

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

## News-Screen Neurologie

Riederer F

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2018; 19 (1), 36-37

Homepage:

**www.kup.at/**

**JNeurolNeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-



Aktuelles

E-Learning

DFP-Konto



SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie werden laufend approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP-Punkten der Akademie der Ärzte publiziert.

Die aktuellen Artikel auf [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at):

## NEUROLOGIE

**Berger T, Bsteh G. Update: Primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS)**

## PSYCHIATRIE

**Praschak-Rieder N. Rationaler Einsatz von Antidepressiva**

Fachartikel und Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie auf

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

## Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies

Ho et al. *Lancet Neurol* 2017; 16: 925–33

### Summary

**Background:** Previous estimates of risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in patients with multiple sclerosis receiving natalizumab were stratified by three risk factors: anti-John Cunningham virus (JCV) antibodies in serum, previous immunosuppressant use, and treatment duration, which were estimated using population-based assumptions. We aimed to calculate PML risk estimates from patient-level risk-factor data and to stratify risk by concentrations of anti-JCV antibody in serum (anti-JCV antibody index).

**Methods:** Data on natalizumab-treated patients were pooled from four large, observational, open-label studies: STRATIFY-2, STRATA, TOP, and TYGRIS. Data were analysed with and without imputation for missing values of anti-JCV antibody status and previous immunosuppressant use. For anti-JCV antibody-positive patients in this pooled cohort, cumulative PML risk with or without previous immunosuppressant use was estimated using Kaplan-Meier analysis. Annual PML risks (per 12 natalizumab infusions)

for patients without PML in the preceding year were estimated using conditional probability based on the life table method. For anti-JCV antibody-positive patients without previous immunosuppressant use, risk estimates were further stratified using a probability distribution for anti-JCV antibody index values, separately for patients with or without PML. Anti-JCV antibody index cutoffs were selected via sensitivity and specificity assessments for identifying PML cases in an index cohort.

**Findings:** 156 (< 1 %) of 37 249 patients in the pooled cohort had PML. We imputed missing values on anti-JCV antibody status (3912 patients) and on previous immunosuppressant use (544 patients) using a multiple imputation method. For anti-JCV antibody-negative patients (n = 13 996), estimated PML risk was less than 0.07 per 1000 patients (95 % CI 0.00–0.40). In anti-JCV antibody-positive patients (n = 21 696), estimated cumulative PML probability over 6 years (72 infusions of natalizumab) was 2.7 % (95 % CI 1.8–4.0) in patients with previous immuno-

suppressant use and 1.7 % (1.4–2.1) in those without. In patients without previous immunosuppressant use (n = 18 616), estimated annual PML risks per 1000 patients, conditional on having no PML before that year, ranged from 0.01 (0.00–0.03) in year 1 (1–12 infusions) to 0.6 (0.0–1.5) in year 6 (61–72 infusions) for people with an index of 0.9 or less; from 0.1 (0.0–0.2) in year 1 to 3.0 (0.2–5.8) in year 6 for those with an index of more than 0.9 up to and including 1.5; and from 0.2 (0.0–0.5) in year 1 to 10.0 (5.6–14.4) in year 6 for those with an index of more than 1.5.

**Interpretation:** Our risk estimates calculated from patient-level clinical data allow individualised annual prediction of risk of PML in patients receiving natalizumab for multiple sclerosis, supporting yearly benefit-risk re-evaluation in clinical practice. Further, our estimates are generally consistent with previously calculated estimates. Incorporating anti-JCV antibody index allows further risk stratification for anti-JCV antibody-positive patients who have not previously taken immunosuppressants.

### Risiko von Natalizumab-assoziiertes progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie bei Patienten mit multipler Sklerose: eine retrospektive Analyse von 4 klinischen Studien

**Hintergrund:** Bis dato erfolgte die Risiko-Stratifizierung für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) bei Patienten mit multipler Sklerose unter Natalizumab-Therapie anhand der folgenden Risikofaktoren: Antikörper gegen das John-Cunningham-Virus (JCV), vorherige Therapie mit Immunsuppressiva und Behandlungsdauer. In dieser Arbeit [1] sollte das PML-Risiko anhand der Anti-JCV-Antikörperkonzentration (Antikörperindex) stratifiziert werden.

**Methoden:** Es handelt sich um eine Studie, die von der Firma Biogen durchgeführt wurde. Es wurden Daten von Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden, aus 4 großen offenen Beobachtungsstudien zusammengeführt (STRATIFY-2, STRATA, TOP, und TYGRIS). Für Patienten mit positiven Anti-JCV-Antikörpern wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse das kumulative Risiko für die Entwicklung einer PML berechnet, wobei zwischen Patienten mit und ohne vorherige

immunsuppressive Therapie unterschieden wurde. Die vorherige immunsuppressive Therapie inkludierte Mitoxantron, Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid, Mycophenolat oder andere Substanzen. Das jährliche Risiko für die Entwicklung einer PML wurde berechnet. Für Patienten mit positiver Anti-JCV-Serologie ohne vorherige immunsuppressive Therapie wurde das Risiko nach Anti-JCV-Titer stratifiziert (< 0,9, 0,9–1,5, > 1,5).

**Ergebnisse:** Von über 37.000 Patienten hatten 156 (< 1 %) eine PML. Für Anti-JCV-negative Patienten (etwa 38 % aller Patienten) war das PML-Risiko < 0,07 %. Bei Anti-JCV-positiven Patienten lag die kumulative Wahrscheinlichkeit einer PML über 6 Jahre Behandlungsdauer mit Natalizumab bei 2,7 % für Patienten mit vorheriger immunsuppressiver Therapie und bei 1,7 % für Patienten ohne vorherige immunsuppressive Therapie. Für Patienten ohne vorherige immunsuppressive Therapie wurden je nach Antikörperindex folgende jährliche Risiken für das neue Auftreten einer PML berechnet: Antikörperindex < 0,9: 0,01 % im ersten Jahr bis 0,6 % im 6. Jahr. Antikörperindex 0,9–1,5: 0,1 % im ersten Jahr bis 3 % im 6. Jahr. Antikörperindex > 1,5: 0,2 % im ersten Jahr bis 10 % im 6. Jahr.

## Kommentar und Fazit für die Praxis

Die PML wurde früher vorwiegend bei HIV-positiven Patienten diagnostiziert. Seit der Verwendung von monoklonalen Antikörpern mit Wirkung am Immunsystem bei Multipler Sklerose, hämatologischen und rheumatologischen Erkrankungen wird PML auch vermehrt bei HIV-negativen Patienten beobachtet. Pathophysiologisch geht man von einer Aktivierung einer latenten Infektion aus, zumal 50–70 % der Allgemeinbevölkerung JCV-positiv sind [2, 3]. Die Primärinfektion verläuft oft asymptomatisch in der Kindheit, das JCV persistiert danach in den Nieren, Tonsillen, Knochenmark, Milz und möglicherweise auch im Gehirn [2]. Im Verlauf kann es zu einer Transformation des Virus in eine neurotrophe Form kommen, welche auch in B-Lymphozyten vorkommt. Klinisch kann sich die PML mit unterschiedlichen Symptomen wie etwa Paresen, Sehstörung, Ataxie und organischem Psychosyndrom manifestieren [2]. Ein diagnostischer Eckpfeiler ist die MRT des Schädels, welche (auf T2 und FLAIR) hyperintense Läsionen der weißen Substanz zeigt, die die U-Fasern mitbetreffen und selten peripher Kontrastmittel aufnehmen können [3]. Die PCR

für JCV im Liquor ist meist positiv, kann aber auch negativ sein. Mit letzlicher Sicherheit kann die Diagnose der PML bioptisch gesichert werden [3]. Es ist noch keine wirksame Therapie bekannt. In der Literatur findet sich eine Inzidenz von 1,3 pro 1000 bei HIV-Patienten, 1 pro 1000 bei Patienten unter Natalizumab und 1:32 000 bei Patienten unter Rituximab [2] (monoklonaler Antikörper gegen CD20-positive Zellen). Selten kann PML auch unter Therapie mit anderen monoklonalen Antikörpern mit Wirkung am Immunsystem auftreten, wie etwa Alemtuzumab oder monoklonale Antikörper mit Wirkung an TNF- $\alpha$ .

Der Antikörperindex ermöglicht eine präzisere Evaluation des PML-Risikos bei Patienten mit multipler Sklerose unter Natalizumab-Therapie [1], die zuvor nicht mit Immunsuppressiva behandelt wurden. Da eine Serokonversion möglich ist, wird eine wiederholte Bestimmung des Index empfohlen, etwa alle 6 Monate. Je nach Index soll eine Evaluation der Therapie erfolgen, bei erhöhtem Index sind zudem engmaschige MRT-Kontrollen anzuraten.

## Literatur:

1. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, et al. Risk of Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurology* 2017; 16: 925–33.
2. Bohra C, Sokol L, Dalia S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Monoclonal Antibodies: A Review. *Cancer Control* 2017; 24: 1073274817729901.
3. Clavel C, Moulignier A, Semearno L. LEMP et les traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme* 2017; 84: 282–6.

## Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer  
 Lehrbeauftragter der Universität Zürich  
 2. Neurologische Abteilung  
 Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem  
 Zentrum Rosenhügel  
 Karl-Landsteiner-Institut für Klinische  
 Epilepsieforschung & Kognitive Neurologie  
 A-1130 Wien, Riedelgasse 5  
 E-Mail: franz.riederer@uzh.ch



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)