Intrathekale Synthese von Antikörpern gegen JCV

Ein spezifischer Marker für PML

Fragestellung: Ziel der Studie war es, den komplementären Nutzen des spezifischen JCV-Antikörperindex (AI_{JCV}) bei der Diagnose von Natalizumab-assoziiierter PML zu bewerten.

Hintergrund: Das JC-Virus (JCV) ist Ursache einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Patienten mit Multipler Sklerose (MS), die mit dem monoklonalen Antikörper Natalizumab (NAT) behandelt werden, können an PML erkranken. Die PML-Diagnose erfordert den JCV-Nachweis mittels quantitativer Polymerasekettenreaktion (qPCR) im Liquor (CSF) oder eine Hirnbiopsie. Bei zu geringer JCV-Viruslast < 100 Kopien JCV-DNA/ml CSF) kann die Diagnosestellung schwierig sein.

Warnke C, von Geldern G, Markwerth P et al. Cerebrospinal fluid JC virus antibody index for diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014; 76: 792–801

Patienten und Methodik: Der AI_{JCV} wurde in 37 Fällen von NAT-assoziiierter PML und bei 89 MS-Patienten unter NAT-Therapie ohne PML

bestimmt. Seren und CSF wurden paarweise im validierten ELISA-Assay getestet [1]. Albuminspiegel und IgG-Konzentrationen wurden immunnephelometrisch bestimmt und der AI_{JCV} standardmäßig berechnet. Ein $AI_{JCV} > 1,5$ galt als pathologisch und sprach für eine intrathekale Anti-JCV-IgG-Produktion.

Ergebnisse: Insgesamt 70 % (26/37) der Patienten mit NAT-assoziiierter PML hatten einen pathologischen AI_{JCV} , während dies in keiner der Kontrollen gesehen wurde ($p < 0,0001$). Zum Zeitpunkt des ersten positiven qPCR für JCV-DNA hatten elf von 20 Patienten (55 %) mit NAT-assoziiierter PML einen pathologischen AI_{JCV} . Niedrige Liquorviruslasten wurden in 14 dieser 20 Patienten (70 %) beobachtet, davon acht (57 %) mit pathologischem AI_{JCV} .

Schlussfolgerungen: Die Bestimmung des AI_{JCV} ist spezifisch und ermöglicht unter Umständen eine frühere PML-Diagnose. Es könnte somit ein zusätzlicher Marker für die PML-Diagnostik sein und sollte in den Diagnosekriterien von NAT-assoziiierter PML enthalten sein.

– Kommentar von Til Menge, Düsseldorf

Mehr diagnostische Sicherheit durch AI_{JCV} -Bestimmung

Diese Daten sind schon längst überfällig, und man muss sich fragen, warum sie jetzt erst systematisch aufgearbeitet werden konnten; schließlich wurden nur Materialien (Liquor und Serum) benötigt, die für die JCV-PCR ohnehin abgenommen wurden. Die Studie zeigt eindrücklich, dass die AI_{JCV} -Bestimmung für eine humorale Antikörperantwort gegen das JC-Virus nicht nur die diagnostische Sicherheit einer PML erhöht, sondern auch zu einer rascheren Diagnosestellung bei Patienten führt, deren Viruslast im Liquor (noch) zu niedrig ist und im diagnostischen Graubereich liegt. In dieser Studie hatten 70 % (14/20) der Patienten im ersten Liquor < 100 Viruskopien/ml, was in den meisten Labors unterhalb der messtechnischen Nachweisgrenze liegt. Bei vielen dieser Patienten konnte die Diagnose PML erst durch weitere Liquorpunktionen und Viruslastbestimmungen im Verlauf, teilweise erst vier Monate später, gestellt werden – wertvolle Zeit für die rasche Elimination von NAT aus dem Körper. Durch Nachweis eines pathologisch erhöhten AI_{JCV} wäre über die Hälfte dieser Patienten (8/14) zum Zeitpunkt der ersten Liquorpunktion korrekt als PML-Fall erkannt worden. Wohlgemerkt, auch bei nicht an PML erkrankten, mit NAT behandelten Patienten ließen sich Antikörper gegen JCV im Liquor nachweisen. Dies sind Serumantikörper, die unspezifisch in den Liquor gelangen. Denn bei keinem dieser 89 Kontrollen war der AI_{JCV} pathologisch erhöht, sodass es sich um einen sehr spezifischen Marker handelt. Erst dieser Marker macht aus einem positiven JCV-Serostatus eine PML, quasi in Analogie zu Borreliose oder Lues, wo auch erst durch pathologische entsprechende Antikörper-

indices aus systemischen Infektionserkrankungen die Diagnosen Neurolyues oder Neuroborreliose werden.

Ab jetzt sollte bei allen Patienten, die aus diagnostischen Gründen unter PML-Verdacht liquorpunktiert werden, auch der AI_{JCV} bestimmt werden. Dieser Marker ist zwar nicht validiert, erhöht aber die diagnostische Sicherheit. Jedoch schließt ein negativer AI_{JCV} (< 1,5) eine PML nicht aus. Anzumerken ist, dass der AI_{JCV} als ein Marker der spezifischen Antikörpersynthese gegen JCV im Liquor nicht mit den „index values“ verwechselt werden darf, die mehr oder minder einen Titer der Serumantikörper wiedergeben: je höher der „index value“, desto stärker die Antikörperreaktivität. Höhere „index values“ gehen unter NAT-Therapie möglicherweise mit einem erhöhten PML-Risiko einher [2].

Referenzen

1. Warnke C et al. *Mult Scler* 2013; 19: 1137–44
2. Plavina T et al. *Ann Neurol* 2014; 76: 802–12

PD Dr. med. Til Menge, Düsseldorf

Oberarzt am Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, LVR-Klinikum Düsseldorf
E-Mail: menge@uni-duesseldorf.de