


Dieses Schulungsmaterial wurde als risikominimierende Maßnahme beauflagt und mit dem Paul-Ehrlich-Institut abgestimmt. Es soll sicherstellen, dass Angehörige der Heilberufe die besonderen Sicherheitsanforderungen von TYSABRI (Natalizumab) 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und TYSABRI (Natalizumab) 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze kennen und berücksichtigen.

# Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe

**Sicherheitsinformationen zur Risikominimierung einer Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei Patienten mit Multipler Sklerose unter Behandlung mit**

## TYSABRI™ (Natalizumab)

**Bitte lesen Sie auch die Fachinformationen zu TYSABRI aufmerksam durch.**

Version 1: Februar 2026
Genehmigt vom PEI: Juni 2026

Biogen

# INHALT


**1 PROGRESSIVE MULTIFOKALE LEUKENZEPHALOPATHIE: EPIDEMIOLOGIE, ÄTIOLOGIE UND PATHOLOGIE ..... 3**

**2 RISIKOFAKTOREN DER PML ..... 4**

**3 EMPFOHLENE PATIENTENÜBERWACHUNG ..... 6**

3.1 Test auf Anti-JCV-Antikörper ..... 6

3.2 Empfohlene MRT-Überwachung zur Früherkennung von PML ..... 6

**4 PML-DIAGNOSTIK ..... 8**

4.1 Wichtige Überlegungen ..... 8

4.2 Klinische Bewertung ..... 8

4.3 MRT-Untersuchung ..... 8

4.4 Laboruntersuchungen ..... 9

**5 MANAGEMENT DER PML ..... 10**

5.1 Beendigen der TYSABRI-Therapie ..... 10

5.2 Immunrekonstitution ..... 10

5.3 Antivirale und andere adjuvante Wirkstoffe ..... 10

5.4 Inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) ..... 10

5.5 Prognose bei PML ..... 10

**6 WEITERE INFORMATIONEN ..... 11**

**7 REFERENZEN ..... 12**

Abbildung 1: Algorithmus zur PML-Risikoabschätzung ..... 5

Abbildung 2: Empfohlene Patientenüberwachung ..... 7

# **1.** PROGRESSIVE MULTIFOKALE LEUKENZEPHALOPATHIE: EPIDEMIOLOGIE, ÄTIOLOGIE UND PATHOLOGIE

Dieses Dokument wurde für Angehörige der Heilberufe entwickelt, welche die Behandlung von Patienten mit TYSABRI (Natalizumab) einleiten und überwachen. Dieses Schulungsmaterial ist Teil des Schulungsprogramms gemäß den Bedingungen der Zulassungen für TYSABRI (Natalizumab), um dessen sichere und wirksame Anwendung zu gewährleisten. Es enthält Informationen, die in Verbindung mit der zugelassenen Fachinformation zu verwenden sind, und bietet zusätzliche Maßnahmen zur Risikominderung.

Zum Schulungsprogramm gehört auch ein Patienteninformationspaket (Patientenkarte zur sicheren Anwendung, Aufklärungsbögen zum Therapiebeginn, zur Fortsetzung und Beendigung der Therapie mit TYSABRI [Natalizumab] sowie eine Checkliste vor der Verabreichung für Patienten, die TYSABRI s. c. selbst verabreichen, oder Betreuungspersonen, die TYSABRI s. c. verabreichen).

Das Ziel dieses Dokuments ist es, Angehörigen der Heilberufe eine Anleitung für die Behandlung von Patienten zu geben, die TYSABRI (Natalizumab) entweder intravenös (i.v.) oder subkutan (s. c.) erhalten. Es enthält relevante Hintergrundinformationen zum Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) im Zusammenhang mit der Anwendung von TYSABRI (Natalizumab) sowie Empfehlungen zur Risikominderung und Überwachung von PML. Es kann vom behandelnden Arzt auch an andere Angehörige der Heilberufe weitergegeben werden, die peripher an der Versorgung und Behandlung dieser Patienten beteiligt sind (z. B. Radiologen).

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine gelegentlich auftretende, aber schwerwiegende subakute, fortschreitende Infektionskrankheit des Zentralnervensystems (ZNS), die durch die Reaktivierung des John-Cunningham-Virus (JCV) verursacht wird, typischerweise in Zusammenhang mit einer Immunsuppression.

PML betrifft die subkortikale weiße Substanz und wird durch die Reaktivierung des JC-Virus, eines humanen Polyomavirus, verursacht (Wollebo et al. 2015). Man geht davon aus, dass die Erstinfektion mit dem JC-Virus bereits im Kindesalter erfolgt. Eine Seroprävalenz-Studie unter Verwendung des Anti-JCV-Antikörper-Serum-Assays (STRATIFY JCV™) bei über 6.000 Patienten mit MS ergab eine Prävalenz von Anti-JCV-Antikörpern von etwa 55 % (Bozic et al. 2014). Der Nachweis von Anti-JCV-Antikörpern und der JCV-Antikörper-Index sind Instrumente zur Stratifizierung von MS-Patienten hinsichtlich eines höheren oder geringeren Risikos, an PML zu erkranken. Der Nachweis ist nicht zur Diagnose einer PML geeignet.

Die Replikation des JC-Virus im Hirngewebe verursacht eine lytische Infektion der Oligodendrozyten, die in einer ausgedehnten Zerstörung der Myelinscheide resultiert. Es entwickeln sich mikroskopische Läsionen in der subkortikalen weißen Substanz, die, wie in der Magnetresonanztomographie (MRT) zu beobachten ist, größer werden und mit einem charakteristischen Muster zusammenfließen können.

# 2. RISIKOFAKTOREN DER PML

Die Daten, die für die Charakterisierung des PML-Risikos zur Verfügung stehen, beziehen sich alle auf die i.v.-Darreichungsart des Arzneimittels. Da die pharmakodynamischen (PD-)Profile der verschiedenen Darreichungsarten ähnlich sind, sind vermutlich das PML-Risiko und die relevanten Risikofaktoren bei den verschiedenen Darreichungsarten ebenfalls ähnlich. Folgende Risikofaktoren wurden mit der Entwicklung einer PML während der Therapie mit TYSABRI (Natalizumab) in Verbindung gebracht:

- **Vorliegen von Anti-JCV-Antikörpern im Blut oder Serum.** Eine Infektion mit dem JC-Virus führt zur Bildung von Anti-JCV-Antikörpern, die im Blut oder Serum nachweisbar sind. Anti-JCV-Antikörper-positive Patienten haben ein höheres Risiko, eine PML zu entwickeln, als Anti-JCV-Antikörper-negative Patienten. PML tritt jedoch nur bei einer Minderheit der Anti-JCV-positiven Patienten auf, da die Infektion mit dem JC-Virus nur einer von mehreren Schritten ist, die für die Entwicklung von PML erforderlich sind. Bei der Stratifizierung des PML-Risikos ist der Anti-JCV-Antikörpertest (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) von größtem Nutzen, wenn er in Kombination mit den anderen unten beschriebenen identifizierten Risikofaktoren eingesetzt wird.
- **Behandlungsdauer.** Das Risiko einer PML steigt mit der Dauer der TYSABRI (Natalizumab)-Therapie, insbesondere nach mehr als 2 Jahren.
- **Vorherige Immunsuppressiva (IS)-Therapie.** Patienten, die vor Beginn der Behandlung mit TYSABRI (Natalizumab) bereits eine IS-Therapie erhalten haben, weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PML auf.

Patienten mit allen 3 Risikofaktoren für PML (d. h. die Anti-JCV-Antikörper-positiv sind, länger als 2 Jahre mit TYSABRI (Natalizumab) behandelt wurden und zuvor eine immunsuppressive Therapie erhalten haben) haben ein erhöhtes Risiko für PML. Bei Patienten mit positivem Anti-JCV-Antikörperstatus, die mit TYSABRI behandelt werden und die keine Vorbehandlung mit IS erhalten haben, korreliert der Anti-JCV-Antikörperwert (Anti-JCV-Antikörper-Index) mit der Höhe des PML-Risikos: bei einem Index von weniger als oder gleich 0,9 ist das PML-Risiko gering; bei einem Index von über 1,5 steigt es erheblich an (Ho et al. 2017).

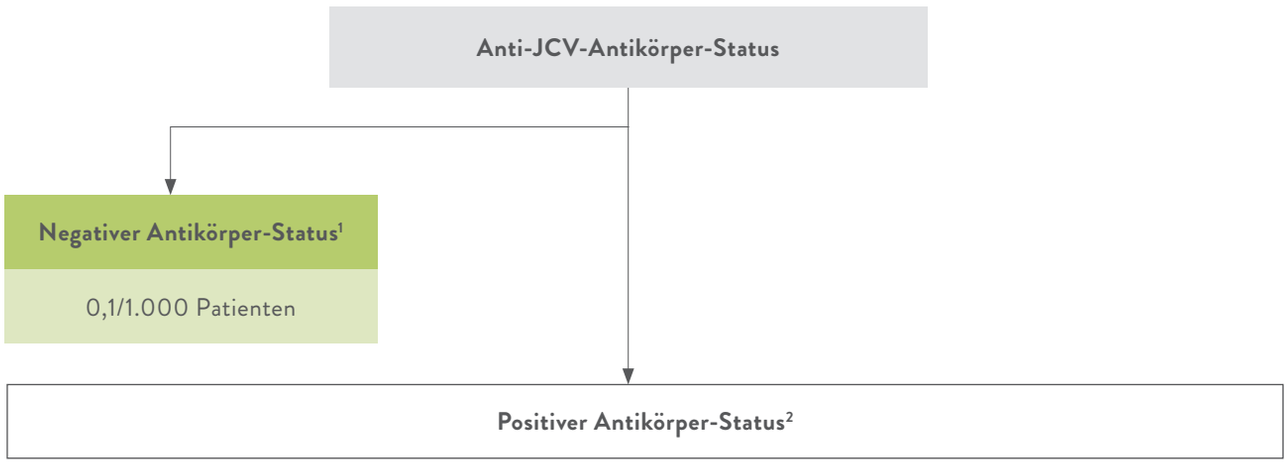
Bei Patienten, die Anti-JCV-Antikörper-positiv sind, wird angenommen, dass ein verlängertes Dosierungsintervall (EID) von TYSABRI (Natalizumab) (durchschnittliches Dosierungsintervall etwa 6 Wochen bei intravenöser Verabreichung) mit einem geringeren PML-Risiko verbunden ist als die zugelassene Dosierung alle 4 Wochen (Standard-Dosierungsintervall, SID). Die Wirksamkeit verlängerter Dosierungsintervalle ist jedoch nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit einer subkutanen Verabreichung von TYSABRI (Natalizumab) alle 6 Wochen vor.

**Unabhängig vom Vorliegen oder Nichtvorliegen von PML-Risikofaktoren ist bei allen Patienten während der Behandlung mit TYSABRI (Natalizumab) sowie für einen Zeitraum von 6 Monaten nach Absetzen der Therapie eine erhöhte klinische Wachsamkeit hinsichtlich einer PML angezeigt.**

Nach Absetzen von TYSABRI (Natalizumab) wurde über PML berichtet. Nach Absetzen des Medikaments sollten Patienten und Ärzte etwa 6 Monate lang auf neue Anzeichen oder Symptome achten, die auf eine PML hindeuten könnten, wobei der Wechsel zu anderen krankheitsmodifizierenden MS-Behandlungen, die mit einem PML-Risiko verbunden sind, zu berücksichtigen ist.

Der Algorithmus zur PML-Risikoabschätzung **(Abbildung 1)** fasst das PML-Risiko nach Anti-JCV-Antikörperstatus, IS-Vorbehandlung und Dauer der TYSABRI (Natalizumab)-Therapie (nach Behandlungsjahr) zusammen und stratifiziert dieses Risiko gegebenenfalls nach Indexwert. Dieser Algorithmus wurde auf der Grundlage von Daten erstellt, die von mit TYSABRI (Natalizumab) behandelten Patienten stammen, die mit dem speziell entwickelten STRATIFY JCV DXSELECT™-Test getestet wurden (Ho et al. 2017).

**Abbildung 1: Algorithmus zur PML-Risikoabschätzung**




| Natalizumab-Exposition[3] | PML-Risikoabschätzung pro 1.000 Patienten | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Patienten ohne IS-Vorbehandlung | | | | Patienten mit IS-Vorbehandlung[4] |
| | Ohne Index-Wert | Antikörper-Index ≤ 0,9 | Antikörper-Index > 0,9 ≤ 1,5 | Antikörper-Index > 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 |

**Abkürzungen: IS:** Immunsuppressiva; **JCV:** John-Cunningham-Virus; **PML:** Progressive multifokale Leukenzephalopathie.

**1** Die Risikoabschätzung basiert auf Daten von etwa 125.000 Patienten, die mit TYSABRI behandelt wurden.

**2** Die Risikoabschätzungen wurden anhand der Sterbetafel-Methode auf der Grundlage einer gepoolten Kohorte von 21.696 Patienten, die an den klinischen Studien STRATIFY-2, TOP, TYGRIS und STRATA teilgenommen hatten, abgeleitet. Die Risikoabschätzungen der Sterbetafel-Methode sind zukunftsgerichtet in Jahresintervallen eingeteilt: z. B. entspricht die Risikoabschätzung für die 25- bis 36-monatige Exposition gegenüber TYSABRI (Natalizumab) dem geschätzten PML-Risiko des Folgejahrs bei Patienten, die 24 Monate lang mit TYSABRI (Natalizumab) behandelt wurden. Eine weitere Stratifizierung des PML-Risikos nach Anti-JCV-Antikörper-Index-Intervall bei Patienten ohne vorherige Anwendung von Immunsuppressiva wurde durch Kombination des jährlichen Gesamtrisikos mit der Antikörperindex-Verteilung abgeleitet.

**3** Die Exposition wird nur bis zu 72 Monaten angegeben, da nur wenige Daten über eine Behandlungsdauer von mehr als 6 Jahren verfügbar sind.

**4** Die Risikoabschätzungen basieren auf Daten aus klinischen Studien mit TYSABRI (Natalizumab), bei denen die IS-Vorbehandlung Mitoxantron, Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid und Mycophenolatmofetil umfasste.

# 3. EMPFOHLENE PATIENTENÜBERWACHUNG

## 3.1 Test auf Anti-JCV-Antikörper

Die Untersuchung des Serums auf Anti-JCV-Antikörper liefert unterstützende Informationen für die Stratifizierung des PML-Risikos bei einer Therapie mit TYSABRI (Natalizumab). Die Untersuchung des Serums auf Anti-JCV-Antikörper vor Beginn der TYSABRI (Natalizumab)-Therapie wird empfohlen. Aufgrund der Möglichkeit einer Serokonversion wird empfohlen, bei Patienten mit negativen Anti-JCV-Antikörpern alle 6 Monate erneut zu testen. Außerdem wird empfohlen, bei Patienten mit einem niedrigen Anti-JCV-Antikörperindex ohne vorherige IS-Behandlung ab einer Behandlungsdauer von 2 Jahren einen erneuten Test auf Anti-JCV-Antikörper alle 6 Monate durchzuführen **(Abbildung 2).**

**Bei Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt positiv auf Anti-JCV-Antikörper getestet wurden, sollte unabhängig von früheren oder späteren Ergebnissen von Antikörpertests davon ausgegangen werden, dass sie ein erhöhtes Risiko haben, an PML zu erkranken.**

**Der Test auf Anti-JCV-Antikörper darf nicht zur Diagnose von PML verwendet werden.** Patienten sollten nicht innerhalb von 2 Wochen nach einer Plasmapherese (PLEX) (wegen der Entfernung von Antikörpern aus dem Serum) oder innerhalb von 6 Monaten nach einer IVIg-Behandlung (wegen exogener Antikörper) auf Anti-JCV-Antikörper getestet werden, da diese Verfahren die Aussagekraft der Testergebnisse beeinträchtigen können.

## 3.2 Empfohlene MRT-Überwachung zur Früherkennung von PML

Bei Patienten, die unter einer Therapie mit TYSABRI (Natalizumab)-Therapie neue neurologische Symptome oder Anzeichen entwickeln, kann eine MRT-Untersuchung hilfreich sein, um PML-Läsionen von MS-Plaques zu unterscheiden. Bei asymptomatischen Hochrisikopatienten kann eine engmaschige MRT-Überwachung eine frühzeitigere PML-Diagnose und bessere klinische Ergebnisse ermöglichen (Prosperini et al. 2016; Scarpazza et al. 2020; Wattjes et al. 2015). Die Empfehlungen für die MRT-Überwachung sind im Folgenden zusammengefasst:

1. Vor Beginn der Behandlung mit TYSABRI (Natalizumab) sollte eine aktuelle (in der Regel innerhalb der letzten 3 Monate durchgeführte) vollständige MRT-Untersuchung als Referenz vorliegen. Während der Behandlung mit TYSABRI (Natalizumab) und für 6 Monate nach Beendigung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich eine vollständige MRT-Untersuchung durchgeführt werden. Ärzte sollten die jährliche vollständige MRT-Untersuchung auf Anzeichen einer PML prüfen.
2. Bei Patienten mit erhöhtem PML-Risiko sollten häufigere MRT-Untersuchungen (z. B. alle 3 bis 6 Monate) unter Verwendung eines verkürzten Protokolls in Betracht gezogen werden. Dies umfasst Folgendes:

→ Patienten mit allen 3 Risikofaktoren für PML (d. h. die Anti-JCV-Antikörper-positiv sind **und** länger als 2 Jahre mit TYSABRI (Natalizumab) behandelt wurden **und** zuvor eine immunsuppressive Therapie erhalten haben)

*oder*

→ Patienten mit einem hohen Anti-JCV-Antikörperindex (>1,5), die länger als 2 Jahre mit TYSABRI (Natalizumab) behandelt wurden, ohne zuvor eine immunsuppressive Therapie erhalten zu haben.

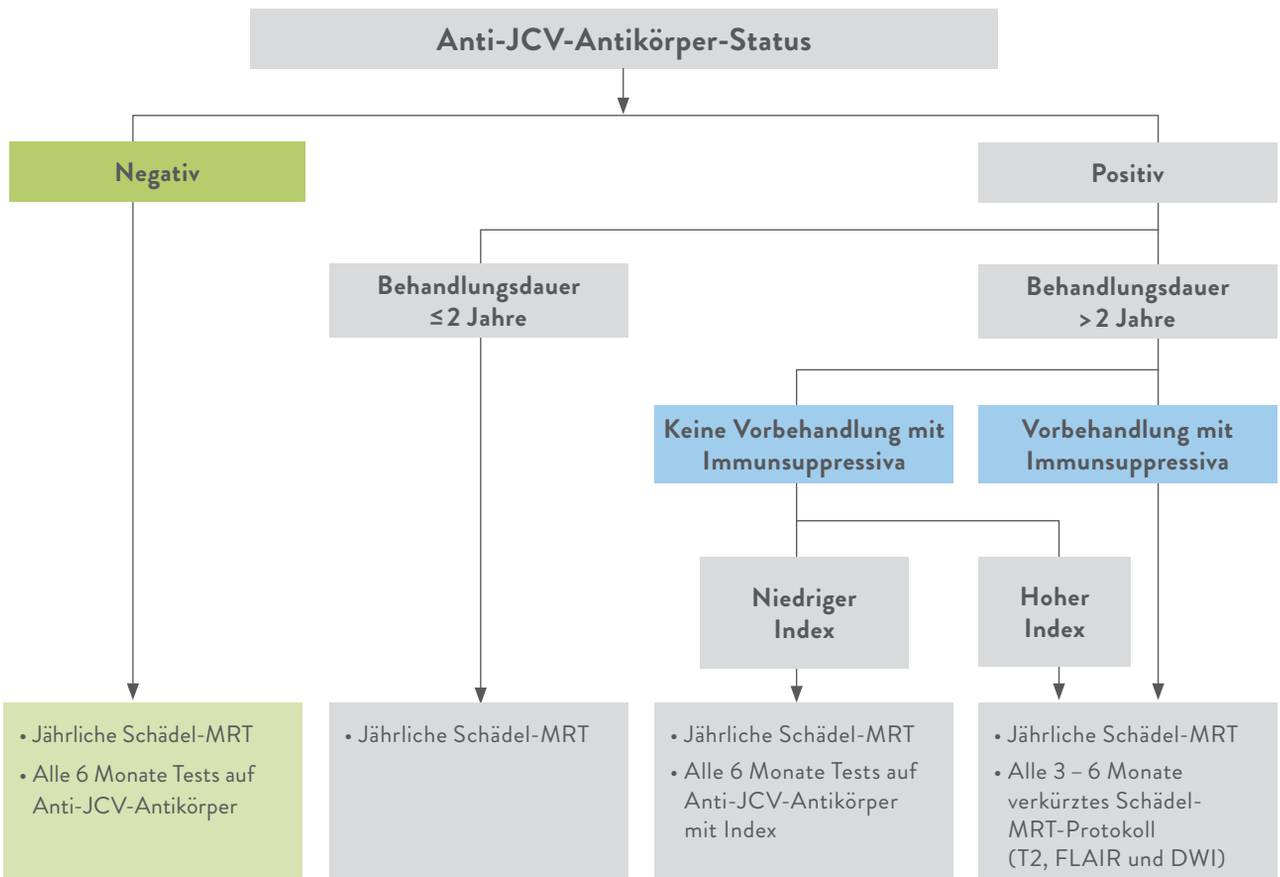
3. Beim ersten Anzeichen von Symptomen, die auf eine mögliche PML hindeuten, ist eine MRT-Untersuchung durchzuführen.

Bei Patienten mit einem Anti-JCV-Antikörperindex zwischen 0,9 und 1,5 liegt die Häufigkeit der MRT-Überwachung im Ermessen des behandelnden Arztes.

Ein vollständiges MRT-Protokoll umfasst FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery, welches die höchste Sensitivität aufweist), T2-gewichtete, diffusionsgewichtete Bildgebung (Darstellung aktiver und akuter PML-Läsionen) sowie T1-gewichtete Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe. Das verkürzte Protokoll sollte FLAIR-, T2-gewichtete und diffusionsgewichtete Bildgebungssequenzen umfassen (Wattjes et al. 2015).

Eine Zusammenfassung der empfohlenen Überwachungsmaßnahmen ist in **Abbildung 2** dargestellt.

**Abbildung 2: Empfohlene Patientenüberwachung**




**DWI:** diffusionsgewichtete Bildgebung; **FLAIR:** Fluid-Attenuated Inversion-Recovery; **JCV:** John Cunningham-Virus; **MRT:** Magnetresonanztomographie.
**Niedriger Index:** Anti-JCV-Antikörper ≤ 0,9
**Hoher Index:** Anti-JCV-Antikörper > 1,5

# 4. PML-DIAGNOSTIK

Die Diagnose einer PML erfordert den neuropathologischen Nachweis der typischen histopathologischen Befunde mit Techniken zum Nachweis des JC-Virus oder das Vorliegen klinischer und bildgebender Manifestationen, die mit der Diagnose vereinbar sind und nicht besser durch andere Erkrankungen erklärt werden können, verbunden mit dem Nachweis des JC-Virus mittels PCR im Liquor (Berger et al. 2013). Darüber hinaus kann eine PML in manchen Fällen allein aufgrund von MRT-Befunden und dem Nachweis von JCV-DNA als bestätigt angesehen werden, ohne dass klinische Symptome vorliegen (Dong-Si et al. 2014).

Das PEI muss über alle PML-Fälle informiert werden - Details siehe letzte Seite „Meldung von Nebenwirkungen".

## 4.1. Wichtige Überlegungen

Alle mit TYSABRI (Natalizumab) behandelten Patienten sollten regelmäßig klinisch nachbeobachtet werden, damit Veränderungen des neurologischen Status frühzeitig erkannt werden können. **Wenn neue neurologische Symptome auftreten, sollte PML immer als mögliche Diagnose in Betracht gezogen werden.**

**In allen Fällen, in denen eine weitere Untersuchung einer Veränderung des neurologischen Status oder einer Veränderung des Gehirns im MRT angezeigt ist, muss die Behandlung mit TYSABRI (Natalizumab) abgesetzt werden und darf erst wieder aufgenommen werden, wenn eine Nicht-MS-Pathologie mit Sicherheit ausgeschlossen wurde. Die Behandlung mit TYSABRI (Natalizumab) darf erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Diagnose einer PML mit Sicherheit ausgeschlossen wurde (gegebenenfalls durch Wiederholung der klinischen Untersuchungen, MRT-Untersuchungen und Laboruntersuchungen, falls der Verdacht auf eine PML weiterhin besteht).**

Wenn PML in einer Differentialdiagnose in Betracht gezogen wird, sollten so schnell wie möglich weitere Untersuchungen durchgeführt werden, einschließlich einer MRT-Untersuchung, einer Lumbalpunktion und einer Untersuchung des Liquors.

Patienten, ihre Partner und Betreuungspersonen müssen über Symptome aufgeklärt werden, die auf eine frühe PML hindeuten können, und eine Beratung erhalten, wie wichtig es ist, während der Behandlung mit TYSABRI (Natalizumab) und für etwa 6 Monate nach der letzten Dosis von TYSABRI (Natalizumab) auf diese Symptome zu achten.

## 4.2. Klinische Bewertung

Jedes neu auftretende oder wiederkehrende neurologische Symptom erfordert eine umgehende und sorgfältige Untersuchung, um die zugrunde liegende Ursache zu ermitteln. Bei einem Patienten, dessen MS-Krankheitsaktivität unter TYSABRI (Natalizumab) stabil geblieben ist, rechtfertigen solche Veränderungen eine Untersuchung auf PML (oder andere opportunistische Infektionen). Es ist wichtig zu beachten, dass für die Diagnose einer PML das Auftreten neuer neurologischer Symptome nicht erforderlich ist (sofern andere bestätigende Befunde vorliegen) und dass Fälle von asymptomatischer PML berichtet wurden.

**Angehörige der Heilberufe sollten sich bewusst sein, dass die klinischen Merkmale einer PML oder anderer opportunistischer Infektionen – insbesondere im Frühstadium der PML-Entwicklung – schwer von denen einer MS zu unterscheiden sein können.** Im Allgemeinen äußern sich MS-Schübe durch akute (sich über Stunden oder Tage entwickelnde) fokale neurologische Symptome (z. B. Diplopie, Parästhesie, Paraparese), die sich normalerweise stabilisieren, oft durch Kortikosteroide bessern oder auch ohne Therapie spontan abklingen. Im Gegensatz dazu hat PML einen subakuten Beginn und manifestiert sich über Wochen hinweg mit schleichenden, fortschreitenden Symptomen (z. B. kognitive Beeinträchtigungen, Verhaltensänderungen, Aphasie, ausgeprägte Schwäche, Hemiparese).

## 4.3. MRT-Untersuchung

Um bestmögliche Bilder zu erhalten, die bei der klinischen Entscheidungsfindung helfen, wird zur Nachbeobachtung von Patienten, die TYSABRI (Natalizumab) erhalten, eine MRT empfohlen.

Bei asymptomatischen Patienten sowohl mit hohem als auch mit niedrigem Risiko sollten alle neu aufgetretenen verdächtigen Läsionen sorgfältig im MRT beurteilt werden, insbesondere wenn ein verkürztes Protokoll durchgeführt wurde.

Die FLAIR-Sequenz (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) ist die empfindlichste Sequenz zum Nachweis einer PML (Wattjes et al. 2015). Diffusionsgewichtete Bildgebungssequenzen können auch hilfreich sein, um neue Läsionen von chronischen MS-Plaques und MRT-Veränderungen aus einer früheren Untersuchung zu unterscheiden (Wattjes und Barkhof 2014). Zur weiteren Beurteilung von Läsionen, die bei der Standardüberwachung oder in der MRT beim Screening PML-verdächtig sind, zur Überwachung der PML sowie zur Erkennung und Überwachung des PML-Immunrekonstitutionssyndroms (PML-IRIS) wird die Verwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln empfohlen. Für das PML-Screening wird die Verwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln nicht empfohlen.

Die MRT-Sequenzparameter des jeweiligen Gerätes sollten so gewählt werden, dass sie eine gute Darstellung der Anatomie des Zentralnervensystems und der MS-Läsionen ermöglichen. Die konsequente Anwendung des Standard-MRT-Protokolls trägt zur Erkennung früher Veränderungen im MRT bei.

Die folgende Tabelle zeigt Merkmale, die in der MRT bei der Differenzialdiagnose von MS und PML berücksichtigt werden müssen:

| Merkmal | MS | PML |
|---|---|---|
| **Lokalisation der Läsion** | 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 tiefe graue Substanz, Hirnstamm, mittlere Kleinhirnstiele.<br>PML tritt nicht im Rückenmark oder in den Sehnerven auf. |
| **Form und Begrenzungen der Läsionen** | Ovoid oder flammenförmig; scharf abgegrenzt, oft periläsionales Ödem. | Ungleichmäßige Form, fingerartige Projektionen zum Kortex.<br>Unscharf begrenzte Ränder zur weißen Substanz hin, scharf begrenzt zur grauen Substanz. |
| **Art der Ausbreitung** | Anfängliche Vergrößerung über Tage oder Wochen und anschließende Rückbildung innerhalb von Monaten. | Progrediente Vergrößerung. |
| **Raumforderung** | Große akute Läsionen können einen raumfordernden Effekt haben. | Keine Raumforderung. |
| **T2-gewichtete Bildgebung** | Homogene Hyperintensität mit umgebendem Ödem. | Diffuse Hyperintensität, häufig mit punktförmigen mikrozystischen Einschlüssen. Periläsionale Knötchen in der Umgebung der primären Läsion („Milchstraße“). |
| **T1-gewichtete Bildgebung** | Akute Läsionen: hypointens oder isointens, mit der Zeit zunehmende Signalintensität. | Zu Beginn isointens bis hypointens mit im Laufe der Zeit abnehmender Signalintensität. |
| **FLAIR-Bildgebung** | Hyperintens, scharf begrenzt. | Hyperintens. Empfindlichste Sequenz zum Nachweis einer PML. |
| **Kontrastverstärkung bei akuten Läsionen** | Homogene noduläre ringförmige oder offen ringförmige Kontrastverstärkung, entspricht in Form und Größe der Läsion.<br>Abheilung nach 1 – 2 Monaten. | 43 % der Läsionen weisen zum Zeitpunkt des Erscheinens eine Kontrastverstärkung auf. Fleckiges oder noduläres Aussehen. Kontrastverstärkung entspricht nicht der Größe oder Form der Läsion.<br>Erhöhte Kontrastverstärkung bei IRIS. |
| **DWI** | Akute Läsionen erscheinen hyperintens. Chronische Läsionen erscheinen isointens. | Akute Läsionen erscheinen hyperintens. Unterscheidet neue PML-Läsionen innerhalb von Bereichen chronischer Erkrankungen der weißen Substanz. Keine Einschränkung hinsichtlich des ADC-Wertes. |
| **Atrophie** | Diffuse Atrophie bei progredienter MS-Erkrankung. | Nach PML-IRIS – Enzephalomalazie und diffuse Hirnatrophie in den betroffenen Arealen. |

**ADC:** scheinbarer Diffusionskoeffizient; **DWI:** diffusionsgewichtete Bildgebung; **FLAIR:** Fluid-Attenuated Inversion Recovery; **IRIS:** inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom; **MRT:** Magnetresonanztomographie; **MS:** Multiple Sklerose; **PML:** progressive multifokale Leukenzephalopathie.
**Referenzen:** (Kappos et al. 2011; Wattjes und Barkhof 2014; Yousry et al. 2012)

***Weitere Informationen finden Sie auf https://biogenlinc.de/therapien/tysabri/patientenmanagement/***

## 4.4. Laboruntersuchungen

Der Nachweis von JCV-DNA im Liquor anhand von PCR bestätigt die Diagnose PML bei Patienten mit entsprechenden MRT-Befunden. Ein negatives JCV-PCR-Ergebnis schließt jedoch eine mögliche PML-Diagnose nicht aus, insbesondere da kleine Läsionen mit einer geringeren Anzahl viraler Kopien einhergehen (Wijburg et al. 2018). Wenn trotz eines negativen (d. h. nicht nachweisbaren) Befunds des PCR-Tests auf JCV-DNA des lokalen oder Referenzlabors der klinische oder MRT-basierte Verdacht auf PML fortbesteht, wird eine erneute Lumbalpunktion empfohlen. Eine Hirnbiopsie zum Nachweis von JCV sollte in Betracht gezogen werden, wenn bei wiederholten Tests keine JCV-DNA im Liquor nachgewiesen wird, insbesondere wenn das Ergebnis auf einem Test mit einer Nachweisgrenze (LoD) von mehr als 11 Kopien/ml basiert.

Zum Nachweis von JCV-DNA sollten quantitative Echtzeit-PCR-Tests eingesetzt werden, um die Sensitivität und Spezifität zu maximieren. Der PCR-Test sollte eine Nachweisgrenze von mindestens 11 Kopien/ml aufweisen, da PML auch bei niedrigen Kopienzahlen im Liquor nachgewiesen wurde.

Biogen ist nicht in der Lage, Labore zu zertifizieren. Biogen ist jedoch ein zentrales Labor bekannt (Unilabs, Kopenhagen, Dänemark), das einen Echtzeit-PCR-Test speziell zum Nachweis von JCV-DNA im Liquor anbietet.

# 5. MANAGEMENT DER PML

Es gibt keine spezifische Behandlung für PML außer der Verringerung der Immunsuppression und der Wiederherstellung der Immunantwort des Wirts.

## 5.1. Beendigen der TYSABRI-Therapie

**In allen Fällen, in denen eine weitere Untersuchung einer Veränderung des neurologischen Status oder einer Veränderung des Gehirns im MRT angezeigt ist, muss die Behandlung mit TYSABRI (Natalizumab) abgesetzt werden und darf erst wieder aufgenommen werden, wenn eine Nicht-MS-Pathologie mit Sicherheit ausgeschlossen wurde. Die Behandlung mit TYSABRI (Natalizumab) darf erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Diagnose einer PML mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (gegebenenfalls durch Wiederholung der klinischen Untersuchungen, MRT-Untersuchungen und Laboruntersuchungen, falls der Verdacht auf eine PML weiterhin besteht).**

**Bei Bestätigung einer PML ist TYSABRI (Natalizumab) dauerhaft abzusetzen.**

## 5.2. Immunrekonstitution

Zur schnellen Entfernung von TYSABRI (Natalizumab) aus dem Körper wurden PLEX und/oder Immunadsorption (IA) eingesetzt, um die Wiederherstellung der Immunüberwachung des ZNS zu beschleunigen. Eine PLEX zur Behandlung der PML sollte nach ärztlichem Ermessen in Erwägung gezogen werden. Bei Anwendung einer PLEX sollten Patienten engmaschig auf die Entwicklung eines inflammatorischen Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) überwacht werden, das bei fast allen mit PLEX behandelten Patienten auftritt und bei ihnen schneller aufzutreten scheint als bei Patienten, die keine PLEX-Behandlung erhalten haben (Carruthers und Berger 2014; Clifford et al. 2010).

## 5.3. Antivirale und andere adjuvante Wirkstoffe

Bislang wurde in keiner klinischen Studie eine positive Wirkung von antiviralen Wirkstoffen bei der Behandlung von PML nachgewiesen.

## 5.4. Inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

IRIS tritt bei nahezu allen Patienten mit TYSABRI (Natalizumab)-assoziierter PML nach Absetzen oder Entfernung des Arzneimittels auf. Man geht davon aus, dass IRIS durch die Wiederherstellung der Immunfunktion verursacht wird. Der Verdacht eines IRIS besteht im Allgemeinen dann, wenn Patienten mit PML-Zeichen einer klinischen Verschlechterung aufgrund einer lokalen Entzündungsreaktion zeigen, die mit einer Gadolinium-Anreicherung der PML-Läsionen, mit oder ohne raumfordernden Effekt im Schädel-MRT, einhergeht. Es kann zu schwerwiegenden Folgeschäden, einschließlich Koma und Tod, kommen. Die Patienten müssen auf die Entwicklung eines IRIS überwacht werden und eine damit verbundene Entzündung während der Genesung von PML sollte angemessen behandelt werden. Obwohl es notwendig sein kann, die aktive Immunreaktion zu behandeln, um mögliche Schäden durch IRIS zu verhindern, sind die Diagnose und Behandlung von IRIS umstritten, und es besteht kein Konsens hinsichtlich der Behandlung. Kortikosteroide können bei der Behandlung von IRIS von Nutzen sein, insbesondere bei Patienten mit schwerem bis lebensbedrohlichem IRIS (Clifford 2015). In der Literatur wurde zur Behandlung des IRIS über eine Steroidtherapie mit intravenösem Methylprednisolon (1 g/d über 3 oder 5 Tage) und anschließender oraler Dosisreduktion über 2 Monate berichtet (Williamson und Berger 2017).

## 5.5. Prognose bei PML

Eine verbesserte Überlebensrate nach einer PML unter TYSABRI (Natalizumab)-Therapie wurde mit einem jüngeren Alter bei der PML-Diagnose, geringeren funktionellen Beeinträchtigungen vor der PML-Diagnose, einer geringeren JCV-Viruslast bei der PML-Diagnose und einer lokal begrenzteren Hirnbeteiligung im MRT bei Diagnose in Verbindung gebracht (Dong-Si et al. 2015). Darüber hinaus wurde berichtet, dass zum Zeitpunkt der PML-Diagnose asymptomatische Patienten eine bessere Überlebensrate und geringere funktionelle Beeinträchtigungen aufweisen als bei der PML-Diagnose symptomatische Patienten (Dong-Si et al. 2014; Prosperini et al. 2016).

# 6. WEITERE INFORMATIONEN

Angehörige der Heilberufe müssen mit dem Patienten das Nutzen-Risiko-Profil der Behandlung mit TYSABRI (Natalizumab) besprechen und sicherstellen, dass dem Patienten das Patienteninformationspaket für TYSABRI (Natalizumab) (Patientenkarte zur sicheren Anwendung, Aufklärungsbögen zum Therapiebeginn, zur Fortsetzung und Beendigung der Therapie mit TYSABRI [Natalizumab] sowie eine Checkliste vor Verabreichung für Patienten, die TYSABRI (Natalizumab) s. c. selbst verabreichen, oder für Betreuungspersonen, die TYSABRI [Natalizumab] s. c. verabreichen) ausgehändigt wird. Da mit zunehmender Behandlungsdauer das Risiko steigt, an PML zu erkranken, sollten Nutzen und Risiken der TYSABRI (Natalizumab)-Therapie während der gesamten Therapiedauer vom behandelnden Arzt und dem Patienten bzw. den Betreuungspersonen jeweils neu abgewogen werden. Der Patient sollte nach einer 24-monatigen Behandlung erneut über die Risiken einer PML unter TYSABRI (Natalizumab) aufgeklärt werden und zusammen mit seinen Betreuungspersonen über frühe Anzeichen und Symptome einer PML informiert werden. Patienten, welche die Therapie mit TYSABRI (Natalizumab) abbrechen, sollten darüber informiert werden, dass bei Patienten Fälle von PML bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis von TYSABRI (Natalizumab) aufgetreten sind und dass das gleiche Überwachungsprotokoll für etwa 6 Monate nach Absetzen von TYSABRI (Natalizumab) fortgesetzt werden sollte.

Ärzte sollten Patienten über die Wichtigkeit einer ununterbrochenen Verabreichung aufklären, insbesondere in den ersten Behandlungsmonaten.

Alle Angehörigen der Heilberufe sollten sich bewusst sein, dass es in der Verantwortung des behandelnden Facharztes liegt, die Eignung des Patienten für die subkutane Verabreichung von TYSABRI (Natalizumab) außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis zu bestimmen, sei es durch den behandelnden Facharzt, den Patienten selbst oder eine Betreuungsperson.

Die Verabreichung von TYSABRI (Natalizumab) s. c. außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis durch den Patienten selbst oder durch Betreuungspersonen ersetzt nicht die Notwendigkeit des regelmäßigen Kontakts und der klinischen Überwachung durch den behandelnden Facharzt des Patienten.

# **7.** REFERENZEN


Berger, J. R., A. J. Aksamit, D. B. Clifford, L. Davis, I. J. Koralnik, J. J. Sejvar, R. Bartt, E. O. Major, and A. Nath. 2013. ‚PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section', Neurology, 80: 1430 – 8.

Bozic, C., M. Subramanyam, S. Richman, T. Plavina, A. Zhang, and B. Ticho. 2014. ‚Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial', Eur J Neurol, 21: 299 – 304.

Carruthers, R. L., and J. Berger. 2014. ‚Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice', Mult Scler Relat Disord, 3: 419 – 30.

Clifford, D. B. 2015. ‚Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy', J Neurovirol, 21: 632 – 6.

Clifford, D. B., A. De Luca, D. M. Simpson, G. Arendt, G. Giovannoni, and A. Nath. 2010. ‚Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases', Lancet Neurol, 9: 438 – 46.

Dong-Si, T., S. Gheuens, A. Gangadharan, M. Wenten, J. Philip, J. McInnch, S. Datta, N. Richert, C. Bozic, G. Bloomgren, S. Richman, T. Weber, and D. B. Clifford. 2015. ‚Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy', J Neurovirol, 21: 637 – 44.

Dong-Si, T., S. Richman, M. P. Wattjes, M. Wenten, S. Gheuens, J. Philip, S. Datta, J. McInnch, C. Bozic, G. Bloomgren, and N. Richert. 2014. ‚Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients', Ann Clin Transl Neurol, 1: 755 – 64.

Ho, P. R., H. Koendgen, N. Campbell, B. Haddock, S. Richman, and I. Chang. 2017. ‚Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies', Lancet Neurol, 16: 925 – 33.

Kappos, L., D. Bates, G. Edan, M. Eraksoy, A. Garcia-Merino, N. Grigoriadis, H. P. Hartung, E. Havrdová, J. Hillert, R. Hohlfeld, M. Kremenchutzky, O. Lyon-Caen, A. Miller, C. Pozzilli, M. Ravnborg, T. Saida, C. Sindic, K. Vass, D. B. Clifford, S. Hauser, E. O. Major, P. W. O'Connor, H. L. Weiner, M. Clanet, R. Gold, H. H. Hirsch, E. W. Radü, P. S. Sørensen, and J. King. 2011. ‚Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring', Lancet Neurol, 10: 745 – 58.

Prosperini, L., N. de Rossi, C. Scarpazza, L. Moiola, M. Cosottini, S. Gerevini, R. Capra, and Italian PML study group. 2016. ‚Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry', PLoS One, 11: e0168376.

Scarpazza, C., A. Signori, M. Cosottini, M. P. Sormani, S. Gerevini, and R. Capra. 2020. ‚Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate', Mult Scler, 26: 1227 – 36.

Wattjes, M. P., and F. Barkhof. 2014. ‚Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI', Curr Opin Neurol, 27: 260 – 70.

Wattjes, M. P., À Rovira, D. Miller, T. A. Yousry, M. P. Sormani, M. P. de Stefano, M. Tintoré, C. Auger, C. Tur, M. Filippi, M. A. Rocca, F. Fazekas, L. Kappos, C. Polman, Barkhof Frederik, and Montalban Xavier. 2015. ‚Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients', Nat Rev Neurol, 11: 597 – 606.

Wijburg, M. T., I. Kleerekooper, B. I. Lissenberg-Witte, M. de Vos, C. Warnke, B. M. J. Uitdehaag, F. Barkhof, J. Killestein, and M. P. Wattjes. 2018. ‚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, 75: 827 – 33.

Williamson, E. M. L., and J. R. Berger. 2017. ‚Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies', Neurotherapeutics, 14: 961 – 73.

Wollebo, H. S., M. K. White, J. Gordon, J. R. Berger, and K. Khalili. 2015. ‚Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC', Ann Neurol, 77: 560-70.

Yousry, T. A., D. Pelletier, D. Cadavid, A. Gass, N. D. Richert, E. W. Radue, and M. Filippi. 2012. ‚Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy', Ann Neurol, 72: 779 – 87.

# NOTIZEN

# NOTIZEN



## Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit für eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln. Angehörige der Heilberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, www.pei.de, E-Mail: pharmakovigilanz@pei.de oder dem pharmazeutischen Unternehmen (siehe Kontaktdaten unten) anzuzeigen.

Nebenwirkungen sind nach Berufsordnung auch der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Tel: 030 400456 500, Fax: 030 400456 555, E-Mail: akdae@baek.de, Website: www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/uaw-meldung oder der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), Telefon: 030 40004-552, Fax: 030 40004-553, E-Mail: amk@arzneimittelkommission.de zu melden.

Alle Schulungsmaterialien zu Natalizumab sowie die Fachinformationen sind auch online durch Scannen des QR-Codes oder über www.biogen.de/produkte-und-services.html verfügbar. Gedruckte Exemplare können Sie beim pharmazeutischen Unternehmen (siehe Kontaktdaten unten) bestellen.

**Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an:**

Biogen GmbH
Riedenburger Straße 7
81677 München
www.biogen.de
Telefon: 089 99 617-0
Fax: 089 99 617-199

MNR-260137

**Parallel vertrieben von:**
INOPHA GmbH
Genshagener Str. 37 a
14974 Ludwigsfelde

Tel.: 03378 51750
E-Mail: info@inopha.de
Webseite: www.inopha.de

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial



Version 1
Genehmigt vom PEI: Juni 2026