

// Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung des Risikos einer PML unter Tysabri®-Behandlung //

C. VOLZ-ZANG

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat die bisherigen Empfehlungen für Ärzte und Patienten mit multipler Sklerose zur Minimierung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) nach Natalizumab (Tysabri®) überprüft. Grund hierfür waren neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Diagnose der PML vor der Entwicklung klinischer Symptome und zur PML-Risikoabschätzung. Im Mai 2015 wurde daher von der Europäischen Kommission ein sogenanntes Artikel-20-Verfahren (nach Verordnung [EG] Nr. 726/2004) gestartet. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat die Überprüfung abgeschlossen und Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Dabei folgt der CHMP den Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC).¹ Im Folgenden werden zentrale Inhalte der Bewertung* des PRAC vorgestellt.

PROGRESSIVE MULTIFOKALE LEUKENZEPHALOPATHIE

Die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ist eine seltene, potenziell tödlich verlaufende, demyelinisierende Hirnerkrankung, die durch das John-Cunningham-Virus (JCV; JCV steht für John Cunningham, bei dem 1971 das Virus isoliert wurde) hervorgerufen wird. Sie ist eine bekannte Komplikation bei immunsupprimierten Patienten wie zum Beispiel Patienten mit AIDS, malignen hämatologischen (wie lymphoproliferativen) Erkrankungen, Organ- und Stammzelltransplantationen oder bei Patienten unter antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien. Die PML wird durch eine Reaktivierung des JC-Virus hervorgerufen. Bei JCV handelt es sich um ein Polyoma-Virus. Die hohe Prävalenz asymptomatischer JCV-Infektionen (50 bis 60 Prozent) in der Bevölkerung weist auf eine Koexistenz mit dem Wirt Mensch sowie auf eine wirksame Kontrolle des Virus in gesunden Individuen hin. Aus bisher weitgehend unbekannten Gründen können sich persistierende JC-Viren in neurotrope, pathogene Viren umwandeln. Bei der PML werden zumeist Oligodendrozyten und damit Markscheiden bildende Zellen befallen. Deren Untergang zeigt sich makroskopisch als multifokale Demyelinisierung. Betroffen sind überwiegend die weiße Hirnsubstanz der zerebralen Hemisphären, aber auch das Kleinhirn und teilweise auch die graue Hirnsubstanz. Während JCV vorwiegend das klinische Syndrom PML verursacht, kann es auch eine Granularzellneuropathie (GCN, granule cell neuropathy), eine JCV-Enzephalopathie oder sogar eine isolierte JCV-Meningitis auslösen. Im Falle der GCN sind die Granularzellneurone des Kleinhirns betroffen, was zu den Symptomen Ataxie, Tremor und Nystagmus führt. Die JCV-Enzephalopathie ist pathologisch durch eine Infektion und Lyse der grauen Substanz des Cortex charakterisiert.

NATALIZUMAB (TYSABRI®) UND PML

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das Alpha-4-beta-1-Integrin bindet. Integrine sind Adhäsionsmoleküle auf Zelloberflächen, die an Zell-Zell-Interaktionen beteiligt sind und z. B. die gerichtete Wanderung von Immunzellen ermöglichen. Tysabri® (Natalizumab) wurde in der EU im Juni 2006 für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender multipler Sklerose zugelassen.

* Assessment report: Tysabri®, 11 February 2016, EMA/PRAC/171485/2016; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tysabri_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500203426.pdf

Die Behandlung mit Natalizumab ist mit dem Auftreten einer PML assoziiert. Das Auftreten einer PML bei multipler Sklerose hat schwerwiegende prognostische Implikationen, da sie bei etwa 20 Prozent zum Tod und bei etwa 40 Prozent der Überlebenden zu schweren Behinderungen führt.² Die klinische Symptomatik einer Natalizumab-assoziierten PML scheint sich nicht von der klassischen PML zu unterscheiden und ist bei mehr als der Hälfte der Patienten mit kognitiven Störungen sowie bei mehr als 40 Prozent der Fälle mit motorischer Symptomatik, Ataxie, neurovisuellen Störungen und Dysphasie oder Agnosie verbunden.^{3,4}

Zwei grundsätzliche Mechanismen werden als Ursache für den Zusammenhang zwischen der Natalizumabbehandlung und der PML diskutiert: Zum einen, dass es durch die Blockade des Alpha-4-beta-1-Integrins und der damit verbundenen Hemmung der Lymphozytenmigration in das Gehirn zu einer Herabsetzung der Kontrolle durch das Immunsystem kommt, was die Aktivierung einer latenten Infektion des Gehirns ermöglicht. Der zweite vorgeschlagene Mechanismus hängt mit der Beobachtung zusammen, dass die Deletion des Alpha-4-beta-1-Integrins zu einer erhöhten Anzahl von B-Zellen und unreifen CD34-positiven Vorläuferzellen führt, die aus dem Knochenmark freigesetzt werden. Beide Zellpopulationen könnten Reservoirs des latenten JCV sein.⁵⁻⁸

DIAGNOSE UND THERAPIE DER PML

Gemäß den aktuellen Falldefinitionen sind für eine gesicherte PML-Diagnose die klinische Symptomatik und entweder der Nachweis der JCV-DNA in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) mithilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) oder eine Hirnbiopsie zum histologischen Nachweis der JCV-DNA und/oder charakteristische MRT-Befunde erforderlich.^{4,9} Allerdings kommt es trotz verbesserter Sensitivität der neuesten quantitativen PCR-Techniken zum JCV-Nachweis in der CSF¹⁰ manchmal zu falsch-negativen Ergebnissen, insbesondere in frühen Krankheitsstadien, was wiederholte CSF-Analysen und den Einsatz hochsensitiver Methoden rechtfertigt.

Bis heute ist keine spezifische Therapie der PML möglich. Verschiedene Therapieoptionen werden zurzeit erprobt. Die einzige Möglichkeit, das Virus aus dem ZNS zu eliminieren, ist die globale Rekonstitution der Immunfunktion. Deshalb ist es von großer Wichtigkeit, eine PML so früh wie möglich zu diagnostizieren und die Natalizumabbehandlung sofort zu stoppen.

Wegen der langen Halbwertszeit von Natalizumab wird beim Großteil der von einer PML betroffenen Patienten ein Plasmaaustausch oder eine Immunadsorption durchgeführt. In den meisten Fällen kommt es innerhalb von Tagen bis hin zu sechs Wochen zu einem inflammatorischen Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS), das mit einer Verstärkung der neurologischen Störungen einhergeht.

RISIKOFAKTOREN FÜR EINE PML

Folgende drei Hauptrisikofaktoren für eine PML wurden identifiziert:

- Vorhandensein JCV-spezifischer Antikörper
- zunehmende Behandlungsdauer (Behandlung > 24 Monate)
- vorangegangene immunsuppressive Therapie

Dennoch erlauben diese Risikofaktoren keine zuverlässige individuelle Vorhersage des Risikos, eine PML zu entwickeln. So sind beispielsweise 50 bis 60 Prozent der Patienten mit multipler Sklerose Anti-JCV-Antikörper-positiv,¹¹ doch nur ein sehr kleiner Anteil entwickelt eine PML. Eine Grundvoraussetzung für die Entwicklung einer PML ist ein vorangegangener Kontakt mit JCV. Für die Untersuchung von Patientenserum steht ein zweistufiger serologischer Assay mit einem enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (ELISA) zur Verfügung.

DIAGNOSE EINER PML VOR DEM AUFTRETEN KLINISCHER SYMPTOME

Bis Mai 2015 waren weltweit 142.958 Patienten mit Natalizumab über insgesamt 432.814 Patientenjahre behandelt worden. Insgesamt wurden bis 4. Juni 2015 566 PML-Fälle berichtet (aus klinischen Studien, Registern und Spontanberichten), von denen 133 Patienten gestorben sind (23,5 Prozent der PML-Patienten). Bei Patienten, die die PML überlebt haben, liegt häufig eine schwere Morbidität mit schweren und dauerhaften Behinderungen vor.

Von den 566 PML-Fällen hatten 62 (10,9 Prozent) auffällige und zu einer PML passende MRT-Befunde, jedoch ohne die für PML typischen klinischen Symptome (asymptomatische, manchmal auch als präsymptomatisch bezeichnete PML).

Bei allen 62 Patienten mit der Diagnose einer asymptomatischen PML wurde Natalizumab abgesetzt. Informationen zur Nachbeobachtung waren für 77,4 Prozent (48/62) der Patienten mit einem Median von 11,8 Monaten (1–33,6 Monate) verfügbar. Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen bei 63 Prozent (39/62) der PML-Patienten mit asymptomatischem Beginn Nachbeobachtungsdaten von mindestens sechs Monaten vor. Mit 70,8 Prozent (34/48) blieb die Mehrheit frei von klinischen Symptomen, 29,2 Prozent (14/48) wurden symptomatisch.

Es wurden alle verfügbaren MRT-Aufnahmen und MRT-Berichte der bestätigten PML-Fälle ausgewertet (siehe Tabelle 1) und die PML-Läsionen folgendermaßen klassifiziert:

1. unilobär – begrenzt auf einen Lobus
2. multilobär – zwei oder mehrere benachbarte Lobi
3. disseminiert – zwei oder mehr nicht benachbarte Lobi und/oder in beiden Gehirnhälften vorhanden

Tabelle 1: Demografische und klinische Charakteristika von Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer PML zum Zeitpunkt der PML-Diagnosestellung, stratifiziert nach geografischen Regionen

	PML-Patienten in den USA			PML-Patienten in Europa/ Rest of the World (ROW)		
	asymptomatisch	symptomatisch	p-Wert	asymptomatisch	symptomatisch	p-Wert
Anzahl	n = 10	n = 162		n = 52	n = 342	
Altersmedian bei Diagnose (Jahre)						
	37,7	49,5	0,02	41	43	0,95
EDSS-Score unter Natalizumab vor PML						
	2	4	0,28	3	3,5	0,02
PML-Ausbreitung im MRT bei Diagnose; n (%)						
unilobär	4 (40 %)	57 (38,5 %)		29 (64,4 %)	106 (35,8 %)	
multilobär	4 (40 %)	39 (26,4 %)	0,52	9 (20 %)	64 (21,6 %)	0,0003
disseminiert	2 (20 %)	52 (35,1 %)		7 (15,6 %)	126 (42,6 %)	
Dauer zwischen Auftreten des ersten MRT/PML-Symptoms und der PML-Diagnose (Tage)						
Median (Bereich)	2 (0–73)	36 (0–264)	0,007	13,5 (0–367)	36 (0–329)	0,001
klinischer Ausgang; n (%)						
Überleben	10 (100 %)	97 (59,9 %)	0,002	49 (94,3 %)	277 (81,0 %)	0,009
Tod	0 (0 %)	65 (40,1 %)		3 (5,8 %)	65 (19,0 %)	

Keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten in den USA und in der EU/ROW (Rest of the World) bestanden im Hinblick auf die folgenden Parameter: Dauer der MS-Erkrankung bis PML-Diagnose, Dauer der Natalizumab-Behandlung, vorangegangene Behandlung mit Immunsuppressiva, Karnofsky-Index vor PML, Nachbeobachtungszeitraum nach PML-Diagnose, JC-Viruslast im Liquor, Durchführung Plasmaaustausch, Auftreten von IRIS (inflammatorisches Immunkonstruktionssyndrom)

Sowohl die Patientengruppe, die asymptomatisch blieb, als auch die Gruppe, die klinische Symptome entwickelte, hatten ähnliche Merkmale bezüglich der MS vor Behandlungsbeginn, allerdings war der Prä-PML-EDSS (Expanded Disability Status Scale) in der symptomatischen Gruppe höher. Die Zeitspanne vom Verdacht einer PML (Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik oder Datum der auffälligen MRT-Aufnahme) bis zur PML-Diagnose war in der asymptomatischen PML-Patientengruppe kürzer. Ein weiterer Unterschied zwischen asymptomatischen und symptomatischen PML-Patienten ist die Ausdehnung der PML in der MRT-Bildgebung: Asymptomatische PML-Patienten hatten einen höheren Anteil lokalisierter (unilobärer) PML und einen geringeren Anteil disseminierter PML. Schließlich war auch die Überlebensrate in der Gruppe der asymptomatischen Patienten höher als bei symptomatischen Patienten.

AUSMASS DER KLINISCHEN BEEINTRÄCHTIGUNG BEI ASYMPTOMATISCHEN UND SYMPTOMATISCHEN PML-PATIENTEN

Die behandelnden Ärzte der bestätigten PML-Patienten wurden mithilfe eines standardisierten PML Data Collection Tool (DTC) befragt, um den Behinderungsgrad der Patienten vor PML-Diagnose, zum Zeitpunkt der PML-Diagnose und alle sechs Monate bis zu 24 Monaten nach PML-Diagnose zu erfassen. Der Behinderungsgrad wurde auf Basis von EDSS (Expanded Disability Status Scale) und KPS (Karnofsky Performance Scale) erfasst. Funktionelle Behinderungsgradscores wurden nicht zu jedem angeforderten Zeitpunkt für jeden PML-Patienten erhoben. EDSS-Scores waren für 80 Prozent (457/566) der insgesamt bestätigten PML-Patienten verfügbar. Generell hatten asymptomatische PML-Patienten weniger funktionelle Behinderungen nach PML-Diagnose im Vergleich zu symptomatischen PML-Patienten, was sich in geringeren EDSS-Scores und höheren KPS-Scores zu allen Zeitpunkten nach der PML-Diagnose zeigte. Allerdings waren die EDSS- und KPS-Scores bei Patienten mit asymptomatischer PML vor der PML im Vergleich zu den Patienten mit symptomatischer PML etwas besser.

FREQUENZ DER MRT-UNTERSUCHUNGEN ASYMPTOMATISCHER UND SYMPTOMATISCHER PML-FÄLLE

Die bislang gültigen Empfehlungen für MRT-Untersuchungen bei MS-Patienten in der EU, die Natalizumab erhalten, sind in der Fachinformation¹² und in den Schulungsmaterialien beschrieben. Bei der Befragung der behandelnden Ärzte nach der Häufigkeit von MRT-Untersuchungen und die Rationale für die MRT-Untersuchungen gaben 92 Prozent (57/62) an, dass die MRT-Untersuchung, die zu dem PML-Verdacht geführt hatte, im Rahmen einer Routineuntersuchung erfolgt war. Von den 62 PML-Fällen mit asymptomatischem Beginn ist von 22 Fällen bekannt, dass MRT-Untersuchungen häufiger als einmal jährlich, wie in der Fachinformation gefordert, stattfanden. Die berichteten MRT-Untersuchungen erfolgten alle drei bis sechs Monate. Der Anteil symptomatischer PML-Fälle, die häufiger als einmal jährlich eine MRT-Untersuchung erhielten, ist unbekannt.

ANTI-JCV-ANTIKÖRPERINDEX UND MÖGLICHER GRENZWERT

Das Vorhandensein von Anti-JCV-Antikörpern ist ein bekannter Risikofaktor für PML, der aufgrund der hohen Prävalenz von Anti-JCV-Antikörpern (50–60 %) in der Bevölkerung allein nicht geeignet ist, das Risiko einer PML vorherzusagen. Kombiniert mit den beiden Risikofaktoren Behandlungsdauer (insbesondere länger als zwei Jahre) und vorangegangene immunsuppressive Behandlung hat er sich jedoch als klinisch nützlich für die Risikostratifizierung erwiesen. Gemeinsam ermöglichen diese Risikofaktoren dem behandelnden Arzt eine Risikoabschätzung eines PML-Risikos für den einzelnen Patienten, der Natalizumab erhält.

Der Nachweis von Anti-JCV-Antikörpern wird derzeit mithilfe eines zweistufigen ELISA durchgeführt. Die Ergebnisse werden basierend auf einem Test-Cut-off binär ausgegeben (positiv oder negativ). Der Indexwert wird als Quotient der optischen Dichte der Probe im Vergleich zu einer gepoolten Serumprobe von JCV-positiven gesunden Personen ermittelt¹³ und stellt somit ein Maß für die quantitative Anti-JCV-Antikörperantwort dar. Proben mit einem Index unter 0,20 werden als negativ und Proben mit einem Wert oberhalb von 0,40 als positiv beurteilt. Werte zwischen 0,20 und 0,40 gelten als uneindeutig und die Probe wird in einem zweiten ELISA-Schritt (Konfirmationstest) geprüft und ein positives oder negatives Ergebnis ermittelt. In der EU wird die Anti-JCV-Antikörpertestung mithilfe des STRATIFY JCV® von Unilabs in Dänemark durchgeführt.¹¹

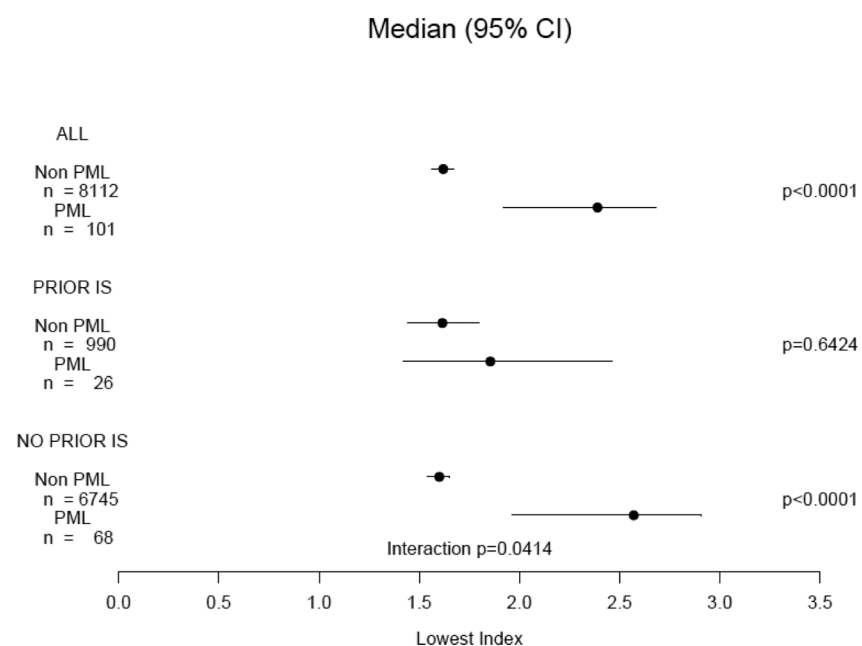
Um die Verbindung zwischen dem Antikörperindex und PML zu untersuchen, wurden die Anti-JCV-Antikörperindexdaten von antikörperpositiven MS-Patienten aus drei klinischen Natalizumab-Studien gesammelt: AFFIRM (n=359), STRATIFY-1 (n=680) und STRATIFY-2 (n=7.131). Die Proben wurden sowohl von Patienten gewonnen, die Natalizumab, als auch von denen, die kein Natalizumab erhalten hatten. Insgesamt gab es 8.112 Nicht-PML-Anti-JCV-Antikörper-positive MS-Patienten mit verfügbaren Daten (12.932 Proben). Da PML eine seltene Nebenwirkung bei Natalizumab-behandelten Patienten ist, wurden Proben von PML-Patienten aus allen Post-Marketing-Quellen gewonnen, darunter auch Spontanberichte und klinische Studien (n=101 mit insgesamt 442 Proben). Dabei wurden nur Prä-PML-Proben verwendet, die mindestens sechs Monate vor PML-Diagnose gewonnen worden waren.

Die Daten weisen darauf hin, dass die Indexwerte in den Prä-PML-Proben der Natalizumab-behandelten PML-Patienten signifikant höher waren als bei den Nicht-PML-Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten ($p < 0,0001$ für AFFIRM- und STRATIFY-1-Studie sowie $p = 0,0013$ für Proben der STRATIFY-2-Studie).

Der Einfluss der etablierten PML-Risikofaktoren auf den Index wurde evaluiert (siehe Abbildung 1). Die Daten weisen darauf hin, dass die Dauer der Natalizumabbehandlung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Index in dem Testdatensatz hat ($p = 0,1824$). Bei Stratifizierung der Daten im Hinblick auf eine vorangegangene Behandlung mit Immunsuppressiva (IS) gab es einen signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) in der Verteilung des Index zwischen PML- und Nicht-PML-Patienten ohne voran-

Abbildung 1:
Anti-JCV-Antikörperindex bei
Nicht-PML- und PML-Pati-
enten (kombinierte Test- und
Validierungsdatensets);
stratifiziert um vorange-
gangene immunsuppressive
Behandlung

P-Werte für den Vergleich der
Indexwerte zwischen PML- und
Nicht-PML-Patienten basieren auf
einem Wilcoxon-Rangsummentest;
p-Wert für die Interaktion basiert
auf einem linearen Modell der
gereihten Indexwerte.



gegangene immunsuppressive Behandlung. Dieser Unterschied war bei Patienten mit vorangegangener immunsuppressiver Behandlung nicht vorhanden.

Bei Kombination von Test- und Validierungsdaten war der mediane Index für Patienten ohne vorherige IS-Behandlung bei PML-Patienten höher als bei Nicht-PML-Patienten ($p < 0,0001$). Dagegen gab es keinen signifikanten Unterschied im Median des Index für Nicht-PML- und PML-Patienten mit vorangegangener IS-Behandlung ($p = 0,6424$).

Aufgrund der Beobachtung, dass die meisten PML-Patienten Indexwerte oberhalb von 1,5 und nur wenige PML-Patienten ($n = 3$) Indexwerte unter 0,9 hatten, wurde der Anteil von PML- und Nicht-PML-Patienten mit Indexwerten oberhalb oder unterhalb der Indexgrenzwerte von 0,9 bis 1,5 ermittelt. Das Odds-Ratio für PML von Patienten mit Indizes oberhalb des jeweiligen Grenzwertes von 0,9 bis 1,5 im Verhältnis zu Patienten mit Indizes am oder unter dem jeweiligen Grenzwert von 0,9 bis 1,5 beträgt ≥ 7 (Bereich etwa 7–15) mit weiten 95 %-Konfidenzintervallen.

Die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Index-Cut-off-Werte wurde ermittelt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität der Indexgrenzwerte bei Anti-JCV-Antikörper-positiven Nicht-PML- und PML-Patienten ohne vorangegangene immunsuppressive Behandlung

(PPV: positiv prädiktiver Wert, NPV: negativ prädiktiver Wert)

Anti-JCV-Antikörper-index-Cut-off-Wert	Geschätzte Wahrscheinlichkeit für Nicht-PML-Patienten $\leq$ Cut-off (in %)	Geschätzte Wahrscheinlichkeit für PML-Patienten $\leq$ Cut-off (in %)	Sensitivität	Spezifität	PPV (in %)	NPV (in %)
0,8	27,7	2,5	0,975	0,277	1,34	99,9
0,9	31,0	2,9	0,971	0,310	1,40	99,9
1,0	33,8	3,6	0,964	0,338	1,46	99,9
1,1	36,4	5,1	0,949	0,364	1,49	99,9
1,2	38,9	6,6	0,934	0,389	1,53	99,8
1,3	41,2	8,1	0,919	0,412	1,54	99,8
1,4	43,5	9,0	0,910	0,435	1,60	99,8
1,5	45,7	9,9	0,901	0,457	1,64	99,8
1,6	47,8	11,7	0,883	0,478	1,68	99,8
1,7	49,9	12,7	0,873	0,499	1,72	99,7
1,8	51,8	21,0	0,790	0,518	1,63	99,6
1,9	53,9	23,8	0,762	0,539	1,59	99,5
2,0	55,9	29,8	0,702	0,559	1,34	99,4

Das Ergebnis der Analyse zeigt, dass das mit steigendem Anti-JCV-Antikörperindex assoziierte Risiko für die Entwicklung einer PML ein Kontinuum darstellt und die Identifikation eines einzelnen Cut-off-Werts schwierig ist. Der Cut-off von 0,9 hat zwar die höchste Sensitivität, aber die Spezifität ist gering. Dagegen hat ein Cut-off von 1,5 eine bessere Spezifität, ist aber weniger sensitiv.

PML-RISIKOABSCHÄTZUNG UND ANTIKÖRPERINDEX

Die PML-Risikoabschätzung bei Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten wurden mittels der Life-Table-Methode bezogen auf die gepoolte Kohorte von 21.696 Patienten erhoben, die an den klinischen Studien STRATIFY-2, TOP, TYGRIS oder STRATA teilgenommen hatten. Eine weitere Stratifizierung des PML-Risikos durch Anti-JCV-Antikörperindexintervalle für Patienten ohne vorangegangene IS-Behandlung

Abbildung 2:
Neue PML-Risikoabschätzungen, inklusive Stratifizierung nach Indexgrenzwert bei Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten ohne vorangegangene immunsuppressive Behandlung

*In dieser zusätzlichen Spalte wird das PML-Risiko für Anti-JCV-positive Patienten ohne Berücksichtigung eines Indexwertes beschrieben.

Anti-JCV-Antikörperstatus					
negativer Antikörperstatus					
0,1 / 1.000 Patienten					
Positiver Antikörperstatus					
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

lung wurde durch die Kombination des gesamten jährlichen Risikos mit der Antikörperindexverteilung abgeleitet. Die daraus resultierenden PML-Risikoabschätzungen pro 1.000 Patienten für Anti-JCV-Antikörper-positive Patienten ohne vorangegangene IS-Behandlung sind in Abbildung 2 dargestellt.

Bei Anti-JCV-Antikörper-positiven, mit Tysabri® behandelten Patienten ohne vorangegangene immunsuppressive Therapie ist die Anti-JCV-Antikörperantwort (Index) mit der Höhe des Risikos für die Entwicklung einer PML assoziiert (das Risiko ist größer bei Patienten mit hohem Antikörperindex). Die derzeit verfügbaren Daten lassen vermuten, dass das Risiko einer PML bei einem Index $\leq 0,9$ gering ist und bei Patienten mit einem Index $> 1,5$, die mit Tysabri® für mehr als zwei Jahre behandelt worden sind, deutlich ansteigt.

LONGITUDINALE STABILITÄT DES ANTIKÖRPERINDEX

Die longitudinale Stabilität des Anti-JCV-Antikörperindex wurde auf Basis der am 18. Mai 2015 erhobenen Daten der derzeit laufenden STRATIFY-2-Studie ermittelt. Patienten, für die Indexwerte von mindestens zwei Zeitpunkten vorlagen, wurden in diese Analyse aufgenommen. Der Ausgangswert ist definiert als das erste verfügbare Anti-JCV-Antikörper-Ergebnis in STRATIFY-2. Die Probensammlung wurde in STRATIFY-2 initial jährlich durchgeführt und dann auf halbjährliche Abstände intensiviert. 14 Prozent der beim Ausgangswert Anti-JCV-Antikörper-negativen Patienten entwickelten innerhalb von vier Jahren einen hohen Antikörper-positiven Index (oberhalb 0,9), was einem jährlichen Serostatuswechsel von negativ zu einem hohen Index von etwa vier Prozent entspricht. Bei einem Cut-off-Index von 1,5 entwickelten 11,3 Prozent der beim Ausgangswert Anti-JCV-Antikörper-negativen Patienten innerhalb von vier Jahren einen hohen Antikörper-positiven Index, was einem jährlichen Serostatuswechsel von negativ zu einem hohen Index von etwa drei Prozent entspricht (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Daten zur longitudinalen Stabilität des Anti-JCV-Antikörperindex für den Indexgrenzwert von 0,9 bzw. 1,5 aus der STRATIFY-2-Studie, die über einen Zeitraum von vier Jahren gesammelt wurden

Indexgrenzwert	Jährliche Änderungsrate von Antikörper-negativem Status auf hohen Index	Jährliche Änderungsrate von Antikörper-negativem Status oder positivem niedrigen Index auf hohen Index	Jährliche Änderungsrate von niedrigem Index auf hohen Index
0,9	4 %	5 %	12 %
1,5	3 %	4 %	10 %

41,3 Prozent der Patienten mit einem Anti-JCV-Antikörperindex $\leq 0,9$ als Ausgangswert entwickelten über einen Zeitraum von vier Jahren einen höheren Antikörperindex ($> 0,9$), was einer zwölfprozentigen jährlichen Änderungsrate von einem niedrigen zu einem Antikörperindex $> 0,9$ entspricht. 33,9 Prozent der Patienten mit niedrigem Anti-JCV-Antikörperindex wechselten über vier Jahre zu einem Index $> 1,5$. Dies entspricht einer jährlichen Änderungsrate von zehn Prozent von einem niedrigen zu einem sehr hohen Antikörper-positiven Index $> 1,5$.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Analyse aller Daten von Patienten, die weltweit Natalizumab in 432.814 Patientenjahren bis Mai 2015 erhielten, erlaubt folgende Schlussfolgerungen:

FREQUENZ DES MRT-MONITORINGS

Obwohl asymptomatische PML-Patienten ähnliche klinische Ausgangscharakteristika wie symptomatische Patienten aufwiesen, hatte ein höherer Anteil asymptomatischer Patienten im MRT eine stärker lokal begrenzte Erkrankung (64 % unilobär) im Vergleich zu symptomatischen PML-Patienten (36 %). Die kürzere Zeit bis zur Diagnose asymptomatischer Patienten im Vergleich mit symptomatischen Patienten könnte eine frühere Immunrekonstitution nach Absetzen der Natalizumabbehandlung ermöglicht haben. Asymptomatische Patienten wiesen signifikant höhere Überlebensraten und eine geringere klinische Beeinträchtigung im Vergleich zu symptomatischen PML-Patienten auf. Diese Daten stimmen mit früheren Beobachtungen überein, wonach eine frühe PML-Diagnose entscheidend für die Begrenzung des Ausmaßes der dauerhaften Hirnschädigung vor dem Erreichen einer Immunrekonstitution ist. Dies untermauert die Notwendigkeit, Strategien für eine frühestmögliche Identifikation potenzieller PML-Fälle zu implementieren – nach Möglichkeit vor der Entwicklung klinischer PML-Symptome.

Asymptomatische PML-Fälle wurden über Routine-MRT-Aufnahmen identifiziert. MRT gilt als sensitive Methode, um sogar kleine und asymptomatische PML-Läsionen zu identifizieren.¹⁴ Vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Diagnose einer PML ist es ungeachtet der Limitationen der derzeit verfügbaren Evidenz – wie geringe Fallzahlen, fehlende Informationen über die MRT-Häufigkeit bei PML-Patienten, falsch-positive und falsch-negative MRT-Screenings – gerechtfertigt, bei Patienten mit hohem PML-Risiko häufigere MRT-Untersuchungen durchzuführen, da die Patienten von einer frühen PML-Diagnose und -Behandlung profitieren können. Dies wird auch durch publizierte Daten unterstützt,^{14–16} die vermuten lassen, dass Patienten, für die ein höheres Risiko für die Entwicklung einer PML angenommen wird und die die Natalizumabbehandlung über einen Zeitraum von zwei Jahren hinaus fortsetzen, von häufigeren MRT-Untersuchungen, beispielsweise alle drei bis sechs Monate, profitieren könnten.

Unter Experten besteht Konsensus, dass Routine-MRT-Untersuchungen zum Screening verdächtiger PML-Läsionen auch ohne Kontrastmittel erfolgen können.^{14, 17} Bei mit Natalizumab behandelten Patienten, die MS und ein erhöhtes PML-Risiko haben, werden Hirn-MRT-Aufnahmen mit einem Protokoll empfohlen, das FLAIR, T2- und diffusionsgewichtete Bildgebung beinhaltet.^{14, 17, 18} Zunehmende Evidenz weist darauf hin, dass T2-FLAIR die empfindlichste Sequenz für den Nachweis einer PML ist.¹⁹ Die diffusionsgewichtete Bildgebung ist hochsensitiv, um akute Demyelinisierung nachzuweisen und kann dazu beitragen, zwischen akuten PML-Läsionen und chronischen und subakuten demyelinisierenden PML-Läsionen zu unterscheiden.^{14, 19} Bei Patienten mit MRT-Läsionen, die auf eine PML hinweisen, sollte das MRT-Protokoll um eine kontrastmittelverstärkte, T1-gewichtete Bildgebung erweitert werden, um inflammatorische Prozesse und eine mögliche Koinzidenz von PML und PML-IRIS nachzuweisen, insbesondere während des Follow-ups.^{20, 21}

Es ist unbestritten, dass für die Identifikation kleiner und asymptomatischer PML-Läsionen mithilfe des MRT eine große Expertise notwendig ist. Entsprechende Anleitungen werden in die Schulungsmaterialien aufgenommen.

ANTI-JCV-ANTIKÖRPERINDEX

Die bisher verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass der Anti-JCV-Antikörperindex mit dem PML-Risiko bei Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten ohne vorangegangene immunsuppressive Therapie korreliert. Jedoch ist unklar, ob ein einzelner Index-Cut-off-Wert innerhalb des Indexwertebereichs identifiziert werden kann, der einen optimalen klinischen Nutzen im Sinne von Behandlungsentscheidungen ermöglicht. Die derzeit verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass das PML-Risiko bei einem Index $\leq 0,9$ gering ist (und geringer als bisher angenommen) und oberhalb von 1,5 bei Patienten, die länger als zwei Jahre mit Tysabri® behandelt wurden, relevant ansteigt. Im Indexbereich oberhalb von 0,9 bis 1,5 sollte sorgfältig zwischen Sensitivität und Spezifität abgewogen werden. Für Patienten, die vor Behandlung mit Natalizumab immunsuppressiv behandelt worden sind, wurde auf der Basis der derzeit verfügbaren Daten kein signifikanter Unterschied in den medianen Indizes zwischen Nicht-PML- und PML-Patienten gesehen.

HÄUFIGKEIT DER ANTI-JCV-TESTUNG

Derzeit wird empfohlen, dass Patienten, die Anti-JCV-Antikörper-negativ sind, zweimal jährlich auf mögliche Serokonversion untersucht werden sollen. Diese Empfehlung gilt weiterhin.

Zusätzlich sollten Patienten ohne vorangegangene immunsuppressive Behandlung und mit niedrigem Antikörperindex alle sechs Monate getestet werden, wenn sie über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren mit Natalizumab behandelt werden. Bei Patienten mit vorangegangener immunsuppressiver Behandlung und hohem Anti-JCV-Antikörperindex ist keine weitere Antikörpertestung erforderlich. Jedoch sollten häufigere MRT-Aufnahmen erwogen werden, falls mit Natalizumab über zwei Jahre hinaus weiterbehandelt wird.

PML-RISIKOABSCHÄTZUNG

Der Risikostratifizierungs-Algorithmus im Schulungsmaterial wird überarbeitet. Ergänzende Darstellungen zum PML-Risiko können die Informationen des aktuellen Algorithmus ergänzen und Ärzten zusätzliche Informationen für Nutzen-Risiko-Diskussionen mit ihren Patienten liefern. Insbesondere die Aufnahme einer Kaplan-Meier-Analyse des PML-Risikos entlang des Algorithmus könnte die Darstellung des kumulativen PML-Risikos über die Zeit ermöglichen.

REFERENZEN

1. EMA Press Release: Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tysabri; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002471.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
2. Sørensen PS et al.: Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler.* 2012;18(2):143-152
3. Brew BJ et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(12):667-679
4. Berger JR et al.: PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology.* 2013;80(15):1430-1438
5. Warnke C et al.: CD34+ progenitor cells mobilized by natalizumab are not a relevant reservoir for JC virus. *Mult Scler.* 2011;17(2):151-156
6. Frohman EM et al.: JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):596-602
7. Monaco MC et al.: JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: implications for viral latency. *J Virol.* 1996;70(10):7004-7012
8. Chalkias S et al.: JC virus reactivation during prolonged natalizumab monotherapy for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014;75(6):925-934
9. Mentzer D et al.: Case definition for progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment with monoclonal antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(9):927-933
10. Iacobaeus E et al.: Analysis of cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid cells from patients with multiple sclerosis for detection of JC virus DNA. *Mult Scler.* 2009;15(1):28-35
11. Lee P et al.: A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol.* 2013;57(2):141-146
12. Tysabri® – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels;

FAZIT

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Zulassungsagentur EMA hat seine Überprüfung zum Risiko der progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML) bei multipler Sklerose unter Behandlung mit Natalizumab (Tysabri®) abgeschlossen. Die Analyse weist darauf hin, dass die Früherkennung der PML mit einer verbesserten Prognose der Patienten verbunden ist. Eine klinisch asymptomatische PML ist im MRT häufiger als die symptomatische PML lokal begrenzt und mit höheren Überlebensraten und verbesserter Prognose verbunden. Es wurden folgende Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen:

- Regelmäßige MRT-Untersuchungen (zum Beispiel alle drei bis sechs Monate) mit einem verkürzten MRT-Protokoll (FLAIR, T2-gewichtete und diffusionsgewichtete MRT) sollten für Patienten mit einem höheren PML-Risiko in Erwägung gezogen werden.
- Bei Patienten, die zuvor keine immunsuppressive Therapie erhalten haben und Anti-JCV-Antikörper-positiv sind, ist das Maß der Anti-JCV-Antikörperantwort (Index) mit dem Risiko für PML assoziiert.
- Die aktuellen Daten weisen auf ein geringes Risiko einer PML bei einem Indexwert $\leq 0,9$ hin, das bei Werten oberhalb von 1,5 und bei Patienten, die mit Tysabri® länger als zwei Jahre behandelt wurden, deutlich ansteigt.
- Ein höheres Risiko für die Entwicklung einer PML liegt vor bei
 - Patienten mit Nachweis von Anti-JCV-Antikörpern, die länger als zwei Jahre mit Tysabri® behandelt worden sind und zuvor eine immunsuppressive Therapie erhalten haben, oder
 - Patienten mit einer hohen Anti-JCV-Antikörperantwort (Index), die länger als zwei Jahre mit Tysabri® und zuvor nicht immunsuppressiv behandelt worden sind.
- Patienten mit niedrigen Anti-JCV-Antikörperindexwerten und keiner vorangegangenen immunsuppressiven Therapie sollten ab einer zweijährigen Behandlungsdauer alle sechs Monate erneut auf Anti-JCV-Antikörper getestet werden.
- Weitere detaillierte Empfehlungen werden in Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt, die derzeit vorbereitet werden.

www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf

13. Plavina T et al.: Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2014;76(6):802-812
14. Wattjes MP 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

15. Blair NF et al.: Natalizumab-associated PML identified in the presymptomatic phase using MRI surveillance. *Neurology.* 2012;78(7):507-508

16. Mc Govern et al.: Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *J Neurol.* 2013;260(2):665-667

17. McGuigan C et al.: Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(2):117-125

18. Rovira A et al.: Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus gu-

idelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(8):471-482

19. Richert N et al.: Imaging findings for PML in natalizumab-treated MS patients. *Mult Scler.* 2012;18(4):27-99

20. Yousry TA et al.: Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2012;72(5):779-787

21. Gheuens S et al.: Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology.* 2012;78(18):1390-1393