

PML als Nebenwirkung von MS-Therapien

Montag, 16. Februar 2015

[Fachartikel](#)

Die PML ist eine Infektion des Gehirns mit dem JC-Virus, die häufig schwer verläuft und zu einer bleibenden Behinderung oder dem Tod führen kann. Bisher traten PML-Fälle bei der MS-Therapie besonders unter einer Behandlung mit Tysabri® auf. Unter Tecfidera® und älteren Fumarsäure-Medikamenten wurden sehr wenige Fälle einer PML berichtet. Die PML-Fälle unter Therapie mit Gilenya® waren bisher meist auf eine Vortherapie mit Tysabri® zurückzuführen.

JC-Virus

Die Bezeichnung «JC-Virus» setzt sich aus den Initialen von John Cunningham zusammen, der Patient, bei dem das Virus 1971 erstmals isoliert wurde. Die Infektion mit dem JC-Virus ist sehr häufig und wird meist bereits im Kindesalter, in der Regel über die Atemwege übertragen. Im Laufe des Lebens haben ca. 60% der Bevölkerung Kontakt zu dem Virus. Bei der Erstinfektion bemerkt die betroffene Person keine Krankheitssymptome. Nach der Infektion wird das Virus nicht wie bei den üblichen Infektionen komplett vom Immunsystem beseitigt, sondern es kommt zu einer anhaltenden Infektion, die normalerweise ebenso keine Beschwerden macht. Diese Personen haben im Bluttest nachweisbare Antikörper gegen das JC-Virus. Dieses Virus zieht sich bei der stummen Infektion in bestimmte Gewebe (Nieren und Knochenmark) zurück. In diesem Ruhezustand kann das Virus aber von Zeit zu Zeit bei einem Teil der Patienten wieder aktiv werden und wird dann im Urin ausgeschieden. Auch diese Aktivierung bzw. Reaktivierung des Virus ist nicht mit Beschwerden für den Patienten verbunden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Zu der gefährlichen Infektion des Gehirns mit dem JC-Virus PML kommt es eigentlich nur, wenn eine Schwächung des Immunsystems vorliegt. Dies ist zum einen durch eine medikamentöse Schwächung z. B. durch eine immunsupprimierende (Immunsystem unterdrückende) Therapie oder im Rahmen einer Chemotherapie möglich; zum anderen wurde die PML auch bei Patienten mit der Immunschwächeerkrankung AIDS beschrieben.

Lage, das Virus adäquat in Schach zu halten. Man geht davon aus, dass das Virus seine genetische Struktur verändert und sich dadurch im Gehirn besser vermehren kann. Bei einem verminderten Immunschutz kann sich die Infektion im Hirngewebe nahezu ungehindert ausbreiten und führt zu einer Zerstörung der Myelinscheiden im Gehirn. Die PML kann zum Teil ähnliche Beschwerden wie ein MS-Schub hervor-

rufen, wobei die Symptome bei der PML sich häufig über einen längeren Zeitraum mässig schnell entwickeln und, wenn sie fälschlicherweise als MS Schub interpretiert werden, sich typischerweise nicht auf eine Kortisontherapie bessern. Eine solche Gehirn-Infektion mit dem JC-Virus führt häufig zu einer schweren, bleibenden Behinderung oder seltener auch zum Tod.

PML unter MS-Therapeutika

Generell ist das Risiko für eine PML bei allen immunsupprimierenden Therapien erhöht. Der Mechanismus der Immunmodulation unter Tysabri® birgt verglichen zu anderen Therapien aber ein besonders hohes Risiko für eine PML. Der Grund ist bisher nicht bekannt, aber es wurden bestimmte Faktoren identifiziert, die das Risiko einer PML während einer Tysabri®-Therapie besser abschätzen lassen.

Auch unter einer Therapie mit Fumarsäure-Gemischen zur Behandlung der Schuppenflechte wurden bislang 4 Fälle einer PML berichtet. Bisher wurde ein PML-Fall unter Tecfidera®-Therapie bei MS festgestellt. Aufgrund der geringen Fallzahl unter Fumarat- Therapie können bisher nur wenige Angaben hinsichtlich Risikoabschätzung und Prognose gegeben werden. Der eine PML Fall unter Tecfidera®-Therapie bei MS zeigte einen schweren Verlauf mit tödlichem Ausgang. Neben einer begleitenden immunsuppressiven Therapie, wie sie teilweise bei Schuppenflechte Patienten zusätzlich zu Fumarsäure-Gemischen durchgeführt wurden, scheint ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer PML unter Fumarsäure eine lang anhaltende Verminderung der Lymphozyten (Untergruppe der weissen Blutkörperchen) im Blut zu sein. Zur Reduktion des PML-Risikos unter Tecfidera®-Therapie wird deshalb empfohlen, das Blutbild regelmässig zu kontrollieren und bei Lymphozytenerniedrigung unter 500/ μ l die Therapie zu pausieren. In Anbetracht der grossen Zahl von Patienten, die bisher mit Fumarsäure-Präparaten behandelt wurde, und der sehr geringen Zahl von PML-Fällen wird das Risiko unter Tecfidera® als sehr gering eingeschätzt.

Inzwischen wurden auch einige PML-Fälle unter Gilenya®-Therapie berichtet. Mit der Ausnahme eines einzelnen Falles traten diese PML-Fälle im Rahmen der Therapieumstellung von Tysabri® auf Gilenya® auf. Kernspintomographische Anzeichen einer unterschwelligeren PML bereits unter Tysabri®-Therapie und die häufig nur sehr kurze Therapiedauer von Gilenya® sprechen am ehesten dafür, dass die PML Folge der Tysabri®-Therapie war. Bisher wurde ein Fall einer PML unter Gilenya®-Therapie ohne vorherige Tysabri®-Behandlung beschrieben. Das Risiko, unter Gilenya®-Therapie eine PML zu erleiden, wird weiterhin als äusserst gering eingeschätzt.

Diagnose und Behandlung bei einer PML

Bei Verdacht auf eine PML Manifestation sollte rasch eine MRI Untersuchung des Gehirns durchgeführt werden. Im MRI können teilweise bereits vor den ersten Sym-

ptomen erste PML verdächtige Veränderungen beobachtet werden. Bei MS Patienten, die ein potentiell hohes Risiko haben eine PML zu entwickeln, werden daher engmaschige MRI Verlaufskontrollen empfohlen. Bei Verdacht auf eine allfällige PML sollte immer auch eine Lumbalpunktion und anschliessende Untersuchung des Liquors (Nervenwasser) auf das Vorliegen von JC-Virus erfolgen. Eine ursächliche Behandlung der PML gibt es leider noch nicht. Ziel der aktuellen Therapien ist es, das Immunsystem wieder in Gang zu bringen, so dass es die Virusinfektion bekämpfen kann. Bei Verdacht auf eine PML sollte deshalb die Behandlung mit immunmodulierenden/-suppressiven Therapien sofort gestoppt werden.

PML Risikoabschätzung und Therapieentscheidungen bei MS

Da die JC-Virus-Infektion des Gehirns bisher nur sehr schlecht behandelbar ist, haben sich die Forschungen der letzten Jahre darauf konzentriert, Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML zu identifizieren. Für Gilenya® gibt es aufgrund der geringen Anzahl von PML Fällen keine verlässlichen Untersuchungen im Hinblick auf mögliche Risikofaktoren. Bei Fumarsäure-Präparaten und Tecfidera® sollte darauf geachtet werden, dass die Lymphozyten-Werte nicht längerfristig unter 500/ μ l liegen.

Grundsätzlich gilt, dass immunsuppressive Kombinationstherapien das Risiko einer PML erhöhen können; Gilenya® und Tecfidera® sind daher stets einzeln, nicht in Kombination anzuwenden. Bisher wurden rund 500 mit Tysabri® in Zusammenhang stehende PML Fälle weltweit bekannt. Anhand dieser Fälle konnten bisher drei Risikofaktoren identifiziert werden, die eine Abschätzung darüber erlauben, wie hoch das Risiko ist unter Behandlung mit Tysabri® eine PML zu entwickeln:

- die Behandlungsdauer mit Tysabri®
- eine immunsuppressive Vorbehandlung
- eine Antikörperantwort gegen das JC-Virus im Serum/Blut

Das höchste Risiko, eine Tysabri®-bedingte PML zu entwickeln, haben Patienten mit positivem JCV-Antikörper-Status, die vor Tysabri® bereits eine Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten (z.B. Mitoxantron, Azathioprin, Rituximab) erhalten haben und mehr als zwei Jahre mit Tysabri® behandelt wurden. Eine Vorbehandlung mit β -Interferonen oder Copaxone® hat keinen Einfluss auf das PML-Erkrankungsrisiko. Neueste Erkenntnisse weisen darauf hin, dass eventuell nicht nur der Nachweis von JCV-Antikörpern, sondern auch die Höhe des Antikörper-Index mit in die Risiko- Beurteilung einbezogen werden muss.

Die möglichen Konsequenzen, die man aus diesen Risikoabschätzungen ziehen kann, sind vielfältig und müssen individuell mit dem behandelnden Neurologen besprochen werden. Abhängig vom bisherigen Krankheitsverlauf, dem individuellen Risikoprofil und den noch bestehenden therapeutischen Optionen, kann die Therapie mit Tysabri® fortgesetzt werden oder muss eine Therapieumstellung erwogen

werden. Eine pauschale Antwort auf eine bestimmte Risikokonstellation gibt es momentan nicht. Es bleibt weiter eine Abschätzung der möglichen Risiken in Abwägung des Nutzens der Therapie.

Text:

Dr. med. Bernhard Décard, Neurologische Poliklinik und MS Zentrum, Universitätsspital Basel

Prof. Dr. med. Tobias Derfuss, Neurologische Poliklinik und MS Zentrum, Universitätsspital Basel und Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Schweiz. MS-Gesellschaft.

Schweiz. MS-Gesellschaft, Brandrietstrasse 31, 8307 Effretikon

Tel. 043 444 43 43 | info@multiplesklerose.ch | www.multiplesklerose.ch