



Värdering av risk/nytta avseende PML vid initiering och förlängning av behandling med natalizumab vid multipel skleros

Bakgrund

Det tillkommer cirka 1-2 nya PML fall över världen varje månad med en kvarstående risk på 0,5-1,5 ‰ per år vid mer än 1 års behandling. Denna förekomst ligger fortfarande i nivå med den tidigare kända risken för att utveckla PML, men med tanke på den ökande användningen av Tysabri finns skäl att granska förhållandet risk/nytta vid varje initiering och förlängning av behandling med Tysabri.

Uppföljning och analys av diagnostiserade PML-fall har lett fram till identifierande av några faktorer som kan innebära antingen ökad risk för att utveckla PML eller för att avlida av sjukdomen. Följande kan användas i den kliniska värderingen av risk/nytta vid Tysabribehandling:

- Tidigare behandling med cytostatika eller immunosuppressiva (ökar risk att utveckla PML)
- Hög ålder vid PML (ökar risk att dö vid PML samt ev. ökad risk att utveckla PML)
- Högt EDSS vid PML (ökar risk att dö vid PML)

Indikation föreligger endast för skovvist förloppande sjukdom med hög sjukdomsaktivitet, men ibland ges behandlingen till patienter med progressivt förlopp. I de fall Tysabribehandling initieras till patienter med progressivt förlopp skall det finnas en **klar inflammatorisk aktivitet** (kliniska skov och/eller MR aktivitet med nytillkomna lesioner med kontrastuppladdning). Det finns ännu inget vetenskapligt stöd för att Tysabri har effekt vid progressivt förlopp. Man skall därför alltid väga risken för PML mot de osäkra effekter insättning respektive fortsatt Tysabribehandling kan leda till vid progressivt förlopp.

SMSS rekommendationer:

Tysabri-behandling ges enbart efter noggrant övervägande om något av nedanstående föreligger:

1. Tidigare behandling med cytostatika eller immunosuppressiva
2. Ålder >50 år
3. Inslag av progressivt förlopp i sjukdomsbilden
4. EDSS \geq 6 utanför skov (nästan alltid progressivt förlopp)

- Inom kategori 1 och 2 förelåg hälften av alla PML-fall samt 75% av alla PML-relaterade dödsfall i de studier som genomförts per augusti 2010. Punkt 3 och 4 innebär framför allt svårighet att upptäcka PML samt att effekten av Tysabribehandling ej är säkerställd i vetenskapliga studier



”Drug holiday” eller avslutande av behandling har diskuterats för att minska risken för PML. Om man avslutar Tysabribehandling verkar MS aktiviteten återkomma inom 4-6 månader lika aggressivt som före behandlingsstart, ibland har till och med ”rebound” aktivitet påvisats. Vid in-

och utsättande av Tysabribehandling kan även risken för utvecklande av neutraliserande antikroppar öka. Man kan därför *inte* rekommendera denna strategi som ett sätt att minska den allmänna risken för PML vid Tysabribehandling.

Pat information:

Pat skall inför start av Tysabribehandling och fortlöpande informeras om aktuella riskläget för PML. Dessa samtal skall dokumenteras i journaltexten.

MR:

Skall utföras senast tre månader inför start av Tysabribehandling och skall sedan utföras årligen för att en aktuell utgångsbild skall finnas, men det är sannolikt ej meningsfullt att utföra MR frekventare för att upptäcka en subklinisk PML.

Snabb PML diagnostik:

Om en patient utvecklar PML är det prognostiskt avgörande att upptäcka tillståndet så tidigt som möjligt.

För att PML diagnosen skall ställas så snabbt som möjligt bör pat och anhöriga vara noggrant informerade om att de måste **höra av sig snarast vid tillkomst av nya eller förvärrade neurologiska symtom och/eller kognitiva/beteende-störningar.**

Sjuksköterska bör vid varje infusionstillfälle diskutera med pat kring eventuella nytillkomna neurologiska och/eller kognitiva/beteende-störningar.

I PML fall med endast kognitiv/beteende störning och/eller språkstörning som PML symtomatologi har prognosen varit sämre, sannolikt till följd av att diagnostiken blivit fördröjd. **SDMT** bör därför utnyttjas aktivt som ett led i att värdera symtom som ingivit misstankar på PML. Även tätare rutinmässiga tester med SDMT än var 6:e månad kan tillämpas.

Vid tillkomst av nya neurologiska symtom eller fynd, inkluderande kognitiva/beteende- störningar, bör MR utföras för att bekräfta att det är MS sjukdomen som ligger bakom. Om MR ej kan utesluta PML skall likvorundersökning utföras med analys för PCR av JC virus på Smittskyddsinstitutet (SMI) eller mikrobiologen, virologlab. Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Denna utredning skall ske skyndsamt och vid hög misstanke om PML skall pat läggas in för akut utredning med MR och CSF undersökning. Man bör vara uppmärksam på att MR vid PML vid Tysabribehandling i nästan hälften av fallen uppvisar kontrastuppladdning vid diagnos. Steroidbehandling kan även ha övergående positiv effekt initialt vid PML, och man måste sålunda följa pat noggrant för att se att förbättringen vid ett troligt skov kvarstår.

Vid stark misstanke eller konstaterad PML:

1. Inläggning för 5 plasmaferesbehandlingar



2. Överväga behandling med Meflokin (250mg dagligen i tre dagar och sedan en gång per vecka) och Mirtazapin 45mg tn
3. Tät monitorering med MR med 1-2 veckors intervall
 - o Snabbt MR-protokoll omfattande T2/FLAIR samt T1 efter kontrast
4. Vid första tecknet kliniskt och/eller radiologiskt på IRIS insättes högdos Solu-Medrol med initialt 1g x 1 x V, därefter utifrån förloppet.
5. Fortsatt tät monitorering med MR ca 1 gång per vecka tills tillståndet stabiliseras eller vänder
6. Likvoranalys för kvantifiering av JC-virus samt allmänna inflammationsparametrar en gång per vecka tills JC-virustitrar har börjat sjunka. Masseffekt av tumefaktiv PML-lesion måste beaktas vid ställningstagande till LP!



Utvalda referenser:

- 1) Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010;9:438-446
- 2) Natalizumab Safety Update April 2010, BiogenIdec
- 3) Tan CS, Korolnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus. Clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9:425-437.
- 4) Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, et al. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients. *Neurology* 2008;70:1150-1151.
- 5) Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS: The UK Antegren Study Group. *Neurology* 1999;53:466-472.
- 6) O'Connor PW, Goodman A, Wilmer-Hulme AJ, et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology* 2004;62:2038-2043.
- 7) Miller DH, Kan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348:15-23.
- 8) O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Results of clinical and magnetic resonance imaging analyses following cessation of natalizumab dosing in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12(suppl 1):S17.
- 9) Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007;69:1391-1403.
- 10) Tornatore C, Clifford DB. Clinical vigilance for progressive multifocal leukoencephalopathy in the context of natalizumab use. *Multiple Sclerosis* 2009;15(S4):S16-S25.
- 11) Coyle PK, Foley JF, Fox EJ, et al. Best practice recommendations for the selection and management of patients with multiple sclerosis receiving natalizumab therapy. *Multiple Sclerosis* 2009;15(S4):S26-S36.
- 12) Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009;72:402-409.
- 14) Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapin use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2009;66(2):255-258.
- 14) Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of Mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53:1840-1849.