

Diese Arztinformation wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Tyruko (Natalizumab) verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.



Arzt-Information und Management-Leitlinien – Angehörige der Heilberufe

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Tyruko®

▼ Tyruko® (Natalizumab)

- ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.
Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.
Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt V. Meldung von Nebenwirkungen.

Version 1.0: September 2023

I. Einleitung	3
II. Progressive multifokale Leukenzephalopathie	4
1. Allgemeine Epidemiologie der PML	4
2. PML und Natalizumab	5
3. Pathologie	6
4. Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML	6
5. Überwachung der Patienten	8
6. PML-Diagnose	13
7. Unterscheidung zwischen PML und MS-Rezidiv mittels MRT	16
8. PML-Management	18
9. PML-Prognose	20
10. Diagnose einer PML nach Absetzen von Natalizumab	20
III. Information für Patienten	21
IV. Literaturangaben	23
V. Meldung von Nebenwirkungen	26
Anhang 1	26
Patientenpass	26
Anhang 2	26
Aufklärungsbogen zum Beginn der Behandlung – Patienten, Aufklärungsbogen zum Fortsetzen der Behandlung – Patienten, Aufklärungsbogen zum Beenden der Behandlung – Patienten	26

Die Behandlung mit Tyruko muss von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrungen mit der Diagnose und Behandlung neurologischer Erkrankungen wie Multipler Sklerose (MS) sowie zeitnahen Zugang zu Magnetresonanztomographien (MRT) haben.

Diese Arztinformation soll für Ärzte, die die Behandlung von MS-Patienten mit Tyruko gemäß der Zulassung einleiten und überwachen – zusammen mit der Fachinformation von Tyruko – zusätzliche Informationen bieten und Anleitungen geben, um eine sichere und wirksame Anwendung im Rahmen zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung zu gewährleisten. Die Arztinformation wird dabei von einem Patientenpass (Anhang 1) und drei Aufklärungsbögen für Patienten (Aufklärungsbogen zum Beginn der Behandlung, Aufklärungsbogen zum Fortsetzen der Behandlung, Aufklärungsbogen zum Beenden der Behandlung) unterstützt, die in Anhang 2 verfügbar sind.

In der Fachinformation zu diesem Arzneimittel sowie in der Gebrauchsinformation sind weitere Informationen zu finden. Diese **kann ebenfalls bei der kohlpharma GmbH (Deutschland) angefordert werden, E-Mail: info@kohlpharma.com.**

Diese Arztinformation bezieht sich hauptsächlich auf das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), das bisher bedeutendste unerwünschte Ereignis bei Patienten, die mit Natalizumab behandelt werden. Daher sollten die relevanten Informationen dieser Arztinformation auch an die Radiologen weitergegeben werden, die an der Differenzialdiagnose einer PML beteiligt sind.

Alle anderen wichtigen Sicherheitsinformationen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Tyruko sowie Informationen zu geeigneten Patientenpopulationen für die Behandlung sind in der Fachinformation vollständig beschrieben. Die behandelnden Ärzte sollten sicherstellen, dass diese Arztinformation zusammen mit der Fachinformation und der Gebrauchsinformation verwendet wird.

II. Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Die Behandlung mit Natalizumab erhöht das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), einer seltenen opportunistischen Virusinfektion des Gehirns, die zum Tod oder zu einer schweren Behinderung führen kann. Opportunistische Infektionen sind Infektionen mit Bakterien, Pilzen oder Viren, die in der Regel keinen Schaden verursachen, aber bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem Krankheiten auslösen können. Beispiele sind mykobakterielle Infektionen der Lunge, Candidosen und die Ausbreitung verschiedener Virusinfektionen.

Bei Patienten unter Behandlung mit Natalizumab wurde während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis über Fälle von PML berichtet. Sowohl die Patienten als auch ihre Betreuungspersonen sollten auf die Symptome aufmerksam gemacht werden, die auf ein frühes Auftreten einer PML hinweisen können. Die Patienten sowie ihre Betreuungspersonen sollten während der Behandlungsdauer und auch bis 6 Monate nach Beenden der Behandlung mit Natalizumab wachsam sein (siehe Anhang 1 und 2, Patientenpass und Aufklärungsbögen für Patienten).

Bei Verdacht auf eine opportunistische Infektion muss die Behandlung mit Natalizumab bis zum Ausschluss des Vorhandenseins einer opportunistischen Infektion durch zusätzliche medizinische Untersuchungen ausgesetzt werden.

1. Allgemeine Epidemiologie der PML

Die PML ist eine opportunistische Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch das John-Cunningham (JC)-Virus verursacht wird, das das Nervensystem angreift, und fast nur bei immungeschwächten Patienten auftritt. Im Wesentlichen greift das reaktivierte JC-Virus Zellen an, die für die Herstellung von Myelin verantwortlich sind, und verhindert, dass Nerven Signale ordnungsgemäß übertragen. Bis heute kann die PML nicht verhindert werden, und es existieren auch keine Therapien, wenn sie einmal aufgetreten ist. Es gibt Berichte über PML-Fälle auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen und organtransplantierten Patienten, die eine Behandlung mit Immunsuppressiva erhalten haben.

PML ist eine potenziell tödliche demyelinisierende Erkrankung, die durch die Reaktivierung des JC-Virus (JCV), eines humanen Polyomavirus, verursacht wird (Wollebo et al. 2015). Man geht davon aus, dass eine Erstinfektion mit JCV während der Kindheit auftritt, danach persistiert das Virus hauptsächlich in den Nieren. Eine Infektion mit dem Virus selbst löst die Erkrankung nicht aus. Es wird jedoch angenommen, dass zwei Faktoren zu einer pathogenen Form führen, die die Blut-Hirn-Schranke passieren und das ZNS infizieren kann: Mutationen in der nicht-kodierenden Region sowie in der Capsid-Protein-kodierenden Region der viralen Desoxyribonukleinsäure (DNA). In Verbindung mit einem beeinträchtigten Immunsystem kann eine Reaktivierung von JCV auftreten und zu einer PML führen.

In vom Anbieter des Referenzprodukts initiierten Studien, die den Serum-Anti-JCV-Antikörper-Assay (STRATIFY JCV®) verwendeten, wurde die Prävalenz von Anti-JCV-Antikörpern bei über 6.000 Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit etwa 55 % dokumentiert. Darüber hinaus wurde bei der Betrachtung der Prävalenz von Anti-JCV-Antikörpern bei MS-Patienten in der Europäischen Union (EU) unabhängig von der Behandlung eine Prävalenz von 48,8 % bis 69,5 % berichtet (Bozic et al. 2014). Weiterhin wurde festgestellt, dass die Prävalenz von Anti-JCV-Antikörpern mit dem Alter zunahm und bei weiblichen Patienten in allen getesteten Kohorten niedriger war als bei männlichen MS-Patienten (Bozic et al. 2014). Diese Ergebnisse korrelieren mit der in der Literatur berichteten Prävalenz aus Studien an gesunden Erwachsenen unter Verwendung ähnlicher Methoden (Bozic et al. 2014). Diese Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz von Anti-JCV-Antikörpern im Allgemeinen nicht durch bekannte Risikofaktoren einer Natalizumab-Behandlung, wie einer vorherigen Exposition gegenüber Natalizumab, Dauer der Natalizumab-Behandlung und vorherige Anwendung von Immunsuppressiva, beeinflusst zu sein schien (Bozic et al. 2014).

Darüber hinaus berichteten zusätzliche systematische Auswertungen und Studien eine Prävalenz von Anti-JCV-Antikörpern in der MS-Population, die je nach geografischer Lage zwischen 40 % und 70 % liegt (Paz et al. 2018, Correia et al. 2017, Tan et al. 2010).

2. PML und Natalizumab

Über die Pathophysiologie der Natalizumab-assoziierten PML ist wenig bekannt, es wird jedoch angenommen, dass sie mit der Kombination der Freisetzung von unreifen B-Zellen aus dem Knochenmark und der Verhinderung der zellulären Immunität innerhalb des ZNS zusammenhängt (Calabrese et al. 2015). Darüber hinaus können andere Faktoren die Entwicklung einer PML bei Patienten fördern, die mit Natalizumab behandelt werden. Natalizumab mobilisiert CD34+-Zellen im Knochenmark. Mit JCV infizierte CD34+-Zellen können in den peripheren Kreislauf gelangen und dann die Blut-Hirn-Schranke (Blood-Brain Barrier, BBB) in das ZNS passieren, was eine PML verursacht (Frohman et al. 2014).

Die globale Inzidenz der PML bei mit Natalizumab behandelten Patienten wurde auf 4,08/1.000 Patienten geschätzt (Vivekanandan et al. 2021). Die berichtete Mortalitätsrate von Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden, betrug in der Literatur 20 % und dürfte aufgrund der verbesserten klinischen Wachsamkeit, die eine frühzeitige Diagnose von PML gewährleistet, sinken (Hellwig et al. 2011).

3. Pathologie

Wenn sich das JCV im Gehirn repliziert, löst dies eine lytische Infektion der Oligodendrozyten aus, was zur umfassenden Zerstörung des Myelins führt. Es befällt die subkortikale weiße Substanz durch die Entwicklung mikroskopischer Läsionen, die sich vergrößern und mit einem charakteristischen Muster in der Magnetresonanztomographie (MRT) konfluieren können.

Das JCV kann neben Oligodendrozyten auch die Körnerzellen des Kleinhirns infizieren. Dies führt zu einer JCV-Körnerzellen-Neuronopathie (Granule Cell Neuronopathy, GCN). Eine JCV-GCN kann isoliert oder in Kombination mit PML auftreten. Es gab jedoch sehr seltene Berichte über JCV-GCN bei Patienten, die Natalizumab erhielten (Agnihotri et al. 2014, Schippling et al. 2013).

4. Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML

Die drei Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer PML bei mit Natalizumab behandelten Patienten assoziiert wurden, umfassen: das Vorhandensein von Anti-JCV-Antikörpern, die Dauer der Behandlung und die vorherige Anwendung von Immunsuppressiva. Diese Faktoren sollten hinsichtlich des erwarteten Nutzens bei der Einleitung und Fortsetzung der Behandlung mit Natalizumab berücksichtigt werden.

- **Anti-JCV-Antikörperstatus**

Patienten, die positiv auf Anti-JCV-Antikörper im Blut oder Serum getestet wurden, haben ein höheres Risiko, eine PML zu entwickeln, als Patienten, die Anti-JCV-Antikörper-negativ sind. Da eine Infektion mit JCV jedoch nur einer von mehreren Schritten in der Abfolge der Entwicklung einer PML ist, tritt sie nur bei einer Minderheit der Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten auf. Die Verwendung von Anti-JCV-Antikörpertests mit einem validierten Assay ist in Kombination mit den anderen beiden identifizierten Risikofaktoren von großer Bedeutung für die Beurteilung des PML-Risikos bei positiv getesteten Patienten.

- **Dauer der Behandlung mit Natalizumab**

Das PML-Risiko erhöht sich mit der Dauer der Behandlung mit Natalizumab, insbesondere wenn die Behandlung länger als 2 Jahre andauert.

- **Vorherige Behandlungen mit Immunsuppressiva**

Patienten, die vor der Behandlung mit Natalizumab mit einem Immunsuppressivum (IS) behandelt wurden, haben ein höheres Risiko für eine PML.

Das Risiko, eine PML zu entwickeln, ist bei Patienten mit allen drei Risikofaktoren höher. Bei Patienten, die seit mehr als zwei Jahren mit Natalizumab behandelt werden, eine erhöhte Menge an Anti-JCV-Antikörpern im Blut haben, aber vor Beginn der Behandlung mit Natalizumab nie ein Immunsuppressivum eingenommen haben, ist das Risiko, eine PML zu entwickeln, bei Patienten mit hohen Anti-JCV-Antikörperspiegeln höher als bei Patienten mit niedrigeren Antikörperspiegeln (Ho et al. 2017).

Eine hohe klinische Wachsamkeit in Bezug auf PML ist wichtig und sollte bei allen mit Natalizumab behandelten Patienten, unabhängig davon, ob die PML-Risikofaktoren vorliegen, für die Dauer der Behandlung und für 6 Monate nach Beenden der Behandlung aufrechterhalten werden.

In der von Ho et al. veröffentlichten retrospektiven Analyse wurden Anti-JCV-Antikörperstatus und -werte sowie die vorherige Anwendung von Immunsuppressiva und die Dauer der Behandlung mit Natalizumab in den Algorithmus zur Schätzung des PML-Risikos aufgenommen, was die Vorhersage des PML-Risikos bei Patienten unter Natalizumab-Behandlung bei Multipler Sklerose unterstützen könnte (Ho et al. 2017).

Zusammenfassend wurde folgende Stratifizierung vorgeschlagen:

- **Patienten mit negativem Anti-JCV-Antikörperstatus**

Die geschätzte Inzidenz von PML für Patienten, die negativ auf Anti-JCV-Antikörper getestet wurden, ist niedrig (ca. 0,1/1.000). Bei diesen Patienten besteht jedoch nach wie vor das Risiko, dass sie im Laufe der Zeit eine PML entwickeln, und zwar aufgrund einer Neuinfektion mit dem JCV, schwankender Antikörperspiegel oder eines falsch negativen Testergebnisses.

- **Patienten mit positivem Anti-JCV-Antikörperstatus**

Das PML-Risiko ist höher, wenn die Anti-JCV-Antikörper-Werte und der entsprechende Index höher sind und wenn die Behandlung mit Natalizumab länger ist, insbesondere über 24 Monate. Die vorherige Anwendung von Immunsuppressiva wie Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Mitoxantron und Mycophenolatmofetil erhöht bei diesen Patienten das PML-Risiko. Die Daten zeigten jedoch keine Korrelation zwischen dem Anti-JCV-Index und dem PML-Risiko bei Patienten mit vorheriger Behandlung mit Immunsuppressiva, was die Anwendung für diese Patientengruppe einschränkt (Ho et al. 2017). Daher wurde bei Patienten ohne vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva eine zusätzliche PML-Risikostratifizierung durchgeführt. Das einzige zugelassene Dosierungsschema für Natalizumab ist die Verabreichung von 300 mg einmal alle 4 Wochen (Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“). Davon abgesehen gibt es Hinweise darauf, dass die Behandlung mit Natalizumab in Intervallen, die länger als alle 4 Wochen sind, zu einer PML-Risikoreduktion führen kann (Ryerson et al. 2019, Foley et al. 2022). Bei Anwendung eines verlängerten Dosierungsintervalls ist Vorsicht geboten, da die Wirksamkeit eines verlängerten Dosierungsintervalls nicht erwiesen und das damit verbundene Nutzen-Risiko-Verhältnis derzeit nicht bekannt ist (Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

5. Überwachung der Patienten

Natalizumab-Patienten sollten regelmäßig von ihren Fachärzten überwacht werden. Die folgenden Überwachungsschritte werden **empfohlen**:

- **Tests auf Anti-JCV-Antikörper**

Anti-JCV-Antikörpertests liefern zusätzliche Informationen für die Risikostratifizierung der Behandlung mit Natalizumab. Daher wird empfohlen, den Anti-JCV-Antikörperstatus vor Beginn der Behandlung mit Natalizumab oder bei Patienten mit unbekanntem Antikörperstatus zu bestimmen. Es ist wichtig zu wissen, dass bei Anti-JCV-Antikörper-negativen Patienten aufgrund eines sich ändernden Antikörperstatus, einer neuen Infektion mit dem JC-Virus oder eines falsch negativen Testergebnisses weiterhin das Risiko für PML-Infektionen bestehen kann. Es wird empfohlen, dass Anti-JCV-Antikörper-negative Patienten alle 6 Monate erneut getestet werden. Patienten mit einem niedrigen Anti-JCV-Antikörperspiegel, die zuvor keine immunsuppressive Behandlung erhalten haben, sollten alle 6 Monate erneut getestet werden, sobald ein Behandlungszeitraum von 2 Jahren erreicht ist. Dies gibt zudem auch Aufschluss über ein geeignetes radiologisches Monitoring mittels MRT.

In einer internationalen retrospektiven Kohortenstudie mit Natalizumab behandelten Patienten wurde beobachtet, dass eine positive JCV-Serokonversion mit einer Rate von 7,3% auftrat, was geringfügig über den in anderen klinischen Studien zu Natalizumab berichteten Beobachtungen liegt (Dwyer et al. 2021).

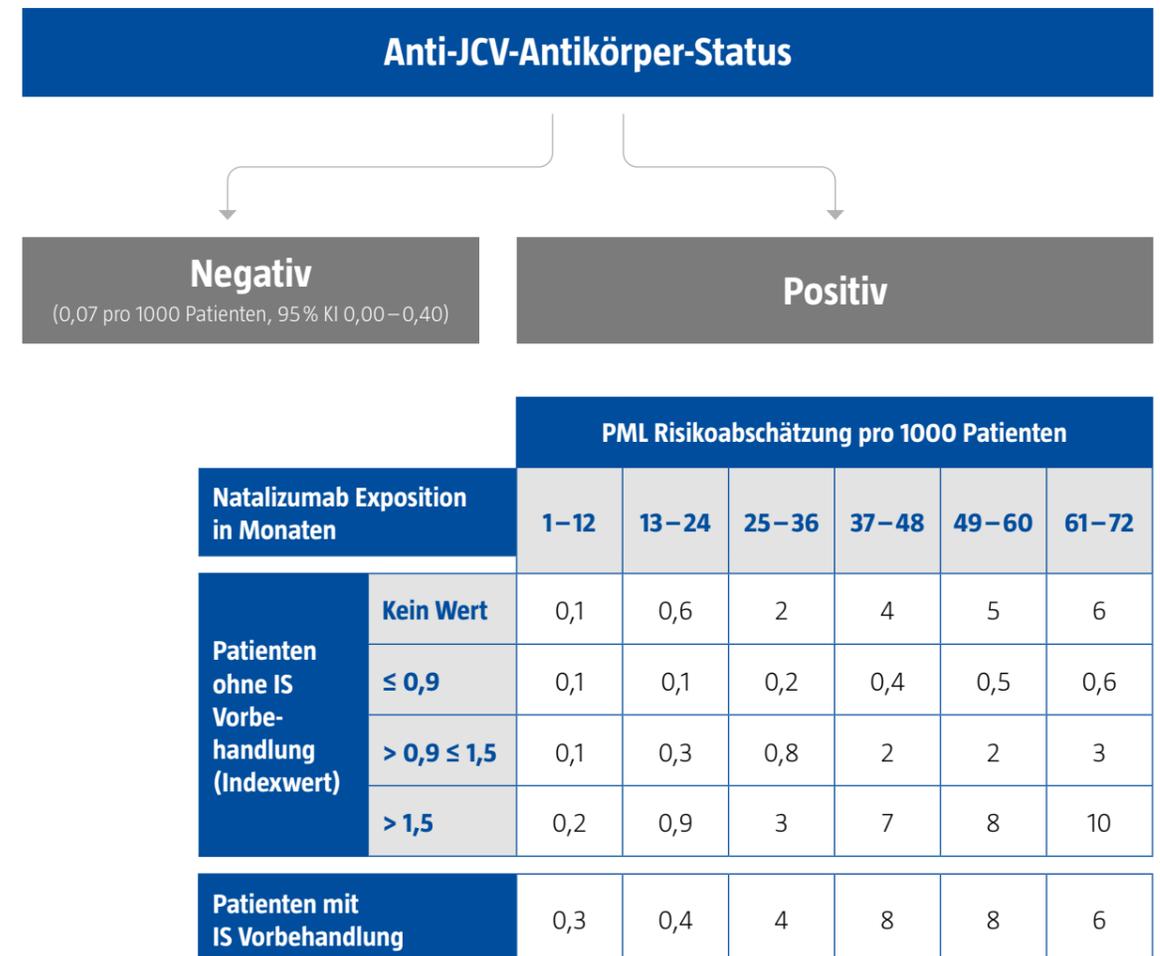
Falls der Anti-JCV-Antikörpertest positiv ist, sollte der Patient – unabhängig von früheren oder nachfolgenden Antikörpertestergebnissen – durchgängig als einem höheren PML-Risiko ausgesetzt angesehen werden.

Die Tests sollten nur mit einem geeigneten und validierten Anti-JCV-Antikörper-ELISA-Assay durchgeführt werden. Sie sollten nicht für die Diagnose von PML verwendet werden. Eine bei Patienten mit PML-Verdacht verwendete Plasmapherese/ein Plasmaaustausch (PLEX) oder intravenöses Immunglobulin (IVIg) kann die aussagekräftige Interpretation von Anti-JCV-Antikörpertests im Serum beeinflussen. Darüber hinaus sollten die Patienten aufgrund der Entfernung der Antikörper aus dem Serum nicht innerhalb von 2 Wochen nach dem PLEX oder innerhalb von 6 Monaten nach einer IVIg-Therapie (d. h. 6 Monate = 5-fache Halbwertszeit von Immunglobulinen) auf Anti-JCV-Antikörper getestet werden, da dies zu falschen Testergebnissen führen kann.

Derzeitige Erkenntnisse deuten darauf hin, dass das PML-Risiko bei niedrigen Indexwerten gering ist und bei hohen Indexwerten erheblich ansteigt bei Patienten, die länger als zwei Jahre mit Natalizumab behandelt wurden.

Die Anti-JCV-Antikörper-Indexwerte für die PML-Risikoabschätzung könnten von dem Typ des für den Anti-JCV-Antikörpertest verwendeten Assays abhängen. Für Tests mit dem STRATIFY JCV® DxSelect®* veröffentlichten Ho et al. 2017 eine Anleitung zur Risikoabschätzung mit Indexwerten, welche für mit Natalizumab behandelte Patienten definiert wurden, auf der Grundlage von Daten von über 20.000 MS-Patienten, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: PML-Risikoabschätzung



Daten von Ho et al. Lancet Neurol. Nov. 2017;16(11):925–933.

Ein weiterer Anti-JCV-Antikörpertest, der ImmunoWELL™ JCV IgG-Test, wurde entwickelt. Ein Vergleich zwischen dem STRATIFY JCV® DxSelect®* und dem ImmunoWELL™ JCV IgG-Test zeigt eine mögliche Abweichung von bis zu 0,1 bei den Indexwerten (z. B. unterer Bereich: ≤ 0,8, oberer Bereich: > 1,4 in der obigen Abbildung) bei Verwendung des ImmunoWELL™ JCV IgG-Tests.

* STRATIFY JCV® ist ein Warenzeichen von Biogen MA Inc. DxSelect® ist ein Warenzeichen von DIASORIN S. p. A.

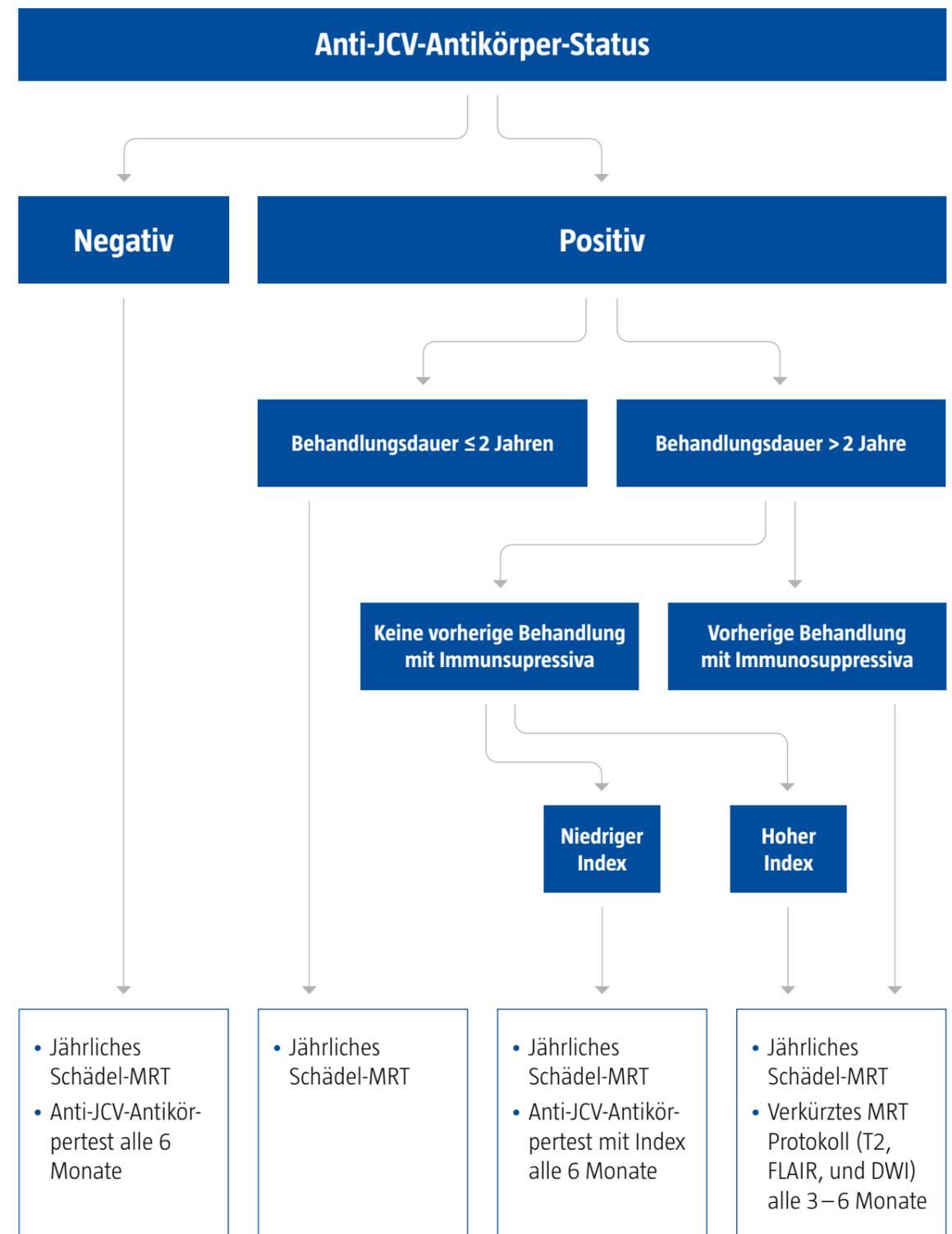
- **MRT-Überwachung zur Früherkennung von PML**

Die MRT ist in der klinischen Praxis eine nützliche Methode zur Überwachung von Patienten mit MS. Sie kann helfen, tatsächliche PML-Läsionen von MS-Läsionen bei Patienten zu unterscheiden, die unter Behandlung mit Natalizumab neue neurologische Symptome entwickeln (Berger et al. 2013). MRT-Befunde können deutlich sein, bevor klinische Anzeichen oder Symptome auf eine PML hindeuten. Daher wird ein regelmäßiges MRT-Screening bei Patienten mit erhöhtem PML-Risiko empfohlen, da dies eine frühere Diagnose einer PML und verbesserte klinische Ergebnisse ermöglichen kann (Prosperini et al. 2016, Wattjes et al. 2015, Scarpazza et al. 2020).

Zusammenfassend wird folgende MRT-Überwachung empfohlen (Wattjes et al. 2021, Scarpazza et al. 2020):

- Vor Beginn der Behandlung mit Natalizumab sollte eine kürzlich durchgeführte MRT, in der Regel nicht älter als 3 Monate, als Baseline-Referenz vorliegen und diese sollte regelmäßig mindestens einmal jährlich wiederholt werden. Das jährliche komplette MRT sollte bei allen Patienten, die mit Natalizumab behandelt werden, auf Anzeichen einer PML beurteilt werden.
- Patienten mit einem höheren PML-Risiko sollten sich häufiger einem MRT-Screening unterziehen, z. B. auf einer 3- bis 6-Monatsbasis:
Patienten mit allen 3 Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML (Anti-JCV-Antikörper-positiver Status, Behandlung mit Natalizumab seit mehr als 2 Jahren und vorherige immunsuppressive Therapie) und Patienten mit hohem Anti-JCV-Antikörper-Index, die seit mehr als 2 Jahren ohne vorherige Einnahme von Immunsuppressiva eine Behandlung mit Natalizumab erhalten haben.
- Bei ersten Anzeichen von Symptomen, die auf PML hindeuten.

Abbildung 2: Zusammenfassung der empfohlenen Patientenüberwachung



DWI = diffusionsgewichtete Bildgebung; **FLAIR** = Fluid-attenuated Inversion Recovery; **JCV** = John Cunningham Virus; **MRT** = Magnetresonanztomographie

Tabelle 1: Empfohlene MRT-Protokolle

Feldstärke des Scanners > 1,5T, Schichtdicke ≤ 5 mm ohne Lücken, Abdeckung des gesamten Gehirns. An der subcallosalen Linie ausgerichtet, axiale Bilder.

Protokoll komplettes MRT ¹	Protokoll verkürztes MRT ²
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sagittale und axiale 2D-FLAIR oder 3D-FLAIR ➤ Axiale FSE-Protonendichte/T2 ➤ Axiale DWI mit ADC ➤ Axial SE T1-gewichtet vor und nach Kontrastmittel oder 3D T1-gewichtet vor und nach Kontrastmittel ➤ Gd-Injektion 0,1 mmol/kg über 30 Sekunden ➤ 5–10 Minuten Verzögerung nach der Kontrastmittelinjektion 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sagittale und axiale 2D-FLAIR oder sagittale 3D-FLAIR mit axialer und coronaler Neuformatierung ➤ Axiale FSE-Protonendichte/T2 ➤ Axiale DWI mit ADC

¹ Jährliche Baseline- und Routine-Scans für alle Patienten ² Sicherheitsüberwachung bei Hochrisikopatienten

2D = zweidimensional; **3D** = dreidimensional; **ADC** = apparenter Diffusionskoeffizient; **DWI** = diffusionsgewichtete Bildgebung; **FLAIR** = Fluid-attenuated Inversion Recovery; **FSE** = Fast-Spin-Echo; **Gd** = Gadolinium; **MRT** = Magnetresonanztomographie; **SE** = Spin-Echo

Referenz: Wattjes et al. 2021.

Wenn MRT-Läsionen festgestellt werden, die auf PML hindeuten, sollte das komplette MRT-Protokoll erweitert werden um eine kontrastverstärkte T1-gewichtete Bildgebung, zur Erkennung von Entzündungszeichen und der möglichen Koinzidenz von PML und dem inflammatorischen PML-Immunkonstitutionssyndrom (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS), und zwar insbesondere während der Nachbeobachtung. Es wird auch empfohlen, dass die behandelnden Ärzte bei der Anforderung einer MRT-Folgeuntersuchung die Radiologen darüber informieren, dass PML oder andere opportunistische Infektionen in der Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden.

6. PML-Diagnose

Die PML-Diagnosekriterien wurden von der American Academy of Neurology als Konsenserklärung veröffentlicht und erfordern klinische, radiologische und virologische Befunde oder typische histopathologische Befunde und das Vorhandensein von JCV (Berger et al. 2013). Diese Kriterien machen eine Hirnbiopsie überflüssig, erfordern jedoch geeignete klinische und MRT-Befunde sowie den Nachweis von JCV-DNA in der Zerebrospinalflüssigkeit (Cerebrospinal Fluid, CSF) mittels der Polymerase-Kettenreaktion-Methode (Polymerase Chain Reaction, PCR) für eine eindeutige PML-Diagnose. Auf Basis der unterschiedlichen Klassifizierungssysteme wird Ärzten jedoch empfohlen, dass bei mit Natalizumab behandelten MS-Patienten die Diagnose einer PML als bestätigt gelten kann, auch wenn keine klinischen Symptome vorliegen (Dong-Si et al. 2014)

Alle diagnostizierten oder vermuteten PML-Fälle müssen gemeldet werden: Details siehe unter I. Einleitung – „Meldung von Nebenwirkungen“.

Notwendige Erwägungen

- Alle mit Natalizumab behandelten Patienten sollten regelmäßig klinisch untersucht werden, um Veränderungen des neurologischen Status frühzeitig erkennen zu können. **Wenn sich bei Patienten, die mit Natalizumab behandelt werden, neue neurologische Symptome entwickeln, sollte immer eine PML als Diagnose in Betracht gezogen werden.**
- Patienten, ihre Partner und Betreuungspersonen müssen über Symptome informiert werden, die auf eine frühe PML hinweisen können (siehe Patientenpass und Aufklärungsbögen für Patienten) und sie müssen darüber informiert werden, dass sie während der Behandlung mit Natalizumab und etwa 6 Monate nach der letzten Natalizumab-Dosis auf diese Symptome achten müssen (PML wurde bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis Natalizumab bei Patienten berichtet, die zum Zeitpunkt des Absetzens keine Anzeichen auf PML zeigten).
- **Natalizumab muss in allen Fällen, in denen eine weitere Veränderung des neurologischen Status oder der MRT des Gehirns festgestellt wird, ausgesetzt werden und darf erst wieder verabreicht werden, wenn eine Nicht-MS-Pathologie sicher ausgeschlossen wurde. Die Verabreichung von Natalizumab darf nur dann fortgesetzt werden, wenn die Diagnose einer PML sicher ausgeschlossen ist (ggf. durch Wiederholung klinischer, MRT- und Laboruntersuchungen, wenn der Verdacht auf PML besteht).**
- Die Entscheidung, Natalizumab auszusetzen, kann auf dem anfänglichen klinischen Bild, den MRT-Befunden, der Entwicklung von Symptomen oder Anzeichen und/oder dem Ansprechen auf die Behandlung mit Kortikosteroiden basieren.
- **Natalizumab muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine PML bestätigt wird.**

Klinische Beurteilung

Alle neuen oder rezidivierenden neurologischen Symptome sollten unverzüglich und sorgfältig untersucht werden, um die zugrunde liegende Pathologie zu ermitteln. Bei einem Patienten mit stabiler MS-Krankheitsaktivität während der Behandlung mit Natalizumab rechtfertigen solche Veränderungen den klinischen Verdacht auf eine PML (oder eine andere opportunistische Infektion). Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass das Vorhandensein neu auftretender neurologischer Symptome (sofern andere bestätigende Nachweise vorliegen) nicht erforderlich ist, um eine PML zu diagnostizieren, und dass Fälle von asymptomatischer PML berichtet worden sind. Bei Patienten ohne Symptome mit hohem und niedrigem Risiko sollte jede neue vermutete Läsion im MRT sorgfältig beurteilt werden, insbesondere wenn ein verkürztes Protokoll durchgeführt wurde (siehe Abschnitt „Unterscheidung zwischen PML und MS-Rezidiv mittels MRT“). **Tabelle 2** zeigt die klinischen Merkmale, die helfen können, MS-Läsionen von PML zu unterscheiden. Es ist zu beachten, dass die Tabelle nicht allumfassend ist und dass symptomatische Überschneidungen zwischen den Symptomen dieser Erkrankungen bestehen. **Ärzte sollten sich darüber im Klaren sein, dass die klinischen Merkmale von PML oder anderen opportunistischen Infektionen schwer von den MS-Merkmalen zu unterscheiden sein können, insbesondere in der Frühphase der PML.** Die Anamnese und das Muster früherer und aktueller Symptome und Anzeichen sind wichtig und erleichtern die Behandlung der Patienten.

Tabelle 2: Klinische Symptome von MS und PML

Auftreten	Symptome	
	MS	PML
	Akut	Subakut
Entwicklung von Symptomen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ über Stunden bis Tage ➤ stabilisieren sich in der Regel ➤ klingen von selbst ohne Behandlung spontan ab 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ über Wochen hinweg ➤ fortschreitend
Klinische Merkmale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Parästhesie ➤ Diplopie ➤ Paraparese ➤ Myelopathie ➤ Optikusneuritis 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aphasie ➤ Ataxie (insb. bei GCN) ➤ Verhaltens- oder kognitive und neuropsychologische Veränderungen ➤ retrochiasmale Sehstörungen ➤ auffällige Schwäche ➤ Hemiparese ➤ sensorische Defizite ➤ Vertigo ➤ Krampfanfälle

GCN = Körnerzellen-Neuronopathie; MS = Multiple Sklerose; PML = progressive multifokale Leukenzephalopathie.

Hinweis: Eine PML kann gemeinsam mit anderen klinischen Merkmalen auftreten, die nicht in dieser Tabelle aufgeführt sind. Eine PML kann durch MRT vor dem Einsetzen klinischer Merkmale nachgewiesen werden. Es kann zu einer gewissen Überschneidung der klinischen Merkmale von MS und PML kommen (Vermersch et al. 2011, Berger et al. 2013, Kappos et al. 2011, Clifford et al. 2010).

Wenn eine PML differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen wird, sollten so bald wie möglich weitere Untersuchungen, einschließlich MRT-Untersuchung (**Tabelle 3**) und Lumbalpunktion sowie Liquor-Untersuchung, durchgeführt werden. Die Verabreichung von Natalizumab muss so lange ausgesetzt werden, bis eine PML (oder eine andere opportunistische Infektion) ausgeschlossen werden kann.

JCV-GCN-Symptome ähneln den Symptomen einer PML (d. h. zerebelläres Syndrom). Bei JCV-GCN zeigt die serielle MRT des Gehirns über mehrere Monate eine schwere fortschreitende zerebelläre Atrophie und im Liquor wird JCV-DNA nachgewiesen (Agnihotri et al. 2014). Wenn eine JCV-GCN und/oder PML vermutet werden, muss die Behandlung mit Natalizumab ausgesetzt werden, und wenn eine Diagnose von JCV-GCN und/oder PML bestätigt wird, dauerhaft abgebrochen werden.

7. Unterscheidung zwischen PML und MS-Rezidiv mittels MRT

Ein komplettes MRT-Protokoll (siehe **Tabelle 1**), vorzugsweise mit oder alternativ ohne Kontrastmittel zur Untersuchung von Patienten, die Natalizumab erhalten, wird empfohlen, um bestmögliche Bilder zu erhalten und die klinische Entscheidungsfindung zu unterstützen (Yousry et al. 2012, Wattjes et al. 2021). Die empfindlichste Sequenz zum Nachweis von PML ist die FLAIR (Fluid-attenuated Inversion Recovery) (Wattjes et al. 2015). Diffusionsgewichtete Bildgebungssequenzen können auch hilfreich sein, um neue Läsionen von chronischen MS-Plaques und MRT-Veränderungen von einem früheren Scan zu unterscheiden (Wattjes et al. 2021). Die Parameter der MRT-Sequenz sollten für jeden Scanner so gewählt werden, dass die Anatomie des ZNS und die Visualisierung der MS-Läsionen optimal dargestellt werden. Eine durchgängige Verwendung des Standard-MRT-Protokolls hilft dabei, frühe ZNS-Veränderungen im MRT zu erkennen (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: MRT-Merkmale

Dargestellt sind Merkmale, die bei der Differenzialdiagnose von MS und PML zu berücksichtigen sind.

Merkmal	MS	PML
Atrophie	Diffuse Atrophie mit fortschreitender MS-Erkrankung.	Post-PML-IRIS – Enzephalomalazie und diffuse Hirnatrophie in den betroffenen Bereichen.
Kontrastverstärkung bei akuten Läsionen	Homogene knotige ringförmige oder offene ringförmige Kontrastverstärkung entspricht der Form und Größe der Läsion. Auflösung nach 1–2 Monaten.	43 % der Läsionen zeigen zum Zeitpunkt des Auftretens eine Kontrastverstärkung mit fleckigem oder knotigem Erscheinungsbild. Die Kontrastverstärkung entspricht nicht der Größe oder Form der Läsion. Im Fall eines IRIS ist die Kontrastverstärkung erhöht.
DWI	Akute Läsionen hyperintens. Chronische Läsionen isointens.	Akute Läsionen hyperintens. Unterscheidet neue PML-Läsionen innerhalb von Bereichen chronischer Erkrankungen der weißen Substanz. Keine Einschränkung für ADC.
FLAIR-Bildgebung	Hyperintens, scharf abgegrenzt	Hyperintens. Empfindlichste Sequenz für die PML-Erkennung.

Merkmal	MS	PML
Läsionsort	Fokal, periventrikulär oder tief in der weißen Substanz. Läsionen treten in allen Bereichen des Gehirns, der Sehnerven und des Rückenmarks auf.	Asymmetrisch, fokal oder multifokal. Subkortikale oder diffuse weiße Substanz, kortikale graue Substanz und zentrale graue Substanz, Hirnstamm, mittlerer Kleinhirnstiel. Im Rückenmark oder in den Sehnerven tritt PML nicht auf.
Form und Begrenzung der Läsion	Eiförmig oder flammenförmig, scharfe Ränder, oft periläsionale Ödeme.	Unregelmäßige Form, fingerartige Fortsätze zum Kortex hin. Schlecht abgegrenzte Ränder zur weißen Substanz hin, scharfer Rand zur grauen Substanz.
Masseneffekt	Ja (große akute Läsionen können einen Masseneffekt haben).	Nein.
Ausbreitung	Anfängliche Vergrößerung innerhalb von Tagen oder Wochen und dann Rückbildung innerhalb von Monaten.	Fortschreitende Vergrößerung.
T1-gewichtete Bildgebung	Akute Läsionen: hypointens oder isointens. Zunehmende Signalintensität im Laufe der Zeit.	Bei Beginn isointens bis hypointens mit abnehmender Signalintensität im Laufe der Zeit.
T2-gewichtete Bildgebung	Homogene Hyperintensität mit umgebendem Ödem.	Diffuse Hyperintensität, oft mit punktförmigen mikrozystischen Einschlüssen. Periläsionale punktförmige Verteilung in der Nähe der Primärläsion („Milchstraße“ bzw. „Sternenhimmel“).

ADC = scheinbarer Diffusionskoeffizient; **DWI** = diffusionsgewichtete Bildgebung; **FLAIR** = Fluid-attenuated Inversion Recovery; **IRIS** = inflammatorisches Immunkonstitutionssyndrom; **MRT** = Magnetresonanztomographie; **MS** = Multiple Sklerose; **PML** = progressive multifokale Leukenzephalopathie.
Referenzen: Vermersch et al. 2011, Kappos 2011, Wattjes und Barkhof 2014, Wattjes et al. 2021, Yousry et al. 2012.

Zusätzliche Unterstützung bei der MRT-Analyse zu PML-Diagnosezwecken ist verfügbar und kann vom Unternehmen bereitgestellt werden.

Laboruntersuchung

Der Nachweis von JCV-DNA im Liquor mittels PCR bestätigt die Diagnose von PML bei Patienten mit relevanten und damit verbundenen MRT-Befunden. Trotzdem sollte ein negatives JCV-PCR-Ergebnis die eventuelle Diagnose einer PML nicht ausschließen, zumal kleinvolumige Läsionen niedrigeren viralen Kopienzahlen entsprechen können (Wijburg et al. 2018). Wird im Liquor keine JCV-DNA nachgewiesen und besteht der klinische oder MRT-basierte Verdacht auf PML trotz eines negativen Ergebnisses (d. h. nicht nachgewiesenen) für JCV-DNA mittels PCR durch ein lokales oder Referenzlabor fort, wird eine erneute Lumbalpunktion empfohlen. Eine Gehirnbioptie zum Nachweis von JCV sollte in Betracht gezogen werden, wenn bei wiederholten Tests keine JCV-DNA im Liquor nachgewiesen wird. Die Empfindlichkeit des Assays kann für die Bestimmung der Diagnose entscheidend sein (Berger et al. 2013).

8. PML-Management

Immunrekonstitution

Eine frühe PML-Erkennung ist wichtig für ein optimales klinisches Behandlungsergebnis (Clifford 2015, Kappos et al. 2019). Die Behandlung der PML erfordert eine Rekonstitution des Immunsystems, d. h. das Entfernen von Natalizumab (Tan et al. 2010). Es wurde über die Plasmaaustauschmethode PLEX und/oder die Immunadsorption (IA) zur schnellen Entfernung von Natalizumab aus dem Körper mit der Absicht einer beschleunigten Wiederherstellung der ZNS-Immunität berichtet. Eine retrospektive Analyse von mit Natalizumab behandelten Patienten hat jedoch gezeigt, dass kein Unterschied hinsichtlich des 2-Jahres-Überlebens nach der PML-Diagnose zwischen Patienten, die einen PLEX erhielten, und Patienten, die keinen PLEX erhielten, beobachtet wurde (Kappos et al. 2019). Ärzte sollten ihr medizinisches Urteilsvermögen anwenden, wenn sie die Anwendung von PLEX zur Behandlung von PML in Betracht ziehen. Wenn ein PLEX durchgeführt wird, sollten die Patienten engmaschig auf die Entwicklung eines IRIS überwacht werden (siehe Abschnitt „Inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)“), einer Erkrankung, die bei fast allen mit einem PLEX behandelten Patienten schneller auftritt als bei Patienten, die nicht damit behandelt werden (Carruthers und Berger 2014, Clifford et al. 2010).

Verwendung von antiviralen und anderen Wirkstoffen

Bislang hat keine klinische Studie eine positive Wirkung antiviraler Wirkstoffe bei der Behandlung von PML nachgewiesen. Berichte aus der Praxis zu PML-Ausgängen, in denen Virostatika und andere Behandlungen wie G-CSF-Wachstumsfaktoren (z. B. Filgrastim) oder Anti-PD1-Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Pembrolizumab) zum Einsatz kamen, sind uneinheitlich und reichen nicht aus, um einen Behandlungsansatz zu empfehlen (Kappos et al. 2019, Williamson und Berger 2017, Cortese et al. 2019).

Inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Das IRIS tritt bei fast allen Natalizumab-assoziierten PML-Patienten nach Absetzen oder Entfernen des Arzneimittels auf (Berger 2011). Es wird angenommen, dass das IRIS auf die Erholung der Immunfunktion bei Patienten zurückzuführen ist, die PML entwickelten, was zu schwerwiegenden neurologischen Komplikationen führen und tödlich sein kann. Es sollte eine Überwachung auf die Entwicklung eines IRIS und eine angemessene Behandlung der damit verbundenen Entzündung während der Erholung von PML durchgeführt werden.

Ein IRIS wird im Allgemeinen vermutet, wenn Patienten mit PML-Anzeichen eine klinische Verschlechterung aufweisen, die meistens, aber nicht notwendigerweise, von einer Gadolinium-Anreicherung der PML-Läsionen, mit oder ohne Masseneffekt in der MRT des Gehirns, begleitet sind. Die klinische Verschlechterung ist das Ergebnis einer lokalen Entzündungsreaktion, einschließlich Ödemen, und manifestiert sich als Verschlechterung der neurologischen Symptome, einschließlich Hemiparese, Ataxie, Sprachanomalien, Sehstörungen, kognitiven/verhaltensbezogenen Veränderungen und Krampfanfällen (abhängig vom Ort des IRIS). Es kann zu schweren Folgen wie Koma und Tod kommen. Es ist auch möglich, dass aufgrund des Zusammenbruchs der Blut-Hirn-Schranke und der Freisetzung von JCV aus Zellen, die während des IRIS lysiert werden, die JCV-Viruslast im Liquor erhöht werden kann, obwohl zu erwarten wäre, dass sie im Rahmen des IRIS abnimmt.

Die aktive Immunreaktion kann möglicherweise eine Behandlung erfordern, um eine mögliche Schädigung durch ein IRIS zu verhindern (Elston und Thaker 2009). Die Schädigung kann jedoch lebensbedrohlich werden und daher eine Behandlung auf einer Intensivstation erfordern. Daher kann nach dem PLEX oder IA eine regelmäßige klinische Überwachung der Patienten, einschließlich einer MRT-Überwachung, für die Früherkennung von IRIS nützlich sein. Die Diagnose von und der Umgang mit dem IRIS ist ein umstrittenes Thema und es gibt keinen Konsens bezüglich der Behandlung. Es gibt jedoch Hinweise, dass Kortikosteroide für die Behandlung des IRIS nützlich sein können, insbesondere bei Patienten mit schwerem bis lebensbedrohlichem IRIS (Clifford 2015, Tan et al. 2010).

In der Literatur sind die folgenden Steroidschemata für die Behandlung des IRIS beschrieben worden:

- Orales Prednison 1,5 mg/kg/Tag über 2 Wochen mit Ausschleichen über 2 Monate.
- Intravenöses Methylprednisolon (1 g/Tag für 3 oder 5 Tage) mit oralem Ausschleichen über 2 Monate (Williamson und Berger 2017).

Tritt während des Ausschleichens des Steroids eine weitere Verschlechterung ein, die auf anhaltende oder neue Entzündungsreaktionen zurückzuführen ist, kann eine weitere Behandlung mit höher dosierten Steroiden erforderlich sein.

Eine prophylaktische Steroidbehandlung wird derzeit nicht empfohlen (Antoniol et al. 2012, Scarpazza et al. 2017).

III. Information für Patienten

9. PML-Prognose

Folgende Faktoren wurden mit einem verbesserten PML-Überleben bei Patienten nach einer Behandlung mit Natalizumab assoziiert: ein jüngeres Alter bei der PML-Diagnose, eine geringere funktionelle Beeinträchtigung vor der PML-Diagnose, eine geringere JCV-Last bei der PML-Diagnose und eine stärker lokalisierte Hirnbeteiligung in der MRT bei der Diagnose (Dong-Si et al. 2015). Darüber hinaus wurde bei der PML-Diagnose berichtet, dass asymptomatische Patienten ein besseres Überleben und eine geringere funktionelle Beeinträchtigung aufweisen als symptomatische Patienten (Dong-Si et al. 2014, Prosperini et al. 2016). Informationen zu Ergebnissen im Zusammenhang mit PLEX finden Sie im Abschnitt „PML-Management“.

Gemäß veröffentlichter Leitlinien sind 3 Faktoren erforderlich, damit eine PML bestätigt werden kann: klinische Symptome, MRT-Bilder, die auf eine PML hindeuten, und das Vorhandensein von JCV-DNA, die mittels PCR in Liquor- oder Hirngewebebestimmungen bestimmt wurde (Berger et al. 2013). Es kann jedoch Fälle geben, in denen ein wichtiges klinisches Merkmal fehlt und die **PML asymptomatisch** erscheint (Berger et al. 2013, Dong-Si et al. 2014). Asymptomatische Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnose möglicherweise eine bessere Prognose als symptomatische Patienten (Dong-Si et al. 2014).

10. Diagnose einer PML nach Absetzen von Natalizumab

Es gibt Berichte über PML nach Absetzen der Behandlung mit Natalizumab (Gheuens et al. 2012, Wattjes und Barkhof 2014). Ärzte und Patienten sollten etwa 6 Monate nach dem Absetzen von Natalizumab auf neue Anzeichen oder Symptome achten, die auf eine PML hindeuten könnten, und den Wechsel zu anderen krankheitsmodifizierenden MS-Behandlungen in Betracht ziehen, die mit einem PML-Risiko verbunden sind.

Nutzen und Risiken der Behandlung mit Natalizumab sollten aufgrund des erhöhten Risikos, mit zunehmender Behandlungsdauer eine PML zu entwickeln, vom Facharzt und dem Patienten individuell überdacht werden. Der Patient sollte über die Risiken einer PML nach 24-monatiger Behandlung mit Natalizumab erneut informiert und zusammen mit seinen Partnern und Betreuungspersonen über frühe Anzeichen und Symptome einer PML unterrichtet werden.

Patienten, die die Behandlung mit Natalizumab beenden, sollten auch darüber informiert werden, dass bei Patienten bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis Natalizumab Fälle von PML aufgetreten sind. Daher sollte der gleiche Überwachungsplan für etwa 6 Monate nach dem Beenden von Natalizumab fortgesetzt werden.

Die Patienten sollten auch über das erhöhte Risiko opportunistischer Infektionen informiert werden.

Eine Vorlage für den Aufklärungsbogen zum Beginn der Behandlung, den Aufklärungsbogen zum Fortsetzen der Behandlung und den Aufklärungsbogen zum Beenden der Behandlung finden Sie in Anhang 2.

Weitere Einzelheiten erhalten Sie von der **kohlpharma GmbH (Deutschland)**, E-Mail: info@kohlpharma.com.

Patientenaufklärung über Nutzen und Risiken

In der Gebrauchsinformation werden sowohl die Vorteile als auch die Risiken zum besseren Verständnis in einer patientenfreundlichen Sprache erläutert. Sie liegt jeder Tyruko-Packung bei und ist auch **per E-Mail: info@kohlpharma.com** erhältlich.

Behandelnde Ärzte sollten die Patienten über die Bedeutung einer ununterbrochenen Anwendung informieren, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung.

Schwangere Frauen sollten über die Anwendung von Natalizumab während der Schwangerschaft unter Berücksichtigung des klinischen Zustands der Patientin informiert werden. Dieses Nutzen-Risiko-Gespräch sollte auch die mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität nach Beenden der Behandlung mit Natalizumab abdecken. Bei Patientinnen, die im dritten Trimester mit Natalizumab behandelt werden, sollte das Neugeborene auf mögliche hämatologische Anomalien überwacht werden.

IV. Literaturangaben

Darüber hinaus finden Sie in Anhang 2 behördlich genehmigte Vorlagen für einen Aufklärungsbogen zum Beginn der Behandlung, einen Aufklärungsbogen zum Fortsetzen der Behandlung nach 24 Monaten und einen Aufklärungsbogen zum Beenden der Behandlung, in welchen speziell das Risiko einer PML bei einer Behandlung mit Natalizumab und die Bedeutung der Überwachung auf PML beschrieben werden. Diese Aufklärungsbögen sollten den Patienten ausgehändigt und mit ihnen besprochen und unterschrieben werden, und zwar vor Beginn der Behandlung, nach dem Patientengespräch nach 24 Monaten und nach Beenden der Behandlung, um sicherzustellen, dass die Patienten umfassend über das PML-Risiko informiert sind. Der Arzt sollte jeweils das Exemplar dieser Aufklärungsbögen aufbewahren, und eine Kopie sollte dem Patienten ausgehändigt werden.

Patientenpass

Der Patientenpass muss dem Patienten ausgehändigt und ausgefüllt werden, zudem müssen die Patienten angewiesen werden, diesen Pass stets mit sich zu führen. Ihre Partner und Betreuungspersonen sollten ebenfalls über die Inhalte in dem Patientenpass informiert werden. Der Patientenpass enthält auch eine Empfehlung für Patienten, den Pass für einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Behandlung mit Natalizumab aufzubewahren, da Anzeichen und Symptome, die auf opportunistische Infektionen hindeuten, einschließlich einer PML (z. B. Veränderungen der Stimmung, des Verhaltens oder des Gedächtnisses, motorische Schwäche, Sprach- oder Kommunikationsschwierigkeiten) bis zu 6 Monate nach dem Abbruch auftreten können. Patienten und ihre Partner und Betreuungspersonen sollten während dieser Zeit alle vermuteten Veränderungen des neurologischen Status melden.

Der Patientenpass enthält ein Feld für Kontaktinformationen, damit diese Bedenken gemeldet werden können. Der behandelnde Arzt muss diesen Abschnitt ausfüllen, wenn er den Pass für einen Patienten ausstellt.

Der Patientenpass (siehe Anhang 1) ist Teil des Informationspaketes für Ärzte. Zusätzliche Pässe können telefonisch (06867 / 920-5477) oder per E-Mail (info@kohlpharma.com) bestellt werden.

Aufklärungsbögen

Die Aufklärungsbögen (siehe Anhang 2) sind Teil des Informationspaketes für Ärzte. Zusätzliche Aufklärungsbögen können telefonisch (06867 / 920-5477) oder per E-Mail (info@kohlpharma.com) bestellt werden.

Die Fachinformation und die Gebrauchsinformation kann ebenfalls bei der [kohlpharma GmbH](https://www.kohlpharma.com) (Deutschland), info@kohlpharma.com angefordert werden.

- Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology*.2014;83(8):727-32.
- Antoniol C, Jilek S, Schlupe M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.
- Berger JR. The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med*. 2011 Nov;78 Suppl 2:S8-12. doi: 10.3949/ccjm.78.s2.03.
- Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.
- Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*.2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30.
- Calabrese LH, Molloy E, Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Feb;11(2):119-23. doi: 10.1038/nrrheum.2014.167. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25314016.
- Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):419-30. Epub 2014/02/08.
- Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438
- Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, Ryschkewitsch C, Major EO, Ohayon J, Schindler MK, Beck E, Reoma LB, Jacobson S, Reich DS, Nath A. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1597-1605
- Correia I, Jesus-Ribeiro J, Batista S, Martins AI, Nunes C, Macário MC, Cunha L, Sousa L. Anti-JCV antibody serostatus and longitudinal evaluation in a Portuguese Multiple Sclerosis population. *J Clin Neurosci*. 2017 Nov;45:257-260.
- Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14
- Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*.2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09
- Dwyer CM, Jokubaitis VG, Stankovich J, Baker J, Haartsen J, Butzkueven H, Cartwright A, Shuey N, Fragoso YD, Rath L, Skibina O, Fryer K, Butler E, Coleman J, MacIntyre J, Macdonell R, van der Walt A. High rates of JCV seroconversion in a large international cohort of natalizumab-treated patients. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Apr 16;14:1756286421998915.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221-4

- Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, Cutter G, Giovannoni G, Killestein J, Wiendl H, Smirnakis K, Xiao S, Kong G, Kuhelj R, Campbell N; NOVA study investigators. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022 Jul;21(7):608-619
- Frohman EM, Monaco MC, Remington G, Ryschkewitsch C, Jensen PN, Johnson K, Perkins M, Liebner J, Greenberg B, Monson N, Frohman TC, Douek D, Major EO. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol.* 2014 May;71(5):596-602
- Gheuens S, Smith DR, Wang X, Alsop DC, Lenkinski RE, Koranik IJ. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology.* 2012 May 1;78(18):1390-3. doi: 10.1212/WNL.0b013e318253d61e. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22517104; PMCID: PMC334578
- Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol.* 2011 Nov;258(11):1920-8. doi: 10.1007/s00415-011-6116-8. Epub 2011 Jun 7
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017 Epub 2017/09/29
- Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):745-58.
- Kappos L, McGuigan C, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden
- Paz SPC, Branco L, Pereira MAC, Spessotto C, Fragoso YD. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epidemiol Health.* 2018 Jan 5;40:e2018001. doi: 10.4178/epih.e2018001.
- Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20
- Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, Goldberg JD, Li X, Riddle E, Smirnakis K, Kasliwal R, Ren Z, Hotermans C, Ho PR, Campbell N. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology.* 2019 Oct 8;93(15):e1452-e1462.
- Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2017;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.
- Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, Sormani MP, Gerevini S, Capra R. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler.* 2020 Sep;26(10):1227-1236
- Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol.* 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/16
- Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010 Apr;9(4):425-37
- Tȳruko Gebrauchsinformation, verfügbar unter E-Mail: info@kohlpharma.com.
- Tȳruko Fachinformation, verfügbar unter E-Mail: info@kohlpharma.com.
- Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* 2011 May 17;76(20):1697-704.
- Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, Ndakotsu A, Khan S. Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis Patient Treated With Natalizumab: A Systematic Review. *Cureus.* 2021 Apr 30;13(4):e14764. doi: 10.7759/cureus.14764.
- Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(3): 260-70.
- Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(10): 597-606. Epub 2015/09/15.
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Gasperini C, Hacohen Y, Kappos L, Li DKB, Mankad K, Montalban X, Newsome SD, Oh J, Palace J, Rocca MA, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Traboulsee A, Vrenken H, Yousry T, Barkhof F, Rovira À; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021 Aug;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14.
- Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2018;75(7):827-833.
- Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):961-973
- Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol.* 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/06
- Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2012;72(5):779-87.

V. Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, www.pei.de oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Telefon 030 400456 500, Fax 030 400456 555, Webseite www.akdae.de oder an kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, Telefon: 06867 / 920-0, E-Mail: info@kohlpharma.com anzuzeigen.

Bitte geben Sie bei der Meldung so viele Informationen wie möglich an, einschließlich Informationen über die Krankengeschichte, Begleitmedikation, Auftreten der Nebenwirkung, Behandlungsdaten, Produktmarkenname und Chargennummer.

Anhang 1

Patientenpass

Anhang 2

Aufklärungsbogen zum Beginn der Behandlung – Patienten, Aufklärungsbogen zum Fortsetzen der Behandlung – Patienten, Aufklärungsbogen zum Beenden der Behandlung – Patienten

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig
Telefon: 06867 / 920-0
E-Mail: info@kohlpharma.com

