 0.03 til 3.0 mg/kg natalizumab, sammenliknet med placebo hos 28 pasienter med RRMS eller SPMS. Alle dosene var trygge og vel tolererte (7).

Tubridy og medarbeidere publiserte samme år i *Neurology* resultater fra en randomisert placebo-kontrollert studie (fase 2) med 72 pasienter med aktiv RRMS og SPMS. To infusjoner med 4 ukers mellomrom. Konklusjonen her var at korttidsbehandling med natalizumab resulterte i en signifikant reduksjon i antall nye aktive lesjoner målt på MR (8).

I januar 2003 ble det publisert i *New England Journal Medicine* at Miller DH og medarbeidere gjennom en studie (fase 2) hadde vist at natalizumab førte til færre inflammatoriske hjernelesjoner og færre angrep over en 6-månedersperiode hos pasienter med RMS (9).

Det formulerte formålet ved studien var å evaluere sikkerhet og effekt. Det var en randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie. 213 pasienter med RRMS eller SPMS ble rekruttert fra 26 kliniske sentre. Pasientene var 18-65 år. Det ble utprøvd doser på 3 mg/kg og 6 mg/kg

hver 4. uke i 6 mnd. Oppfølging 6 måneder etterpå.

Behandling med natalizumab resulterte i færre inflammatoriske hjernelesjoner påvist ved MS og også reduksjon i atakker, selv om den ikke hadde til hensikt å demonstrere sistenevnte. De oppdaget en rask og uttalt effekt som kunne føres videre til fase 3-studier.

### **AFFIRM-studien**

Den viktige AFFIRM-studien ble publisert i New England Journal of Medicine i mars 2006 (10). Dette er hovedstudien bak natalizumab, en randomisert, dobbelblind, placebokontrollert, prospektiv studie. Denne studien la grunnlaget for legemiddelmyndighetenes beslutning om å godkjenne det.

C. H. Polman og medarbeidere hadde som mål å evaluere effekten og sikkerheten av natalizumab ved RRMS gjennom en 2 år lang studie. Det var 942 pasienter fra 99 sentre som deltok. De var i aldersgruppen 18-50 år og hadde diagnosen RMS, med score 0-5,0 på The Expanded Disability Status Scale. EDSS er et noe komplisert scoringssystem som ofte blir brukt for å måle uførhet hos MS-pasienter (1-10) og også for å følge forandringer over tid. Alle hadde MR-funn forenlig med MS og hadde minst ett medisinsk dokumentert angrep i løpet av de siste 12 mnd før studiestart. Pasientene ble randomiserte i forhold 2:1 for å få natalizumab 300 mg eller placebo som i.v. infusjon hver 4. uke i 116 uker. Effekten ble målt i kliniske atakker og på MR.

Det ble foretatt klinisk nevrologisk evaluering hver 12. uke for EDSS-score, biokjemiske og hematologiske analyser, evaluering av eventuelle bivirkninger og test

for natalizumab-antistoffer. Ellers ble det også gjort en nevrologisk evaluering ved mistanke om nytt angrep. Proton-density-weighted eller T2-vektet og Gadoliniumkontrast, T1-vektede MRI-bilder ble tatt på "baseline", ved uke 52 og uke 104.

282 (30%) av pasientene var menn og 660 (70%) var kvinner, og denne fordelingen ble opprettholdt i alle gruppene, noe som gjør den representativ i forhold til fordelingen mellom kjønnene av de som rammes av sykdommen. På samme måte ble etniske forhold tatt hensyn til. 899 (95%) var hvite, mens 43 (5%) var av annen etnisitet, med samme prosentfordeling i begge behandlingsgruppene (se innledning).

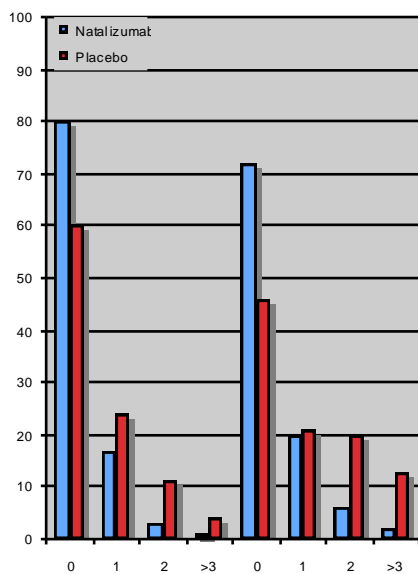
Pasienter med sykdom som var klassifisert som primær progressiv, sekundær progressiv eller progressivt relapsende, ble ekskludert. Også de som hadde hatt angrep i løpet av siste 50 dagene før første injeksjon ble ekskludert. Behandling med cyklophosphamid eller mitoxantrone i løpet av siste året eller behandling med interferon beta, glatiramer acetat, cyclosporin, azathioprine, methotrexate eller i.v. globulin siste 6 måneder var også ekskluderende. Også pasienter som hadde blitt behandlet med interferon beta, glatiramer acetat eller begge mer enn 6 mnd ble ekskludert.

### **Angrepfrekvens**

Allerede det første året viste det seg å være en signifikant forskjell i angrepfrekvens mellom natalizumabgruppen og placebogruppen, 0.26 vs. 0.81 angrep per år. Den relative reduksjonen på 68 % ble også opprettholdt etter 2 år. Også antall angrepfrie pasienter var

signifikant høyere i natalizumabgruppen enn i placebogrupperen - 1 år 77% vs. 56%, 2 år 67% vs. 41%. En 2 års relativ risikoreduksjon på 59%.

	1 år		2 år	
Antall atakker	Natalizumab (627)	Placebo (315)	Natalizumab (627)	Placebo (315)
0	501 (80%)	189 (60%)	454 (72%)	146 (46%)
1	106 (17%)	76 (24%)	123 (20%)	65 (21%)
2	17 (3%)	36 (11%)	36 (6%)	63 (20%)
(>) 3	3 (<1%)	14 (4%)	14 (2%)	41 (13%)



### MR-aktivitet

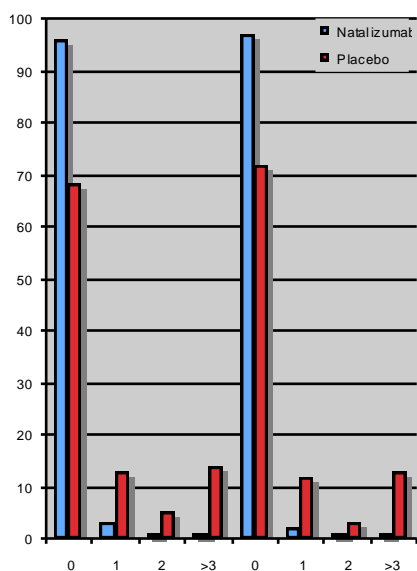
**Gadoliniumkontrast (i.v.)** - kun nye/ferske lesjoner som typisk varer noen uker = aktive lesjoner.

Representerer lekkasje gjennom blod-hjernebarrieren.

Antall lesjoner påvist ved gadoliniumkontrast var 92 % mindre i natalizumabgruppen sammenliknet med placebogruppen, både etter 1 og 2 år.

96% av pasientene i natalizumabgruppen var uten lesjoner ved Gd-kontrast etter 1 år, sammenliknet med bare 68 % i placebogruppen, tilsvarende tall etter 2 år var 97% og 72%.

	1 år		2 år	
Antall lesjoner ved Gd-kontrast.	Natalizumab (627)	Placebo (315)	Natalizumab (627)	Placebo (315)
0	605 (96%)	213 (68%)	608 (97%)	227 (72%)
1	17 (3%)	42 (13%)	12 (2%)	39 (12%)
2	3 (<1%)	15 (5%)	1 (<1%)	9 (3%)
(>) 3	2 (<1%)	45 (14%)	6 (<1%)	40 (13%)



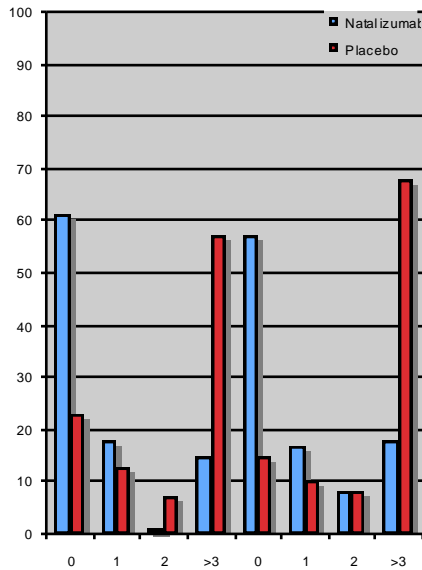
**T2-hyperintense lesjoner** - Alle lesjoner tilkommet siste år.

Natalizumab reduserte antall nye og voksende hyperintense lesjoner påvist ved T2-vektet MR med 83% sammenliknet med placebo over 2 år.

Første år var det 61 % av pasientene i natalizumabgruppen som ikke hadde utviklet nye eller voksende hyperintense lesjoner, sammenliknet med bare 23% i placebogruppen, andre år var tilsvarende tall 57% vs. 15%.

Det ble etter 1 år påvist tre (eller flere) nye eller voksende hyperintense lesjoner hos 15 % i natalizumabgruppen vs. 57 % i placebogruppen, tilsvarende tall etter 2 år var 18% i natalizumabgruppen og 68 % i placebogruppen.

	1 år		2 år	
Antall nye eller voksende T2-hyperintense lesjoner	Natalizumab (627)	Placebo (315)	Natalizumab (627)	Placebo (315)
0	382 (61%)	72 (23%)	360 (57%)	46 (15%)
1	112 (18%)	41 (13%)	106 (17%)	32 (10%)
2	40 (6%)	23 (7%)	48 (8%)	24 (8%)
(>) 3	93 (15%)	179 (57%)	113 (18%)	213 (68%)



#### 4.4 Suspensjon av medikamentet

Som omtalt i innledningen oppstod det like etter lansering to tilfeller av den letale tilstanden, progressiv multifokal leucoencefalopati (PML), og natalizumab ble suspendert fra markedet 28. februar 2005 i påvente av omfattende trygghetsevaluering. Det ble senere oppdaget et tredje PML-tilfelle hos en Crohnspasient.

##### **Progressiv multifokal leukoencefalopati**

Progressiv multifokal leukoencefalopati er en sjelden og potensielt dødelig, demyeliniserende sykdom forårsaket av JC-virus, et humant polyomavirus (11). Det er en opportunistisk infeksjon som forekommer nesten utelukkende hos pasienter med immunsvikt, slik som HIV-smittede og immunosupprimerte. Ved aktiv PML skjer replikasjonen av det virale genomet i oligodendrocyttene. Dette fører til lyse av cellene og nedbrytning av myelinskjedene. Dette vises som mange foci med demyelinisering, oftest lokalisert til subcortikale

områder i de cerebrale hemisfærer, og sjelden i cerebellum, hjernestammen og ryggmargen. De infiserte cellene nekrotiserer og viruset frigjøres og spres til nabocellene. Man tror at den initiale infeksjonen skjer tidlig i livet, og 70-90% av den voksne befolkning har målbare antistoffer mot JC-virus. Det er fortsatt mye usikkerhet rundt temaet, men teoriene går ut på at utvikling av PML skyldes primærinfeksjon, reaktivering av latent infeksjon eller en virulent mutasjon av en aktiv men asymptomatisk infeksjon.

De to første tilfellene av PML oppstod i SENTINEL-studien, en fase 3-studie hvor de undersøkte sikkerheten og effekten ved kombinasjonsterapi natalizumab og interferon beta-1a (Avonex) hos pasienter med RRMS. (Et tredje tilfelle ble oppdaget hos en Crohns-pasient som hadde fått 8 infusjoner). To av disse tre pasientene døde og en av pasientene overlevde med vedvarende alvorlige nevrologiske utfall. På dette tidspunktet hadde mer enn 3000 pasienter fått natalizumab-behandling gjennom studier, med gjennomsnittsbehandlingsvarighet på 17.9 måneder. Sykdommen oppstod til å begynne med hos pasienter som fikk kombinasjonsterapi med natalizumab pluss Avonex, eller som tidligere hadde delvis hadde fått overlappende behandling med immunosupprimerende pre-behandling under monoterapi. (11-12)

### **Mekanismer for PML-utvikling ved natalizumab-behandling**



Hvorfor natalizumab synes å disponere for utvikling av PML har man ikke lyktes å finne svar på ennå, men to mekanismer er foreslått (11):

1) En teori tar for seg at natalizumab har en viktig rolle i den cellulære immunresponsen ved JCV-infeksjonen. JCV-spesifikke cytotoksiske T-lymfocytter er viktige ift. å forhindre PML. Natalizumab fører til at disse holdes utenfor BHB og dermed forhindres i bekjempelse av PML i hjernen. Disse cellene er også viktige i perifere, "latente" områder ift. kontroll og bekjempelse av reaktivering av JCV fra benmarg, milt og tonsillært vev.

2) En annen teori går ut på at alfa4beta1 VCAM medierer "homing and retention" av lymfocytter i benmarg og milt. Natalizumabs blokkering av alfa4beta1-integrinet kan føre til frigjøring og mobilisering av B-celler fra benmarg og milt (de JCV-latente områdene) noe som kan føre til økt mengde/antall av JCV i det perifere blod.

#### **4.5 Trygghetsevaluering**

Det var tre registrerte tilfeller av PML hos pasienter behandlet med natalizumab. Yousry TA og medarbeidere publiserte sitt arbeid i NEJ i 2006, en utvidet trygghetsevaluering av alle pasientene som var oppført i kliniske protokoller (13).

Trygghetsevalueringen bestod av en detaljert anamnese, klinisk undersøkelse, nevrologisk utredning, cerebral MR og om mulig JCV-DNA-analyse av spinalvæske. Av 3417

pasienter (inkl. Mb. Crohn og reumatoid artritt) ble 3116 utredet for PML, altså 97%. De hadde en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 17.9 måneder. 97% av pasientene med MS ble utredet innenfor 3 eller 6 måneder etter siste natalizumabdose. Tross denne omfattende studien ble ikke flere tilfeller av PML oppdaget.

Konklusjonen var at risikoen for PML-utvikling ikke ble sett som større enn at U.S. Food and Drug Administration ønsket å ha medikamentet på markedet grunnet dets unike effekttall.

I henhold til videre oppfølging kan det synes at risikoen for PML-utvikling kan øke med antall infusjoner. Basert på et begrenset tallmateriale fra kliniske studier er den kalkulerte risikoen for PML-utvikling ved natalizumab-behandling estimert til 1:1000 (11), etter en behandlingsperiode på under 18 mnd (median). Det angis på FDAs sider at gjennomsnitt for antall infusjoner ligger på 25. Man har foreløpig liten erfaring med pasienter som har fått flere enn 35 infusjoner med natalizumab (14). Det er ikke funnet JCV-genom i spinalvæske hos MS-pasienter som ikke har stått på natalizumab, noe som tilsier at MS-sykdommen i seg selv med liten sannsynlighet kan øke risikoen for JCV-replikasjon og spredning i CNS (15).

#### **4.6 Reintroduksjon av medikamentet**

Etter omfattende trygghetsevalueringer ble natalizumab imidlertid i juni 2006 reintrodusert på markedet og godkjent for pasienter med alle typer relapserende MS som første- eller andrelinjebehandling. Retningslinjene for bruk ble strammet inn. I 2006 ble natalizumab også EU-godkjent.

#### **4.7 Nåværende retningslinjer og behandling**

##### **European Medicines Agency og U.S Food and Drug Administration:**

På nåværende tidspunkt er det kun pasienter med høy sykdomsaktivitet tross behandling med beta-interferon eller glatiramer acetat, eller ved raskt utviklende alvorlig RRMS som kan bli behandlet med natalizumab. Dette er av sikkerhetsmessige hensyn.

- Pasienter som ikke har fullgod respons på behandling med beta-interferon. Pasientene skal ha hatt minst ett atakk siste år tross at de står på behandling og ha minst ni T2-hyperintense lesjoner på cranial MR eller minst 1 Gd-kontrastladet lesjon.

- Eller pasientene må ha raskt utviklende alvorlig RRMS, definert som to eller flere atakker i løpet av et år og med en eller flere Gd-fremmede lesjoner på cranial MRI eller signifikant økning i T2-lesjonladning sammenliknet med tidligere MR (16).

##### **Helsedirektoratets retningslinjer:**

I henhold til norske legemiddelmyndigheter er det bare pasienter med svært aktiv tilbakevendende RRMS som er godkjent for natalizumab (17):

- Pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS.
- Pasienter med høy sykdomsaktivitet til tross for behandling med et beta-interferon.

##### **Behandling med natalizumab**

De nye retningslinjene innebar også at pasienter i USA som skulle stå på Tysabri var måtte delta i TOUCH-programmet, på grunn av risikoen for PML. TOUCH står for Tysabri outreach: unified commitment to health og er utviklet ved hjelp av Food and Drug Administration (FDA).

Dette programmet fungerer restriktivt og fokuserer på sikkerhet, og målet er dermed å minimalisere risikoen for PML. Det innebærer en tett monitorering og oppfølging (18).

I Norge krever Sosial- og helsedirektoratet tett oppfølging av pasientene som står på natalizumab. Forutsetningen for EU-godkjenning var at produsenten Biogen Idec skulle utarbeide en informasjonspakke med informasjon til forskriver, godkjent preparatområde samt et pasientkort som skal gjøre pasientene selv oppmerksomme på PML-symptomer. Det var også krav om en risikohåndteringsplan.

Før oppstart av behandling med natalizumab må man ha tatt et cerebralt MR-bilde for å kunne ha et sammenlikningsgrunnlag i monitoreringen. Den månedlige kontrollen foretas når pasienten får i.v. infusjon hver 4. uke, og består av et møte med nevrolog eller sykepleier som kartlegger nye nevrologiske symptomer, med spesiell vekt på symptomer som kan skyldes PML. Det tas også generelle blodprøver. Hver tredje måned gjøres det en nevrologisk undersøkelse. Cerebral MR med kontrast gjøres en gang pr år. Det første året gjøres det analyse av antistoffer mot natalizumab til bestemte tidspunkter. I tillegg tas pasientene til ekstra kontroller dersom de får nye symptomer som vedvarer utover et par døgn. Neste infusjon utsettes da til det er kartlagt om det er MS-attakk eller PML-utvikling. For diagnostikk gjøres cerebral MR med kontrast og eventuelt spinalvæskeundersøkelse. Standard attakkbehandling med steroider igangsettes hvis dette er aktuelt. Videre behandling stanses inntil videre dersom det usikkerhet om det er PML-utvikling (17).

I tillegg er det viktig at både behandler og pasient er godt informert mtp. rask mistanke, gjenkjennelse og behandling dersom PML skulle oppstå.

#### 4.8 Klinisk årvåkenhet

Den klassiske kliniske presentasjonen av PML er en triade av kognitive forstyrrelser, motordysfunksjon og synsforstyrrelser. Den histologiske diagnosen stilles ved en klassisk histopatologisk triade av demyelinisering, forstørrede oligodendrogliale nuclei og "bizarre" astrocytter, koblet med immunocytokjemisk- eller EM-demonstrasjon av JC-virus. Uten biopsi kan kompatible kliniske og radiografiske funn sammenholdes med funn av JC-virus i spinalvæske påvist ved PCR (11).

Fordi det kan være vanskelig å skille MS-attakk og PML klinisk, er det viktig å merke seg noen forskjeller (12).

	<b>MS-attakk</b>	<b>PML</b>
<b>Debut</b>	Akutt	Subakutt
<b>Utvikling</b>	Timer til dager Vanligvis stabiliserende Går tilbake spontant eller ved behandling	Over uker Progressiv
<b>Klinisk presentasjon</b>	Diplopi Optikusnevritt Ufullstendig myelopati eller partiell myelitt	Kortikale symptomer eller funn Atferdsmessige eller nevrofysiologiske forandringer Retrochiasmale visuelle deficitter Hemipareser

#### 4.9 Behandling av PML

J. R. Berger skriver i en rapport at det ikke er noen etablert behandling av progressiv multifokal leukoencefalopati, men at nucleosideanaloger har blitt prøvd fordi de utsetter/forsinker DNA-syntesen. In vitro-studier har demonstrert cytosin arabinosiders (cytosine-analog) evne til inhibisjon av JCV-replikasjon. Dette ble forsøkt i en studie med AIDS-relatert PML, hvor det ble sammenliknet med placebo, men uten å lykkes. Videre er det foreslått topotecan og camptothecin (topoisomerase I inhibitorer), cidofovir, små interfererende RNA, IL-2 og interferoner (11).

W. Wenning og medarbeidere publiserte en artikkel i NEJ i 2009 der de foreslår en annen angrepsmåte (19). De har tatt utgangspunkt i et tilfelle der en mann overlevde etter PML assosiert med natalizumab. I dette tilfellet ble mistanke, bekreftelse og diagnose basert på identifisering av nye fokale nevrologiske forandringer og utfall, MR som viste lesjoner sammenfallende med PML og analyse av spinalvæske som viste DNA av JC-virus. Ut fra dagens kunnskap mener de at immunrekonstitusjon er eneste effektive behandling ved PML. Immunrekonstitusjon er en reversering av den reduserte immuntilstanden, det kreves altså en forbedring av immunforsvaret. For raskere respons må natalizumabbehandlingens stanses, pga. lang halveringstid og langvarig virkning. For raskere eliminering av natalizumab, er det forsøkt plasmautskiftning eller immunoabsorpsjon. Immunoabsorpsjon betyr at molekylene bindes opp til overflaten av en et virkestoff, og kan dermed bidra til rensing av blodet. Plutselig immunrekonstitusjon kan disponere for immunrekonstitusjonssyndrom (IRIS), som er en tilstand hvor immunforsvaret får en overdrevet inflammatorisk respons på en allerede ervervet

opportunistisk infeksjon. De skriver også at det i tillegg er det prøvd flere antivirale medikamenter PML-behandling hos HIV-pasienter. Cidofovir har blitt prøvd i kombinasjon med antiretrovirale medikamenter, men har ikke vist seg ikke å være effektiv. Metfloquine, en antimalariamedisin, har vist seg å ha effekt på JC-virusets aktivitet når det har blitt applisert i en human gliacelle. De skriver også at mirtazipin har hatt effekt hos en pasient med PML.

K. R. Carson og medarbeidere skriver i en artikkel publisert i Lancet Oncology (20) at det ikke finnes noen bestemt strategi ved PML assosiert med natalizumab-behandling, men de omtaler også immunrekonstitusjon, plasmaferese og faren for IRIS, slik som W. Wennig og medarbeidere.

#### **4.10 Tallmateriale: pasienter eksponert vs. registrerte tilfeller av PML (tall per 2. desember 2009)**

	<b>Antall pasienter på verdensbasis</b>	<b>Antall registrerte tilfeller av PML</b>	<b>Antall døde av PML</b>
<b>Kliniske studier</b>	3000	3	2 (67%)
<b>Klinisk bruk</b>	63000	27	5 (18,5%)

Uten kunnskap om de enkelte individer og behandlingsvarighet, men basert på tall alene er dagens (2. desember 2009) situasjon slik at 63300 pasienter har stått på natalizumab og det har blitt registrert 30 tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati,

hvorav 7 fatale utfall (PhD Glenn Gundersen, Biogen Idec, muntlig meddelelse).

#### **4.11 Generell sikkerhet**

Når det gjelder sikkerhet viste natalizumab seg å være en godt tolerert behandling, og det var i AFFIRM-studien få avbrudd pga. bivirkninger.

Hypigst forekommende var (PhD Glenn Gundersen, Biogen Idec, muntlig meddelelse):

Hodepine -	Natalizumab 38% vs. Placebo 33%
Arthralgi -	Natalizumab 19% vs. Placebo 14%
Urinveisinfeksjoner -	Natalizumab 20% vs. Placebo 17%
Tretthet-	Natalizumab 27% vs. Placebo 21%
Allergiske reaksjoner-	Natalizumab 9% vs. Placebo 4%
	Hypersensibilitet- Natalizumab 1.3%
	Anafylaktiske reaksjoner- Natalizumab 0.8%

I Felleskatalogen 2009 omtales rapport av antistoffdannelse, infeksjoner (inkludert PML og opportunistiske infeksjoner) og spontane tilfeller av alvorlig leverskade, økning i leverenzymmer og hyperbilirubinemi. Av de vanlige bivirkninger er det rapportert kvalme, oppkast, urticaria, urinveisinfeksjon, nasofaryngitt, artralgi, hodepine og svimmelhet. Mindre vanlig er overfølsomhetssymptomer (21).

## **5.0 DISKUSJON**

### **Et omdiskutert medikament**



Natalizumab var et lovende og etterlengtet medikament innen MS-behandling da det kom på markedet i 2004. Både suspensjon og reintroduksjon var høyst uventet, og tiden fra lansering til reintroduksjon skjedde på bare 21 måneder. De fleste legemidler som blir tatt bort fra markedet grunnet alvorlig toksisitet kommer aldri tilbake igjen, men etter omfattende trygghetsevaluering og med strammere retningslinjer klarte legemiddelprodusentene å reintrodusere natalizumab. Hvordan skjedde dette? Brady Hugget omtalte dette i en artikkel publisert i Nature Biotechnology. Han mente at de lyktes med natalizumab fordi dens effekt fremstår som unik sammenliknet med all annen tilgjengelig MS-behandling. Natalizumab forblir dermed på markedet grunnet mangel av bedre alternativer (22).

### **Effekt**

Det vises til svært gode effektdata i studien som la grunnlaget for godkjenningen. Det man kan kritisere er at man bare har denne ene AFFIRM-studien med 2 års oppfølging som danner grunnlaget for sikkerhet og effekt av natalizumab. Ingen liknende studier er gjort i ettertid. Selv om klinikken foreløpig har støttet opp under det samme og noen til og med mener at riktig bruk kan føre til stabilisering av sykdommen over tid, har man likevel behov for flere studier som kan bekrefte de gode effekttallene. I studiene bruker man effektmålene attakker og MR-funn, men det vites ikke om det er nettopp dette som kan avspeile sykdomsprogresjonen hos MS-pasienter. Det kreves lengre oppfølgingsstudier for å se natalizumabs effekt på langtidsprogresjonen.

### **Progressiv multifokal leukoencefalopati og oppfølging**

Den reelle risikoen for utvikling av PML er usikker. Hvis

hypotesen er riktig ift. patogenesen ved PML, kan det bety at risikoen for å utvikle denne sykdommen øker med varigheten av behandlingen. Dersom risikoen for PML øker med behandlingsvarighet hadde det vært gunstig å hatt en studie som strakk seg over lengre tid enn 2 år. Det er også fremsatt hypoteser om at effekten av natalizumab ikke er like tilfredsstillende over tid, i likhet med de immunmodulerende medikamentene.

Selv om det ennå ikke er noen konsensus ift. behandling av utviklende PML, åpner "case-reporten" av pasienten som overlevde PML for håp om å komme frem til en adekvat behandling av denne potensielt dødelige bivirkningen/sykdommen. Det er av avgjørende betydning å ha klare retningslinjer og prosedyrer for oppfølging ift. PML-utvikling, for tidlig å kunne intervensere og ha større sjanse for overlevelse.

Legemiddelprodusentene er klar over dette og Biogen Idec har selv startet opp Tysabri Observational Program, (TOP-study), som er en langtidsobservasjonsstudie nettopp for å imøtekomme denne utfordringen. TOP er et epidemiologisk observasjonsprogram hvor formålet er å samle data omkring sikkerheten ved natalizumabbehandling - endepunktene er altså langtidssikkerheten. Alle alvorlige bivirkninger som oppstår under eller etter behandling blir registrert, uavhengig av om de er relatert til Natalizumab eller ikke. Sekundært også oppfølging av sykdomsaktiviteten målt i oppståtte angrep og deres alvorlighetsgrad, og sykdomsprogresjon målt ved Expanded Disability Status Score (EDSS), og å finne indikatorer for langtidsprognosen. Data samles inn hver 6. mnd over en periode på 5 år.

Norge deltar her, og har bl.a. 3 pasienter som blir fulgt opp på Rikshospitalet via TOP-programmet.

### **Defensiv holdning?**

Et annet spørsmål som reiser seg er om man er for defensive ift. når man velger å intervenere med natalizumab. Per i dag gis medikamentet kun når andre alternativer ikke fører frem til et tilfredsstillende resultat eller ved de alvorligste/hissigste formene. Det er ikke gjort systematiske studier på dette, så det er begrenset kunnskap om effekten av natalizumab hos pasienter som opplever behandlingssvikt på interferon. Ved annen behandling, betainterferon, har det vist seg at behandlingsstart bare med mistanke reduserer risikoen for progresjon mot klinisk sikker sykdom, og også at tidlig behandling reduserer progresjon mot lavere funksjonsnivå blant pasientene. Det samme viser en studie med glatiramer acetat. Man tror tidlig behandling kan bremse sykdommens progresjon. Dette er tatt inn i klinikken, og man har åpnet for å sette i gang behandling på videre indikasjoner på et tidlig stadium i sykdommen - Clinically isolated syndrome (CIS) som er første nevrologiske episode forårsaket av inflammasjon/demyelinisering i CNS og med varighet over 24 timer.

I tillegg til at FDAs og EMEAs retningslinjer er strenge, har Sosial- og helsedirektoratet i Norge valgt å snevre inn gruppen enda mer. Sammenliknet med nabolandene våre ligger bruken noe etter. I Norge har vi nå passert 300 pasienter på natalizumab og det er en varierende geografisk bruk. Det kan synes å være både kostnadmessige og sikkerhetsmessige årsaker i tillegg til treghet i implementering av ny behandling.

Finansieringen er nå langt på vei ryddet opp i gjennom innsatsstyrt finansiering og DRG-vekting av natalizumab, slik at økonomiske argumenter ikke vil være like fremtredende fremover.

### **Pågående forskning**

Det er flere medikamenter under gruppen monoklonale antistoffer under utprøving, og har til nå gitt lovende resultater. Generelt gjelder det at de har en mindre gunstig sikkerhetsprofil og er dyrere enn de nåværende medikamentene som er på markedet.

### **Svakheter i egen oppgave**

Medikamentet er nytt og man har dermed liten erfaring og lite litteratur både ift. effekt, sikkerhet og PML. Denne oppgaven er dermed basert på et begrenset antall artikler.

## **6.0 KONKLUSJON**

Den evidensbaserte litteraturen om natalizumab er begrenset, men viser til meget sterke effektdata som monoterapi ved RRMS bedømt ved klinisk attackrate og sykdomsaktivitet på MR. Både forskning og klinisk materiale tilsier at risikoen for utvikling av PML er lav, men likevel fremstår PML som den begrensende faktoren grunnet sitt potensielt dødelige utfall. Man trenger flere studier i forhold til effekt på langtidsprogresjon og sikkerhet.

## **7.0 KILDER**

1. Lublin F. Multiple sclerosis trial designs for the 21st century: building on recent lessons. J Neurol. 2005 Nov;252 Suppl 5:v46-53

2. Norsk legehåndbok (NEL). Multippel sklerose.  
[www.legehandboka.no](http://www.legehandboka.no)  
(3.3.2010)
3. Red.: Leif Gjerstad, Ola Hunsbeth og Eirik Helseth. Nevrologi og nevrokirurgi - Fra barn til voksen (4. utgave): Kjell-Morten Myhr og Harald Nyland. Multippel sklerose. Forlaget Vett og Viten AS, 2007, 479-490.
4. Olaf B. Paulson, Flemming Gjerris, Per Soelberg Sørensen (red.). Klinisk neurologi og neurokirurgi (4. utgave): Per Soelberg Sørensen. Demyeliniserende sykdomme. København: FADL's forlag: 2004, 511-526.
5. M. Hutchinson. Natalizumab: A treatment for relapsing remitting multiple sclerosis  
Therapeutics and Clinical Risk Management 2007:3(2)  
259-268
6. The free dictionary by Farlex, Medical dictionary.  
<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/phase+study>  
(3.3.2010)
7. W. A. Sheremata, MD; T.L. Vollmer, MD; L.A. Stone et al. A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS. Neurology. 1999 Mar 23;52(5):1072-4.
8. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R **et al.** The effect of anti-alfa4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. Neurology. 1999 Aug 11;53(3):466-72.
9. Miller DH, Khan OA, Sheremata WAA et al. Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2003 Jan 2;348(1):15-23.
10. 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 Mar 2;354(9):899-910.
11. J R Berger. Natalizumab and progressiv multifocal leucoencephalopathy. Ann Rheum Dis 2006;65(Suppl III):iii48-iii53. doi: 10.1136/ard.2006.058404
12. Kappos L, Bates S, Hartung HP et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis:

- recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2007 May;6(5):431-41.
13. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C et al. Evaluation of Patients Treated with Natalizumab for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):924-33.
  14. FDA  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm107198.htm>  
(3.3.2010)
  15. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol.* 2008 Oct;255(10):1449-63. Epub 2008 Oct 29
  16. Michael Hutchinson. Foredrag: NATALIZUMAB THERAPY FOR MULTIPLE SCLEROSIS *Farmleigh, November, 2009* St Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland  
[http://74.125.77.132/search?q=cache:A-i2rsGaTkJ:www.ipposi.ie/index.php/component/docman/doc\\_download/49-michael-hutchinson-nov-2009+emea+guidelines+for+natalizumab&cd=2&hl=en&ct=clnk&client=safari](http://74.125.77.132/search?q=cache:A-i2rsGaTkJ:www.ipposi.ie/index.php/component/docman/doc_download/49-michael-hutchinson-nov-2009+emea+guidelines+for+natalizumab&cd=2&hl=en&ct=clnk&client=safari)  
(3.3.2010)
  17. Nasjonale faglige retningslinjer: Behandling av multippel sklerose med natalizumab. Sosial- og Helsedirektoratet.  
[www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00017/Faglige\\_retningslinj\\_17069a.pdf](http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00017/Faglige_retningslinj_17069a.pdf)  
(3.3.2010)
  18. Tysabri.com. The Tysabri Touch Prescribing Program.  
[http://tysabri.com/tysbProject/tysb.portal/baseurl/threeColLayout/SCSRepository/en\\_US/tysb/home/treatment-with-tysabri/touch-prescribing-program.xml](http://tysabri.com/tysbProject/tysb.portal/baseurl/threeColLayout/SCSRepository/en_US/tysb/home/treatment-with-tysabri/touch-prescribing-program.xml)  
(3.3.2010)
  19. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1075-80.

20. Carson KR, Focosi D, Major EO et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):816-24.
21. Felleskatalogen 2009, Tysabri (Elan) (sist endret 17.11.2009)
22. Brady Huggett. How Tysabri survived. *Nature Biotechnology* **27**, 986 (2009) doi:10.1038/nbt1109-986