Therapie der Natalizumab-assoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie

Steroide und Plasmapherese bei PML

Fragestellung: Diese retrospektive Studie untersuchte den Einfluss von Steroiden und Plasmapherese auf den klinischen Langzeitverlauf von Patienten mit Natalizumab-assoziiierter progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML).

Hintergrund: Natalizumab (NTZ) ist der erste für die Behandlung von MS zugelassene monoklonale Antikörper und hemmt die Einwanderung von Immunzellen in das entzündete ZNS. Die NTZ-assoziierte PML wird durch Reaktivierung einer latenten Infektion mit dem JC-Virus verursacht und kann eine schwere neurologische Behinderung herbeiführen. Um die schnelle Wiederherstellung der Immunüberwachung im ZNS zu erzielen, wird empirisch die Beschleunigung der Antikörperelimination mittels Plasmapherese empfohlen. Die Immunrekonstitution (IRIS) macht sich allerdings mit einer klinisch relevanten Verschlechterung bemerkbar.

Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N et al. To do or not to do? Plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2017; 82: 697 – 705

rekonstitution (IRIS) macht sich allerdings mit einer klinisch relevanten Verschlechterung bemerkbar.

Patienten und Methodik: Daten von 42 PML-Patienten wurden retrospektiv bis zu zwölf Monate nach der PML-

Diagnose analysiert. Dabei wurde die Auswirkung der Plasmapherese (PLEX+, PLEX-) und der prophylaktischen (vor IRIS) oder therapeutischen (nach IRIS) Behandlung mit Kortikosteroiden (proST oder therST) auf PML-IRIS Latenz, IRIS-Dauer und klinische Behinderung (gemessen anhand der Expanded Disability Status Scale, EDSS) untersucht.

Ergebnisse: Die Behandlung mit PLEX hatte keinen Einfluss auf das zeitliche Auftreten einer völlig ausgebildeten IRIS (PML-IRIS-Latenz), allerdings war die IRIS-Dauer bei PLEX+ signifikant länger (101 gegenüber 54 Tage bei PLEX-, $p = 0,028$). Der Zeitpunkt der Steroid-Behandlung (proST vs. therST) hatte keinen Einfluss auf die PML-IRIS-Latenz oder -Dauer. Patienten, die proST erhielten, hatten eine signifikant höhere EDSS-Verschlechterung während PML (0,09 EDSS-Punkte pro Monat; $p = 0,04$) im Vergleich zu therST-Patienten.

Schlussfolgerungen: Die Autoren stellten eine Verlängerung der IRIS-Dauer durch die PLEX-Behandlung sowie einen negativen Einfluss der prophylaktischen Steroidgabe auf die klinische Behinderung fest. Diese beiden Beobachtungen sollten beim Entscheidungsprozess zur PML-Behandlung berücksichtigt werden.

– **Kommentar** von Kalliopi Pitarokoili und Ralf Gold, Bochum

Ziel der PML-Behandlung: die immunologische Balance erhalten

In Ermangelung spezifischer antiviraler Therapeutika bleibt das Hauptziel der PML-Behandlung, eine JC-Virus-spezifische T-Zell-Antwort im ZNS zu rekonstituieren. Eine spontane Wiederherstellung des Immunsystems kann bis zu drei Monaten nach der letzten NTZ-Gabe dauern, während die virale Replikation im ZNS zum Zellschaden und somit zur klinischen Behinderung führt. Aufgrund der hohen Viruslast im ZNS kann PLEX oder Immunoabsorption zu einer raschen Wiederherstellung der Immunüberwachung führen, was zunächst klinische Symptome verschlimmert.

In der aktuellen Studie zeigte PLEX keinen positiven Effekt auf die Behinderung. Im Gegenteil wurde scheinbar die Dauer der völlig ausgebildeten IRIS verlängert. Allerdings zeigte sich keine parallele EDSS-Verschlechterung, was für eine klinisch wenig relevante IRIS-Dauer spricht.

Die Haupteinschränkung der Studie ist, dass das Intervall zwischen der letzten NTZ-Infusion und der PML-Diagnose nicht berücksichtigt wird. Dieser Parameter ist tatsächlich wichtig; liegt die PML-Diagnose mehr als sechs bis acht Wochen nach der letzten NTZ-Gabe, ist eine PLEX aufgrund des zu niedrigen NTZ-Spiegels nicht notwendig. Eine frühe PML-Diagnose bedeutet dagegen, dass die NTZ-Elimination und somit die Immunrekonstitution durch PLEX schneller erreicht werden kann. In diesem Fall wäre ein abwartendes Prozedere mit dem Risiko von Zellschäden durch die virale Replikation im

ZNS verbunden, was zur zunehmenden Behinderung vor allem bei supratentorieller Lokalisation oder hoher PML-Läsionslast führen kann. Die überschießende IRIS-Immunreaktion kann und sollte dann mit Steroiden behandelt werden. Die prophylaktische Steroidgabe scheint auch in dieser Studie die Viruselimination negativ zu beeinflussen und ist für das langfristige klinische Ergebnis kontraproduktiv.

Trotz der Einschränkungen konnte diese Studie die positive Rolle der Steroid-Gabe für PML-IRIS bekräftigen. In Anbetracht der hohen Mortalität und residualer Behinderung der NTZ-PML bleiben die rasche Diagnosestellung, die schnelle Wiederherstellung der Immunüberwachung im ZNS und die Steroid-Therapie der IRIS unseres Erachtens wichtige Aspekte der Therapieplanung.

Dr. med. Kalliopi Pitarokoili, Bochum

Oberärztin der Neurologischen Klinik,
St. Josef Hospital, Klinikum der Ruhr-
Universität Bochum
E-Mail: kalliopi.pitarokoili@rub.de