Progressive multifokale Leukenzephalopathie unter Natalizumab

Symptomfreie Heilung bei Frühdiagnose?

Phan-Ba R, Lommers E, Tshibanda L et al. MRI preclinical detection and asymptomatic course of a progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) under natalizumab therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 224–6

Fragestellung: Kann die frühestmögliche Diagnose und Therapie einer Natalizumab-assoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) zu einer symptomfreien Ausheilung führen?

Hintergrund: Mehrere Studien hatten bereits belegen können, dass die Prognose einer Natalizumab-assoziierten PML entscheidend mit dem Zeitpunkt der Diagnose zusammenhängt. Je früher die Diagnose und je früher die Einleitung einer Therapie, desto geringer ist die zerebrale Schädigung und desto besser ist die Prognose. Tatsächlich konnte in den letzten Jahren die Letalität der Natalizumab-assoziierten PML auf etwa 20 % gesenkt werden, während die Letalität einer PML

sonst bei über 80 % liegt. Zur Früherkennung einer Natalizumab-assoziierten PML wären also regelmäßige MRTs in kurzen Abständen notwendig.

Patienten und Methodik: Die Autoren eines belgischen MS-Zentrums untersuchten ihre Natalizumab-Patienten routinemäßig alle drei bis vier Monate kernspintomografisch. Dabei zeigten sich bei einem sonst komplett symptomfreien Patienten, der seit drei Jahren mit Natalizumab behandelt wurde, kleine, zunächst nicht MS-typische Signalintensitäten in der Fossa posterior, die kleinen PML-Herden ähnelten (**Abbildung 1**). Der Verdacht einer PML konnte liquordiagnostisch gesichert werden (JCV-DNA-PCR im Liquor positiv). Natalizumab wurde abgesetzt, der Patient einer Plasmapherese zugeführt und mit hochdosierten Steroiden behandelt und sechs Monate weiter beobachtet.

Ergebnisse: Außer Kopfschmerzen entwickelte der Patient keine weiteren Symptome. Klinische Zeichen einer PML, insbesondere kognitive Defizite, Verhaltensänderungen oder epileptische Anfälle traten zu keinem Zeitpunkt auf. Eine weitere Liquoranalyse zeigte nach zehn Wochen einen negativen Befund für die JCV-DNA-PCR.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass bereits Wochen vor dem Auftreten der klinischen PML-Symptomatik eine kernspintomografische Diagnose (in Kombination mit Liquoranalytik) erfolgen kann, die bei entsprechendem Management zu einer fast symptomfreien Ausheilung der PML und damit zu einer hervorragenden Prognose führt. Sie schlagen vor, in Verlaufskontrollen zur PML-Frühdiagnostik ein ausschließlich kleines MRT-Programm mit spezifischen Sequenzen zu fahren, das für die PML-Diagnostik notwendig ist.

Abbildung 1 Erste Anzeichen von PML-Herden in der Fossa posterior in Woche 153. Sicherung der Diagnose in Woche 156. Negative JCV-DNA-PCR in der Liquoranalyse in Woche 166, verbunden mit einer signifikanten Regression des Läsionsvolumens.

Nach J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012

Kommentar: Ein zweifellos wichtiger Fallbericht. Sollte eine PML tatsächlich Wochen vor klinischer Präsentation kernspintomografisch sichtbar sein können, müsste die Konsequenz daraus sein, bei Patienten unter mehrjähriger Natalizumab-Therapie kernspintomografische Kontrollen in noch kürzeren Abständen durchzuführen als diese bisher vorgesehen sind (also alle drei bis vier statt alle sechs bis zwölf Monate). Grundsätzlich wäre auch vorstellbar, dass in diesen Fällen zur Vereinfachung der diagnostischen Prozeduren nur PML-sensitive oder relevante Gewichtungen (FLAIR/T2) in zwei Ebenen (z. B. axial und koronar) durchgeführt werden, um die höherfrequente MRT-Diagnostik zu erleichtern. Wäre dies der

Fall, würde die Sicherheit der langjährig therapierten Natalizumab-Patienten deutlich gewinnen. Denkbar wäre auch, dass man zukünftig bei Patienten mit einer Therapiedauer von mehr als zwei Jahren, die Frequenz der MRT-Kontrolluntersuchungen vom JCV-Antikörperstatus abhängig macht: Alle Patienten, die JCV-Antikörper positiv sind, erhalten eine MRT-Untersuchung alle drei bis vier Monate, Patienten, die einen negativen JCV-Status haben, dagegen weiterhin alle sechs bis zwölf Monate. Der Antikörperstatus müsste unter dieser Prämisse bei negativen Patienten jedoch jährlich kontrolliert werden.

Volker Limmroth, Köln