

Handläggning av JC-virus infektion – Rekommendation 2018

Denna rekommendation utarbetades vid ett expertmöte som anordnades av Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV) 23 januari 2018.

1. Bakgrund

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) är en ovanlig, men allvarlig, opportunistisk cerebral infektion orsakad av JC-virus (JCV). Många olika tillstånd och behandlingar som medför en cellulär immundefekt har associerats till utveckling av PML, men majoriteten av fallen har bakomliggande hiv-infektion, hematologisk malignitet eller natalizumab-behandlad multipel skleros (MS)¹.

Det finns i nuläget ingen effektiv antiviral behandling mot PML. Däremot kan den bakomliggande immunsuppressionen i vissa fall reverseras, med regress av PML, framför allt om detta sker tidigt i sjukdomsförloppet. Tidig diagnostik och korrekt handläggning har därför mycket stor betydelse för utfallet vid PML.

2. Klinik

Symtomen vid PML utvecklas oftast gradvis under veckor-månader, och består vanligen av en kombination av kognitiva och fokala neurologiska symtom. Den kliniska bilden styrs av lokaliseringen av lesionerna, och kan inkludera halvsidig motorisk nedsättning med tecken till övre motorneuronpåverkan, synfältpåverkan, talstörning eller mer sällan sensorisk påverkan. Kognitiva symtom med nedsättning av exekutiva funktioner, apati och minnesstörning är mycket vanliga. Om den bakomliggande immundefekten inte kan reverseras är prognosen mycket dålig med progressiv utveckling av neurologiska symtom och hög mortalitet.

3. Diagnostik

Definitiv diagnos kräver samtidig förekomst av typisk klinik och neuroradiologi samt påvisande av JCV DNA i likvor². Hjärnbiopsi med typisk histopatologisk bild samt detektion av JCV DNA och/eller JCV protein i hjärnvävnad ger också definitiv diagnos, men görs endast i undantagsfall vid differentialdiagnostiska svårigheter.

Undersökning med magnetresonans tomografi (MR) vid PML visar vanligen enskilda eller multipla, delvis konfluerande >3 cm stora lesioner

med dålig avgränsning mot vit substans, men med tydlig gräns mot grå substans. De sekvenser som har störst nytta för att skilja PML från annan patologi är T2 flair- och diffusionsviktade sekvenser (3D T2WI-FLAIR och DWI)³. Ett bredare undersökningsprotokoll kan dock behövas för differentialdiagnostik mot andra tillstånd, främst gliom.

Vid likvorundersökning brukar man se normala till lätt stegrade celltal, och ingen eller endast lätta tecken till blod-hjärnbarriärdysfunktion. JCV DNA kan detekteras med kvantitativ PCR, som utförs på flera laboratorier i Sverige. Vid uttalad immundefekt hos hiv-positiva (AIDS) ses vanligen höga nivåer JCV DNA (≥ 10.000 -100.000 kopior/mL) i likvor vid PML⁴. Däremot har patienter med terapiinducerad immundefekt, som t ex vid natalizumab-behandlad MS, ofta en låg nivå viralt DNA (50-1000 kopior/mL) i likvor i samband med PML⁵. Det förekommer att JCV DNA inte kan detekteras i likvor vid PML i tidigt skede. Om klinisk misstanke kvarstår bör ny MR-undersökning med 3D T2WI-FLAIR och DWI-sekvenser liksom ny likvor-diagnostik göras inom några veckor .

4. Behandling

Effektiv antiviral terapi riktad mot JCV saknas. Vid konstaterad PML beror den fortsatta handläggningen på underliggande orsak. Generellt kan sägas att möjligheten att påverka infektionens förlopp ökar om patientens immunstatus förbättras. Detta innebär att vid hiv säkerställa att patienten erhåller effektiv kombinerad antiretroviral terapi (cART) med bra penetration till CNS (rekommendationsgrad C)⁶. Vid MS behandlad med natalizumab har man ofta använt sig av plasmaferes för att snabbare reversera effekten av läkemedlet (dock har värdet av denna behandling ifrågasatts i en nyligen genomförd meta-analys)⁷. Vid andra tillstånd med immunsuppressiv behandling (t ex efter organtransplantation) måste denna reduceras för att förloppet ska kunna vända (rekommendationsgrad D).

5. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

Vid reversering av immunsuppressionen kan en inflammatorisk reaktion uppstå runt PML härdarna i hjärnan⁸. IRIS kan uppträda hastigt och leder till klinisk försämring med ökade fokala och generella neurologiska funktionsbortfall. Vid utbredd PML kan det uppstå en mycket kraftig inflammation med påföljande ödem, som pga masseffekt kan vara direkt livshotande. Vid neurologisk försämring bör MR-undersökning göras för att bedöma grad av ödembildning. Om IRIS uppstår kan behandling ges med högdos metylprednisolon alternativt betametason för att dämpa inflammationen (rekommendationsgrad C).

6. Specifik läkemedelsbehandling mot JCV

Flera olika substanser har potentiell effekt mot JCV in vitro, och det finns en rad fallbeskrivningar där olika läkemedel använts för behandling av PML. Dock har man i de fåtal kliniska prövningar som har gjorts inte kunnat påvisa någon positiv effekt av studerade läkemedel (cytarabidine, topotecan, cidofovir och mefloquine)⁹. Behandling med dessa preparat kan därför ej rekommenderas (Rekommendationsgrad B). Specifika cytotoxiska T-celler kan möjligen vara ett framtida behandlingsalternativ. För mer detaljer avseende läkemedelsbehandling, se bakgrundsdokumentation om PML vid hiv-infektion.

Faktaruta: Evidens- och rekommendationsgradering

(efter Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009; <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>).

Kvalitetsgradering av evidens

- | | |
|----|--|
| 1a | Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet |
| 1b | Minst en stor randomiserad kontrollerad studie |
| 1c | "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla |
| 2a | Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet |
| 2b | Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc) |
| 2c | "Utfallsstudier" ("Outcome Research") |
| 3a | Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet |
| 3b | Individuella fall-kontrollstudier |
| 4 | Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet |
| 5 | Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc |

Gradering av rekommendationer

- | | |
|---|--|
| A | Baseras på evidensgrad 1a, b eller c |
| B | Baseras på evidensgrad 2a, b eller c, 3a eller b |
| C | Baseras på evidensgrad 4 |
| D | Baseras på evidensgrad 5 |

7. Referenser

Se även bakgrundsdocumentationen till denna behandlingsrekommendation för ytterligare referenser

1. Iacobaeus E, Burkill S, Bahmanyar S, et al. The national incidence of PML in Sweden, 1988-2013. *Neurology* 2018;90:e498-e506.
2. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013;80:1430-8.
3. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72:779-87.
4. Glass AJ, Venter M. Improved detection of JC virus in AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy by T-antigen specific fluorescence resonance energy transfer hybridization probe real-time PCR: evidence of diverse JC virus genotypes associated with progressive multifocal leukoencephalopathy in Southern Africa. *J Med Virol* 2009;81:1929-37.
5. Linda H, von Heijne A, Major EO, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *N Engl J Med* 2009;361:1081-7.
6. Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One* 2011;6:e20967.
7. Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017;88: 1144-52.
8. Fournier A, Martin-Blondel G, Lechapt-Zalcman E, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome unmasking or worsening AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy: A Literature Review. *Frontiers Immunol* 2017;8:577.
9. Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, Gerber M, Liu M. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8:255-73.

8. Deltagare

Deltagarnas jävsdeklarationer finns tillgängliga på förfrågan till ordförande för RAV, Anders Sönerborg

Överläkare, docent, Britt-Marie Eriksson
Infektionskliniken
Akademiska Universitetssjukhuset
751 85 Uppsala

Överläkare, docent, Vanda Friman
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Mikrobiolog, med lic, Anna-Lena Hammarin
Avd för mikrobiologi
Folkhälsomyndigheten
171 82 Stockholm

Överläkare, professor, Per Ljungman
Patientområde Cellterapi och allogen
stamcellstransplantation
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare, professor, Fredrik Piehl
Neurologiska kliniken Institutionen för Klinisk
Neurovetenskap
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

Bitr överläkare Lisa Swartling
Patientområde infektionssjukdomar
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare, Anders Thalme
Patientområde infektionssjukdomar
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm