

## ■ ORIGINALES

# Natalizumab y Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva: adecuación a las recomendaciones del Ministerio de Sanidad de España

*Natalizumab and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: In compliance with the recommendations of the Spanish Ministry of Health.*

A. Fernández Pérez<sup>1</sup>, S. R. Piñeiro Conde<sup>2</sup>, I. López Rodríguez<sup>3</sup>, N. Pérez Rodríguez<sup>4</sup>, V. M.

López García<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Farmacéutica Adjunta Responsable Mezclas Intravenosas y Nutrición Parenteral

<sup>2</sup>Farmacéutico Adjunto Responsable Atención Farmacéutica Centros Sociosanitarios

<sup>3</sup>Farmacéutica Adjunta Responsable Atención Farmacéutica Pacientes Externos y Miembro Núcleo de Seguridad del Hospital

<sup>4</sup>Farmacéutica Residente 3º año Farmacia Hospitalaria

<sup>5</sup>Jefe de Servicio Farmacia Hospitalaria.Hospital Universitario Lucus Agusti, Servicio de Farmacia

**ABREVIATURAS:**

EM: esclerosis múltiple; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva

**RESUMEN**

**Introducción y Objetivo:** Valorar el seguimiento de las recomendaciones emitidas por el ministerio de sanidad dirigidas a minimizar el riesgo de aparición de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) asociada al tratamiento con natalizumab por parte de los profesionales sanitarios de nuestro centro.

**Material y método:** Revisión del 100% de pacientes diagnosticados de Esclerosis Múltiple a tratamiento con natalizumab (septiembre 2008-junio 2013).

**Resultados:** 34 pacientes. La duración de tratamiento fue inferior a 1 año en 10 pacientes, entre 1 y 2 años para 11 pacientes y superior a 2 años en 13 pacientes. Se encuentran 24 resultados de serología VJC: positiva 14 y negativa 10. Ningún paciente había recibido inmunosupresores y en el 100% de ellos se realizaron resonancias. Fueron informados acerca del riesgo de desarrollar LMP 18 pacientes, 10 con serología VJC positiva llevando 7 de ellos más de dos años a tratamiento con natalizumab.

**Discusión:** Los facultativos se ajustan a las recomendaciones en la gran mayoría de los pacientes sin embargo, la información previa al inicio de tratamiento y una vez alcanzados los 2 años no se realiza de manera extendida.

Sería adecuado realizar una estratificación de riesgo en función de presencia o ausencia de determinados factores que permitiría una selección segura y eficaz de la terapia para EM más adecuada para cada paciente.

**Palabras clave:** Natalizumab; Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva; Virus JC; Esclerosis Múltiple.

**Fecha de recepción:** 19/11/13 **Fecha de aceptación:** 27/02/14

**Correspondencia:** A. Fernández Pérez

**Correo electrónico:** ana.fernandez.perez@sergas.es

A. Fernández Pérez<sup>1</sup>, S. R. Piñeiro Conde<sup>2</sup>, I. López Rodríguez<sup>3</sup>, N. Pérez Rodríguez<sup>4</sup>, V. M. López García<sup>5</sup>**ABSTRACT**

**Introduction and Objective:** To judge the follow-up of the recommendations made by the Ministry of Health. These recommendations are aimed at minimizing the risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) occurrence, which is associated with natalizumab treatments provided by the neurologists of our centre.

**Methods:** Check-up of 100% of the patients diagnosed with multiple sclerosis being treated with natalizumab (September 2008-June 2013).

**Results:** During the study period 34 patients received at least one dose of natalizumab. The duration of the treatment was less than one year for 10 patients between 1 and 2 years for 11 patients, and more than 2 years for 13 patients. 24 results of JCV serology were found, 14 of which were positive and 10, negative. No patient had been given immunosuppressant drugs and resonance tests were done on 100% of them. 18 patients were informed at the risk of developing PML, among whom ten had positive JCV serology. Seven of them, had been treated with natalizumab for more than two years.

**Discussion:** Doctors are following the recommendations with the vast majority of patients. Nevertheless, the information that precedes the treatment and once that the second year of it is reached is not generally provided.

Due to the fact that there are currently no tools to predict an individual's risk of developing PML, it would be appropriate to carry out a risk stratification based on the presence or absence of certain factors that would allow a safe and effective choice of the most appropriate multiple sclerosis therapy for each patient.

**Key words:** Natalizumab; Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; JC virus; Multiple Sclerosis

**Introducción**

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti- $\alpha$ -integrina, indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia para esclerosis múltiple (EM) remitente-recidivante en pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón beta o acetato de glatiremero; o bien en pacientes con enfermedad grave de evolución muy rápida<sup>1</sup>.

La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) es una enfermedad caracterizada anatomopatológicamente por áreas multifocales de desmielinización, de tamaño muy variado y dispersas a lo largo del sistema nervioso central. El agente causante es el virus JC (Jacob-Creutzfeldt) que produce la infección de forma asintomática durante la infancia y permanece latente en diferentes órganos (riñones, encéfalo y sistema linfático)<sup>2</sup>. Entre el 60-80% de la población adulta posee anticuerpos frente al virus JC y la reactivación del mismo origina una degeneración neuronal progresiva de carácter subagudo, cuya incidencia se estima en 1 caso por cada 1000 pacientes en tratamiento con natalizumab en función de 3 factores de riesgo: tiempo de exposición al medicamento, presencia de anticuerpos VJC y uso previo de inmunosupresores. El riesgo de desarrollar LMP parece aumentar a partir de los dos años de tratamiento y no se dispone de medidas para prevenir o tratar dicha complicación. Por ello es especialmente importante detectar los síntomas tan pronto como sea posible y suspender la administración de natalizumab<sup>3</sup>.

El Ministerio de Sanidad de España en nota informativa publicada el 21 de enero de 2010 (Ref: 2010/02)<sup>4</sup> alertó acerca del riesgo de aparición de LMP en pacientes que padecen EM a tratamiento con natalizumab a la vez que emitía unas recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios con el fin de detectar de forma temprana la aparición de dicha patología.

El objetivo de este estudio es valorar el grado de seguimiento de las recomendaciones emitidas por el ministerio sobre riesgo de aparición de LMP en pacientes en tratamiento con natalizumab por parte de los profesionales sanitarios de nuestro centro.

## Material y método

Estudio observacional retrospectivo período septiembre 2008 a junio 2013. Fuentes de datos: historia clínica electrónica y formato papel, programa informático de dispensación a pacientes externos y hoja Excel® de registro de pacientes en tratamiento con natalizumab. Se incluyeron el 100 % de los pacientes diagnosticados de EM que durante ese período de tiempo hubieran recibido al menos una dosis de natalizumab.

Criterio de estudio: cumplimiento por parte de los profesionales sanitarios de las recomendaciones establecidas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), que son las siguientes: 1. Seguir estrictamente las condiciones de uso de natalizumab que figuran en la ficha técnica; 2. Antes del inicio del tratamiento se debe disponer de una imagen de resonancia magnética nuclear (RMN) como referencia y repetirla anualmente; 3. Al comenzar el tratamiento es necesario informar a los pacientes sobre el riesgo de LMP y su sintomatología, valorando la conveniencia de continuar en el caso de que éste llegue a los dos años de duración; 4. Debe vigilarse periódicamente la aparición de signos de LMP o de empeoramiento neurológico en los pacientes que reciben natalizumab. En el caso de aparición de signos de LMP debe interrumpirse el tratamiento y vigilar estrechamente la posibilidad de aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, en particular si se realiza intercambio plasmático o inmunoadsorción para eliminar el medicamento.

Datos recogidos: edad, sexo, duración de dicho tratamiento, serología VJC determinada mediante muestra de sangre analizada por técnica ELISA de dos pasos para detectar la presencia de anticuerpos contra el virus JC, terapia previo con inmunosupresores, realización de RMN previo al inicio de natalizumab y de control y por último se recoge si el facultativo prescriptor hace constar en la historia clínica la información al paciente sobre el riesgo de desarrollar LMP.

## Resultados

34 pacientes se trataron con natalizumab durante el período de estudio, 7 hombres y 27 mujeres con edades comprendidas entre 20 y 55 años (media 38 años). Duración de tratamiento: en 10 pacientes fue inferior a 1 año, en 11 pacientes entre 1 y 2 años y 13 pacientes recibieron natalizumab por un período de tiempo superior a 2 años. De los 34 pacientes, 24 (70,58%) tenían registrada la prueba de serología VJC siendo el resultado positivo en 14 pacientes (58,33%) y negativo en 10 pacientes (41,37%). En el momento de recogida de los datos había 2 serologías VJC pendientes de resultado, en 6 pacientes no se había solicitado dicha prueba ya que llevaban un tiempo inferior a 8 meses en tratamiento con natalizumab y en 2 pacientes no se encontró información sobre la serología VJC.

No hay registro de prescripción de inmunosupresores (clasificación ATC, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida) previo al inicio de la terapia con natalizumab en ningún paciente y en el 100% de ellos se realizaron RMN previo al inicio y luego de manera periódica para el seguimiento de la enfermedad. En 18 pacientes (52,94%) se había registrado en la historia clínica que habían sido adecuadamente informados acerca del riesgo asociado a desarrollar LMP durante el tratamiento con natalizumab mientras que en los 16 pacientes restantes (47,06%) no consta ningún dato acerca de dicha información. Entre los pacientes informados, hay 10 con serología VJC positiva, 7 de los cuales llevan más de dos años a tratamiento con natalizumab. Debido a la buena evolución clínica y tras consenso médico-paciente, 6 pacientes VJC positivos con más de dos años de tratamiento deciden continuar con el fármaco a pesar de los riesgos mientras que un paciente cambia su tratamiento para la EM por fingolimod.

## Discusión

La información al paciente previo al inicio y una vez alcanzados los 2 años de tratamiento no se realiza de manera extendida, sería recomendable que se estandarizase modelos de información al paciente que recogiesen el consentimiento de éste y quedaran registrados en su historia clínica. Sí fueron correctamente informados todos los pacientes con serología VJC positiva en el momento de alcanzar los dos años de tratamiento.

Con respecto a la determinación de serología VJC, sería necesario hacerlo de manera sistemática en todos aquellos pacientes en los que se plantee el inicio de tratamiento con natalizumab. En un futuro esperamos que el 100% de los pacientes inicien tratamiento con resultado previo de serología VJC.

Sería adecuado realizar una estratificación de riesgo en función de presencia o ausencia de determinados factores que permitiría una selección segura y eficaz de la terapia para EM más adecuada para cada paciente. En el documento “Consenso español sobre la utilización de natalizumab” (2011)<sup>5</sup> se publica un algoritmo de estratificación de riesgo que de manera sencilla y rápida clasifica a los pacientes en función de serología VJC, antecedentes de inmunosupresores y duración de tratamiento como de riesgo mínimo, riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto. Si aplicáramos este algoritmo a nuestros resultados tendríamos que el 41,66% (10) de los pacientes tendrían riesgo mínimo ( $\leq 11/10000$ , el 29,17% (7) riesgo bajo (1/3000) y el 29,17% (7) riesgo medio (1/400-1/833).

La aplicación generalizada de dicho algoritmo a la vez que la valoración periódica del cambio de nivel de riesgo con respecto al previo al inicio de tratamiento con natalizumab, facilitaría que se detectara lo antes posible el cambio a un estrato de mayor riesgo y así poder tomar una decisión terapéutica precoz que permita tanto garantizar la seguridad del paciente como el adecuado tratamiento de su enfermedad.

## Bibliografía

1. Chen Y, Bord E, Tompkins T, Miller J, Tan CS, Kinkel RP, Stein MC, Viscidi RP, Ngo LH, Koralknik IJ. Asymptomatic Reactivation of JC Virus in Patients Treated with Natalizumab. *N Engl J Med.* 2009; 361:1067-1074.
2. Antonio-Valdiviezo A, Gómez-Rivera S, Martínez-Torres J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with prolonged survival: a case report. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008 Sep-Oct;46(5):557-60
3. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, Scanlon JV, Sandrock A, Bozic C. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2012; 366:1870-1880.
4. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento-sUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI\\_2010-02\\_natalizumab\\_tysabri.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento-sUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-02_natalizumab_tysabri.pdf) (Consultado 10/11/2012)
5. Fernández O, et al. Consenso español sobre la utilización de natalizumab (Tysabri®) - 2011. *Neurología.* 2011. doi:10.1016/j.nrl.2011.09.008