

Patientenaufklärung zur Langzeittherapie mit Tysabri® über mehr als 24 Monate

Stand Dezember 2021

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

mit dem medizinischen Fortschritt wachsen unsere Erkenntnisse über mögliche Nebenwirkungen neuer Medikamente. Dies trifft auch für Tysabri® (Natalizumab) zu, das sich als sehr wirksames Medikament zur Behandlung der hochaktiven schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose (RRMS) bewährt hat. Wir möchten Sie hiermit über eine in den letzten Jahren gehäuft aufgetretene Nebenwirkung detailliert aufklären.

Bereits in den Zulassungsstudien traten zwei schwerwiegende Hirninfektionen durch das sog. JC-Virus auf. Gegen dieses Virus zeigen mehr als 50 % der gesunden Erwachsenen eine Antikörperreaktion als Hinweis für eine unbemerkte Infektion. Nach einer solchen Infektion verbleibt das Virus im Körper und ruht, sofern das Immunsystem die Infektion kontrolliert. Bei beeinträchtigtem Immunsystem kann sich das JC-Virus in seltenen Fällen im Gehirn vermehren und zu einer schweren Erkrankung führen – der sog. progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Während der Therapiestudien mit Tysabri® führte man die beiden oben genannten Fälle auf eine gleichzeitige Behandlung mit einem Interferon-beta-Präparat zurück, weshalb in der Folge Tysabri® ausschließlich für die Monotherapie der MS zugelassen wurde. Monotherapie bedeutet hier, dass Tysabri® nicht mit anderen Immunmedikamenten kombiniert werden darf – mit Ausnahme einer kurzen Kortikosteroid-Behandlung („Kortisonstoß“) bei MS-Schüben. Leider, und nicht ganz unerwartet, traten aber auch unter Monotherapie in der alltäglichen Anwendung PML-Erkrankungen auf. Zunächst waren vor allem Patienten betroffen, die mit immunsuppressiven Medikamenten (z. B. Azathioprin, Mitoxantron) vorbehandelt wurden. Ab Sommer 2009 wurden aber auch gehäuft PML-Erkrankungen ohne eine solche Vortherapie berichtet. Diese traten insbesondere bei Patienten auf, die länger als zwei Jahre mit Tysabri® behandelt worden waren. In der Zwischenzeit konnten das Vorhandensein und die Menge von Antikörpern im Blut gegen das JC-Virus als dritter Risikoparameter identifiziert werden.

Zusammenfassend kann man aus diesen Erkenntnissen ableiten, dass das Risiko für die Entwicklung einer PML höher ist:

- ▶ je länger Sie mit Tysabri® behandelt werden, insbesondere bei Behandlungszeiträumen, die über zwei Jahre hinausgehen.
- ▶ wenn Sie irgendwann vor Beginn der Behandlung mit Tysabri® ein Immunsuppressivum (ein Medikament, das die Aktivität Ihres Immunsystems reduziert) erhalten haben (z. B. Azathioprin, Mitoxantron).
- ▶ bei einem JCV-Antikörper-Index von
 - $\leq 0,9$ = eher geringes Risiko
 - $> 0,9 \leq 1,5$ = mittleres Risiko
 - $> 1,5$ = eher hohes Risiko

Mit diesen drei genannten Risikofaktoren lässt sich für jeden Patienten die individuelle Risikokonstellation abschätzen, die gegen den Nutzen der Behandlung abgewogen werden sollte (siehe Abb. 1).

Basierend auf den offiziellen Daten zu PML-Inzidenz sowie der Verteilung weiterer Risikomarker wurde eine aktualisierte Projektion des individuellen Risikos veröffentlicht (siehe Abb. 2). Die dort projizierten Risikokonstellationen wurden in der Auswertung von 4 großen open-label Studien mit insgesamt 37.249 Patienten weitgehend bestätigt (Ho PR, et al. Lancet Neurol. 2017;16(11):925-933).

Wir möchten darauf hinweisen, dass der JCV-Antikörper-Index nur bei Patienten ohne eine so genannte „immunsuppressive Vortherapie“ (in den entsprechenden Studien waren dies alle Medikamente außer Glatirameracetat, Interferon-beta-Präparate, Kortison-Präparate und intravenöse Immunglobuline) sicher evaluiert wurde. Ferner ist auch ein „niedriger“ JCV-Antikörper-Index keine Garantie, dass es nicht zu einer PML kommt.

In der Vergangenheit wurden verschiedene zusätzliche Labortests zur Einschätzung des individuellen Risikos einer PML im Verlauf der Behandlung evaluiert. Dies schloss sowohl Bluttests (CD62L-Dichte auf T-Helferzellen) als auch Untersuchungen des Nervenwassers (Nachweis von sog. „Lipid-spezifischem IgM“) ein. Aktuell steht jedoch keines dieser Verfahren in der Regelversorgung flächendeckend zur Verfügung.

Wenn bei einem Patienten im Blut keine Antikörper gegen das JC-Virus nachgewiesen werden können, dann liegt sein Risiko für eine PML bei $\leq 1 / 10.000$. Jeder 11.000. Patient könnte also eine PML erleiden.

Anti-JCV-Antikörperstatus					
negativ					
0,1 / 1.000 Patienten					
positiv					
Natalizumab-Behandlungsdauer	PML-Risikoabschätzung pro 1.000 Patienten				
	Patienten ohne immunsuppressive Behandlung				Patienten mit vorangegangener immunsuppressiver Behandlung
	ohne Indexwert*	Antikörperindex $\leq 0,9$	Antikörperindex $> 0,9 \leq 1,5$	Antikörperindex $> 1,5$	
1 – 12 Monate	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 – 24 Monate	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25 – 36 Monate	2	0,2	0,8	3	4
37 – 48 Monate	4	0,4	2	7	8
49 – 60 Monate	5	0,5	2	8	8
61 – 72 Monate	6	0,6	3	10	6

Abb. 1: Ursprüngliche PML-Risikoabschätzungen, inklusive Stratifizierung nach Indexgrenzwert bei Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten ohne vorangegangene immunsuppressive Behandlung. Quelle: Arzt-Information & Management-Leitlinien für Patienten mit Multipler Sklerose, die Tysabri erhalten. Version 19; Genehmigt vom PEI: Februar 2021.

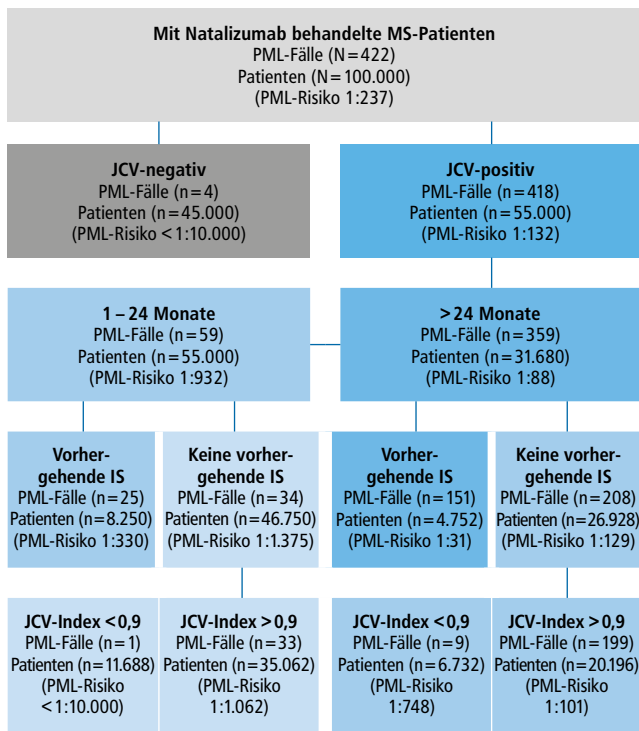


Abb. 2: Aktualisierte statistische Projektion des individuellen PML-Risikos basierend auf verfügbaren Daten zu Inzidenz sowie relativer Verteilung entsprechender Risikomarker aus dem Zeitraum 2014-2016. Quelle: Schwab N, et al. *Neurology*. 2017; 88(12):1197-1205.

Allerdings gibt auch dieser Test keine absolute Sicherheit. Daher muss er alle sechs Monate wiederholt werden. Wie man in Abb. 1 erkennen kann, steigt das Erkrankungsrisiko stark an, wenn zwei oder gar alle drei Risikofaktoren positiv sind. Bei Patienten, die länger als 2 Jahre mit Tysabri® behandelt wurden und einen JCV-Index von > 1,5 aufweisen, können Risikokonstellationen bis zu unter 1:100 erreicht werden.

Die weltweite Zahl an PML-Erkrankungen in Zusammenhang mit der Tysabri®-Behandlung (bei mehr als 230.000 Tysabri behandelten Patienten) lag am 07.08.2021 bei 873 gesicherten Erkrankungsfällen, was die Notwendigkeit einer genauen Risikoeinschätzung aufzeigt. Daher empfehlen wir Ihnen, gemäß der DGN-Leitlinie zur Therapie der Multiplen Sklerose, besonders bei einer Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren, durch Ihre behandelnde Ärztin / Ihren behandelnden Arzt eine JC-Virus Antikörperbestimmung im Blut vornehmen zu lassen. Aufgrund der Möglichkeit einer „Serokonversion“ (Wechsel des Antikörperstatus von negativ auf positiv oder Schwankungen im Index) sollte in der angegebenen Konstellation alle sechs Monate erneut getestet werden. Wichtig zu wissen ist, dass das Vorhandensein von Antikörpern gegen JC-Viren keine Aussage über die Qualität oder den Zeitpunkt des Kontakts mit dem JC-Virus erlaubt. Der Antikörperstatus bedeutet auch nicht, dass eine aktive Infektion vorliegt.

Bei Verdacht auf eine PML-Erkrankung sollte auf jeden Fall eine Klinik mit speziellen Erfahrungen auf dem Gebiet der Multiplen Sklerose in die Therapie einbezogen werden. Insbesondere, da bei Patienten mit PML nach der Therapie der Infektion ein „Inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom“ (IRIS) auftreten kann. Dies ist eine ebenfalls schwerwiegende Hirnentzündung, die zu einer Verschlechterung des Erkrankungszustands führen kann und einer raschen Behandlung bedarf. Leider ist bisher etwa jeder fünfte Patient, der unter Tysabri® eine symptomatische PML entwickelt hat, an den Folgen der Erkrankung verstorben (ca. 20 %).

Wenn Sie länger als zwei Jahre mit Tysabri® behandelt werden, dann sind folgende Punkte sehr wichtig:

- ▶ Sie sollten sich über ein deutlich erhöhtes Risiko des Auftretens einer PML bewusst sein, insbesondere bei vorheriger immunsuppressiver Therapie und entsprechendem JCV-Index (s. Abb. 1).
- ▶ Sie sollten alle drei Monate von Ihrer behandelnden Ärztin / Ihrem behandelnden Arzt (Neurologen / Kinderneurologen) gesehen werden. Auch empfehlen wir, mindestens alle sechs bis zwölf Monate eine MRT des Gehirns anzufertigen, in entsprechenden Risikokonstellationen gemäß der letzten Empfehlung des Paul-Ehrlich-Instituts häufiger (z. B. alle drei bis sechs Monate). Zusätzlich sollte in jedem Fall eine aktuelle MRT-Aufnahme angefertigt werden, wenn neue neurologische Symptome auftreten, die auf eine PML hindeuten könnten.
- ▶ Beim Auftreten neuer oder bei Zunahme bestehender Beschwerden wenden Sie sich bitte immer und umgehend an Ihre behandelnde Ärztin / Ihren behandelnden Arzt (Neurologen / Kinderneurologen). Dies gilt insbesondere, wenn Ihnen oder Ihren Angehörigen ungewöhnliche Symptome (z. B. epileptische Anfälle, Verhaltensauffälligkeiten, halbseitige Sehstörungen, Sprachstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Ataxie) auffallen.
- ▶ Nehmen Sie keine neuen Medikamente ohne Rücksprache mit Ihrer behandelnden Ärztin / Ihrem behandelnden Arzt ein. Insbesondere Chemotherapien oder Immunsuppressiva dürfen unter Tysabri®-Therapie nicht angewendet werden.
- ▶ Wenn Sie Bedenken hinsichtlich der Tysabri®-Therapie haben oder diese beenden möchten, sprechen Sie bitte zuerst mit Ihrer behandelnden Ärztin / Ihrem behandelnden Arzt (Neurologen / Kinderneurologen). Setzen Sie die Medikamente nicht ohne Rücksprache ab, da innerhalb von drei bis sechs Monaten schwere Schübe wiederkehren könnten. Informieren Sie Ihre Ärztin / Ihren Arzt vor Beginn einer neuen Therapie über die vorangegangene Behandlung mit Tysabri®.

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, den 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 weiteren Behandlung und stimme einer Fortführung meiner Therapie mit Tysabri® ausdrücklich zu.

Unterschrift Patientin / Patient

Anmerkungen der Ärztin / des Arztes zur Aufklärung:

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin / aufklärender Arzt

Für minderjährige PatientInnen

Unterschrift Erziehungsberechtigte

Ort, Datum

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen: