

Presseinformation

Natalizumab: Rechenschwäche beim PML-Risiko

21. März 2017 – Das Risiko, unter Natalizumab eine virusinduzierte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) zu entwickeln, ist für Multiple-Sklerose-Patienten möglicherweise höher als bisher angenommen. Darauf weisen das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) hin. Die gegenwärtig in der klinischen Praxis angewandten Methoden zur PML-Risikostratifizierung können zu substanziellen Fehleinschätzungen führen. Wissenschaftler der Universitätsklinik Münster und der Alabama University Birmingham führen dies in der aktuellen Ausgabe des Fachmagazins „Neurology“ unter anderem auf mathematische Schwächen bei der Risikobewertung auf Basis der Behandlungsdauer zurück. Ausschlaggebend sei das kumulative Risiko für Patienten.

Neue immunsuppressive Medikamente, wie zum Beispiel der monoklonale Antikörper Natalizumab, können in vielen Fällen, wo die Standardarzneien versagen, den Verlauf der Multiplen Sklerose (MS) bremsen. Erkauft wird dieser Erfolg bei Natalizumab aber mit einer zwar seltenen, aber bisweilen tödlich verlaufenden Nebenwirkung: der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), hervorgerufen durch das JC-Virus (JCV). Eine aussagefähige Risikobewertung vor und während der Natalizumab-Therapie ist daher unverzichtbar und vorgeschrieben. Zu den bekannten PML-Hauptrisikofaktoren zählen eine frühere Therapie mit Immunsuppressiva, Antikörper gegen das PML- verursachende JC-Virus sowie eine Behandlungsdauer mit Natalizumab länger als 24 Monate. Forscher der Neurologischen Klinik der Universität Münster haben im Rahmen von Studien des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) die PML-Risikoberechnung neu bewertet. Sie zeigten, dass bisherige Berechnungsmodelle zur Unterschätzung des PML-Risikos für MS-Patienten führen können.

Risiko für Patienten mit Immunsuppression unterschätzt

Laut einer 2012 im „New England Journal of Medicine“ veröffentlichten klinischen Studie des Herstellers Biogen liegt die allgemeine PML-Inzidenz bei 2,13 pro tausend Patienten. Diese Zahlen werden bis heute der Risikoberechnung zu Grunde gelegt. Neuere Daten des Natalizumab-Herstellers von 2016 belegen jedoch eine fast doppelt so hohe PML-Inzidenz von 4,22 pro tausend Patienten. Hinzu kommt: Die Zahl von Patienten mit vorangegangener Immunsuppression in der Kontrollgruppe wurde 2012 wahrscheinlich zu hoch eingeschätzt. Die Zahl der immunsupprimierten Natalizumab-Patienten, die eine PML entwickelten, wurde dagegen korrekt ermittelt. „Dies legt nahe, dass das tatsächliche PML-Risiko für Patienten mit einer früheren Immunsuppression höher ist als angegeben“, so Prof. Dr. Heinz Wiendl, Leiter der Münsteraner Arbeitsgruppe und stellvertretender KKNMS-Vorstandssprecher.

JCV-Serostatus zu unspezifisch

Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich, zieht man den JCV-Serostatus zur Betrachtung heran. Hinsichtlich des PML-Risikos weist er eine zu geringe Spezifität auf, denn nur etwa ein Prozent der JCV-positiven Patienten entwickeln tatsächlich eine PML.

Behandlungsdauer nicht aussagekräftig für PML-Risiko

Ebenfalls kritisch sehen die Autoren die strikte Risikobewertung auf Grundlage der Behandlungsdauer. Der praxisübliche Algorithmus führe demnach zusätzlich dazu, dass das PML-Risiko unterschätzt werde. Denn er definiert für Patienten, die 48 Monate lang mit Natalizumab behandelt werden, ein genauso hohes Risiko wie für Patienten nach 25-monatiger Behandlung. „Dies ist jedoch aus zweierlei Hinsicht nicht richtig: Erstens steigt das statistische PML-Risiko mit jeder zusätzlichen Infusion sukzessive an. Zweitens wurden die Studiendaten 2012 nicht korrekt ausgelesen, weil Patienten, die die Therapie beispielsweise nur bis zum 26. Monat erhielten, so betrachtet wurden, als hätten sie diese über den gesamten beobachteten Zeitraum von 48 Monaten erhalten“, so Prof. Dr. Nicholas Schwab von der Neurologischen Klinik der Universität Münster, Studienleiter und Erstautor des Artikels. Das kumulative Risiko sei daher ausschlaggebend. Darüber hinaus inkludierten derzeitige Risikoberechnungen auch Kurzzeitpatienten. Diese haben jedoch generell ein geringeres PML-Risiko und verzerrten so die Statistik zugunsten einer insgesamt niedrigeren Risikobewertung.

Kumulatives PML-Risiko ausschlaggebend

Da Therapiewechsel von Natalizumab häufig von MS-Aktivitätsschüben begleitet werden, sollten sich behandelnde Ärzte bereits vor Therapiebeginn das Risiko für ihre Patienten im Zeitverlauf bewusst machen. Für Patienten, die langfristig mit Natalizumab behandelt werden, sollte daher individuell das kumulative PML-Risiko ermittelt werden. Eine Risikobewertung auf Basis kürzerer Behandlungsperioden kann zu falschen Sicherheitsannahmen führen. Regelmäßige und engmaschige Kontrollen von MS-Patienten während der Natalizumab-Therapie sind daher nach wie vor unerlässlich.

„Besondere Vorsicht im Sinne einer Virämie des JC-Virus ist geboten, wenn bei regelmäßigen Kontrollen von JCV-Titern bei mit Natalizumab behandelten Patienten plötzlich deutliche Titeranstiege auftreten“, sagt Prof. Dr. Ralf Gold, Präsidiumsmitglied der DGN und Vorstandsvorsitzender des KKNMS.

Quellen

- Schwab N, et al. Natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88: 1–9; <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000003739>
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870–1880
- Biogen Idec. Biogen Idec MedInfo [online: medinfo.biogenidec.com; Abruf Juni 2016]

Fachlicher Kontakt bei Rückfragen

Prof. Dr. med. Heinz Wiendl

Direktor der Neurologischen Klinik, Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster
Tel.: +49 (0) 251 8346811, Fax: +49 (0) 251 8348199
E-Mail: heinz.wiendl@ukmuenster.de

Pressestelle des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)

Claudia Borsanyi (Referentin Öffentlichkeitsarbeit)
Tel.: +49 (0) 89 41407973, Fax: +49 (0) 89 41404655
E-Mail: claudia.borsanyi@kkn-ms.de

Pressestelle der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Tel.: +49 (0) 89 46148622, Fax: +49 (0) 89 46148625
Pressesprecher: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
E-Mail: presse@dgn.org

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)

sieht sich als neurologische Fachgesellschaft in der gesellschaftlichen Verantwortung, mit ihren mehr als 8000 Mitgliedern die neurologische Krankenversorgung in Deutschland zu sichern. Dafür fördert die DGN Wissenschaft und Forschung sowie Lehre, Fort- und Weiterbildung in der Neurologie. Sie beteiligt sich an der gesundheitspolitischen Diskussion. Die DGN wurde im Jahr 1907 in Dresden gegründet. Sitz der Geschäftsstelle ist Berlin.

www.dgn.org

Präsident: Prof. Dr. med. Gereon R. Fink

Stellvertretende Präsidentin: Prof. Dr. med. Christine Klein

Past-Präsident: Prof. Dr. med. Ralf Gold

Geschäftsführer: Dr. rer. nat. Thomas Thiekötter

Geschäftsstelle: Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin, Tel.: +49 (0) 30 531437930, E-Mail: info@dgn.org

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)

ist eines von bundesweit 21 Kompetenznetzen in der Medizin, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung initiiert wurden. Sie alle verfolgen das Ziel, Forscher zu spezifischen Krankheitsbildern bundesweit und interdisziplinär zusammenzubringen, um einen schnellen Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis zu ermöglichen. Der Fokus der aktuellen KKNMS-Projekte liegt auf der langfristigen Verbesserung der MS-Diagnose, -Therapie und -Versorgung. Die Geschäftsstelle ist am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München angesiedelt.

www.kompetenznetz-multiplesklerose.de