

Natalizumab: Verlängertes Dosisintervall in der Therapie der Multiplen Sklerose Real-World-Daten zur Langzeiterfahrung und Risikobewertung

Wagner B., Richter S.

Hintergrund:

Ca. 11 % der deutschen MS-Patienten werden derzeit mit Natalizumab (NTZ) behandelt1. Hauptrisiko der Therapie ist die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Der Nachweis von Antikörpern gegen das JC-Virus (JCV-Ak) und die Dauer der Therapie sind die wesentlichen Risikofaktoren. Neben einer Therapieumstellung wird auch die Verlängerung der NTZ-Dosisintervalle ("extended interval dosing", EID) als Möglichkeit einer Risikoreduktion für PML diskutiert2,3.

Fragestellung:

Vergleich von entzündlicher Aktivität und klinischem Verlauf in Behandlungsphasen mit verlängertem Dosisintervall (EID) versus Phasen mit Standard-Dosisintervall (SID).

Methoden:

Monozentrische, retrospektive Analyse von 170 MS Patienten, die zwischen 2015 and 2018 mit NTZ behandelt wurden. SID wurde definiert als >=11 Infusionen/12 Monate, EID als <=10/12 Monate. 1 x jährlich wurde eine kraniale MRT durchgeführt und der EDSS bestimmt. Schubfreie Patienten mit stabilem EDSS und ohne neu aufgetretene, vergrößerte oder Kontrastmittel aufnehmende Läsionen in der MRT wurden als stabil gewertet (no evidence of disease activity, NEDA3).

Ergebnisse:

170 Patienten wurden in o.g. Zeitraum mit NTZ behandelt, 17 Datensätze konnten wegen unzureichender klinischer oder MRT-Daten, Therapieunterbrechungen oder Schwangerschaft nicht ausgewertet werden. Das Durchschnittsalter betrug 42,9 Jahre, Männer:Frauen = 1:1,9. 493 Behandlungsjahre wurden analysiert, 307 mit SID und 186 mit EID. 53% der gesamten Kohorte waren JCV-Ak positiv. Patienten, die über die gesamten 4 Jahre mit SID behandelt wurden, waren in 14% JCV-Ak positiv. 22% wurden bei positivem JCV-Status auf andere Medikamente umgestellt. 59% hatten mindestens ein Jahr EID-Behandlung. 20/153 (13%) hatten keinen NEDA-3-Status. Schübe, neue bzw. vergrößerte oder KM-aufnehmende MRT-Läsionen waren selten: 6/307 Behandlungsjahre (0,02 / Jahr) bei SID gegenüber 2/186 bei EID (0,01 / Jahr). Keiner der Schübe war EDSS-relevant. Der mittlere EDSS betrug 2,6 vor und 2,7 nach EID-Behandlung. Eine klinische Verschlechterung im Sinne eines sekundär-progredienten Verlaufs wurde bei 6 Patienten unter EID und 6 Patienten unter SID beobachtet. In der SID-Gruppe traten 2 PML-Fälle auf.

Table with columns: Age, Sex, Pt. Nr., JCV (max), 2015, 2016, 2017, 2018, years on SID, years on EID, NEDA 3, switched to/ reason for stop, EDSS preEID, EDSS endEID. Contains 170 patient rows with clinical and treatment data.

Tab 1: Mit NTZ behandelte Patienten zwischen 2015 und 2018. Anzahl der Infusionen/12 Monate und klinische Ereignisse unter SID (braun) und EID (gelb).

Diskussion:

Wir fanden keine Zunahme von klinischer oder paraklinischer Krankheitsaktivität während der EID-Behandlung. EID scheint daher als zusätzliche Strategie zur Risikominderung einer langfristigen NTZ-Therapie vertretbar zu sein. Die niedrigen Schubraten in unserer Stichprobe sind möglicherweise auf die vorangegangene Langzeittherapie mit NTZ und auf das relativ hohe Alter der Kohorte zurückzuführen. Eine Einschränkung der Analyse besteht darin, daß sich keine definierten, über die Zeitdauer der Analyse hinweg konstanten Behandlungsgruppen bilden ließen. Verzögerte Auswirkungen einer Behandlungs-änderung oder ein Übergang in einen sekundär-progredienten Verlauf konnten mit keinem der beiden Behandlungsschemata eindeutig in Zusammenhang gebracht werden. Obwohl in unserer Kohorte während der SID im Jahr 2015 zwei Fälle von PML auftraten, ist die Stichprobengröße zu klein, um die Auswirkung der EID auf das PML-Risiko zu bewerten.

References: 1. Flachenecker P, Oct 10, 2018; 231798; 56,ECTRIMS Online Library 2. Tornatore C., Erwin A., 2012 Poster PD5.003; American Academy of Neurology 3. Ryerson ZL, 2018, Poster 475, American Academy of Neurology 4. Butzkueven H, 2019, Poster 1033,ECTRIMS