

Sehr geehrte Patientin,  
sehr geehrter Patient,

seit 2006 steht mit dem monoklonalen Antikörper Natalizumab (Tysabri®) ein Medikament zur Therapie der aktiven Verlaufsformen der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) zur Verfügung. Tysabri® wurde in großen klinischen Studien an MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf getestet. Dabei hat sich das Medikament im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung als wirksam erwiesen, da Krankheitsschübe reduziert und das Fortschreiten der Behinderung gebremst werden konnte. In der Europäischen Union ist Tysabri® für die Behandlung der aktiven, schubförmig-verlaufenden MS bei mangelhaftem oder fehlendem Ansprechen der Krankheit auf ein Therapeutikum für milde / moderate Verlaufsformen (z. B. Interferon-beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat oder Teriflunomid) zugelassen. Das Medikament ist auch zur Ersttherapie der MS zugelassen, sofern die Erkrankung rasch fortschreitet (d. h. wenn in einem Jahr mindestens zwei Schübe mit bleibender körperlicher Behinderung erlitten wurden und im Kernspintomogramm des Schädels Krankheitsaktivität nachweisbar ist).

Wir möchten Sie hiermit über die in den Zulassungsstudien gewonnenen Erkenntnisse informieren, über die Wirkweise des Medikaments aufklären und auf mögliche Nebenwirkungen hinweisen.

**Wirkweise und Wirksamkeit:**

In der AFFIRM-Studie wurde die Infusion von 300 mg Tysabri® alle vier Wochen gegen Placebo verglichen. Tysabri® reduzierte die durchschnittliche jährliche Schubrate um ca. 70 % und die Behinderungsprogression um ca. 50 % gegenüber Placebo.

Natalizumab ist ein Antikörper, der ein bestimmtes Molekül auf der Zelloberfläche von weißen Blutkörperchen blockiert und damit das Einwandern von Entzündungszellen in das Gehirn hemmt. Dadurch wird die für die MS typische Entzündung im Gehirn reduziert. Die Kehrseite dieses Wirkprinzips ist, dass eine erhöhte Gefahr besteht, eine schwere Infektion des Gehirns zu erleiden, die als PML (Progressive multifokale Leukenzephalopathie) bezeichnet wird. Die PML ist bisher nicht spezifisch behandelbar und kann zu schwerer Behinderung oder sogar zum Tod führen. Mit Stand Dezember 2018 wurden 804 Fälle einer PML nach Therapie mit Tysabri® gemeldet, wobei weltweit zu diesem Zeitpunkt etwa 193.800 Patienten behandelt wurden. Damit beträgt das PML-Risiko unter Tysabri®-Therapie derzeit 4,22:1.000. Das individuelle Risiko hängt jedoch deutlich von der Gesamtsituation des Patienten ab. In den ersten 24 Monaten beträgt das Risiko aktuelleren Berechnungen zufolge etwa 1:932, steigt danach jedoch an. Eine Vorbehandlung mit einem „immunsuppressiven“ Medikament (in den entsprechenden Studien waren dies alle Medikamente außer Glatirameracetat, Interferon-beta-Präparate, Kortison-Präparate und intravenöse Immunglobuline) erhöht das Risiko ebenfalls. Als weiterer Faktor, um das individuelle PML-Risiko zu bestimmen, dient der Antikörperstatus und -index gegen den PML-verursachenden JC-Virus.

Die parallele Einnahme von Tysabri® und zusätzlichen immunmodulatorischen (Interferone, Glatirameracetat) oder immunsuppressiven Medikamenten (wie z. B. Mitoxantron, Azathioprin, Methotrexat) ist streng verboten.

**Nebenwirkungen:**

In der Regel wird eine Therapie mit Tysabri® gut vertragen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Harnwegsinfektionen, Atemwegserkrankungen, evtl. in Verbindung mit Schmerzen. Auch vermehrtes Auftreten von Völlegefühl wurde beschrieben. Leichter Schwindel und Übelkeit können während oder kurz nach der Infusion auftreten. In seltenen Fällen wurden – wie auch bei anderen eiweißhaltigen Infusionen – allergische Reaktionen beobachtet, die rasch behandelt werden müssen.

Das Gleiche gilt für schwere Infektionen, die ebenfalls selten unter Tysabri® auftreten können. Bei jeglicher Veränderung des Allgemeinbefindens, insbesondere bei Fieber, anhaltenden Atemwegsbeschwerden, Durchfall und natürlich auch neuen neurologischen Beschwerden wenden Sie sich bitte umgehend an Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt oder ein MS-Zentrum in Ihrer Nähe.

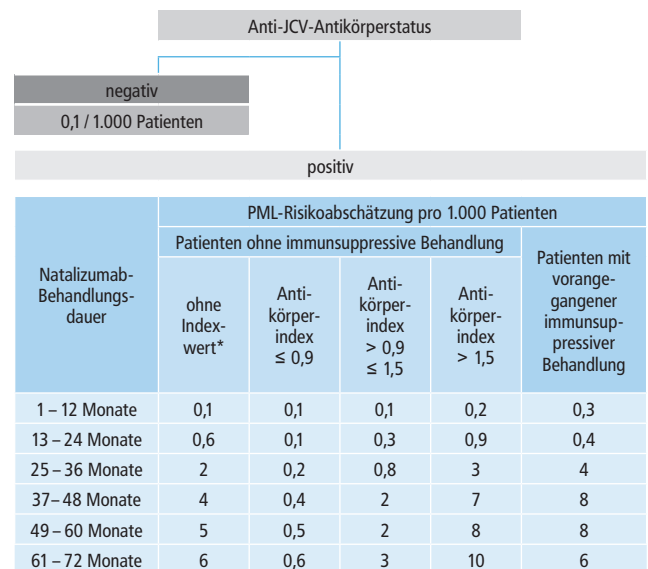
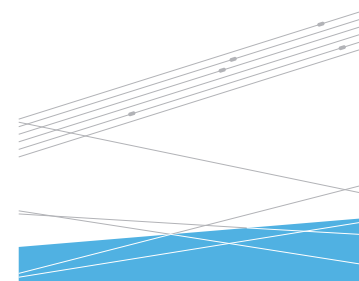


Abb.: Ursprüngliche PML-Risikoabschätzungen, inklusive Stratifizierung nach Indexgrenzwert bei Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten ohne vorangegangene immunsuppressive Behandlung. Quelle: PEI. Bull Arzneimittelsicherheit 2016; 1:11-20.



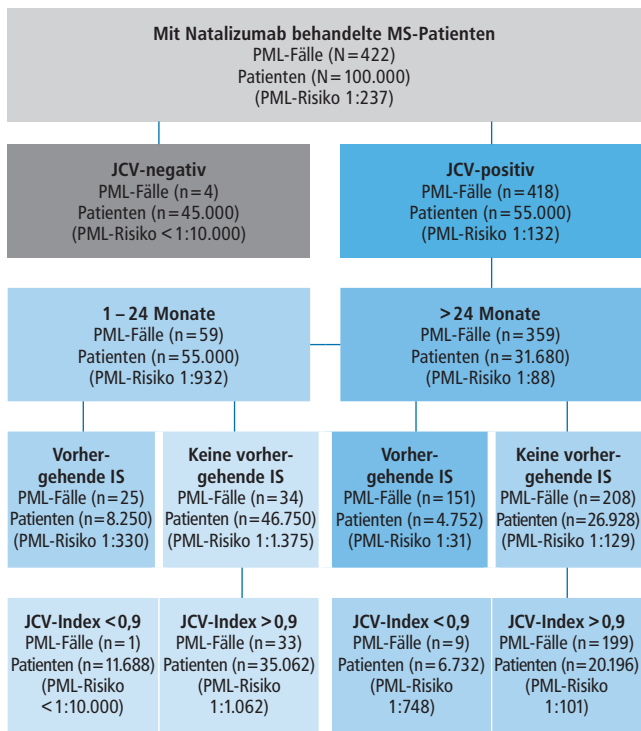


Abb. 2: Aktualisierte statistische Projektion des individuellen PML-Risikos basierend auf verfügbaren Daten zu Inzidenz sowie relativer Verteilung entsprechender Risikomarker aus dem Zeitraum 2014-2016. Quelle: Schwab N, et al. Neurology. 2017; 88(12):1197-1205.

### Schwangerschaft und Stillzeit:

Tysabri® sollte während der Schwangerschaft oder Stillzeit nur nach kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung angewandt werden. Die Therapie sollte in diesem Fall durch ein spezialisiertes Zentrum erfolgen. Grundsätzlich sollte während der Behandlung mit Tysabri® und bis ca. drei Monate nach Absetzen des Medikaments eine wirksame Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) durchgeführt werden.

Tysabri® geht in die Muttermilch über, daher sollte unter der Therapie nicht gestillt werden.

### Sicherheitsabstände:

Tysabri® darf nur nach Sicherheitsabstand zu bestimmten anderen MS-Medikamenten eingesetzt werden. Dieser Sicherheitsabstand beträgt beispielsweise nach Absetzen von Fingolimod (Gilenya®) mindestens vier Wochen, nach Absetzen von Mitoxantron, Azathioprin oder Methotrexat mindestens drei Monate, nach Cladribin (Mavenclad®) mindestens sechs Monate und nach Alemtuzumab (Lemtrada®) und Ocrelizumab (Ocrevus®) mindestens sechs bis zwölf Monate. Nach Absetzen von Glatirameracetat, von einem Interferon-beta-Präparat (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®, Plegridy®) oder Dimethylfumarat (Tecfidera®) ist kein bestimmter Sicherheitsabstand einzuhalten, sofern keine Lymphopenie oder laborchemische Hinweise auf Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen bestehen. Bei

einer Umstellung von Teriflunomid (Aubagio®) wird ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen empfohlen. Eventuelle Effekte der Therapie auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) müssen abgeklungen sein. Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit und damit potentiell kumulativer immunsuppressiver Effekte ist eine Auswaschung der Therapie vor Umstellung notwendig.

Eine Blutuntersuchung und eine MRT-Untersuchung (falls keine aus den letzten drei Monaten vorliegt) sind vor Behandlungsbeginn in jedem Fall erforderlich. Sofern eine Therapie mit erhöhtem PML-Risiko voranging, kann Ihre Ärztin / Ihr Arzt auch eine Lumbalpunktion als sinnvoll erachten.

### Therapiekontrolle:

Es wird empfohlen, durch entsprechende Bluttests zu dokumentieren, dass Ihre Immunkompetenz grundsätzlich wiederhergestellt ist, bevor mit Tysabri® begonnen werden kann. Derartige Umstellungen sollten nur unter Anleitung eines in der Behandlung der MS erfahrenen Neurologen erfolgen. Wir empfehlen, dass Sie zu jeder Infusion von Ihren behandelnden Ärzten (Neurologen) gesehen werden. Vor Beginn der Therapie und dann alle sechs Monate sollte der JC-Virus-Antikörperstatus kontrolliert werden, bei JCV-AK-positiven Patienten sollte der JC-Virus-Antikörperindex erhoben werden. Vor Behandlungsbeginn muss eine Kernspintomografie (MRT) des Gehirns durchgeführt werden, die Ihr behandelnder Neurologe idealerweise mindestens jährlich wiederholen lässt. Außerdem sollte zusätzlich in jedem Fall immer dann ein aktuelles MRT erfolgen, wenn neue und insbesondere ungewöhnliche neurologische Symptome auftreten, um Ursachen, wie z. B. eine PML, so früh wie möglich zu erkennen. Bei einer Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren sollten MRT-Verlaufsuntersuchungen alle sechs bis zwölf Monate durchgeführt werden.

### Weitere wichtige Hinweise:

- ▶ Beim Auftreten neuer oder bei Zunahme bestehender Beschwerden wenden Sie sich bitte immer und umgehend an Ihre behandelnde Ärztin / Ihren behandelnden Arzt (Neurologen). Dies gilt insbesondere, wenn Ihnen oder Ihren Angehörigen ungewöhnliche Symptome (z. B. Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Verhaltensauffälligkeiten, Sehstörungen, Sprachstörungen etc.) auffallen.
- ▶ Nehmen Sie keine neuen Medikamente ohne Rücksprache mit Ihrer behandelnden Ärztin / Ihrem behandelnden Arzt ein. Insbesondere das Immunsystem verändernde Medikamente dürfen unter Tysabri®-Therapie nicht angewendet werden.
- ▶ Sie sollten unter Therapie mit Tysabri® einen Patientenpass erhalten, den sie stets bei sich tragen sollten.

Mit freundlichen Grüßen  
Ihr Ärzteteam

(Klinik- / Praxisstempel)

## Einverständniserklärung zur Behandlung mit Tysabri®

Ich habe die Packungsbeilage von Tysabri® und die Angaben auf dem Patientenpass gelesen, die ich von meiner behandelnden Ärztin / meinem behandelnden Arzt erhalten habe.

Ich habe die vorliegenden Informationen bezüglich des erwarteten Nutzens und zu den Risiken der Therapie verstanden, alle meine Fragen wurden von Frau / Herrn Dr.

Name der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes

beantwortet.

Ich hatte genügend Bedenkzeit vor der Zustimmung zu einer Behandlung und stimme einer Therapie mit Tysabri® ausdrücklich zu.

Unterschrift Patientin / Patient

Anmerkungen der Ärztin / des Arztes zur Aufklärung:

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin / aufklärender Arzt

## Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

1. Sind bei Ihnen Überempfindlichkeitsreaktionen gegen eiweißhaltige Medikamente bekannt?  ja  nein
2. Leiden Sie an einer chronischen Lebererkrankung (Leberzirrhose)?  ja  nein
3. Leiden Sie unter einer aktiven Infektion (Harnwegsinfekte, Lungenentzündung, chronisch aktive Hepatitis, akute Herpes-Infektion)?  ja  nein
4. Nehmen Sie Medikamente ein, die das Immunsystem unterdrücken (Immunsuppressiva, Chemotherapie)?  ja  nein
5. Leiden Sie an einer Immunschwäche (z. B. HIV-Infektion, erbliche Immunkrankheit)?  ja  nein

6. Leiden Sie an einer chronischen Infektion (z. B. Hepatitis, Tuberkulose, HIV, systemische Pilzinfektion)?  ja  nein
7. Leiden Sie an einer Krebserkrankung?  ja  nein
8. Wurde bei Ihnen eine Organtransplantation mit anschließender Immunsuppression durchgeführt?  ja  nein
9. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Ist eine Schwangerschaft derzeit sicher ausgeschlossen?  ja  nein

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen: