

Kriterien aufwies, bei 0 versus 4,16 Patienten. Die Aussagekraft wird dadurch eingeschränkt, dass die Zahl der Exponierten mit zunehmender Beobachtungsdauer deutlich sank. In der tertiären Analyse wurden über 72 Wochen beispielsweise nur noch insgesamt 104 VI-Patienten beobachtet. Berichtet wurden in der Arbeit Beobachtungen über insgesamt 120 Monate mit in den letzten Jahren bei sich weiter spreizenden PML-Risikokurven allerdings nur noch relativ wenigen Exponierten. Hier zeigten sich dann relative Risikoreduktionen zwischen 88 % und 94 % in den VI-Gruppen. Eine Reihe von Sensitivitäts- und Post-hoc-Analysen bestätigte eine PML-Risikoreduktion durch extendierte Infusionsintervalle. Daten zur Wirksamkeit werden im TOUCH-Register nicht erfasst und lagen entsprechend nicht vor.

Kommentar

Trotz ihres retrospektiven Ansatzes und der mit längerer Beobachtungsdauer deutlich sinkenden Gruppengrößen liefert diese Arbeit erstaunlich klare Hinweise, dass eine extendierte Verabreichung von Natalizumab gegenüber einer Infusion alle vier Wochen das PML-Risiko senkt. Dies erscheint umso bemerkenswerter, als sich die rechnerischen Differenzen der Infusionsintervalle zwischen den beiden Gruppen nur um Tage und nicht um zwei Wochen unterschieden. Eine kürzliche Arbeit zu der Pharmakokinetik von Natalizumab zeigte im verlängerten Intervall von 35 bis

49 Tagen zwar eine signifikante, absolut gesehen aber geringe Änderung der α 4-Integrin-Sättigung im Vergleich zum Standardintervall ($78,2\% \pm 1,2$ vs. $87,4\% \pm 0,7$), sodass weitere Arbeiten zum möglichen Mechanismus der glaubhaften PML-Risikoreduktion wichtig erscheinen [Foley et al. *Mult Scler Relat Disord* 2019;31:65–71].

Bei der Bewertung der relativen Risikoreduktion durch extendierte Infusionsintervalle sollten die teils geringen Gruppengrößen und die hiermit verbundenen Unsicherheiten unbedingt im Auge behalten werden. Sehr wahrscheinlich wird das PML-Risiko durch eine Infusion alle sechs statt alle vier Wochen allerdings mindestens halbiert, was klinisch bereits sehr relevant ist, vielleicht wird es sogar noch stärker verringert.

Momentan ist nicht hinreichend geklärt, ob Infusionen alle sechs Wochen ähnlich gut wirksam sind wie Infusionen alle vier Wochen. Zuverlässige Antworten auf diese Frage wird die seit 2018 laufende prospektive, randomisierte, untersucherverblindete NOVA-Studie (NCT03689972) liefern, in der 500 Patienten nach mindestens zwölf Monaten Natalizumab im Standardintervall in zwei Armen in Behandlungsintervallen von vier beziehungsweise sechs Wochen therapiert werden. Primärer Endpunkt wird die Anzahl neuer oder vergrößerter T2-MRT-Läsionen in Woche 72 sein. Als sekundäre Endpunkte werden verschiedene klinische und MRT-Wirksamkeitsparameter dienen. Auf einen Vergleich der PML-Inzidenz ist die für diese Fragestellung zu kleine Studie nicht ange-

legt. Bisherige Erfahrungen deuten darauf hin, dass extendierte Infusionsintervalle in den meisten Fällen wahrscheinlich keine reduzierte Wirksamkeit bedeuten, wie zum Beispiel eine retrospektive Analyse von 85 Patienten nahelegte [Yamout et al. *Mult Scler Relat Disord* 2018;24:113–6] und davor andere kleinere retrospektive Arbeiten [Bomprezzi et al. *Ther Adv Neurol Disord* 2014;7:227–31; Zhovtis et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:885–9]. Wahrscheinlich ist hinsichtlich der Wirkung lediglich bei Patienten mit einem Gewicht > 80 kg besondere Vorsicht bei einer Verlängerung der Infusionsintervalle geboten, wie in der aktuellen Fachinformation ausgeführt wird.

Im September 2019 wurden Daten der diskutierten Arbeit von Ryerson et al. in die deutsche Fachinformation aufgenommen. Hier wird vorsichtig formuliert: „Bei Anwendung eines verlängerten Dosierungsintervalls ist Vorsicht geboten, da die Wirksamkeit eines verlängerten Dosierungsintervalls nicht erwiesen und das damit verbundene Nutzen-Risiko-Verhältnis derzeit nicht bekannt ist.“ In unserer eigenen klinischen Praxis behandeln wir seit 2017, als die diskutierten Daten aus dem TOUCH-Register erstmals auf Kongressen vorgestellt wurden, eine zweifelnde Minderheit JCV-seropositiver MS-Patienten, die trotz einer, nach unserer Einschätzung, adäquaten Aufklärung die Therapie fortsetzen, nach mindestens einjähriger Standardbehandlung mit Infusionen alle sechs Wochen. Hier und bei einzelnen, besonders vorsichtigen JCV-seronegativen Patienten beobachteten wir bislang in engmaschigen klinischen und kernspintomografischen Kontrollen keine verminderte Wirksamkeit des Medikaments. Eine unabdingbare Voraussetzung für eine Streckung der Infusionsintervalle liegt in einer sorgfältigen dokumentierten Aufklärung über den derzeitigen Off-Label-Charakter der extendierten Dosisintervalle und die derzeit existierenden Unsicherheiten zur Wirksamkeit.

*PD Dr. med. Mathias Buttmann,
Dr. med. Axel Haarmann*

Erratum

Erratum zu: Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen in der ICD-10: Angststörungen – Diagnostik, Psycho- und Pharmakotherapie

Hans-Peter Volz, Werneck, und Rolf-Dieter Stieglitz, Bettingen, Schweiz

DNP – Der Neurologe & Psychiater 2019;20(6):90–8

In Tab. 7 (S. 96) war die angegebene Dosis für die Behandlung der sozialen Phobie mit Escitalopram nicht korrekt. Die korrekte Dosis beträgt 5–20 mg/Tag.

Bei der CME-Frage (S. 98) „Welche Dosisangabe für die Pharmakotherapie von Angststörungen ist richtig?“ war keine der vorgegebenen Antwortmöglichkeiten richtig. Die korrekte Antwort hätte lauten sollen „Die empfohlene Tagesdosis für Sertralin für die Behandlung der sozialen Angststörung beträgt 50–200 mg“.

Wir bitten diese Fehler zu entschuldigen.
Die Redaktion

Die Online-Version des Originalartikels ist unter <https://doi.org/10.1007/s15202-019-2301-x> zu finden.

Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology* 2019; 93(15):e1452-e62

Hier steht eine Anzeige.

