



## Vejledende retningslinier for sygdomsmodificerende behandling af dissemineret sklerose i Danmark

Januar 2010

## FORORD

Der har manifesteret sig et behov for præcisering og omformulering af de hidtil anvendte vejledende retningslinier for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (MS), således at disse føres ajour med gældende praksis og den aktuelle viden på området.

Nærværende vejledende retningslinier er formuleret i forbindelse med møder i Dansk Multipel Sklerose Gruppe (DMSG) d. 11. maj og 7. september 2009. Afsnittet om Ty-sabribehandling er i nærværende udgave revideret i overensstemmelse med beslutning ved møde i DMSG d. 18. januar 2010, og der er tilføjet et kort afsnit om start af sygdomsmodificerende behandling ved sekundær progressiv MS.

DMSG er det forum af neurologer, der forestår sygdomsmodificerende behandling af MS på de danske neurologiske afdelinger.

Ved sygdomsmodificerende behandling af MS forstås farmakologisk behandling givet med henblik på at ændre sygdommens fremtidige kurs hos den enkelte patient mod et mere godartet forløb. Akut attackbehandling, behandling af symptomer eller rehabilitering hører ikke med til dette begreb og vil derfor ikke blive behandlet i disse retningslinier.

Januar 2010

Nils Koch-Henriksen  
sekretær i DMSG

## Indholdsfortegnelse

FORORD .....	2
FØRSTEVALGSBEHANDLINGER .....	5
VEJLEDENDE RETNINGSLINIER FOR BEHANDLING AF ATTACKVIS DISSEMINERET SKLEROSE OG KLINISK ISOLERET SYNDROM (CIS) MED INTERFERON-BETA OG GLATIRAMERACETAT.....	5
Kriterier for behandling.....	5
CIS .....	5
Præparaternes karakteristika .....	6
Forskelle i effekt .....	6
Forskelle i dosering .....	6
Forskelle i bivirkninger .....	7
Neutraliserende antistoffer.....	7
Præparatvalg .....	8
Kombinationsbehandling .....	8
Patientens valg .....	9
Økonomi.....	9
Behandlingskontrol .....	9
Behandlingsophør .....	9
Referencer .....	10
ANDETVALGSBEHANDLINGER.....	13
DMSG BEHANDLINGSVEJLEDNING FOR ANVENDELSE AF TYSABRI® (NATALIZUMAB) .....	13
Kontraindikationer .....	13
Forholdsregler ved start af Tysabribehandling.....	14
Forholdsregler under tysabribehandling .....	14
Forholdsregler i forbindelse med Tysabri infusionen.....	16
Forholdsregler vedrørende immunogenicitet .....	16
Forholdsregler i forbindelse med ophør af Tysabri behandling og overgang til anden behandling .....	16
Forholdsregler ved begrundet mistanke om PML eller diagnosticering af PML.....	17
Klinisk mistanke om PML .....	18
MR forandringer tydende på PML .....	18
Spinalvæskeundersøgelse for PML.....	18
Flow-chart for behandling med Tysabri .....	20
Retningslinier for radiologiske undersøgelser af MS patients under behandling med Tysabri .....	21
Laboratorieundersøgelser hos patienter med symptomer og MR, der kan give mistanke om PML.....	21
BEHANDLING MED MITOXANTRON (TIDL. NOVANTRONE) .....	22
Baggrund.....	22
Vejledende kriterier for behandling med mitoxantron .....	22
KONTRAINDIKATIONER.....	22
Stopregler.....	22
Patientinformation .....	22
Bivirkninger og risici.....	23
Praktisk håndtering af behandling og monitorering.....	23
BEHANDLING MED CYKLISK METHYLPREDNISOLON (CMP) .....	24
Baggrund.....	24
Vejledende kriterier for cMP behandling .....	24
Forholdsregler ved opstart af cMP .....	24

Vejledende dosering og behandlingsforløb.....	25
Vejledende stopregler.....	25
Bivirkninger .....	25
Patientinformation .....	25

## FØRSTEVALGSBEHANDLINGER

### **Vejledende retningslinier for behandling af attackvis dissemineret sklerose og klinisk isoleret syndrom (CIS) med interferon-beta og glatirameracetat**

Interferon-beta (IFN-beta) og Glatirameracetat (GA) er fortsat førstevalgspræparater ved behandling af attackvis dissemineret sklerose (RRMS).

#### **Kriterier for behandling**

Behandlingen kan indledes, såfremt diagnosen er sikker, således at patienten opfylder enten Poser-kriterierne for CDMS eller LSDMS eller de reviderede McDonald kriterier for RRMS, og patienten har haft attack inden for 12 måneder. I tilfælde, hvor der er lavet MR scanninger, og der konstateres betydelig ny MR-aktivitet i forhold til tidligere skanning, foretaget inden for de foregående 12 mdr, eller Gadolinium-positiv aktivitet, kan behandling overvejes, selvom der ikke har været attack.

Kravet om en vis igangværende aktivitet i sygdommen var i sin tid indført for at matche inklusionskriterierne i de klassiske fase-III undersøgelser, som indikationen bygger på, men også for at undgå at starte behandlingen i en længere periode uden sygdomsaktivitet.

#### CIS

DMSG kan anbefale, at behandling af patienter med klinisk isoleret syndrom (CIS = første attack af demyeliniserende sygdom) overvejes, når følgende fire kriterier er opfyldt:

1. Anden diagnose er udelukket efter relevante undersøgelser.
2. Attakket har haft en sværhedsgrad, der interfererer med daglig livsførelse.
3. Der er mindst 9 karakteristiske hyperintense læsioner på T2-vægtet MR-scanning. Hvis dette krav ikke er opfyldt, skal i stedet følgende to krav opfyldes: 1) mindst to læsioner på T2-vægtet MR-scanning af mindst 5 mm's størrelse, som skal være lokaliseret til mindst to forskellige af følgende fire lokalisationer: juxtakortikal, periventrikulær, infratentoriel eller spinal (1;2); 2) oligoklonale bånd i cerebrospinalvæsken.

Kun Betaferon/Extavia, Avonex og Copaxone er formelt registreret til brug ved CIS.

Hvis patienten viser sig at lide af neuromyelitis optica, der i dag af de fleste regnes for at være en selvstændig sygdom, kan IFN-beta ikke betragtes som et førstevalgspræparat og en enkelt publiceret artikel har rapporteret en forværring af symptomerne ved NMO under behandling med IFN-beta (3).

### **Præparaternes karakteristika**

Der kan ikke gives generelle regler eller rekommandationer for hvilket af de tre IFN-beta præparater eller GA, der skal anvendes. Der er forskelle i præparaternes biologiske effekter og deres administration, således at valget af præparat til den enkelte patient må ske efter en konkret og individuel lægelig vurdering, også medtagende patientens egne præferencer.

#### *Forskelle i effekt*

Virkningen af IFN antages at være en klasseeffekt således at det i sig selv ikke gør nogen forskel, om der anvendes IFN-beta 1a eller 1b. Effekten af GA er helt sammenlignelig med effekten af IFN-præparaterne (4;5).

#### *Forskelle i dosering*

Når det gælder de fire IFN-præparationer, er der derimod forskelle i dosis og doseringshyppighed, hvilket kan betyde forskelle i effekt. To klassiske komparative studier, INCOMIN-studiet (6) og EVIDENCE-studiet (7) viste større klinisk effekt af hhv. IFN-beta 1b (Betaferon) 250 µg s.c. hver anden dag og IFN-beta 1a (Rebif) 44 µg s.c. tre gange ugentligt, sammenlignet med IFN-beta 1a (Avonex) 30 µg i.m. en gang ugentligt. Om end begge studier havde nogle svagheder, peger de dog i retning af en dosis-effekt. Denne antagelse svækkes på den anden side af et randomiseret åbent dansk studie (8), der viste helt identisk effekt på antal attacker af Betaferon 250 µg s.c. hver anden dag og Rebif 22 µg s.c. kun en gang ugentligt, altså en væsentligt lavere dosis.

Ved sammenligning af to doseringer af samme præparat var der kun marginal forskel mellem Rebif 22 og 44 µg tre gange ugentligt (9). Avonex 60 µg i.m. en gang ugentligt ikke var mere effektiv end standard-doseringen på 30 µg en gang ugentligt (10), og Betaferon 500 µg s.c. hver anden dag var ikke mere effektivt end standard-doseringen på 250 µg hver anden dag (5). Glatirameracetat 40 mg dgl. viste sig heller

ikke mere effektivt end 20 mg dgl. (11). Disse studier tyder på, at doseringshyppigheden betyder mere end størrelsen af enkeltdosis.

Det nye præparat, Extavia er IFN-beta 1b og er helt identisk med Betaferon, fremstillet på samme fabrik. Kun injektionsudstyret er forskelligt.

### *Forskelle i bivirkninger*

Bivirkningsprofilen for de forskellige IFN-beta præparaterne er stort set ens. De kan inducere leverpåvirkning og thyreoidea peroxidase-antistoffer. De velkendte influenza-lignende symptomer aftager/forsvinder typisk efter kortere eller længere tids behandling, men kan vare ved længere med Avonex. De subkutant administrerede præparater kan i varierende grad medføre hudreaktioner, der kun sjældent er alvorlige, selv om enkelte tilfælde med nekroser eller abiotrofier er set. Glatirameracetat har sædvanligvis ikke systemiske bivirkninger bortset fra sjældnere tilfælde af kortvarigt ildebefindende i tilslutning til injektionerne, men en del patienter får ømme subkutane noduli på injektionsstederne, og også her kan ses abiotrofier med pletvis svind af underhudsvæv.

Bivirkninger indgår i præparatvalget og i beslutninger om evt. præparatskift.

### *Neutraliserende antistoffer*

Interferon-præparaterne adskiller sig fra hinanden med hensyn til deres tilbøjelighed til at inducere neutraliserende antistoffer (NAb). Betydningen af NAb var indtil for nogle år siden kontroversiel, men en dansk undersøgelse, baseret på hele den danske kohorte if IFN-behandlede patienter, viste en klar negativ effekt på attackrater af NAb (12). Betaferon og subcutant administreret Rebif i dosis på 22 µg x 3 pr uge medførte sikker NAb-positivitet ( $\geq 20\%$  neutralisationskapacitet ved mindst to konsekutive målinger) med en kumuleret sandsynlighed på ca. 0,6 over fem år, mens Avonex 30 µg i.m. en gang ugentligt medførte en kumuleret sandsynlighed på under 0,2 (13). Proportionen af NAb positive efter 48 ugers behandling med Rebif44 New Formulation var 13,9%, lavere end "det gamle" Rebif44 med 24,4% (14).

NAb havde samme negative virkning på attackhyppighed ved Betaferon og Rebif22 (15).

Patienter med sikker NAb-positivitet induceret af Betaferon havde en vis mulighed for under fortsat behandling i flere år atter at blive NAb-negative, mens det kun skete for få patienter, hvis NAb-positivitet var induceret af Rebif22 (16). Der er krydsreaktivitet

mellem NAb og alle IFN-beta præparater uanset hvilket præparat, der inducerede NAb<sup>(17)</sup>.

NAb skal obligatorisk måles ved 6, 12, 18 og 24 måneder. Målinger bør gentages ud over 24 mdr., hvis NAb-testen var positiv ved 24 mdr., og patienten har fortsat behandlingen.

Har patienter to konsekutive positive NAb målinger, bør der foretages måling af in vivo MxA respons.

### **Præparatvalg**

Den evidens, der findes for en vis dosis-afhængighed af effekten af IFN-præparaterne, bør medtages ved valg af præparat ved start af 1. immunmodulerende behandling af en patient. Hvis sygdomsmanifestationerne har været udtalte, f.eks. hyppigere eller alvorligere attacker eller "aggressiv" MR-scanning med mange læsioner og et eller flere opladende elementer, men alligevel ikke nok til at vælge Tysabri eller Novantrone, bør høj-dosis IFN (Rebif44 eller Betaferon/Extavia) foretrækkes. Er der omvendt mere beskeden sygdomsaktivitet, kan man udnytte patientens mulighed for at nøjes med en enkelt ugentlig injektion og dermed vælge Avonex. Da GA har vist sig jævnbyrdig med høj-dosis IFN-præparaterne, indgår det på lige fod med disse som en valgmulighed.

Risikoen for NAb bør indgå i præparatvalget, idet man ved induktion af NAb har spillet sig muligheden for fortsat eller evt. senere behandling med et hvilket som helst IFN-præparat af hænde. Man kan derfor stå uden behandlingsmulighed, hvis en patient med aktiv sygdom og med NAb f.eks. heller ikke kunne behandles med GA pga. bivirkninger og alligevel ikke har sygdomsaktivitet nok til at påbegynde behandling med Tysabri eller Novantrone. Hvis situationen ikke kræver høj-dosis behandling, bør lav-immunogene IFN-præparater foretrækkes. Vi mangler endnu at se, om også Rebif New Formulation er lav-immunogent over længere tids behandling. Forventninger om bivirkninger indgår kun i mindre grad i præparatvalget, da bivirkninger er meget varierende og i mange tilfælde kan behandles eller forbygges, og alvorlig grad af bivirkninger er sjældne, men bivirkninger er årsag til en del af tilfældene af behandlingsophør/-skift.

### **Kombinationsbehandling**

Der er vist effekt af kombination mellem IFN-beta-1a og cyklisk metylprednisolon (cMP) sammenlignet med IFN-beta-1a kombineret med placebo<sup>(18)</sup>. Kombinationen af



IFN-beta med cMP fra starten kan derfor også betragtes som første-valgsbehandling. For detaljer, se venligst DMSG's vejledende retningslinier for cMP-behandling (under andet-valgsbehandlinger).

### **Patientens valg**

Hvis der lægeligt synes at være ligestilling mellem to eller flere præparater, kan patientens præferencer vedr. injektionshyppighed, injektionsmåde og injektionsudstyr og forventede bivirkninger indgå i overvejelserne.

### **Økonomi**

Det er en lægelig pligt at være omkostningsbevidst i sine valg af behandling af patienter. Der er visse prisforskelle mellem præparaterne, og det kan godt være udslagsgivende ved præparatvalg. De ovennævnte forskelligheder i præparaternes profil umuliggør imidlertid et obligatorisk eller tvungent valg af billigste behandling i alle situationer, specielt da IFN-beta 1a og -1b pga. deres anførte forskelligheder ikke kan substituere hinanden.

### **Behandlingskontrol**

Der skal ved start af behandlingen, efter tre og seks måneder og derefter hver 6. måned foretages neurologisk undersøgelse med EDSS. Efter to års behandling hos patienter, der er forblevet NAb-negative, og som har haft et ukompliceret og bivirkningsfrit forløb, kan man overgå til kontrol hver 12. måned. Ved hvert planlagt fremmøde skal der foretages indrapportering til Sclerosebehandlingsregistret via KMS.

### **Behandlingsophør**

Behandlingsophør skal effektueres eller overvejes ved en række tilstande (se nedenfor). Det er imidlertid også vigtigt i tilfælde, hvor der ikke er direkte kontraindikation mod fortsættelse, at overveje den fortsatte nytte af behandlingen. Det gælder især når patienter i løbet af behandlingen er gledet ind i den sekundære progressive fase. Denne fase er patogenetisk præget af degenerative forandringer og diffus "slow burning" inflammation, også i den normalt udseende hvide substans og i meninges og ledsaget af cortical mikroglial aktivering<sup>(19)</sup>, "kompartementaliseret" bag blod-hjerne barrieren<sup>(20)</sup>. Det er derfor sandsynligt, at IFN, GA og andre substanser, der ikke passerer blod-hjerne barrieren, er uden virkning i denne fase, og hvis det kliniske forløb tyder herpå, bør patienten tages ud af denne behandling.

### *Behandlingen bør ophøre*

- hvis patienten har udviklet NAB med mellem (20–79%) eller høj neutralisationskapacitet ( $\geq 80\%$ ) ved to på hinanden følgende målinger med 3-6 måneders interval kombineret med manglende ("lavt") respons ved in vivo MxA-test;
- hvis patienten har udviklet varig leverpåvirkning med ALAT mere end tre gange øvre normalgrænse;
- hvis der er intolerable bivirkninger;
- hvis patientens samarbejde svigter med manglende fremmøde til kontroller og blodprøvetagning, eller der er langvarige og gentagne svigt i selvadministrationen.

Behandlingsstop skal som ovenfor anført ligeledes overvejes, hvis patienten er kommet ind i den sekundære progressive fase og her har undergået en signifikant attackfri progression over længere tid.

### **Referencer**

#### References

- 1 Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 677-86.
- 2 Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 830-3.
- 3 Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* 2007; **252**: 57-61.
- 4 Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 903-14.
- 5 O'Connor P, Arnason B, Comi G. Interferon beta-1b 500 mcg, interferon beta-1b 250 mcg and glatiramer acetate: primary outcomes of the Betaferon/betaseron efficacy yielding outcomes of a new dose study. *Neurology* 2008; **71**: 153. Abstract LBS.004. *Neurology* 2008; **71**: 153.
- 6 Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; **359**: 1453-60.
- 7 Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; **59**: 1496-506.

- 8 Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T, et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006; **66**: 1056-60.
- 9 Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group [see comments]. *Lancet* 1998; **352**: 1498-504.
- 10 Clanet M, Radue EW, Kappos L, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002; **59**: 1507-17.
- 11 Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, Ladkani D, Wynn D, Filippi M. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2007; **68**: 939-44.
- 12 Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; **362**: 1184-91.
- 13 Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology* 2005; **65**: 33-9.
- 14 Giovannoni G, Barbarash O, Casset-Semanaz F, et al. Safety and immunogenicity of a new formulation of interferon {beta}-1a (Rebif(R) New Formulation) in a Phase IIIb study in patients with relapsing multiple sclerosis: 96-week results. *Mult Scler* 2008.
- 15 Koch-Henriksen N, Sorensen P, Bendtzen K, Flachs E. The clinical effect of neutralizing antibodies against interferon-beta is independent of the type of interferon-beta used for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; **15**: 601-5.
- 16 Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology* 2005; **65**: 33-9.
- 17 Kivisakk P, Alm GV, Fredrikson S, Link H. Neutralizing and binding anti-interferon-beta (IFN-beta) antibodies. A comparison between IFN-beta-1a and IFN-beta-1b treatment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000; **7**: 27-34.
- 18 Sorensen PS, Mellgren SI, Svenningsson A, et al. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 519-29.
- 19 Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; **128**: 2705-12.
- 20 Lassmann H. New concepts on progressive multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; **7**: 239-44.
- 21 Sorensen PS, Mellgren SI, Svenningsson A, et al. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 519-29.

- 22 Pozzilli C, Marinelli F, Romano S, Bagnato F. Corticosteroids treatment. *J Neurol Sci* 2004; **223**: 47-51.

## ANDETVALGSBEHANDLINGER

### **DMSG behandlingsvejledning for anvendelse af Tysabri® (natalizumab)**

#### **Indikation**

- Patienter med RRMS, som under behandling med interferon-beta, glatiramer acetat har haft 2 alvorlige angreb på 1 år eller 3 alvorlige angreb på 2 år. Definitionen på et alvorligt angreb er et angreb som indikerer behandling med steroid.
- Patienter med RRMS, som under behandling med interferon-beta eller glatiramer acetat indenfor det sidste år har haft ét eller flere angreb medførende en varig forværring på 2 EDSS trin.
- I sjældne tilfælde kan Tysabri været indiceret til behandling af ikke-tidligere behandlede patienter med ekstraordinært hurtigt udviklende angrebsvis multipel sklerose. Eksempelvis patienter med to eller flere alvorlige angreb med betydelige sequelae indenfor et år samt en eller flere Gadolinium-positive læsioner eller signifikant stigning i T2 læsionsbyrden i forhold til tidligere MR.
- Mitoxantronbehandlede RRMS patienter, hvor behandlingen ønskes afbrudt på grund af risikoen for alvorlige bivirkninger.
- Patienter, der tidligere har fået Tysabri, og som har været ophørt på grund af graviditetsønske/graviditet/amning, kan starte umiddelbart efter ophør af graviditetsønske/graviditet/amning.

#### **Kontraindikationer**

- Overfølsomhed mod Tysabri.
- SPMS og PPMS.
- Sygdomme medførende immundefekter (fx HIV, leukæmi, B-cellelymfom).
- Samtidig behandling med immunmodulerende eller immunsupprimerende medicin.
- Tegn på aktuel immunsuppression.
- Cancer, fraset kutant basalcelle karcinom.
- PML.
- Alder under 18 år.

Tysabri anbefales ikke til personer over 65 år på grund af manglende erfaring.

## **Forholdsregler ved start af Tysabribehandling**

- MRI mindre end 3 måneder før start af behandlingen.
- Ved overgang fra interferon-beta eller glatiramer acetat kræves ingen wash-out periode, normale rutine blodprøver.
- Ved overgang fra mitoxantron, azathioprin eller anden immunsuppressiv behandling indskydes mindst 3 måneders wash-out, og ved behandlingsstart må der ikke være tegn på immunsuppression (leukopeni eller andre parakliniske indikatorer for immunsuppression).
- Den Tysabri-behandlede patient må ikke få anden sygdomsmodificerende behandling, fraset attackbehandling med methylprednisolon.
- Skriftligt informeret samtykke fra patienten efter mundtlig og skriftlig diskussion med patient (evt. pårørende) af fordele og risici ved behandling med Tysabri. Patienten skal specifikt orienteres om den aktuelt kendte risiko for PML. Patienter, der tidligere har modtaget immunsuppressiv behandling (specielt mitoxantron), skal orienteres om, at risikoen for PML formentlig er forøget.
- Hvis en patient har været behandlet med Tysabri tidligere, skal der foretages undersøgelse for antistoffer mod natalizumab. Hvis patienten er antistof positiv, skal prøven gentages efter 6 uger, og hvis patienten fortsat er antistof positiv, må behandlingen ikke genoptages.

## **Forholdsregler under tysabribehandling**

- Patienten udstyres med informationskort og informeres om at henvende sig ved evt. nye eller forværrede neurologiske symptomer.
- I forbindelse med hver infusion udfører sygeplejersken en systematisk udspørgen af patienten vedrørende evt. nyopståede symptomer, specielt symptomer tydende på PML, samt om bivirkninger.
- Lægevurdering af behandlingen hver 3. måned og klinisk neurologisk undersøgelse af patienten med EDSS scoring efter 3 og 6 måneders behandling og herefter hver 6. måned
- Alle patienter skal have foretaget kontrol MR scanning hver 12 måned efter start på Tysabri behandling.
- Patientdata med oplysninger om behandlingseffekt og bivirkninger indrapporteres til Sclerosebehandlingsregisteret (DMSG-skemaer).
- I alle tilfælde af nye neurologiske symptomer foretages neurologisk undersøgelse af patienten.

- Hvis nye eller forværrede symptomer ikke er typiske for MS,
  - afbrydes behandlingen med Tysabri, indtil årsagen er klarlagt.
  - Der bestilles **subakut** MR-skanning udføres til sammenligning med sidst foretagne MRI.
  - Vurderes MRI som atypisk for MS, foretages lumbalpunktur med undersøgelse af cerebrospinalvæsken for JC virus DNA samt andre relevante infektionsparametre; Spinalvæsken sendes til Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut.
  - Hvis PCR for PML er negativ, og anden relevant mistanke om anden ikke-MS patologi er udelukket, og såfremt patientens symptomer er i remission (eller stabile), kan behandlingen med Tysabri genoptages.
  - Hvis PML eller anden opportunistisk infektion bekræftes, afbrydes behandlingen permanent, og plasmaferese overvejes for at reducere koncentrationen af Tysabri i blodet.
- Hvis der konstateres symptomer, der klinisk tyder på PML,
  - bestilles **akut** MR scanning.
  - Der foretages samtidigt lumbalpunktur med undersøgelse af cerebrospinalvæsken for JC virus DNA samt andre relevante infektionsparametre.
  - Spinalvæsken sendes til klinisk kemisk afdeling, Rigshospitalet og til Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut (se nedenfor).
  - Hvis MR skanningen ikke viser tegn på PML, og PCR for JC DNA er negativ, og såfremt patientens symptomer er i remission (eller stabile), kan behandlingen med Tysabri genoptages, hvis anden ikke-MS patologi er udelukket.
  - Hvis PML eller anden opportunistisk infektion bekræftes, afbrydes behandlingen permanent, og plasmaferese iværksættes for at reducere koncentrationen af Tysabri i blodet. Se i øvrigt afsnittet "Forholdsregler ved begrundet mistanke om PML eller diagnosticering af PML nedenfor.
- I tilfælde af manglende effekt afbrydes behandlingen med Tysabri
- Efter 24 måneders behandling skal nyt informeret samtykke indhentes (se ovenfor). Der informeres aktuelt om, at risikoen for PML ved behandling ud over 24 måneder ikke er kendt og kan være højere end 1 per 1000 behandlede.

### **Forholdsregler i forbindelse med Tysabri infusionen**

- Under anvendelse af Tysabri skal der være truffet foranstaltninger til behandling af anafylaktiske reaktioner (adrenalin ved hånden og mulighed for intensiv terapi). Infusionen gives over ½ - 1 time, og patienten observeres i 1 time efter infusionen. Hos patienter, der har været i behandling med Tysabri i et år eller mere uden infusionsreaktioner, kan observationsperioden nedsættes til ½ time.
- I tilfælde af bivirkninger ved Tysabri infusionen iagttages særlig forsigtighed ved næste infusion.
- I tilfælde af bivirkninger til Tysabri infusionen foretages uanset tidspunkt undersøgelse for neutraliserende antistoffer i blodet.
- Ved overfølsomhedsreaktioner, specielt anafylaktoide reaktioner afbrydes behandlingen med Tysabri og genoptages kun efter særlige overvejelser om risici overfor behandlingsbehov.

### **Forholdsregler vedrørende immunogenicitet**

- Der undersøges for antistoffer mod Tysabri efter 3, 6 og 12 måneders behandling. Hvis patienten har været antistof negativ ved alle prøverne, tages ikke yderligere prøver efter 12 måneder.
- Konstateres antistoffer mod Tysabri, gentages undersøgelsen efter 2 **og** 3 måneder.
- Hvis patienten er varigt positiv for antistoffer (konstateret ved 2 og 3 måneders undersøgelsen efter påvisning af antistoffer), afbrydes behandlingen permanent.
- Hvis en patient udvikler bivirkninger til Tysabri, specielt overfølsomhedsreaktioner, foretages umiddelbart undersøgelse for antistoffer mod Tysabri, da det er vist, at bivirkninger ofte er associerede med tilstedeværelse af antistoffer.

### **Forholdsregler i forbindelse med ophør af Tysabri behandling og overgang til anden behandling**

- Efter sidste tysabri-infusion skal der gå mindst 8 uger, før immunosuppressiv eller immunmodulerende behandling startes. Hvis særlige grunde taler for hurtig behandling kan denne iværksættes efter 4 uger.



## **Forholdsregler ved begrundet mistanke om PML eller diagnosticering af PML**

- Begrundet mistanke om PML haves, hvis der er **kliniske symptomer** forenelige med PML og **MR forandringer**, der er typiske eller forenelige med PML (se nedenfor).
- Diagnosen er sikker, hvis der påvises JC virus i spinalvæsken.
- Ved begrundet mistanke eller diagnose informeres patient og pårørende om, at der er kliniske symptomer og MR forandringer, der tyder på PML (eller at diagnosen PML er stillet ved påvisning af JC virus i spinalvæsken).
- Patient og pårørende informeres om PML sygdommen og behandlingsplan og om IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome), og det anføres i patientens journal, at informeret samtykke til behandlingsplanen er givet.
- Patienten indlægges akut.
- Der foretages en grundig neurologisk undersøgelse af patienten inkl. FSS og EDSS.
- Patienten henvises til plasmaseparation startende samme dag eller dagen efter (se nedenfor)
- Der tages relevante blodprøver:
- Behandling af PML med malariamidlet Mefloquin er under afprøvning i en kontrolleret undersøgelse hos patienter med HIV infektion, men er indtil videre eksperimentel uden evidens for effekt
- Lægemedelstyrelsen orienteres skriftligt, når diagnosen foreligger
- Repræsentant for Biogen Idec orienteres (Medicinsk direktør Janne Harder, subsidært medicinsk chef Bjørn Sperling)
- Patienten følges med daglig grundig neurologisk undersøgelse inkl. FSS og EDSS af den klinikansvarlige læge
- Hvis første spinalvæske var uden påviselig JC virus, gentages undersøgelsen
- Ved forværring af den kliniske tilstand skal IRIS mistænkes. IRIS ses typisk 4 uger efter start på plasmaseparation, men kan ses allerede efter en uge (se nedenfor).
- MR-skanning foretages ugentligt med henblik på regression af PML forandringer og tegn på IRIS (se nedenfor)
- Ved kliniske eller radiologiske tegn på IRIS påbegyndes i.v. corticosteroid (se nedenfor)
- Symptomatisk behandling af IRIS gives efter behov

### **Klinisk mistanke om PML**

- Symptomer på PML udvikles typisk gradvis over flere uger.
- Symptomer der giver mistanke om PML er
  - ændringer i personlighed, adfærdsmønster el. kognitive funktioner;
  - afasi;
  - myoklone kramper;
  - hemiparese;
  - retrochiasmale synsfeltdefekter (hemi- el. kvadrantanopsi).

### **MR forandringer tydende på PML**

- Hyperintense læsioner på T<sub>2</sub>-vægtede el. FLAIR-optagelse.
- Læsionerne ofte monofokale og lokaliseret subkortikalt i hvid substans, hyppigt med involvering af U-fibre.
- Typisk er læsionerne ikke gadoliniumopladende og uden masseeffekt. (Omkring 30% af læsioner har dog en vis grad af gadoliniumopladning på diagnosetidspunktet for PML).

### **Spinalvæskeundersøgelse for PML**

- Der undersøges for JC-virus DNA ved real-time qPCR.
- Spinalvæsken sendes til hospitalets klinisk kemisk afdeling, og til Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut. Når prøven tages kontaktes overlæge Anders Fomsgaard eller anden læge på Virologisk Afdeling med henblik på at aftale, at prøven både analyseres med en særlig følsom analyse på SSI, og, i tilfælde af negativt resultat, videresendes til Smittskyddsinstitutet i Stockholm, som råder over en valideret, ultrasensitiv JC virus analysemetode (følsomhed  $\cong$  20 kopier/ml).
- Hos de fleste patienter har JC-virus DNA-titre været lave (<500 qPCR/ml).
- Hos enkelte patienter har der ved start på PML-symptomer været negativ JC-virus DNA i CSF, men efterfølgende spinalvæskeanalyser har været positive.
- Undersøgelse for JC-virus DNA foretages af Statens Serum Institut og i Stockholm.
- Hvis 1. spinalvæskeprøve er negativ for JC-virus DNA tages ny prøve, så snart svaret foreligger.

## **Behandling af PML**

- Der iværksættes plasmaseparation for at reducere blodets indhold af natalizumab.
- Plasmaseparationsbehandling aftales akut.
- Plasmaseparation startes samme dag eller dagen efter begrundet mistanke om PML el. diagnose af PML.
- Der gives plasmaseparation dagligt i 5 dage (evt. immunadsorption).

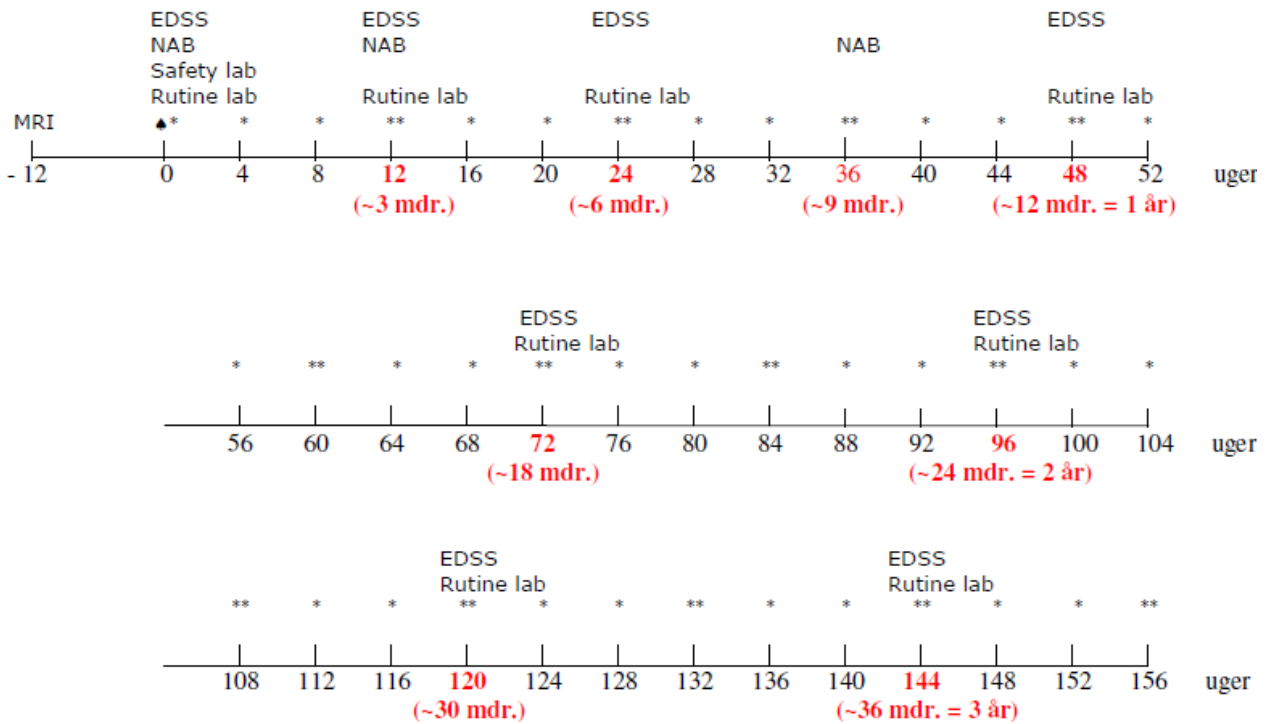
## **Observation for og behandling af IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)**

- Under restitution fra PML må det forventes, at patienterne udvikler IRIS.
- IRIS indtræder ca. 4 uger efter start af plasmaseparation, men kan starte tidligere. IRIS er observeret allerede 1 uge efter start af plasmaseparation.
- IRIS er karakteriseret ved nye neurologiske symptomer eller forværring af eksisterende neurologiske deficit, ændring i mentalstatus, kramper og feber.
- MR-skanning viser forværring af PML forandringerne og oftest med gadoliniumoptagelse.
- Behandling med intravenøs methylprednisolon 1 g dagligt i 5 dage startes, så snart der observeres forværring af kliniske symptomer, eller der ses MR-forandringer tydende på IRIS.
- Såfremt der ikke sker en bedring af symptomerne i løbet af 1 uge, eller der indtræder forværring af symptomer efter en initial bedring, gentages i.v. methylprednisolon 1 g dagligt i 3-5 dage.

Januar 2010

Per Soelberg Sørensen

## Flow-chart for behandling med Tysabri



♣ Behandlingsstart: MRI < 3 mdr. før behandlingsstart; behandlingskriterier opfyldt; ingen kontraindikationer; mundtlig og skriftlig patientinformation om risici og effekt; skriftlig informeret samtykke; udlevering af patientkort.

\* Tysabri infusion; interview ved sygeplejerske.

\*\* Tysabri infusion; interview ved sygeplejerske; lægevurdering.

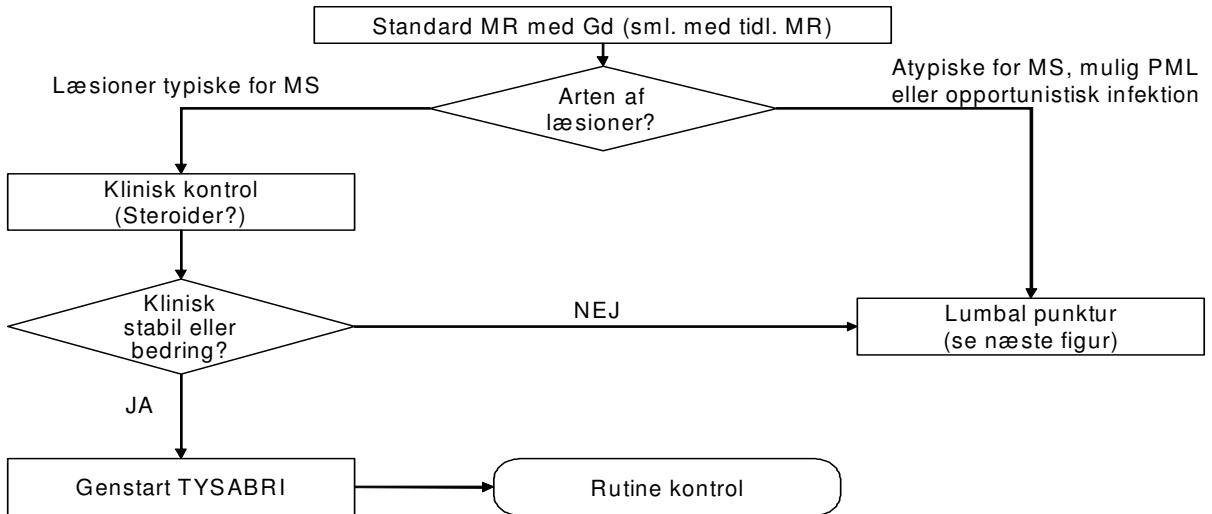
**EDSS:** Lægeundersøgelse med scoring på EDSS skalaen og indtastning i KMS.

**Rutine lab:** Hb, Leukocytter, differentialtælling, trombocytter, ALAT/ASAT, basiske fosfataser, se-kreatinin, elektrolytter.

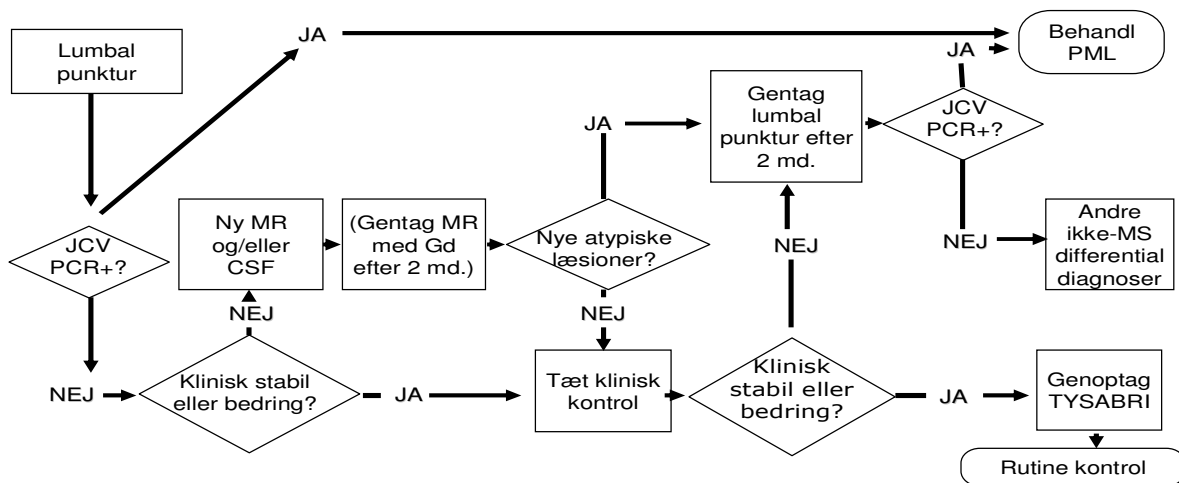
**Safety lab:** Tempus-rør og plasma sendes til Dansk Multipel Sclerose Center, Rigshospitalet, København.

**NAB:** Plasma sendes til Dansk Multipel Sclerose Center, Rigshospitalet, København.

## Retningslinier for radiologiske undersøgelser af MS patients under behandling med Tysabri



## Laboratorieundersøgelser hos patienter med symptomer og MR, der kan give mistanke om PML



## Behandling med mitoxantron (Tidl. Novantrone)

### Baggrund

Mitoxantron er et cytotoxisk middel med kraftig immunsupprimerende effekt. Mitoxantron dæmper sygdomsaktiviteten hos patienter med hurtigt udviklende, attackvis eller sekundært progressiv MS. Effekten er særlig udtalt hos patienter med fortsat attackaktivitet eller hurtig progression i året før behandlingen startes. Risikoen for akut myeloid leukæmi er relativt høj: 1:125 blot i løbet af behandlingen, og den fortsætter med at være øget efter behandlingens ophør, således at den kumulerede livstidsrisiko kan vise sig at blive endnu højere. Dette begrænser brugen af mitoxantron, der er under udfasning på flere afdelinger.

### Vejledende kriterier for behandling med mitoxantron

- Behandling af særlig aktiv attackvis eller sekundær progressiv MS med overlejlrede angreb eller udtalt progression det seneste år.

### Kontraindikationer

- Hjerteinsufficiens.
- Alvorlig knoglemarvsinsufficiens.
- Ønske om graviditet.
- Allergi over for anthracyklinderivater.

### Stopregler

- Langvarig knoglemarvssuppression evt. med alvorlige infektioner, betydende anæmi eller blødningsrisiko.
- Signifikant fald i venstre ventrikels *ejection fraction* på MUGA eller transthorakal ekkokardiografi.
- Indtryk af manglende effekt efter 6-12 måneders behandling.
- Ved kumuleret dosis af mitoxantron på 120 mg/m<sup>2</sup>.

### Patientinformation

- En patientinformation, der indeholder oplysninger om bivirkninger og risici skal udleveres til patienterne inden behandlingen. Rigshospitalet stiller sin patientinformation til rådighed for andre afdelinger.

## **Bivirkninger og risici**

- Behandlingsinduceret akut myeloid leukæmi.
- Cardiomyopati.
- Sekundær amenoré (eventuelt indikation for P-piller).
- Mulig mandlig sterilitet (evt. nedfrysning af sædprøve).
- Kvalme og opkastninger.
- Alopeci (i reglen mild).
- Stomatitis.
- Opportunistiske infektioner (lille risiko).
- Øget risiko for alvorlige, almindelige infektioner (urosepsis, pneumoni).
- Phlebitis og vævsirritation ved paravenøs indgift.

## **Praktisk håndtering af behandling og monitorering**

- Ultralyds cardiologisk undersøgelse med MUGA: før opstart og efter 50 – 80 – 100 – 105 – 110 – 115 – 120 mg/m<sup>2</sup>.
- Blodprøver – (dag -5 til 0), dag 10, dag 14 efter hver infusion.
- Behandlingsregimer: doser fra 5 til 12 mg/m<sup>2</sup> med 1-3 måneders intervaller de første 6 måneder og derefter med tre måneders intervaller.
- Indrapportering til Sclerosebehandlingsregistret via KMS ved start og hver 6. måned.

## **Behandling med cyklisk methylprednisolon (cMP)**

### **Baggrund**

Der er evidens for, at cMP, givet som pulskure 200 mg dgl. i fem dage hver 4. uge mindsker attackhyppigheden hos patienter, behandlet med interferon(IFN)-beta 1A subkutant, som under behandling har gennembrud af sygdomsaktivitet i form af attacker (<sup>21</sup>). Det er også vist, at cMP 500 mg dgl. i tre dage hver 4. uge reducerer antallet af attacker, når det gives som tillægsbehandling til INF-beta 1A intramuskulært hos patienter, der ikke tidligere har været behandlet med INF-beta. Ved begge undersøgelser var der desuden positiv effekt på flere MR-parametre.

Herudover kan det formodes, at cMP vil reducere forekomsten af neutraliserende antistoffer (NAb) mod INF-beta 1A subkutant, hvis det bliver givet fra starten af denne behandling, jvf. Pozzilli et al (<sup>22</sup>), som gav tillægsbehandling af cMP fra starten af behandling med INF-beta 1B og hermed reducerede tilstedeværelsen af antistoffer ved 12 måneder med ca. 50%.

### **Vejledende kriterier for cMP behandling**

- Som tillæg til behandling med interferon-beta fra starten af denne.
- I tilfælde af sygdomsgennembrud i form af attacker hos patienter, der allerede er i behandling med IFN-beta.
- Som tillæg til andre behandlinger, fx glatiramer acetat eller mitoxantron hos udvalgte patienter (ikke evidensbaseret).
- Som monoterapi hos udvalgte patienter med attackvis MS eller progressiv MS (ikke evidensbaseret).

Start af IFN-beta behandling i kombination med cMP kan betragtes som førstevalgsbehandling.

### **Forholdsregler ved opstart af cMP**

- Osteoporose: Patienter bør have foretaget DEXA-scanning (mineralscanning) af knogler inden behandlingsstart. I tilfælde af osteoporose/osteopeni skal der overvejes enten at behandle med midler mod osteoporose eller i det hele taget undlade behandling med cMP. Ved glucocortiodbehandling af den givne dosis er midler mod osteoporose/osteopeni enkelt-tilskudsberettigede ved en T-score på -1 eller derunder ved DEXA-scanningen (tilskud skal søges individuelt).



- Urinundersøgelse for diabetes mellitus.
- Allergi over for methylprednisolon.

### **Vejledende dosering og behandlingsforløb**

- Behandlingen er peroral. Anbefalet første-valgs dosering: tabl. Medrol 500 mg dgl i tre dage hver fjerde uge; ved bivirkninger kan dagsdosis reduceres til 200 mg dgl. givet i fem dage hver 4. uge (som i NORMIMS-undersøgelsen). Medicinen bør indtages om morgenen.
- Patienterne kontrolleres ved start og derefter hver 6. måned med indrapportering til Sclerosebehandlingsregistret via KMS.

### **Vejledende stopregler**

- Indikation for anden behandling må overvejes ved sygdomsaktivitet under behandling med cMP.

### **Bivirkninger**

Generelle bivirkninger ved glucocortoidbehandling: Søvnløshed, eufori, ødemer, manifestation af latent diabetes mellitus, forværring af diabetes, hjertebanken, halsbrand, hypokaliæmi, hyperkorticisme, infektioner, sløring af infektionstegn, menstruationsforstyrrelser, binyrebarkinsufficiens muskelsvaghed, myopati, osteopeni/-porose, hudatrofi, hirsutisme, purpura, striae, sårhelingskomplikationer, muskelsvaghed, myopati (kun ved langtidsbehandling). depression, personlighedsforstyrrelser, psykoser, forhøjet intraokulært tryk, katarakt, gastro-duodenale ulcera, benign intrakraniell trykstigning, anafylaktisk reaktion. Bivirkninger er generelt ikke-tilstedeværende eller svage ved administrationsformen ved cyklisk behandling.

### **Patientinformation**

Rigshospitalet stiller sin patientinformation til rådighed for de afdelinger, der vil bruge den.