

Was zeigen Registerdaten über den JCV-Status und die Behandlungspraxis bei MS?

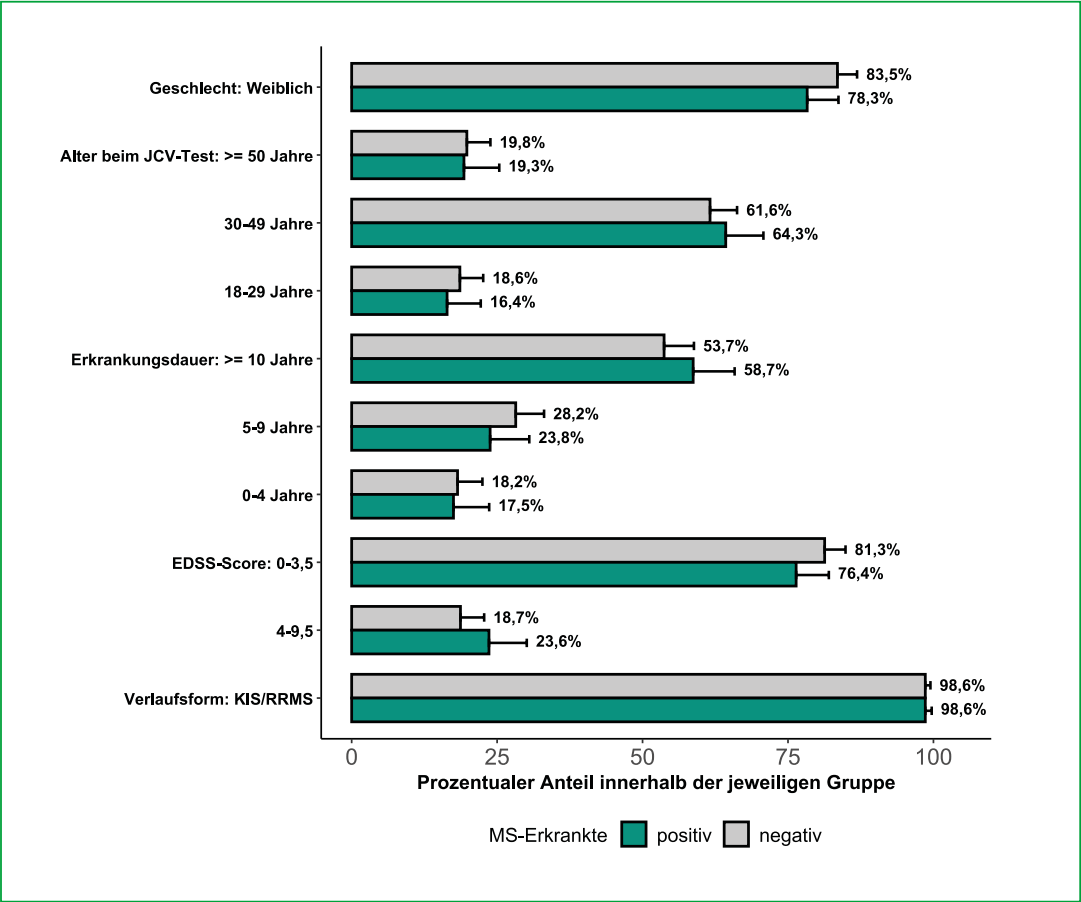
Das MS-Register der DMSG bietet einen Einblick in klinische Daten von Menschen mit Multipler Sklerose zu JCV-Status und Therapiepfaden.

Die Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene, jedoch sehr schwerwiegende Virusinfektion des Gehirns, die durch das JC-Virus (JCV) verursacht wird. Schätzungsweise 50 bis 90 Prozent der Menschen tragen das Virus in sich¹. Bei gesunden Personen verursacht es in der Regel keine Symptome, kann jedoch bei Personen mit einer Schwächung des Immunsystems Erkrankungen wie PML hervorrufen. Für Menschen mit Multipler Sklerose (MS) hat PML eine besondere Relevanz, da das Erkrankungsrisiko unter bestimmten verlaufsmodifizierenden MS-Therapien, wie insbesondere Natalizumab, deutlich erhöht ist. Regelmäßige Kontrollen des JCV-Status mittels Antikörpertests sind in diesem Zusammenhang entscheidend, um Änderungen des JCV-Status frühzeitig zu erkennen und das Risiko einer PML zu verringern. Der Nachweis dieser Antikörper gibt

Auskunft darüber, ob eine Person bereits mit dem Virus in Kontakt gekommen ist („JCV-positiv“) oder nicht („JCV-negativ“). Die Ergebnisse dieser Tests können dabei helfen, die Therapie individuell anzupassen, bspw. durch die Wahl einer alternativen Therapieoption, oder aber Risiken zu minimieren².

Für die aktuelle Auswertung wurden ausschließlich MS-Registerdaten analysiert, wenn mindestens ein JCV-Antikörpertest unter Natalizumab-Behandlung (Tysabri®, Tyruko®) durchgeführt und dokumentiert wurde und mindestens eine Visite vorlag, die nicht älter als ein Jahr vor oder nach dem JCV-Test war (N = 637). Durchschnittlich wurden sechs JCV-Tests pro MS-Erkranktem dokumentiert. Die durchschnittliche Zeit unter der Behandlung mit Natalizumab betrug 5,4 Jahre.

Abbildung 1:
Soziodemografische und klinische Merkmale von MS-Erkrankten unter Natalizumab-Behandlung nach JCV-Antikörperstatus (N= 637). Angegeben sind die prozentualen Anteile innerhalb der jeweiligen Gruppe. Die Linien hinter den Balken zeigen das obere 95 %-Clopper-Pearson-Konfidenzintervall als Maß der statistischen Sicherheit. KIS = Klinisch-isoliertes Syndrom, RRMS = Schubförmig-remittierende MS, EDSS = Expanded Disability Status Scale.



Der Vergleich von mit Natalizumab behandelten MS-Erkrankten mit positivem JCV-Status (n=207) und jenen mit einem negativen JCV-Status (n = 430) im Hinblick auf Alter, Geschlecht und klinisch-neurologische Charakteristika ist in Abbildung 1 dargestellt. Bei MS-Erkrankten mit positivem JCV-Status wurde die erste Visite, in der ein positives Testergebnis dokumentiert wurde, analysiert, während bei MS-Erkrankten mit negativem JCV-Status die letzte dokumentierte Visite betrachtet wurde. MS-Erkrankte mit positivem JCV-Status sind im Vergleich zu jenen mit negativem JCV-Status ein wenig älter und weisen eine etwas längere Erkrankungsdauer der MS (ab dem Auftreten der ersten MS-Symptome bis zur letzten Visite) sowie geringfügig höhere Grade der Behinderungsschwere (Scores auf der Expanded Disability Status Scale ab 4) auf.

Die Verteilung verlaufsmodifizierender Folge-therapien ein Jahr nach dem positiven JCV-Test unter Natalizumab sind in Abbildung 2 dargestellt. Die Folgetherapien (rechte Seite der Abbildung) schließen eine weiterführende Therapie mit Natalizumab, eine neue Therapie mit einem anderen Medikament, einen Therapieabbruch ohne neue Therapie (innerhalb von 12 Monaten) oder auch einen Therapieabbruch mit Wiederaufnahme einer Natalizumab-Therapie (ohne Wechsel zwischen Tysabri® und Tyruko®) ein. Es

wird deutlich, dass ein großer Anteil der MS-Erkrankten nach einem positiven JCV-Testergebnis weiterhin Natalizumab erhielten, während andere auf eine alternative verlaufsmodifizierende Therapie wechselten oder die Behandlung beendeten. Im Falle einer Therapieänderung wurde in der Regel auf Anti-CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, [Rituximab], Ublituximab) umgestellt.

Im Krankheits- bzw. Therapieverlauf kann sich der JCV-Status von negativ zu positiv verändern. In Abbildung 3 wird die statistisch geschätzte Wahrscheinlichkeit dargestellt, dass MS-Erkrankte im Verlauf einer Natalizumab-Therapie einen positiven JCV-Status entwickeln. Zu Beginn der Beobachtung haben null Prozent der analysierten 637 MS-Erkrankten zu diesem Zeitpunkt einen positiven JCV-Status. Mit zunehmender Therapiedauer nimmt der Anteil MS-Erkrankter unter Risiko für einen positiven JCV-Status kontinuierlich zu. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit für eine Konversion von JCV-negativ zu JCV-positiv liegt nach fünf Jahren Natalizumab-Therapie bei etwa 25 Prozent, nach zehn Jahren bei etwa 50 Prozent und nach 15 Jahren schon bei 75 Prozent.

Als Limitation der Auswertung ist zu beachten, dass sich die Analysen ausschließlich auf MS-

Abbildung 2:
Therapieabfolgen von MS-Erkrankten mit positivem JCV-Status unter Natalizumab-Behandlung zum Zeitpunkt des ersten positiven JCV-Antikörpertests (links) und der im Anschluss dokumentierten Folgetherapie bzw. des Therapieendes (rechts). Angegeben sind die prozentualen Anteile innerhalb der jeweiligen Gruppe. * beinhaltet die Fortführung der Therapie als auch einen Therapieabbruch mit Wiederaufnahme der Therapie. Abkürzungen: S1P = Sphingosin-1-Phosphat-Modulatoren (z. B. Fingolimod), WWK = Wirkstoffwirksamkeitskategorie nach Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, Online: www.dgn.org/leitlinien).

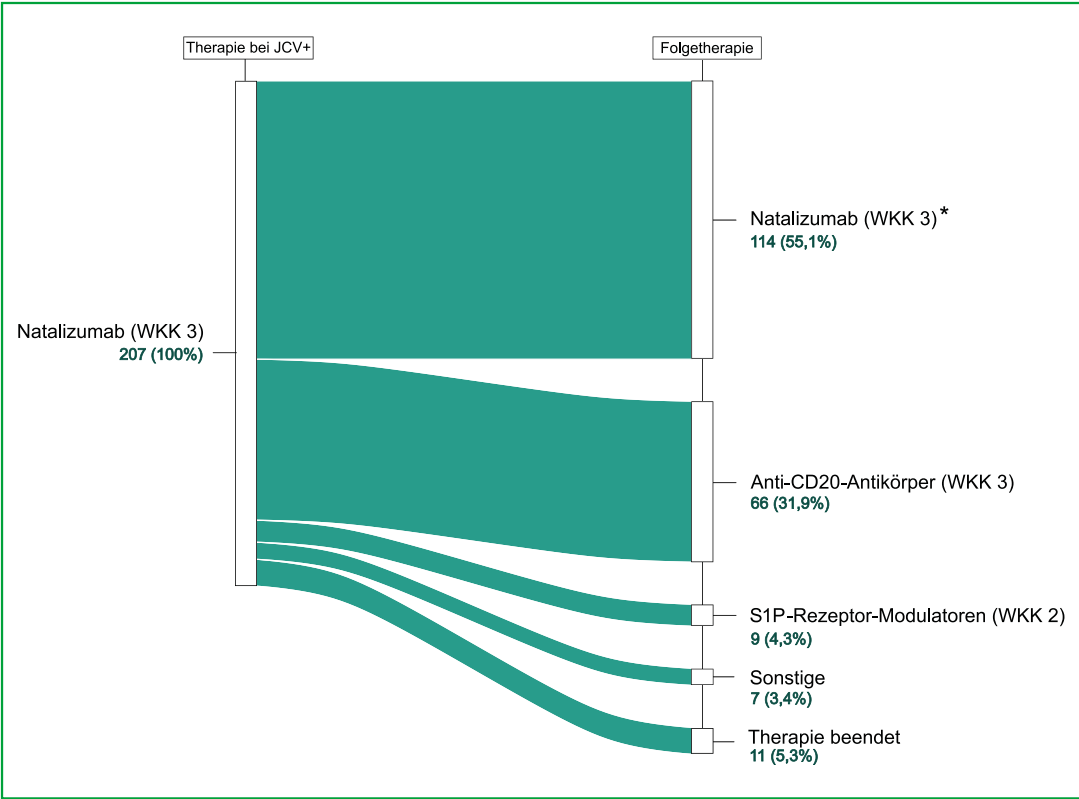
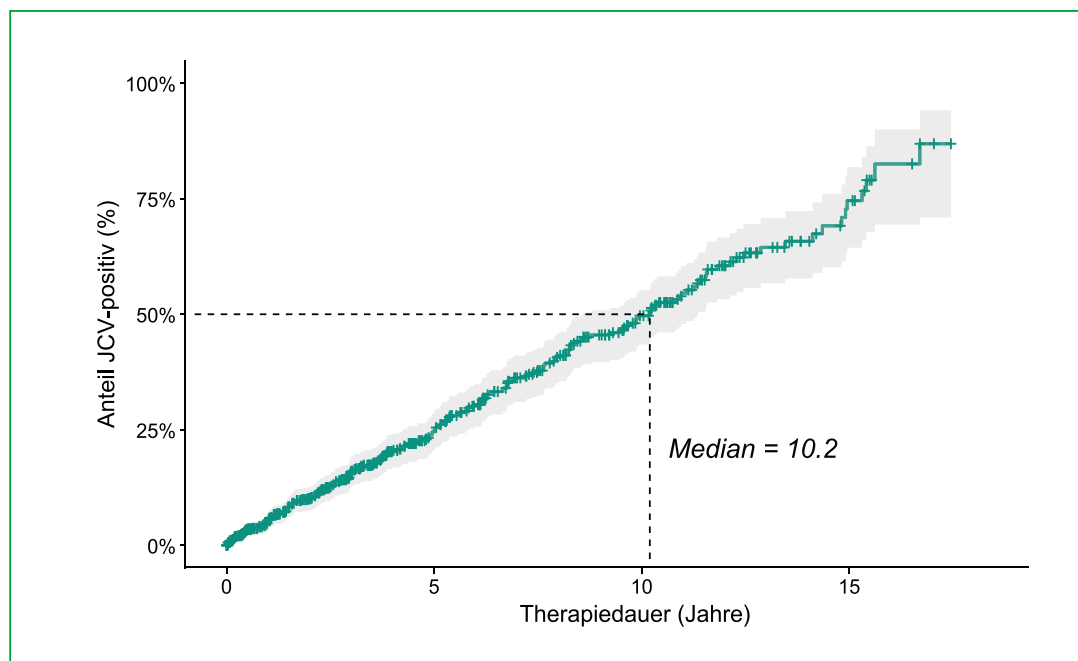


Abbildung 3:

Verlauf des Anteils JCV-positiver MS-Erkrankter unter Natalizumab-Behandlung über die Zeit. Die grüne Linie zeigt den Anteil JCV-positiver MS-Erkrankter, die graue Fläche das 95%-Konfidenzintervall. Nach rund 10 Jahren und 2 ½ Monaten Behandlungsdauer wurden die Hälfte der ursprünglichen 637 JCV-negativen MS-Erkrankten JCV-positiv getestet.



Erkrankte beziehen, bei denen im MS-Register mindestens ein JCV-Antikörpertest unter Natalizumab-Behandlung dokumentiert wurde. In der klinischen Realität wird jedoch nicht jeder Erkrankte getestet bzw. nicht regelmäßig, so dass bei zeitlichen Angaben wie der Zeit bis zur Statusänderung auf JCV-positiv Ungenauigkeiten auftreten können. Zudem nimmt die Zahl der beobachteten MS-Erkrankten mit zunehmender Therapiedauer deutlich ab (zu erkennen an der Verbreiterung des Konfidenzintervalls).

Bei der JCV-Statusbewertung im klinischen Alltag ergab sich seit der Einführung des Natalizumab-Biosimilars Tyruko® im Jahr 2024, welcher neben dem Originalpräparat Tysabri® den kosteneffizienten Zugang zur hochwirksamen MS-Therapie erleichtern sollte, eine neue Herausforderung. Die zur Bestimmung des JCV-Status verwendeten Tests der beiden Hersteller wiesen mangelnde Vergleichbarkeit auf. Während bei Tysabri® der Stratify™-Test genutzt wird, wird bei Tyruko® der ImmunoWELL™-Test eingesetzt. Mehrere Studien belegten zuletzt, dass der ImmunoWELL™-Test deutlich häufiger positive Ergebnisse liefert, also in direkten Vergleichsmessungen mit beiden Tests häufiger anschlug. Möglicherweise handelt es sich um eine höhere Rate an falsch-positiven Testergebnissen, welche somit das PML-Risiko überschätzen, ohne dass sich der tatsächliche Virusstatus der Betroffenen geändert hat³⁻⁶.

Die gravierende Folge ist, dass MS-Erkrankte ihre bewährte und hocheffektive Therapie

vorschnell beenden könnten, was den Krankheitsverlauf (ggf. nachhaltig) verschlechtern und somit sowohl die MS-Erkrankten als auch das Gesundheitssystem zusätzlich belasten kann. Daher wäre die Etablierung einheitlicher Testverfahren dringend notwendig, um bei allen Erkrankten, unabhängig vom verabreichten Präparat, vergleichbare und verlässliche Ergebnisse zu gewährleisten. Es ist wichtig, dass Behörden wie die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) oder die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) klare Empfehlungen zum Umgang mit diesen widersprüchlichen Testergebnissen geben, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapien zu gewährleisten und die Chance der Biosimilars nicht zu schmälern.

1. Paz SPC, et al. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epidemiol Health*. 2018;40:e2018001.
2. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID): Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database. Presented at the American Academy of Neurology 71st Annual Meeting; 4 – 10 May 2019; Philadelphia, PA
3. Gelissen LMY, et al. Accuracy of New John Cunningham Virus Antibody Assay in Natalizumab-Treated Patients with Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2025;82(5):523–524.
4. Inojosa H, et al. Challenges and implications of anti-JCV antibody serology variability among different assays in natalizumab treatment: A call for standardization and transparency in clinical practice. *Mult Scler*. 2024;31(3):376–377.
5. Varley J, et al. A comparison of JC virus assay performance provided with originator and biosimilar natalizumab. *Mult Scler*. 2025;31(7):882–885.
6. Vukusic S, et al. Beyond the switch to the biosimilar of natalizumab: What is the impact of changing the JCV test? *Mult Scler*. 2025;31(7):877–881.