

PML riskstratifiering vid behandling med natalizumab vid MS

Ansvarig för dokumentet: Anders Svenningsson (140322), uppdaterat av Anders Svenningsson 160510, 191127, 230915, 241118

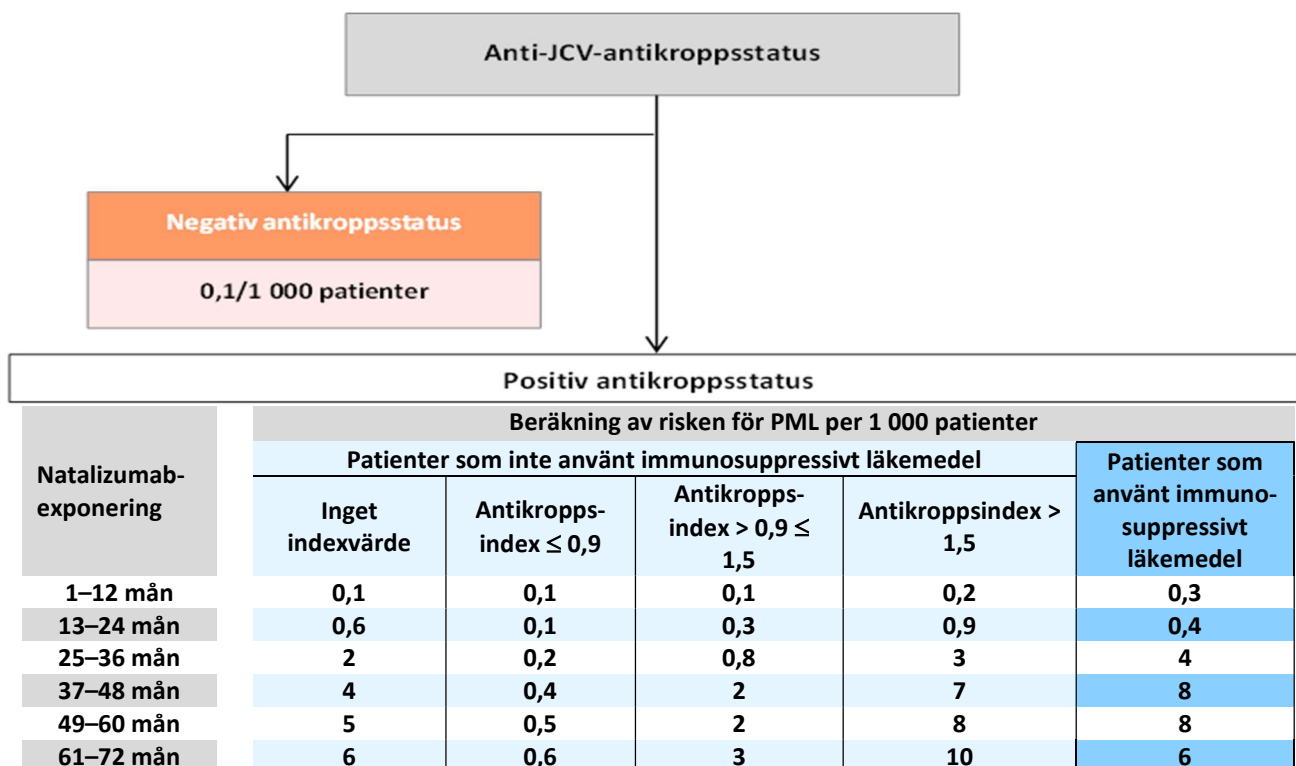
Bakgrund

JC-virus (JCV) tillhör gruppen polyomavirus och anses vara helt ofarligt hos immunokompetenta 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 3,5 % per år (februari 2023). Det har visats att risken för att utveckla PML påverkas av:

1. Ökad risk vid positiv JCV serologi
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) och positiv JCV serologi (oberoende av JCV index nivå)
4. Ökad risk vid längre behandlingstid med natalizumab
5. Sannolikt föreligger ökad risk vid lägre kroppsvikt då natalizumab koncentrationen och alfa 4 integrin receptor bindningen ökar
6. Sannolikt föreligger en negativ korrelation mellan infusionsintervall och risk att utveckla PML, det vill säga lägre risk vid längre infusionsintervall än 4 veckor(1)

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. Notera att denna risk är beräknad på natalizumab var 4:e vecka.



En uppdatering av PML risken och monitoreringen av denna publicerades 2022 (2)

Provtagning av JCV serologi

Biogen bekostar provtagning på laboratoriet Unilabs i Köpenhamn, vilken görs med Stratify JCV assay. Specifika provtagnings kit kan beställas därifrån direkt via nätet. Vid oklarheter kan lokala representanten för Biogen kontaktas.

Vid användandet av biosimilar används motsvarande test framställt av ImmunoWell. En liten skillnad mellan testresultaten verkar föreligga så att värdet vid riskstratifiering enligt ovan tabell skall sänkas med 0,1 för att appliceras på data från ImmunoWells assay (dvs index 1,5 i tabellen ovan motsvarar 1,4 med ImmunoWells assay). Information om digital plattform/testhantering tillhandahålls av Sandoz.

SMSS rekommendationer rörande riskstratifiering:

Testning av personer med MS för antikroppar mot JCV rekommenderas som en del i risknytta 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 samt MR årligen. Serokonvertering beräknas ske i ca 4% av fallen årligen. (Högre serokonvertering upp till 10% har rapporterats i natalizumab behandlade populationer)
- Vid pos JCV serologi med index $< 0,9/0,8^*$ kan långtidsbehandling övervägas men patienten bör informeras om den något förhöjda risken och att denna ökar med behandlingsdurationen. Ny testning av JCV-index skall göras var 6:e månad samt MR årligen.

- Vid pos JCV serologi med index 0,9/0,8* – 1,5/1,4* är långtidsbehandling (>12 månader) olämplig. Risk-nytta skall noggrant diskuteras med patienten och byte bör ske till annan högeffektiv behandling. *Ny testning av JCV-index samt MR skall göras minst var 3:e månad (räcker att genomföra endast axiala FLAIR-sekvenser som screening vid PML övervakning). Tidigt upptäckt PML förbättrar prognosen.*
- Vid pos JCV serologi men index > 1,5/1,4* bör behandling med natalizumab betraktas som kontraindicerat och bytas till annan lämpligare terapi inom första behandlingsåret. Det är viktigt att betona för patienten att tidigt upptäckt PML förbättrar prognosen men utgör inte någon garanti för att undgå funktionsnedsättande eller livshotande CNS skada.

Monitorering och åtgärder för att minska PML risken

- Innan natalizumab behandling påbörjas:
 - Noggrann information om PML och symtomatologin vid PML. Tidigt upptäckt PML förbättrar prognosen
 - JCV index status för riskstratifiering av PML
- I samband med infusion/injektion skall uppgifter om eventuella misstänkta PML symtom efterfrågas
- JCV index var 6 månad (var 3:e månad vid JCV index >0,9/0,8*)
- Cerebral MR årligen (var 3-6 månad vid JCV index > 0.9/0.8*)
- Öka intervallet mellan infusionerna/injektionerna till 6 veckor.

* Det högre värdet motsvarar värden med Stratify assay (för Tysabri) och det lägre värden med ImmunoWell assay (för biosimilar).

Åtgärder vid misstanke på PML vid natalizumab-behandling

Ansvarig för dokumentet: Anders Svenningsson 191127, rev 230612, 241118

Natalizumab är ett mycket effektivt läkemedel för att förhindra fortsatt inflammatorisk aktivitet. För en patient som står på natalizumab bör därför varje form av nyttillkomna 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 (3). Mortaliteten vid natalizumab inducerad PML är ca 20%.

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.
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 i händelse av pågående PML.

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 (4).

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 (5). Andra rapporter har inte varit lika positiva (6). Det bör betonas att PML som en konsekvens av natalizumabbehandling inte kan likställas med dessa tillstånd varför SMSS *avråder* från användandet av check-point inhibitorer vid natalizumab associerad PML.

SMSS rekommendationer vid konstaterad natalizumab-inducerad PML:

1. Avsluta behandling med natalizumab
2. Påbörja omedelbar 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 en generell 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.
6. I händelse av extremt kraftfull IRIS i kombination med rebound-inflammation kan det vara indicerat att ge kraftfullare behandling mot MS-inflammationen än interferon beta. Det finns fallrapporter som antyder att PML kan läka ut trots pågående behandling med rituximab varför detta kan övervägas i enskilda fall. Detta bör då i så fall diskuteras med regionalt MS-centrum och ske i initialt låga doser, till exempel 100 mg iv med noggrann monitorering av effekt via MR och liquoranalyser avbland annat JCV-nivåer och Neurofilament.

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. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019;93(15):e1452-e62.
2. Morrow SA, Clift F, Devonshire V, Lapointe E, Schneider R, Stefanelli M, et al. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;65:103995.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.