



Svenska MS-Sällskapet rekommenderar *Ansvarig för dokumentet: Anders Svenningsson (121108),
uppdaterat av Anders Svenningsson (160510), reviderat 160516*

Läkemedel: Tysabri (natalizumab)

Datum för godkännande inom EU: 2006-06-27

SMSS rekommendation till användning:

Skovvis MS med medelhög-hög inflammatorisk aktivitet

Skovvis MS med inflammatorisk aktivitet trots annan sjukdomsmodifierande behandling

Man bör inför insättning beakta JC-virus status. Risken för PML ökar över tid vid förekomst av positiv JC-virus serologi vilket begränsar möjligheten till fortsatt behandling efter två år.

Dosering:

300 mg iv var 4:e-6:e vecka.

Administrering:

Under de tre första infusionerna kontrolleras blodtryck, puls och allmäntillstånd före infusion samt därefter vid behov. Vid följande infusioner kan kontroller ske vid behov. Patienten kvarstannar för övervakning 60 minuter efter avslutad infusion under de 3 första behandlingstillfällena, därefter enbart i händelse av oklar eller kraftig infusionsreaktion.

Bakgrund:

Natalizumab är den första registrerade monoklonala antikroppen med MS-indikation. Effekten förmedlas genom att antikroppen binder till adhesionsmolekylen VLA-4 på lymfocyternas cellyta och blockerar dess bindning till adhesionsmolekylen VCAM-1 på kärlendotel i CNS. Därmed förhindrar passagen av lymfocyter över blod-hjärn barriären. På det viset blockeras nästan fullständigt nya inflammationer i CNS vid MS.

Klinisk effekt:

Två kontrollerade randomiserade studier har påvisat en positiv effekt vid skovvis förlöpande MS som ter sig avsevärt bättre än den som erhållits med interferon beta eller glatirameracetat även om formell jämförelse med övriga preparat saknas (1, 2). Skovreduktionen av natalizumab gentemot placebo var 65-70%, reduktionen av antal patienter som nådde 12 veckors bestående progression (EDSS) var 42% och för 24 veckor 54%, och effekten på magnetkameraparametrar visade en reduktion av kontrastladdande T1 lesioner på 92 %, 83% färre nya T2 lesioner, och 71% färre nya T1 lesioner jämfört med placebo. No evidence of disease activity (NEDA) uppnåddes av 37% jämfört med 8% i placebogruppen.

Biverkningar:

Läkemedlet tolereras vanligtvis mycket väl. De vanligaste biverkningarna är relaterade till fr.a. de första infusionerna: huvudvärk, trötthet samt lättare infusionsreaktioner (influensaliknande).

Lättare allergiska reaktioner har rapporterats i en frekvens på mindre än 5%, anafylaktoida reaktioner i mindre än 1%. Störst risk för allergiska reaktioner föreligger vid andra infusionen. Allergiska reaktioner under infusionen är kraftigt kopplat till utvecklandet av "anti-drug antibodies" (ADA) mot Natalizumab. Vid måttligt – svår allergisk reaktion (svullnad av slemhinnor/Quincke ödem, andningspåverkan, påverkat allmäntillstånd och BT/puls) är vidare behandling med natalizumab kontraindicerad.

ADA eller neutraliserande antikroppar (NAB:ar) vid något tillfälle har noterats i < 5 %. Dessa är i de flesta fall reversibla. Ett positivt ADA prov skall verifieras med ny provtagning efter 4-8 veckor. (provet skall tas direkt innan en infusion för att minimera interaktion med läkemedel i patientprovet).

PML:

Behandling med natalizumab innebär att immunsystemets normala övervakning av CNS blockeras, vilket är orsaken till den kraftigt ökade risken att utveckla den opportunistiska infektionen progressiv multifokal leukencefalopati (PML). Över 600 fall av PML finns rapporterade i världen per maj 2016 och 8 fall av dessa har uppträtt i Sverige (senaste 2013). Mortaliteten ligger på strax över 20% och risken för svåra bestående funktionsned sättningar är stor. Tidig upptäckt PML, fr.a. med MRI innan kliniska symtom uppträtt, är för renat med bättre prognos. Man kan sedan 2011 serologiskt testa om patienten är bärare av JCV, vilket är den viktigaste markören för PML risk. Mera detaljerade algoritmer för hur man gör individuella riskbedömningar finns i dokumenten *PML riksstratifiering vid natalizumab behandling* på denna hemsida.

Kontraindikationer och försiktighet:

Vid JCV-index > 0,9 bör behandling med natalizumab ske endast i undantagsfall och inte som långtidsbehandling.

Behandling skall inte ges under pågående infektion som påverkar allmäntillståndet. Vid annan pågående långvarig immunosuppressiv behandling bör natalizumab undvikas.

Ett omdebatterat fenomen vid utsättning av natalizumab behandling är en så kallad rebound effekt i den inflammatoriska aktiviteten. Detta innebär att sjukdomsaktiviteten återkommer efter 2-6 månader men i en aggressivare form än innan natalizumab behandlingen påbörjades. Strikt vetenskapligt stöd för detta saknas men det finns flera mindre observations- och fallrapporter och en omfattande klinisk erfarenhet av fenomenet. Man skall noga övervaka patienter som avslutar natalizumab behandling. Längre behandlingsuppehåll utan insättning av annan effektiv terapi än 2 månader avråds därför starkt mot.

Graviditet och amning:

Det finns inte beskrivet teratogena effekter av natalizumab. Behandling med natalizumab bör undvikas under graviditet och amning men det finns beskrivet situationer där patienter har behandlats hela graviditeten med natalizumab utan synbarliga negativa effekter på fostret. Eftersom det finns en relativt stor risk för återfall i inflammatorisk aktivitet vid längre uppehåll med natalizumab praktiseras numera på många håll principen att patienten får stå kvar på natalizumab tills graviditet är konstaterad varefter

läkemedlet sätts ut. Detta förefaller hittills inte lett till graviditetskomplikationer men antalet patienter som genomfört denna strategi är fortfarande relativt lågt och ingen systematisk uppföljning har gjorts.

Interaktioner: Det föreligger inga kända interaktioner mellan natalizumab och andra läkemedel annat än det som kan hänföras till dess effekter på immunsystemet. Halveringstiden för natalizumab ligger på cirka 15 dagar.

Monitorering: Särskilda överväganden, för övrigt se checklista.
Personer som är JCV-negativa följs med JCV serologi var 6:e månad

Washout vid byte till natalizumab: Ingen washout tillämpas inför byte till natalizumab. Vid övergång från teriflunomid rekommenderas dock att en forcerad elimination med kolestyramin eller aktivt kol genomförs.

Washout vid byte från natalizumab: Generellt tillämpas ingen washout vid byte från natalizumab till annat läkemedel. Vid positiv JCV serologi måste risken för rebound vägas mot risken för PML vid byte till behandling som leder till långvarig immunosuppression, särskilt om den innefattar T-lymfocyterna (alemtuzumab, HSCT). Man bör som regel inte vänta mer än tre månader innan start av sådan behandling och under wash-out perioden säkerställa att PML inte föreligger. MRI i samband med bytet och 3 månader efter bytet rekommenderas för att tidigt kunna identifiera PML.

Referenser

1. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):911-23.
2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899-910.