

PML riskstratifiering vid behandling med natalizumab vid MS

Ansvarig för dokumentet: Anders Svenningsson (140322), uppdaterat av Anders Svenningsson 160510, 191127

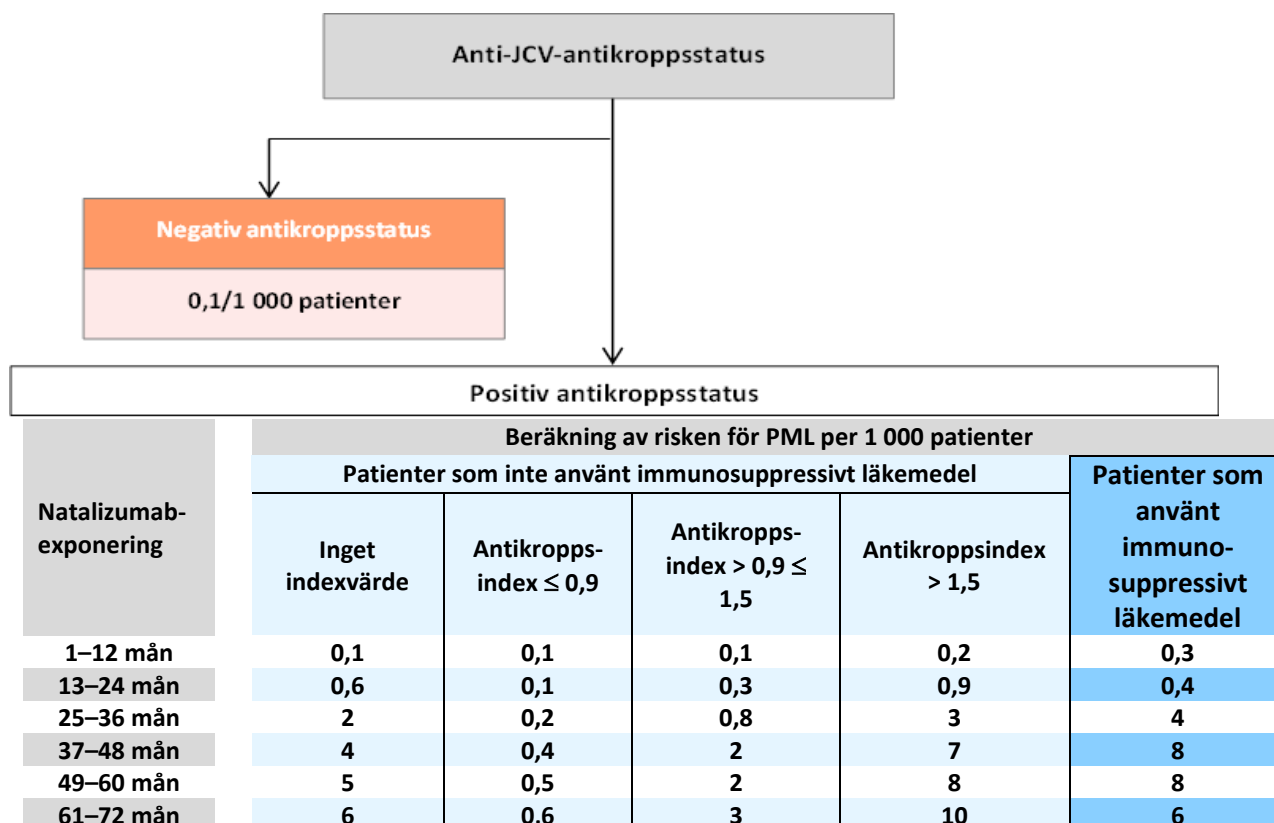
Bakgrund

JC-virus (JCV) tillhör gruppen polyomavirus och anses vara helt ofarligt hos immunkompetenta individer men kan i olika situationer av nedsatt immunförsvar leda till utveckling av den opportunistiska infektionen Progressiv Multifokal Leukoencefalopati (PML). Behandling med natalizumab leder till en ökad risk att utveckla PML som är i storleksordningen 1 – 2 ‰ per år vid behandling mer än två år vid okänt bärarskap-status. Det har visats att risken för att utveckla PML påverkas av:

1. Ökad risk vid positiv JCV antikroppar med serologisk test
2. Ökad risk med ökande antikroppstiter, kvantifierat i form av ett så kallat JCV-index
3. Ökad risk vid tidigare exponering av immunosuppressiva eller cytostatika (IS)
4. Ökad risk vid längre behandlingstid med natalizumab
5. Ev föreligger ökad risk vid lägre kroppsvikt
6. Ev föreligger en negativ korrelation mellan infusionsintervall och risk att utveckla PML, det vill säga lägre risk ju längre infusionsintervall

Man kan detektera antikroppar mot JCV med serologiskt test vilket är en indikator på bärarskap av viruset. Det föreligger en seroprevalens på 50 – 60 % i både den allmänna befolkningen och bland personer med MS. Man kan dessutom beräkna ett antikroppsindex som ett mått på antikroppstiter och detta index har visat sig korrelera med risken att utveckla PML för de som testar positivt i det serologiska testet. Risken för PML är näst intill försumbar så länge man är negativ för antikroppar mot JCV.

Europeiska läkemedelsmyndigheterna (EMA) har tillsammans med Biogen tagit fram en algoritm för att skatta risken att utveckla PML i olika situationer baserat på längden behandling med natalizumab och JCV antikroppsindex, se nedan.



Provtagning av JCV serologi

Biogen bekostar provtagning på laboratoriet Unilabs i Köpenhamn. Specifika provtagnings kit kan beställas därifrån direkt via nätet. Vid oklarheter kan lokala representanten för Biogen kontaktas.

SMSS rekommendationer rörande riskstratifiering:

Testning av personer med MS för antikroppar mot JCV rekommenderas som en del i risk-nytta värderingen när behandling med natalizumab övervägs.

- Vid neg JCV serologi kan behandlingen betraktas i stort sett som riskfri vad gäller PML. *Ny JCV ak testning skall göras var 6:e månad. Serokonvertering beräknas ske i ca 2% av fallen.*
- Vid pos JCV serologi med index $< 0,9$ kan långtidsbehandling övervägas men patienten bör informeras om den något förhöjda risken. *Ny testning med beräkning av nytt JCV-index skall göras var 6:e månad samt MR årligen. Infusionsintervallet bör ökas till 6 veckor.*
- Vid pos JCV serologi med index $0,9 - 1,5$ är långtidsbehandling olämpligt. Risk-nytta skall noggrant diskuteras med patienten där annan högeffektiv behandling bör rekommenderas. *Ny testning med beräkning av nytt JCV-index samt MR skall göras minst var 6:e månad (räcker att genomföra endast axiala FLAIR-sekvenser som screening). Infusionsintervallet bör ökas till 6 veckor.*
- Vid pos JCV serologi men index $> 1,5$ är bör behandling med natalizumab bytas till annan lämpligare terapi inom första behandlingsåret. *Om det i undantagsfall är aktuellt att behandla längre perioder med index $> 1,5$ bör frekvent MR-monitorering var 3 – 4:e månad (axiala FLAIR-sekvenser). Det är dock viktigt att betona för patienten att tidigt upptäckt PML inte är någon garanti för att undgå funktionsnedsättande eller livshotande CNS skada. Infusionsintervallet bör ökas till 6 veckor.*

Åtgärder vid misstanke på PML vid natalizumab-behandling

Ansvarig för dokumentet: Anders Svenningsson 191127

Natalizumab är ett mycket effektivt läkemedel för att förhindra fortsatt inflammatorisk aktivitet. För en patient som står på natalizumab bör därför varje form av nytillkomna neurologiska symptom som inte är snabbt spontant övergående och kan hänföras till centrala nervsystemet (utom ryggmärgen) föranleda misstanke på PML. Kännedom av patientens JCV-status är en viktig faktor för värderingen av risken varför regelbunden testning är viktig (se ovan).

De kliniska yttringarna av PML är mycket mångfacetterad och omfattar såväl fokalneurologiska symptom (hemipares, hemianopsi, ataxi, afasi mm) och mera diffusa neurologiska yttringar, framför allt kognitiv försämring. Tidsförloppet för utvecklande av symptom är typiskt ett mellanting mellan skov och progressiv MS-försämring, det vill säga försämring över loppet av veckor till månader (1).

Vid stark misstanke på PML bör natalizumab omedelbart sättas ut, vid lägre misstanke kan behandling fortsätta men utredning genomföras skyndsamt.

Diagnostik vid misstanke på PML

Diagnosen fastställs med hjälp av en kombination av MR och påvisande av JCV DNA i liquor. Följande utredning bör genomföras skyndsamt:

1. MR omfattande FLAIR och DWI sekvenser med bilder tagna både före och efter kontrastadministration. Det finns nu en stor kunskap om hur PML-förändringar yttrar sig på MR och kan skiljas från MS-förändringar varför diagnosen oftast antingen kan avfärdas helt eller ges mycket hög misstanke. Om man inte arbetar på ett regionsjukhus bör bilder länkas till neuroradiolog på center där erfarenhet finns för sådana bedömningar.
2. Fynd av JCV-DNA i liquor med PCR-teknik är i princip diagnostiskt för PML men det är väl känt att proverna kan vara falskt negativa tidigt i förloppet. Vid kvarstående PML-misstanke bör därför ny liquoranalys göras efter 1-2 veckor och prov skickas till lab där man vet att högsensitiv teknik används. Högdos steroidbehandling har visat sig öka virusreplikationen och detektion av JCV DNA kan vara mer framgångsrik efter att sådan behandling givits. Nationellt centrum för JCV-diagnostik finns i Uppsala på Mikrobiologiska Institutionen, vilka kan konsulteras telefonledes utifrån behov. PCR metoden finns också tillgänglig på mikrobiologen i Umeå och Göteborg.
3. Vid oklara fynd i såväl liquor som MR bör patienten följas med täta undersökningar både radiologiskt, kliniskt och i liquor tills diagnosen kan bekräftas eller avfärdas. Observera att risken för rebound-effekt ökar påtagligt vid behandlingsuppehåll mer än 8 veckor. Steroidbehandling utgör inget hinder vid misstänkt skov eller IRIS (se nedan). Finns behov att ersätta natalizumab med annan sjukdomsmodifierande behandling under utredningstiden föreslås insättning av högdos interferon beta då övriga behandlingar anses mindre säkra eller mindre lämpliga.

Behandling av konstaterad PML under natalizumab-behandling

Den viktigaste åtgärden vid konstaterad PML är att sätta ut natalizumab. Det har tidigare diskuterats att en påskyndad elimination av antikropparna med plasmaferes (PLEX) skulle kunna ha en positiv effekt på utläkningen av PML genom att snabbare återställa immunsystemet i CNS. Detta har via senare studier ifrågasatts och är inte längre en rekommendation (2).

På teoretisk grund har det förslagits att behandling med meflokin och mirtazapin skulle kunna påskynda virus-clearing men inga studier har genomförts som har kunnat verifiera detta. Detta rekommenderas därför *inte* av SMSS.

Det publicerades 2019 en fallserie där en så kallad ”check-point inhibitor” (pembrolizumab) verkade kunna vända förloppet av PML för ett antal patienter med PML relaterat till olika medicinska tillstånd med primär eller sekundär immunbrist (3). Andra rapporter har inte varit lika positiva (4). Det bör betonas att PML som en konsekvens av natalizumabbehandling inte kan likställas med dessa tillstånd varför SMSS *avråder* från användandet av check-point inhibitors vid natalizumab associerad PML.

SMSS rekommendationer vid konstaterad natalizumab-inducerad PML:

1. Avsluta behandling med natalizumab
2. Påbörja omedelbart behandling med högdos interferon för att minimera risken för reboundinflammation som en konsekvens av att natalizumab avslutats.
3. Följ med MR regelbundet med intervall baserat på omfattningen av PML-lesioner cerebralt, vanligen initialt med 1 – 2 veckors intervall.
4. Efter en varierande period (vanligen efter 1-2 månader när halten av natalizumab i blodet har börjat sjunka inträder ofta IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome), vilket är en konsekvens av att immunsystemet nu får tillgång till CNS och kan börja bekämpa virusinfekterade celler. Det sker då ofta en snabbare klinisk försämring och fler PML-foci blir synliga samt i många fall kontrastladdande.
5. Det finns ett generellt konsensus om att högdos steroider i form av Solu-Medrol i doser som vid MS-skov sannolikt är gynnsamt för att minska sekundär vävnadsskada på grund av allvarlig IRIS men även detta saknar vetenskapligt stöd.

Eftersom PML är en ovanlig och mycket allvarlig komplikation till MS-behandling bör handläggning av dessa fall ske i samråd med MS-specialist på regionalt MS-centra.

Referenser:

1. D'Amico E, Zanghi A, Leone C, Tumani H, Patti F. Treatment-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Current Evidence and Future Needs. *Drug Saf.* 2016.
2. Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, Scarpazza C, Prosperini L, Albanese M, et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology.* 2017;88(12):1144-52.
3. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2019;380(17):1597-605.
4. Pawlitzki M, Schneider-Hohendorf T, Rolfes L, Meuth SG, Wiendl H, Schwab N, et al. Ineffective treatment of PML with pembrolizumab: Exhausted memory T-cell subsets as a clue? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(6):e627.