

Protilátky proti JC viru a stratifikace rizika progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacientů s roztroušenou sklerózou. Doporučení k použití nového testu STRATIFY JCV™

MUDr. Dana Horáková, Ph.D., prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Tysabri (natalizumab) je monoklonální protilátka, která u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) prokázala významný efekt na snížení aktivity nemoci. Lék je velmi dobře tolerován, výjimku představuje vzácná virová infekce – progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Jejím původcem je lidský polyoma JC virus, jehož seroprevalence se v populaci pohybuje kolem 50–60 %. První 2 případy byly hlášeny po registraci Tysabri v USA r. 2005, od té doby je hlášeno 133 případů PML na přibližně 84 tisíc léčených pacientů. Článek shrnuje současné poznatky o rizikových faktorech rozvoje PML – jako signifikantně významné se zdá: 1) přítomnosti JC viru v organismu (pro jeho detekci je od 5/2011 ve všech RS centrech dostupný nový ELISA test s vysokou senzitivitou a specificitou) v kombinaci s 2) předchozí imunosupresivní terapií a 3) dobou léčby Tysabri delší než 24 měsíců.

U všech pacientů léčených Tysabri má nadále zásadní význam zvýšený klinický dohled a ostatní platná bezpečnostní doporučení týkající se PML.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, Tysabri (natalizumab), progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), protilátky proti JC viru, stratifikace rizika PML.

Antibodies against JC virus and stratification of the progressive multifocal leukoencephalopathy risk in patients with multiple sclerosis. Recommendations for a new diagnostic test – STRATIFY JCV™

Tysabri (natalizumab) is a monoclonal antibody proved to be very effective in a treatment of multiple sclerosis (MS). The drug has shown a very good tolerability, except in a rare viral infection, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). The common JC virus is a causative agent of PML. Its seroprevalence in human population ranges between 50 and 60 %. It was reported for the first time in the year 2005 in two patients with MS. Until June 1, 2011, 133 cases of PML have been reported from the cohort of approximately 84 thousand patients treated with Tysabri all over the world. The paper summarizes current knowledge of the risk factors related to PML – significantly higher risks seem to be in a subgroup of patients with 1) persistence of JC virus in the patient's body (ELISA diagnostic set for JCV with high sensitivity and specificity has been available in all MS centers since May 2011) in combination with 2) previous immunosuppressive therapy and 3) duration of the therapeutic exposition to Tysabri exceeding 24 months.

The increased clinical supervision as well as other current PML-related safety recommendations still remain essentially significant for all patients treated with Tysabri.

Key words: multiple sclerosis, Tysabri (natalizumab), progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), JC virus antibodies, PML risk stratification.

Neurol. praxi 2011; 12(5): 364–365

Seznam zkratk:

CNS – centrální nervový systém

DMD – disease modifying drugs

MR – magnetická rezonance

PCR – polymerase chain reaction

PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie

IRIS – immune reconstitution inflammatory syndrome, akutní imunitní reakce

RS – roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je chronické závažné onemocnění, které bez léčby způsobuje u většiny pacientů nevratné poškození centrálního

ního nervového systému (CNS). Jedinou dosud známou léčbou je časné ovlivnění zánětu.

Tysabri (natalizumab) je monoklonální protilátka proti alfa 4 integrinu, která blokuje migraci lymfocytů z krve do CNS. Lék má významný protizánětlivý efekt, který byl potvrzen jak v dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích, tak po jeho registraci v r. 2006 v řadě otevřených klinických sledování (Havrdová et al., 2009). V současnosti je Tysabri v České republice registrován jako lék 2. volby u vysoce aktivní RS při selhání léků první linie, ve výjimečných případech může být podán již jako lék 1. volby u rychle

progredující relaps remitentní RS s ≥ 2 relapsy v průběhu posledních 12 měsíců.

Lék je velmi dobře tolerován, mimo vzácné infuzní reakce (3–5 % pacientů) jsou nežádoucí účinky minimální. Výjimku představuje výskyt vzácné virové infekce – progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Původcem infekce je polyoma JC virus, který se běžně vyskytuje v lidské populaci. Seroprevalence se pohybuje kolem 50–60 %. Primoinfekce většinou nastává v dětství, probíhá asymptomaticky a virus později perzistuje v ledvinách, kostní dřeni a lymfatické tkáni.

Prvními hlášenými případy výskytu PML u pacientů s RS byli počátkem roku 2005 dva pacienti

léčení natalizumabem v rámci pokračovací fáze studie Sentinel. Od té doby do června 2011 bylo hlášeno 133 případů PML ve skupině přibližně 84 tisíc pacientů léčených Tysabri na celém světě. Z toho 24 pacientů zemřelo, zbytek prošel infekcí s různým stupněm reziduálního neurologického postižení. Proti viru nemáme dosud žádný cílený protivirový preparát, jedinou šancí je při rozpoznání prvních příznaků PML vysadit Tysabri, což umožní imunitnímu systému obnovit dohled a infekci potlačit. To je bohužel někdy komplikováno akutní imunitní reakcí (IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome), která může stav nadále zhoršit (Clifford et al., 2010).

Soustředěný výzkum posledních let přinesl důležitá data, která upřesňují naše znalosti o PML. Incidence PML v celé skupině léčených pacientů i při dlouhodobé léčbě Tysabri zůstává přibližně 1 případ PML na 1 000 léčených pacientů. Stále více se ovšem ukazuje, že existují podskupiny pacientů, které jsou ohroženy signifikantně více. Mezi známé rizikové faktory dnes řadíme:

- **Dobu expozice Tysabri** – je potřeba určitá doba léčby, než k výskytu infekce dojde (vět-

šina případů PML se vyskytla po 24. měsíci léčby, mezi 24.–48. měsícem nastává určitý vrchol, s další dobou podávání se ale nezdá, že by se incidence zvyšovala).

- **Předchozí léčbu imunosupresivou** – jednoznačně vyšší riziko je u pacientů, kteří byli v minulosti předléčeni imunosupresivou (zde zatím není jasné, zda konkrétní preparát či délka podávání toto riziko nějak ovlivňuje).
- **Přítomnost JC viru** – klíčovou pro riziko budoucí infekce je přítomnost JC viru v organizmu pacienta. Po intenzivním výzkumu v posledních letech se podařilo vyzkoušet a v současnosti zavést do praxe dvoustupňový ELISA test (**STRATIFY JCVTM**), který vykazuje vysokou senzitivitu a specifitu při detekci protilátek proti JC viru v krvi pacienta. Znalost této informace je velmi důležitá, protože pacienti s negativním výsledkem testu mají zřejmě minimální riziko budoucího vývoje PML (serokonverze v dospělosti se odhaduje kolem 2% ročně, u negativních pacientů je tedy nutné test 1 x ročně opakovat). Pacienti s pozitivním výsledkem testu jsou nositelem JC viru, neznamená to ale, že při vysoké aktivitě RS nemohou být Tysabri léčeni. Během prvních 18–24 měsíců léčby i u těchto pacientů zůstává riziko vývoje PML malé. Signifikantně se ovšem zvyšuje po 24. měsíci léčby, kdy je nutné o to více zvýšit klinickou bdělost.

U pacienta, který je nositelem všech 3 rizikových faktorů = pozitivita protilátek + předchozí cytostatická léčba + délka léčby > 24 měsíců, se významně zvyšuje pravděpodobnost výskytu PML (graf 1) a je nutno velmi pečlivě zvažovat další risk/benefit případného pokračování v léčbě Tysabri. Pacient musí být o tomto riziku informován a pokud po diskuzi s pacientem bude rozhodnuto o pokračování v terapii, pak je nutný zvýšený klinický a magneticko rezonanční dohled (např. provádění krátké

MR mozku pouze v sekvenci FLAIR bez podání kontrastní látky každé 3 měsíce), který by mohl detekovat první příznak PML ještě v asymptomatické fázi.

Test STRATIFY JCVTM je od května 2011 dostupný ve všech RS centrech v České republice a je plně hrazen firmou Biogen Idec. Doporučujeme otestovat všechny pacienty léčené preparátem Tysabri, dále i pacienty, u kterých je léčba zvažována (např. pacienti selhávající na DMD terapii). Pacienti s pozitivitou protilátek proti JC viru už nebudou dále testováni, u negativních pacientů doporučujeme retest 1 x ročně.

Závěrem je třeba zdůraznit, že i nadále platí všechna dosavadní bezpečnostní doporučení týkající se PML, základem je zvýšená klinická bdělost, v případě podezření na výskyt PML zastavit podávání Tysabri, provést akutně MR mozku s kontrastní látkou a v případě jakýchkoli pochybností doplnit vyšetření PCR na JCV z likvoru v akreditované laboratoři. Hypotézu, že negativní pacienti mají nulové riziko, je třeba nadále ověřit, stále totiž hrozí riziko falešně negativního výsledku či budoucí serokonverze pacienta.

Další update tohoto doporučení bude proveden, pokud se objeví nové podstatné informace.

Literatura

1. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. Lancet Neurol 2010; 9(4): 438–446.
2. Havrdova E, Galetta S, Stefoski D, Comi G. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AF-FIRM) study. Lancet Neurol 2009; 8(3): 254–260.

MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd UK v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze Kateřinská 30, 128 08, Praha 2 dana.horakova@vfn.cz



Graf 1. Předpokládaná incidence progresivní multifokální leukoencefalopatie při kombinaci 3 rizikových faktorů

