

TYRUKO
(natalitsumabi)

Tietoa ja hoito-ohjeet lääkäreille

Katso TYRUKO valmisteen täydelliset lääkemääräystiedot valmisteyhteenvedosta, joka löytyy osoitteesta www.laakeohje.fi.

Sisällysluettelo

I. Johdanto.....	3
1. Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia.....	4
1.1 PML:n yleinen epidemiologia.....	4
1.2 PML natalitsumabia saavilla potilailla.....	4
1.3 Patologia.....	5
1.4 PML:n kehittymisen riskitekijät.....	5
1.5 Potilasseuranta.....	6
1.6 PML:n diagnosointi.....	8
1.7 PML:n ja MS taudin relapsin erottaminen magneettikuvauksessa.....	10
1.8 PML:n hoito.....	12
1.9 PML:n ennuste.....	13
1.10 Natalitsumabihoidon lopettamisen jälkeen diagnosoitu PML.....	13
II. Potilaiden opastaminen.....	14
Viitteet.....	15
Liite 1.....	17
Potilaan seurantakortti.....	17
Liite 2.....	17
Hoidon aloittamislomake, Hoidon jatkamislomake, Hoidon lopettamislomake.....	17

I. Johdanto

TYRUKO hoito aloitetaan ja toteutetaan neurologisten sairauksien, kuten MS taudin, diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin määräyksestä ja jatkuvassa valvonnassa yksikössä, jossa on valmiudet pikaiseen magneettikuvien ottamiseen.

Tässä koulutusasiakirjassa tarjotaan lisätietoa ja opastusta lääkäreille, jotka aloittavat MS tautia sairastaville potilaille hoidon TYRUKO valmisteella (natalitsumabilla) ja valvovat sitä myyntilupaehtojen ja TYRUKO valmisteen valmisteyhteenvedon mukaisesti varmistaakseen valmisteen turvallisen ja tehokkaan käytön. Asiakirjassa kuvataan keinoja riskien pienentämiseen. Muita hoidossa käytettäviä tukimateriaaleja ovat Potilaan seurantakortti (liite 1) ja kolme lomaketta (hoidon aloittamislomake, hoidon jatkamislomake ja hoidon lopettamislomake), jotka löytyvät liitteestä 2.

Ensisijaiset ohjeet ovat valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa, jotka ovat saatavilla osoitteessa www.laakeohje.fi.

Tässä koulutusasiakirjassa keskitytään pääasiassa progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML), joka on tähän mennessä todettu tärkeimmäksi natalitsumabihoitoa saavilla potilailla esiintyväksi haittavaikutukseksi. Siksi tämän asiakirjan oleelliset tiedot on toimitettava myös PML:n erotusdiagnostiikkaan osallistuville radiologeille.

Muut TYRUKO hoitoon liittyvät tärkeät turvallisuusnäkökohdat sekä tiedot TYRUKO hoitoon soveltuvista potilaista on kuvattu valmisteyhteenvedossa. Hoitavien lääkäreiden on varmistettava, että tätä koulutusasiakirjaa käytetään yhdessä valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen kanssa. Ne ovat saatavilla osoitteessa www.laakeohje.fi.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

tai

Sandoz A/S

www-sivusto: <http://pvilj.solutions.iqvia.com>

sähköposti: adverse.event.finland@sandoz.com

Ilmoitukseen pyydetään liittämään mahdollisimman kattavat tiedot, mukaan lukien tiedot potilaan sairaushistoriasta ja samanaikaisesti käytössä olevista lääkkeistä, haittavaikutuksen alkamisajankohta, hoitopäivämäärät, tuotteen kaupp nimi ja eränumero.

1. Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Natalitsumabihoito lisää progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) riskiä. PML on harvinainen viruksen aiheuttama opportunisti infektio aivoissa, ja se johtaa yleensä kuolemaan tai vakavaan vammautumiseen. Opportunisti infektiot ovat mikrobien aiheuttamia infektiota, jotka eivät yleensä ole vaarallisia, mutta voivat aiheuttaa sairauksia potilailla, joiden immuunijärjestelmän toiminta on heikentynyt. Näitä ovat esimerkiksi keuhkojen mykobakteeri infektiot, kandidiaasi ja erilaiset disseminoituneet virusinfektiot.

PML:aa on raportoitu potilailla natalitsumabihoidon aikana ja viimeisen natalitsumabiannoksen jälkeisten kuuden kuukauden aikana. Potilaille ja heitä hoitaville henkilöille on kerrottava, mitkä oireet saattavat viitata varhaisvaiheen PML:aan ja että oireita on tarkkailtava hoidon aikana ja vielä noin kuuden kuukauden ajan natalitsumabihoidon lopettamisen jälkeen (ks. liitteet 1 ja 2, potilaan seurantakortti ja hoitolomakkeet).

Opportunisti infektiota epäiltäessä natalitsumabihoito on keskeytettävä, kunnes tällaisen infektion mahdollisuus voidaan lisätutkimusten perusteella sulkea pois.

1.1 PML:n yleinen epidemiologia

PML on keskushermoston opportunisti infektio, jonka aiheuttaa John Cunninghamin virus (JC virus) ja jota todetaan yleensä vain sellaisilla potilailla, joiden vastustuskyky on heikentynyt. Uudelleen aktivoitunut JC virus vahingoittaa myeliiniä tuottavia soluja ja estää siten hermoimpulssien kulkua hermoissa. PML:n ehkäisyyn ei ole olemassa keinoa, eikä puhjenneeseen sairauteen ole olemassa hoitoa. PML:aa on todettu myös potilailla, joilla on jokin autoimmuunisairaus tai joille on tehty elinsiirto ja annettu immunosuppressiivista hoitoa.

PML on kuolemaan johtava, myeliiniä tuhoava sairaus, jonka aiheuttaa ihmisen polyoomaviruksiin kuuluvan JC viruksen uudelleenaktivoituminen (Wollebo et al. 2015). JC virusinfektion arvellaan tapahtuvan alun perin lapsuudessa, minkä jälkeen viruksia jää ensisijaisesti munuaisiin. Virusinfektio ei itsessään aktivoi tautia. Viruksen deoksiribonukleiinihapon (DNA) ei koodaavalla alueella ja sen jälkeen kapsidiproteiineja koodaavalla alueella tapahtuvien mutaatioiden arvellaan kuitenkin voivan johtaa viruksen muuttumiseen patogeeneeseen muotoon, joka läpäisee veri aivoesteen ja aiheuttaa keskushermostoinfektion. Jos henkilön immuunijärjestelmä on lisäksi heikentynyt, JC virus voi aktivoitua uudelleen ja aiheuttaa PML:n.

Biogenin rahoittamissa tutkimuksissa, joissa käytettiin seerumin JC viruksen vasta aineiden määritystä (STRATIFY JCV®), JC viruksen vasta aineiden esiintyvyyden osoitettiin olevan noin 55 % populaatiossa, joka käsitti yli 6 000 MS tautia sairastavaa potilasta. Lisäksi eri puolilta Euroopan unionia (EU) olevien, MS tautia sairastavien potilaiden aineistossa ilmoitettujen JCV vasta aineiden esiintyvyyden vaihteluväli oli 48,8–69,5 % potilaan saamasta hoidosta riippumatta (Bozic et al. 2014). JC viruksen vasta aineiden esiintyvyyden todettiin myös lisääntyvän iän myötä ja olevan naisilla pienempi miehiin verrattuna kaikissa tutkituissa MS tautia sairastavien potilaiden kohorteissa (Bozic et al. 2014). Nämä löydökset ovat yhdenmukaisia kirjallisuudessa esitettyjen esiintyvyydestietojen kanssa, jotka on saatu terveitä aikuisia koskevista tutkimuksista samankaltaisia menetelmiä käyttäen (Bozic et al. 2014). Nämä tutkimukset osoittivat, että yleensä JC viruksen vasta aineen esiintyvyyteen eivät näytä vaikuttavan natalitsumabihoidon tunnetut riskitekijät, kuten aiempi natalitsumabialtistus, natalitsumabihoidon kesto tai aiempi immunosuppressiivinen hoito (Bozic et al. 2014).

Lisäksi systemaattisissa lisäkatsauksissa ja tutkimuksissa JC viruksen vasta aineiden esiintyvyyden ilmoitettiin vaihtelevan MS tautia sairastavien potilaiden populaatioissa maantieteellisen sijainnin mukaan välillä 40–70 % (Paz et al. 2018, Correira et al. 2017, Tan et al. 2010).

1.2 PML natalitsumabia saavilla potilailla

Natalitsumabiin liittyvän PML:n patofysiologia tunnetaan huonosti, mutta sen arvellaan liittyvän epäkypsien B solujen vapautumiseen luuytimeistä ja soluvälitteisen immuniteetin estymiseen keskushermostossa (Calabrese et al. 2015). Myös muut tekijät voivat edistää PML:n kehittymistä natalitsumabia saaneilla potilailla. Natalitsumabi mobilisoi luuytimen CD34+ soluja. JC viruksen infektoimat CD34+ solut saattavat päätyä perifeeriseen verenkiertoon ja siirtyä veri aivoesteen läpi keskushermostoon, missä ne aiheuttavat PML:n (Frohman et al. 2014).

PML:n globaaliksi ilmaantuvuudeksi natalitsumabilla hoidetuilla potilailla on arvioitu 4,08 / 1 000 potilasta (Vivekanandan et al. 2021). Natalitsumabilla hoidettujen potilaiden kirjallisuudessa raportoitu kuolleisuusprosentti on ollut 20 %, ja sen odotetaan pienenevän kliinisen tunnistamisen tehostuessa, koska PML saadaan diagnosoitua varhaisemmassa vaiheessa (Hellwig et al. 2011).

1.3 Patologia

JC viruksen lisääntyminen aivoissa aiheuttaa oligodendrosyyttien lyttisen infektion, joka johtaa laajaan myeliinin tuhoutumiseen. Subkortikaaliseen valkeaan aineeseen kehittyy mikroskooppisen pieniä leesioita, jotka laajenevat ja saattavat kasvaa yhteen, mikä näkyy tyypillisenä magneettikuvauslöydöksenä.

JC virus voi infektoida oligodendrosyyttien lisäksi pikkuaivojen jyväissoluneuroneja, mikä johtaa JC viruksen aiheuttamaan jyväissoluneuronopatiaan. Tämä voi esiintyä erillisenä sairautena tai yhdessä PML:n kanssa. JC viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa on kuitenkin raportoitu hyvin harvoin natalitsumabia saavilla potilailla (Agnihotri et al. 2014, Schippling et al. 2013).

1.4 PML:n kehittymisen riskitekijät

Kolme riskitekijää, joiden on havaittu liittyvän PML:n kehittymiseen natalitsumabia saavilla potilailla, ovat JC viruksen vasta aineiden esiintyminen, hoidon kesto ja aiempi immunosuppressiivinen hoito. Nämä tekijät on otettava huomioon arvioitaessa hoidosta odotettavissa olevaa hyötyä natalitsumabihoidon aloituksen ja jatkamisen yhteydessä.

- **JC virusvasta aineiden esiintyminen**

Potilailla, joiden veren tai seerumin JC viruksen vasta ainemääritys on positiivinen, on suurempi PML:n kehittymisriski kuin potilailla, joiden JC viruksen vasta ainemääritys on negatiivinen. PML ilmaantuu kuitenkin vain pienelle osalle potilaista, joiden JC viruksen vasta ainemääritys on positiivinen, koska JC virusinfektio on vain yksi PML:n kehittymiseen vaikuttavista tekijöistä. JC viruksen vasta ainemäärityksestä saadaan suurin hyöty PML riskin arvioinnissa, kun positiivista testitulosta käytetään arviointiin yhdessä kahden muun tunnistetun riskitekijän kanssa.

- **Natalitsumabihoidon kesto**

PML riski suurenee natalitsumabihoidon keston mukaan, etenkin hoidon jatkuessa yli kahden vuoden ajan.

- **Aiempi immunosuppressiivinen hoito**

PML:n kehittymisriski on suurempi potilailla, jotka ovat saaneet immunosuppressiivista hoitoa ennen natalitsumabihoidon aloittamista.

PML:n kehittymisriski on suurempi, jos potilaalla on kaikki kolme riskitekijää. Kun potilaiden veren JC viruksen vasta ainepitoisuus on suurentunut ja he ovat saaneet natalitsumabihoidoa yli kahden vuoden ajan mutta eivät ole saaneet immunosuppressiivista hoitoa ennen natalitsumabihoidon aloitusta, PML:n kehittymisriski on suurempi niillä, joiden JC viruksen vasta ainepitoisuus on suuri, kuin niillä, joilla on pienempi JC viruksen vasta ainepitoisuus (Ho et al 2017).

Kaikkia natalitsumabihoidoa saavia potilaita on PML:n riskitekijöiden esiintymisestä riippumatta seurattava tehostetusti PML:n ilmaantumisen havaitsemiseksi, ja seurantaa on jatkettava kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Ho et al. julkaisivat retrospektiivisen analyysin, jossa JC viruksen vasta aineiden esiintyminen ja määrä sekä aiempi immunosuppressiivinen hoito ja natalitsumabihoidon kesto yhdistettiin PML riskinarvioinnin algoritmiin, josta saattaa olla apua natalitsumabihoidoa saavien MS tautipotilaiden PML riskin ennustamisessa (Ho et al. 2017).

Yhteenveto ehdotetusta jaottelusta:

- **Potilaat, joilla on JC viruksen vasta aineita:**

PML riski on suurempi, kun JC viruksen vasta ainepitoisuudet ja vastaavat indeksiluvut ovat suuremmat ja natalitsumabihoidon kesto on pitempi, etenkin, jos hoito kestää yli 24 kuukautta. Aiempi immunosuppressiivisten lääkkeiden, kuten atsatiopriinin, syklofosfamidin, metotreksaatin, mitoksantronin tai mykofenolaattimofetiilin, käyttö suurentaa näiden potilaiden PML riskiä. Tiedot eivät kuitenkaan osoittaneet korrelaatiota JCV indeksin ja PML riskin välillä potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa, mikä rajoittaa indeksin soveltuvuutta käyttöön tässä potilasryhmässä (Ho et al. 2017). Tämän takia tehtiin PML riskin lisäjaottelu potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa immunosuppressiivista hoitoa. Ainoa natalitsumabile hyväksytty annostelu on 300 mg 4 viikon välein (valmisteyhteenveto kappale 4.2 Annostus ja antotapa). Tutkimusnäyttö kuitenkin viittaa siihen, että natalitsumabihoidon käyttö harvemmin kuin neljän viikon välein saattaa pienentää PML riskiä (Ryerson et al. 2019, Foley et al. 2022). Pidennetyn antovälin käyttäminen edellyttää varovaisuutta, koska pidennetyn antovälin tehoa ei ole varmistettu, eikä siihen liittyvää hyöty-riskisuhdetta toistaiseksi tunneta (valmisteyhteenveto kappale 4.4 Varoituksen ja käyttöön liittyvät varotoimet).

1.5 Potilasseuranta

Natalisumabia saavien potilaiden on oltava erikoislääkärin säännöllisessä seurannassa. Seuraavia seurantavaiheita suositellaan:

- **JC viruksen vasta ainemääritys**

JC viruksen vasta ainemääritys antaa lisätietoa natalisumabihoidon riskin arviointiin. Siksi JC viruksen vasta ainestatuksen määrittystä suositellaan ennen natalisumabihoidon aloitusta tai jos potilaan vasta ainestatus ei tiedetä. On tärkeää huomioida, että vaikka potilaalla ei olisi JC viruksen vasta aineita, hänellä voi silti olla PML infektion kehittymisriski, koska vasta ainestatus voi muuttua, potilas voi saada uuden JC virusinfektion tai testitulokset voi olla virheellisiä. Vasta ainemäärityksen toistamista suositellaan JC viruksen vasta aine-negatiivisille potilaille kuuden kuukauden välein. Jos potilaan JC-virusvastaaineindeksi on pieni eikä potilas ole saanut aiemmin immunosuppressiivista hoitoa, määrittystä suositellaan tekemään 6 kuukauden välein sen jälkeen kun potilas on saanut lääkevalmistetta 2 vuotta. Tämä auttaa myös asianmukaisen magneettikuvausseurannan arvioimisessa.

Natalisumabilla hoidettuja potilaita koskeneessa kansainvälisessä, retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa havaittiin, että JC viruksen vasta ainestatus muuttui seropositiiviseksi 7,3 %:lla potilaista, mikä on hieman enemmän kuin muista natalisumabia käsiteltyistä kliinisistä tutkimuksista saaduissa havainnoissa (Dweyer et al. 2021).

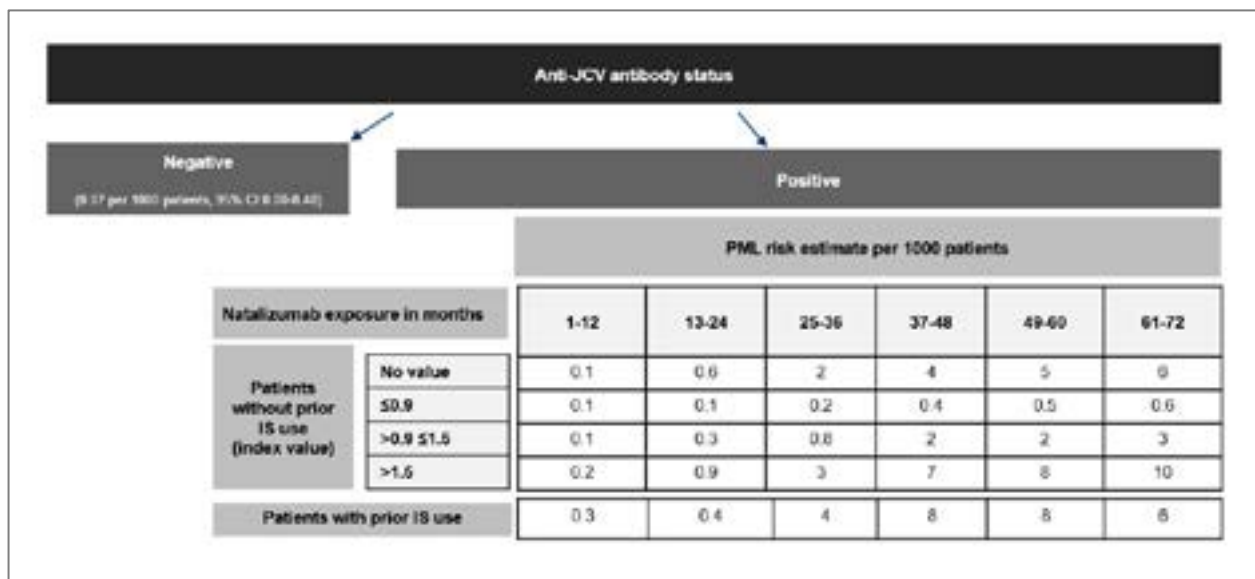
Potilailla, joiden JC viruksen vasta ainemääritys on positiivinen jossain vaiheessa, on suurentunut PML riski riippumatta aiempien ja myöhempien vasta ainemääritysten tuloksista.

Määrittämiseen tulee käyttää ainoastaan soveltuvia ja validoituja ELISA määrittämenetelmiä eikä näitä testejä pidä käyttää PML:n diagnosointiin. Yleisesti käytetty plasmafereesi/plasmanvaihto (PLEX) tai laskimoon annettu immunoglobuliini (IVIg) voi vaikuttaa seerumista tehtävän JC viruksen vasta ainemäärityksen tuloksen asianmukaiseen tulkintaan. Potilaille ei saa tehdä JC viruksen vasta ainemääritystä kahteen viikkoon PLEX hoidon jälkeen, koska vasta aineet ovat poistuneet seerumista, eikä myöskään kuuteen kuukauteen IVIg hoidosta (6 kk = 5 x immunoglobuliinien puoliintumisaika), koska tällöin tulokset voivat olla virheellisiä.

Tämän hetkisen näytön perusteella PML:n riski on matala alhaisilla indeksiluvun arvoilla ja kohoaa merkittävästi korkeilla indeksiluvun arvoilla potilailla, joita on hoidettu natalisumabilla yli 2 vuoden ajan.

JC-viruksen vasta-aineen indeksiluku PML-riskiarviossa voi riippua JC-viruksen vasta-ainemääritykseen käytetystä menetelmästä. Käytettäessä STRATIFY JCV® DxSelect®* määrittämenetelmää, Ho et al. 2017 julkaisun riskiarvio-ohjeistus indeksiluvuille, jotka on määritelty natalisumabilla hoidetuille potilaille perustuen >20 000 MS-potilaasta saatuun aineistoon, ks. kuva 1.

Kuva 1: PML:n riskiarvio



Tiedot julkaisusta Ho et al. *Lancet Neurol.* 2017 Nov;16(11):925–933.

* STRATIFY JCV® on Biogen MA:n tavaramerkki, DxSelect® on DIASORIN S.p.A:n tavaramerkki

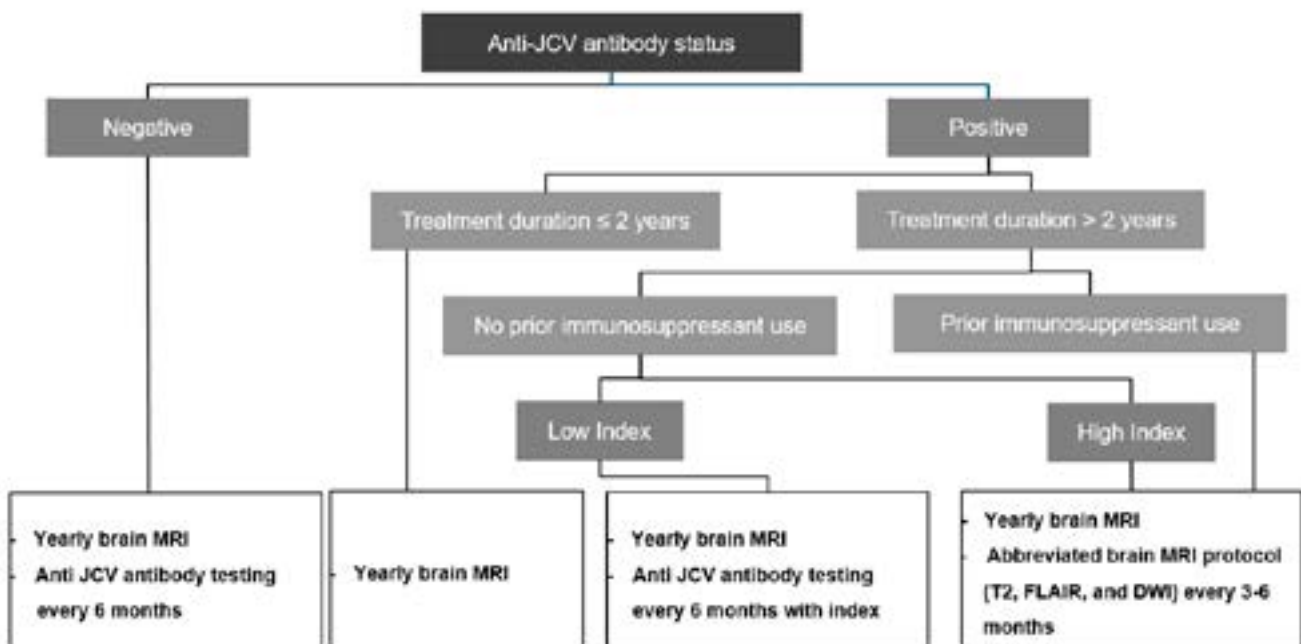
- **Magneettikuvausseuranta PML:n havaitsemiseksi varhaisessa vaiheessa**

Kliinisessä työssä magneettikuvaus on hyödyllinen menetelmä MS tautia sairastavien potilaiden seurannassa. Se voi helpottaa PML leesioden ja MS leesioden erottamista toisistaan potilailla, joille kehittyy epätavallisia neurologisia oireita natalitsumabihoidon aikana (Berger et al. 2013). Magneettikuvauslöydökset voivat olla nähtävissä ennen kuin potilaalla on PML:n kehittymiseen viittaavia kliinisiä löydöksiä tai oireita. Potilaille, joilla on suurentunut PML riski, suositellaan magneettikuvausta säännöllisin väliajoin, koska se voi auttaa diagnosoimaan PML:n aikaisemmin ja voi parantaa kliinisiä hoitotuloksia (Prosperini et al. 2016, Wattjes et al. 2015, Scarpazza et al. 2020).

Yhteenveto suositellusta magneettikuvausseurannasta (Wattjes et al. 2021, Scarpazza et al. 2020):

- - Ennen natalitsumabihoidon aloitusta on oltava saatavilla tuoreet (yleensä enintään kolme kuukautta vanhat) magneettikuvat lähtötilanteen vertailukuviksi. Magneettikuvaus on toistettava säännöllisesti vähintään kerran vuodessa. Kaikkien natalitsumabihoitoa saavien potilaiden täydelliset magneettikuvat on arvioitava vuosittain PML:n merkkien havaitsemiseksi.
- - Potilaille, joilla on suurentunut PML riski, on tehtävä magneettikuvaus useammin, esim. 3–6 kuukauden välein:
- Potilaat, joilla on kaikki kolme PML:n kehittymisen riskitekijää (JC virusvasta aineita, yli kahden vuoden pituinen natalitsumabihoito ja aiempi immunosuppressiivinen hoito), ja potilaat, joilla on suuri JCV indeksiluku ja jotka ovat saaneet natalitsumabihoitoa yli kahden vuoden ajan mutta eivät ole saaneet aiempaa immunosuppressiivista hoitoa.
- - Magneettikuvaus on tehtävä heti PML:n mahdollisuuteen viittaavien ensioireiden ilmaantuessa.

Kuva 2: Yhteenveto suositellusta potilasseurannasta magneettikuvausprotokollat



DWI=diffuusiopainotteinen (diffusion weighted imaging); FLAIR=likvorisuppressiokuvaus (fluid-attenuated inversion recovery); JCV=John Cunnighamin virus, MRI=magneettikuvaus

Taulukko 1: Suositeltavat magneettikuvausprotokollat

Kuvauslaitteen kentän voimakkuus > 1,5 T, leikepaksuus ≤ 5 mm, ei väliä, koko aivojen kuvaus. Aksiaalikuvat määrätään aivokurkiaisien alapuoliselta linjalta.

Täydellinen magneettikuvausprotokolla ¹	Lyhennetty magneettikuvausprotokolla ²
<ul style="list-style-type: none">➤ Sagittaalinen ja aksiaalinen kaksiulotteinen (2D) FLAIR tai kolmiulotteinen (3D) FLAIR➤ Aksiaalinen nopea spinkaiku (FSE) PD/T2-painotteinen➤ Aksiaalinen DW-kuvaus ja ADC-kartta➤ Aksiaalinen T1 painotteinen spinkaiku ennen varjoainetta ja varjoaineen jälkeen tai kolmiulotteinen T1 painotteinen kuvaus ennen varjoainetta ja varjoaineen jälkeen➤ Gd injektio 0,1 mmol/kg 30 sekunnin kuluessa➤ 5–10 minuutin viive varjoaineen injisoinnin jälkeen	<ul style="list-style-type: none">➤ Sagittaalinen ja aksiaalinen kaksiulotteinen (2D) FLAIR tai sagittaalinen kolmiulotteinen (3D) FLAIR aksiaalisella ja koronaalisella reformointiprotokollalla➤ Aksiaalinen nopea spinkaiku (FSE) PD/T2-painotteinen➤ Aksiaalinen DW-kuvaus ja ADC-kartta

¹ Lähtötilanteessa ja vuosittaisissa rutiinikuvauksissa kaikille potilaille.

² Turvallisuusseuranta potilaille, joiden riski on suuri.

2D = kaksiulotteinen; 3D = kolmiulotteinen; ADC = näennäinen diffuusiovakio; DW-kuvaus = diffuusiopainotettu kuvaus; FLAIR = likvorisuppressiokuvaus (fluid attenuated inversion recovery); FSE = nopea spin kaiku; Gd = gadolinium; MRI = magneettikuvaus (magnetic resonance imaging); SE = spin kaiku

Viite: Wattjes et al 2021.

Jos magneettikuvauksessa havaitaan PML:aan viittaavia leesioita, täydellinen magneettikuvausprotokolla on laajennettava sisältämään varjoainetehosteinen T1 painotettu kuvaus inflammaation merkkien ja mahdollisen PML:n ja PML IRIS:n (progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian ja elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymän) samanaikaisen ilmaantumisen havaitsemiseksi, etenkin uusintakuvauksissa. Lisäksi suositellaan, että hoitava lääkäri kertoo radiologille uusintakuvauspyynnön yhteydessä, että erotusdiagnostiikassa huomioidaan PML:n tai muiden opportunisti infektioiden mahdollisuus.

1.6 PML:n diagnosointi

The American Academy of Neurology yhdistyksen julkaisemassa konsensuslausumassa esitetyissä PML:n diagnostisissa kriteereissä edellytetään, että potilaalla todetaan kliinisiä, radiografisia ja virologisia löydöksiä tai tyypillisiä histopatologisia löydöksiä ja JC virusinfektio (Berger et al. 2013). Näiden kriteerien mukaan aivobiopsia ei ole tarpeen, mutta varma PML diagnoosi edellyttää yhteensopivia kliinisiä ja magneettikuvauslöydöksiä sekä JC viruksen DNA:n toteamista aivo selkädinnesteestä polymeerasiketjureaktiomenetelmällä (PCR). Lääkäri voi kuitenkin vaihtoehdoisen luokitusjärjestelmän perusteella vahvistaa natalitsumabihoitoa saavan MS potilaan PML diagnoosin, vaikka potilaalla ei olisi kliinisiä oireita. (Dong Si et al. 2014)

Kaikki diagnosoidut tai epäillyt PML tapaukset on ilmoitettava seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

tai

Sandoz A/S

www-sivusto: <http://pvilj.solutions.iqvia.com>

sähköposti: adverse.event.finland@sandoz.com

Tärkeää huomioitavaa

- Kaikkien natalitsumabihoitoa saavien potilaiden kliinistä tilaa on seurattava säännöllisesti, jotta neurologisen tilan muutokset havaittaisiin mahdollisimman varhain. **Jos natalitsumabihoitoa saavalle potilaalle kehittyä uusia neurologisia oireita, PML:n mahdollisuus on aina otettava huomioon erotusdiagnostisena vaihtoehtona.**
- Potilaalle ja hänen kumppanilleen ja hoitajilleen on kerrottava PML:n varhaisvaiheeseen mahdollisesti viittaavista oireista (ks. potilaan seurantakortti ja hoitolomakkeet), ja heitä on kehoitettava tarkkailemaan oireita potilaan natalitsumabihoiton aikana sekä noin kuuden kuukauden ajan viimeisen natalitsumabiannoksen jälkeen (PML:aa on raportoitu vielä kuuteen kuukauteen saakka viimeisen natalitsumabiannoksen jälkeen, vaikka potilaalla ei olisi ollut PML:aan viittaavia löydöksiä hoidon lopettamisajankohtana).
- **Jos neurologisen tilan muutos tai magneettikuvauksessa todettu muutos vaatii lisätutkimuksia, natalitsumabihoito on aina syytä keskeyttää eikä sitä saa aloittaa uudelleen ennen kuin MS tautiin liittymättömän patologisen prosessin mahdollisuus on luotettavasti suljettu pois. Natalitsumabihoito voidaan aloittaa uudelleen vasta, kun PML:n mahdollisuus on varmasti suljettu pois (tarvittaessa toistamalla kliiniset, MRI ja laboratoriotutkimukset, jos PML:aa edelleen epäillään).**
- Päätös natalitsumabihoiton keskeyttämisestä voi perustua alkuvaiheen kliiniseen oirekuvaan, magneettikuvauslöydöksiin, oireiden tai löydösten etenemiseen ja/tai kortikosteroidihoidolla saavutettuun vasteeseen.
- **Jos potilaalla todetaan PML, natalitsumabin käyttö on lopetettava kokonaan.**

Kliininen arviointi

Kaikki uudet tai toistuvat neurologiset oireet on arvioitava viipymättä ja huolellisesti niiden syynä olevan sairauden selvittämiseksi. Jos potilaan MS taudin aktiivisuus on ollut vakaa natalitsumabihoiton aikana, tällaisten muutosten ilmetessä on syytä epäillä PML:aa (tai muuta opportunisti infektiota). On tärkeää huomata, että PML diagnoosi ei edellytä uusia neurologisia oireita (jos potilaalla on muuta diagnoosin varmistavaa näyttöä) ja että oireettomia PML tapauksia on raportoitu. Magneettikuvauksissa havaitut uudet epäilyttävät leesiot on tutkittava tarkkaan sekä suuri että pieniriskisten oireettomien potilaiden kohdalla, etenkin jos kuvaus on tehty lyhennetyllä protokollalla (ks. kohta ”PML:n ja MS taudin relapsin erottaminen magneettikuvauksessa”). **Taulukossa 2** on lueteltu kliinisiä piirteitä, jotka voivat auttaa erottamaan MS taudin leesiot PML:sta. On syytä huomata, että taulukko ei ole kattava ja että näiden sairauksien oireissa on päällekkäisyyksiä. **Lääkärin on hyvä tietää, että PML:n ja muiden opportunisti infektioiden kliinisiä piirteitä voi varsinkin PML:n alkuvaiheessa olla vaikea erottaa MS taudista.** Aiemmat ja nykyiset oireet ja merkit on tärkeää ottaa huomioon, sillä ne helpottavat potilaiden hoitoa.

Taulukko 2: MS taudin ja PML:n kliiniset oireet

Alku	Oireet	
	MS tauti	PML
	Akuutti	Subakuutti
Oireiden kehitys	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Muutamien tuntien tai vuorokausien kuluessa ➤ Vakiintuvat yleensä ➤ Korjaantuvat jopa ilman hoitoa 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Muutamien viikkojen kuluessa ➤ Etenevät
Kliininen kuva	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Parestesia ➤ Kaksoiskuvat ➤ Parapareesi ➤ Myelopatia ➤ Näköhermotulehdus 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Afasia ➤ Ataksia (etenkin jyväissoluneuronopatiassa) ➤ Käytökseen liittyvät tai kognitiiviset muutokset ja neuropsykologisen tilan muutokset ➤ Kiasman takaiset näköhäiriöt ➤ Selkeä heikkous ➤ Hemipareesi ➤ Tuntoaistin puutokset ➤ Kiertohuimaus (vertigo) ➤ Kouristuskohtaukset

MS = multipeliskleroosi; PML = progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia.

Huom. PML:aan voi liittyä myös muita kliinisiä piirteitä, joita ei ole mainittu tässä taulukossa. PML on todettavissa magneettikuvauksella ennen kliinisten piirteiden ilmaantumista. MS taudin ja PML:n kliinisissä piirteissä voi olla jonkin verran päällekkäisyyksiä. (Vermersch et al. 2011, Berger et al. 2013, Kappos et al. 2011, Clifford et al. 2010)

Jos PML on erotusdiagnostisesti mahdollinen, on tehtävä mahdollisimman pian lisätutkimuksia, kuten magneettikuvaus (**taulukko 3**) sekä lannepisto ja aivo selkäydinnesteen tutkimus. Natalitsumabihoito on keskeytettävä, kunnes PML (tai muu opportunisti infektio) voidaan sulkea pois.

JC viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian oireet ovat samankaltaiset kuin PML:n oireet (eli pikkuaivo oireyhtymä). Aivojen magneettikuvauksessa nähdään vaikeaa, etenevää pikkuaivoatrofiaa useiden kuukausien aikana ja selkäydinnesteessä havaitaan JC viruksen DNA:ta (Aginthori et al. 2014). Natalitsumabihoito on keskeytettävä, jos epäillään JC viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa ja/tai PML:aa. Hoito on lopetettava pysyvästi, jos JC viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian ja/tai PML:n diagnoosi varmistuu.

1.7 PML:n ja MS taudin relapsin erottaminen magneettikuvauksessa

Jotta kliiniseen päätöksentekoon saataisiin mahdollisimman hyvät kuvat, natalitsumabihoitoa saavien potilaiden seurantaan suositellaan täydellistä MRI protokollaa (ks. taulukko 1) mieluiten sekä varjoainetta käyttäen että ilman varjoainetta (Yousry et al. 2012, Wattjes et al. 2021). Likvorisuppressiokuvaus (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) on herkin sekvenssi PML:n havaitsemiseksi (Wattjes et al. 2015). Diffuusiopainotetun kuvauksen sekvenssit saattavat myös auttaa erottamaan uudet leesiot kroonisista MS taudin plakeista ja edellisen kuvauksen jälkeen ilmaantuneet muutokset magneettikuvissa (Wattjes et al. 2021). Magneettikuvauksen sekvenssiparametrit on valittava niin, että keskushermoston anatomia ja MS leesiot näkyvät hyvin. Käytettäessä johdonmukaisesti standardimagneettikuvausprotokollaa varhaiset muutokset on helpointa havaita (**taulukko 3**).

Taulukko 3: Magneettikuvauksessa näkyvät piirteet

Taulukossa luetellaan piirteet, jotka tulee ottaa huomioon MS taudin ja PML:n erotusdiagnostiikassa.

Piirre	MS tauti	PML
Atrofia	Diffuusi atrofia progressiivisessa MS taudissa.	PML IRIS:n jälkeinen enkefalomalasia ja diffuusi atrofia affisioituneilla alueilla.
Varjoainetehostus akuuteissa leesioissa	Homogeeninen nodulaarinen, rengasmainen tai avoimen renkaan kaltainen tehostus mukautuu leesioiden muotoon ja kokoon. Häviää 1–2 kuukauden kuluessa.	43 %:ssa leesioista näkyy tehostumista ilmaantumisajankohtana. Piirteiltään laikukas tai nodulaarinen. Tehostus ei mukaudu leesion kokoon tai muotoon. Voimakkaampi tehostuminen IRIS:ssä.
DWI	Akuutit leesiot hyperintensiivisiä. Krooniset leesiot isointensiivisiä.	Akuutit leesiot hyperintensiivisiä. Erottaa uudet PML leesiot valkean aineen krooniseen tautiin liittyviltä alueilta. Ei rajoitusta ADC:lle.
FLAIR kuvat	Hyperintensiivisiä, tarkkarajaisia	Hyperintensiivinen. Herkin sekvenssi PML:n havaitsemiseen.
Leesioiden sijainti	Fokaalinen, periventrikulaarinen tai syvä valkea aine. Leesioita esiintyy kaikilla aivojen alueilla, näköhermossa ja selkäytimessä.	Asymmetrinen, fokaalinen tai multifokaalinen. Subkortikaalinen tai diffuusi valkea aine, kortikaalinen harmaa aine ja syvä harmaa aine, aivorunko, keskimmäiset pikkuaivojen varret. PML:aa ei havaita selkäytimessä tai näköhermossa.
Leesioiden muoto ja rajat	Munan tai liekin muotoisia, tarkkarajaisia; usein leesioita ympäröivää turvotusta	Epäsäännöllinen muoto, sormimaisia ulokkeita kohti korteksia. Huonosti erottuva raja valkeaan aineeseen; terävät rajat harmaaseen aineeseen.
Massavaikutus	Kyllä (laajoilla akuuteilla leesioilla saattaa olla massavaikutusta).	Ei.
Laajenemistapa	Aluksi laajenevat joidenkin vuorokausien tai viikkojen kuluessa. Pienenevät joidenkin kuukausien kuluessa.	Laajenevat.
T1 painotetut kuvat	Akuutit leesiot: hypointensiivisiä tai isointensiivisiä. Signaali intensiteetti kasvaa ajan myötä.	Aluksi isointensiivisestä hypointensiiviseen, signaali intensiteetti vähenee ajan myötä.
T2 painotetut kuvat	Homogeenista hyperintensiivisyyttä ja ympäröivää turvotusta.	Diffuusi hyperintensiivisyys, usein pistemäisiä mikrorakkulaisia inklusioita. Leesioita ympäröiviä tiivistymiä primaarisen leesion lähellä ("Linnunrata").

ADC = näennäinen diffuusiokerroin; DWI = diffuusiopainotettu kuvaus; FLAIR = likvorisuppressiokuvaus; IRIS = elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä; PML = progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia. Viitteet: Vermersch et al. 2011, Kappos 2011, Wattjes and Barkhof 2014, Wattjes et al. 2021, Yousry et al. 2012.

Laboratoriotutkimukset

JC viruksen DNA:n löytyminen aivo selkäydinnesteen PCR analyysissä varmistaa PML:n diagnoosin potilailla, joilla on siihen sopivia ja liittyviä magneettikuvauslöydöksiä. Negatiivinen JC viruksen PCR tulos ei kuitenkaan sulje pois PML:n mahdollisuutta, erityisesti sen vuoksi, että pienikokoisiin leesioihin liittyy pienempi viruskopioiden määrä (Wijburg et al. 2018). Jos aivo selkäydinnestestä ei löydy JC viruksen DNA:ta ja jos potilaan kliinisen tilan tai magneettikuvauksen perusteella epäillään edelleen PML:aa, vaikka paikallisen laboratorion tai viitelaboratorion PCR menetelmällä tekemän JC viruksen DNA analyysin tulos on negatiivinen (eli ei havaittu), suositellaan uutta lannepistoa. JC viruksen tutkimiseksi on harkittava aivobiopsiaa, jos JC viruksen DNA:ta ei löydetä aivo selkäydinnesteen toistetuissa tutkimuksissa. Määrityksen herkkyyks saattaa olla oleellisen tärkeä diagnoosin määrittämisessä (Berger et al. 2013).

1.8 PML:n hoito

Immuunipuolustuksen elpyminen

PML:n varhainen tunnistaminen on tärkeää optimaalisen kliinisen hoitotuloksen kannalta (Clifford et al. 2015, Kappos et al. 2019). PML:n hoito edellyttää immuunijärjestelmän elpymistä ja siten natalitsumabin poistamista elimistöstä (Tan IL et al. 2010). Plasmanvaihdon (PLEX) ja/tai immunoabsorption (IA) on raportoitu poistavan natalitsumabin nopeasti elimistöstä, kun tarkoituksena on ollut nopeuttaa keskushermoston immuunivalvonnan palautumista. Retrospektiivisen analyysin perusteella natalitsumabihoitoa saaneiden potilaiden elossaolossa kahden vuoden kuluttua PML diagnoosista ei kuitenkaan havaittu eroa niillä potilailla, joille tehtiin PLEX hoito, verrattuna niihin, joille sitä ei tehty (Kappos et al. 2019). PLEX menetelmän käytön PML:n hoidossa on perustuttava lääketieteelliseen arviointiin. Jos PLEX menetelmää käytetään, potilaita on seurattava huolellisesti IRIS oireyhtymän kehittymisen varalta (ks. kohta ”Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä”), sillä IRIS kehittyy lähes kaikille potilaille, joita hoidetaan PLEX menetelmällä, ja se vaikuttaa ilmaantuvan tällöin nopeammin kuin potilaille, joita ei hoideta kyseisellä menetelmällä (Carruthers and Berger 2014, Clifford et al. 2010).

Viruslääkkeiden ja muiden lääkkeiden käyttö

Tähän mennessä kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu, että viruslääkkeistä olisi hyötyä PML:n hoidossa. Raportit käytännön potilastyössä saaduista PML:n hoitotuloksista käytettäessä viruslääkkeitä ja muita lääkehoitoja, kuten G CSF kasvutekijöitä (filgrastiimi) tai PD 1 tarkistuspisteen estäjiä (pembrolitsumabi), ovat ristiriitaisia ja riittämättömiä, jotta näitä hoitomenetelmiä voitaisiin suositella (Kappos et al. 2019, Williamson and Berger 2017, Cortese et al. 2019).

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä (IRIS)

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä (IRIS) ilmaantuu lähes kaikille natalitsumabiin liittyvää PML:aa sairastaville potilaille lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen (Berger 2011). IRIS oireyhtymän arvellaan johtuvan PML potilaiden immuunijärjestelmän toiminnan palautumisesta, ja se voi johtaa vakaviin neurologisiin komplikaatioihin ja kuolemaan. IRIS oireyhtymän kehittymistä on tarkkailtava, ja PLM:sta toipumisen aikana ilmenevään oireyhtymään liittyvään tulehdukseen on aloitettava asianmukainen hoito.

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymää epäillään yleensä, kun PML:aa sairastavan potilaan kliininen tila heikkenee ja heikkenemisen yhteydessä esiintyy (tavallisesti muttei kuitenkaan aina) gadoliniumilla tehostuvia PML leesioita sekä mahdollisesti massavaikutus aivojen magneettikuvauksessa. Kliinisen tilan heikkeneminen johtuu paikallisesta tulehdusreaktiosta, johon liittyy turvotusta ja joka ilmenee pahentuneina neurologisina oireina, joita voivat olla hemipareesi, ataksia, puheen häiriöt, näköhäiriöt, kognitiiviset/käyttäytymisen muutokset ja kouristuskohtaukset (IRIS oireyhtymän sijainnin mukaan). Jälkiseuraukset voivat olla vakavia, kuten kooma tai kuolema. Vaikka aivo selkäydinnesteen JC viruskuorman voidaan odottaa pienenevän elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän yhteydessä, viruskuorman suureneminen on myös mahdollista, jos veri aivoeste vaurioituu ja oireyhtymään liittyvän solujen hajoamisen seurauksena vapautuu JC viruksia.

Aktiivisen immuunireaktion hoitaminen saattaa olla tarpeen, jotta voidaan estää elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymästä mahdollisesti aiheutuvat vauriot (Elston & Thaker 2009). Koska tilanne voi olla henkeä uhkaava, tehohoito voi olla tarpeen. PLEX tai IA hoidon jälkeen potilaiden säännöllinen kliininen seuranta, magneettikuvasseuranta mukaan lukien, voi olla hyödyllistä elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän havaitsemiseksi varhaisessa vaiheessa. Elpyvän immuniteetin

tulehdusoireyhtymän diagnosointi ja hoito ovat kiistanalaisia aiheita eikä hoidosta ole yksimielisyyttä. On kuitenkin esitetty, että kortikosteroideista saattaa olla hyötyä elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymän hoidossa, etenkin jos potilaalla on vaikea asteinen tai henkeä uhkaava oireyhtymä (Clifford et al. 2015, Tan et al. 2011).

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia steroidihoito ohjelmia elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymän hoitoon:

- prednisoni suun kautta annoksena 1,5 mg/kg/vrk 2 viikon ajan, minkä jälkeen hoito lopetetaan pienentämällä annosta vähitellen 2 kuukauden aikana
- metyyliprednisoloni laskimoon annoksena 1 g/vrk 3 tai 5 vrk:n ajan, minkä jälkeen hoito lopetetaan vaihtamalla suun kautta annettavaan lääkitykseen, jonka annosta pienennetään vähitellen 2 kuukauden aikana (Williamson and Berger 2017).

Jos potilaan tila heikkenee edelleen steroidiannosta pienennettäessä ja heikkenemisen arvioidaan johtuvan edelleen jatkuvasta tai uudesta tulehdusreaktiosta, uusi steroidihoito suuremmalla annoksella saattaa olla tarpeen.

Steroideilla toteutettavaa estohoitoa ei tällä hetkellä suositella (Antoniol 2012, Scarpazza 2017).

1.9 PML:n ennuste

Seuraavien tekijöiden on havaittu liittyvän parempiin elossaolotuloksiin natalitsumabihoidon jälkeen kehittyvän PML:n jälkeen: matalampi ikä diagnoosihetkellä, pienempi toiminnanvajausta ennen PML diagnoosia, pienempi viruskuorma, paikallisemmat löydökset aivojen magneettikuvassa PML:n diagnoosihetkellä (Dong Si et al. 2015). Lisäksi potilailla, jotka olivat PML:n diagnoosihetkellä oireettomia, on raportoitu parempia elossaolotuloksia ja vähäisempää toiminnanvajausta kuin potilailla, joilla oli oireita PML:n diagnoosihetkellä (Dong Si et al. 2014, Prosperini et al. 2016). Tietoja PLEX hoitoon liittyvistä hoitotuloksista on kohdassa ”PML:n hoito”.

Julkaistujen ohjeiden mukaan PML diagnoosin vahvistamiseen tarvitaan kolme tekijää: kliiniset oireet, PML:aan viittaavat magneettikuvauslöydökset ja aivo selkäydinnesteestä tai aivokudosnäytteestä PCR menetelmällä osoitettu JC viruksen DNA (Berger et al. 2013). Joskus kliinisiä löydöksiä ei kuitenkaan todeta, vaan PML on oireeton (Berger et al. 2013, Dong Si et al. 2014). Diagnoosihetkellä oireettomien potilaiden ennuste saattaa olla parempi kuin potilaiden, joilla on oireita diagnoosihetkellä (Dong Si et al. 2014).

1.10 Natalitsumabihoidon lopettamisen jälkeen diagnosoitu PML

PML:aa on raportoitu natalitsumabihoidon lopettamisen jälkeen (Gheuens et al. 2012, Wattjes et al. 2014). Lääkärin ja potilaiden on tarkkailtava PML:aan viittaavia mahdollisia oireita ja löydöksiä noin kuuden kuukauden ajan natalitsumabihoidon lopettamisen jälkeen. Huomioon on otettava myös siirtyminen muihin MS taudin kulkua muuntaviin hoitoihin, joihin liittyy PML:n riski.

II. Potilaiden opastaminen

Koska PML:n riski suurenee hoidon keston pidentyessä, erikoislääkärin on yhdessä potilaan kanssa arvioitava natalitsumabihoidon hyötyjä ja riskejä yksilöllisesti. Potilaalle on kerrottava natalitsumabihoitoon liittyvästä PML riskistä uudelleen 24 kuukauden hoidon jälkeen. Potilasta ja hänen kumppaniaan sekä häntä hoitavia henkilöitä on lisäksi opastettava tunnistamaan PML:n varhaiset oireet ja löydökset.

Natalitsumabihoidon lopettaville potilaille on myös kerrottava, että PML tapauksia on ilmennyt jopa kuusi kuukautta viimeisen natalitsumabiannoksen jälkeen, minkä vuoksi samaa seurantaprotokollaa on jatkettava noin kuuden kuukauden ajan natalitsumabihoidon lopettamisen jälkeen.

Potilaille on kerrottava myös opportunisti infektioiden suurentuneesta riskistä.

Hoidon aloittamislomakkeen, hoidon jatkamislomakkeen ja hoidon lopettamislomakkeen mallipohjat ovat liitteessä 2.

Lisätietoja: <https://fimea.fi/valvonta/laaketurvatoiminta/tuotekohtainen-riskienminimointimateriaali>

Hoidon hyötyjen ja riskien selittäminen potilaille

Jokaisessa TYRUKO pakkauksessa on pakkausseloste, jossa selitetään hoidon hyödyt ja riskit potilaalle ymmärrettävin sanoin. Pakkausseloste on saatavilla myös osoitteessa www.laakeohje.fi.

Lääkärin on painotettava potilaalle hoidon jatkuvuuden tärkeyttä, erityisesti hoidon ensi kuukausina.

Lääkärin on neuvottava raskaana olevia naisia raskaudenaikaisessa natalitsumabihoidossa potilaan kliinisen tilan mukaan. Tässä hoidon hyötyjä ja riskejä koskevassa keskustelussa pitää käsitellä myös sairauden mahdollista uudelleenaktivoitumista natalitsumabihoidon lopettamisen jälkeen. Vastasyntyntä on seurattava mahdollisten hematologisten poikkeavuuksien havaitsemiseksi, jos potilas on altistunut natalitsumabille viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Lisäksi liitteessä 2 on paikallisesti sovitut hoidon aloituslomakkeen, 24 kuukauden hoidon jälkeen täytettävän hoidon jatkamislomakkeen sekä hoidon lopettamislomakkeen mallipohjat, joissa kuvataan erityisesti natalitsumabihoitoon liittyvä PML:n riski ja PML:n seurannan tärkeys. Nämä lomakkeet on allekirjoitettava ja annettava potilaalle, ja niistä on keskusteltava potilaan kanssa ennen hoidon aloittamista, potilaan neuvonnassa 24 kuukauden hoidon jälkeen ja hoidon lopettamisen jälkeen, jotta voidaan varmistaa, että potilas on saanut kattavat tiedot PML:n riskistä. Lääkäri säilyttää yhden kappaleen näistä lomakkeista, ja toinen kappale annetaan potilaalle.

Potilaan seurantakortti

Potilaalle on annettava potilaan seurantakortti täytettäväksi, ja potilasta on neuvottava pitämään kortti aina mukanaan. Potilaan kumppanille ja hoitajille on selvitettävä potilaan seurantakortissa mainitut tiedot. Potilaan seurantakortissa on mainittu suositus säilyttää kortti vielä kuuden kuukauden ajan viimeisen natalitsumabiannoksen jälkeen, koska opportunisti infektioiden, mukaan lukien PML:aan, viittaavia oireita ja löydöksiä (esim. mielialan, käyttäytymisen ja muistin muutokset, motorinen heikkous, puheen ja kommunikaation vaikeudet) voi ilmetä vielä kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Tänä aikana potilaan ja hänen kumppaninsa tai häntä hoitavien henkilöiden on ilmoitettava mahdollisista epäilyttäivistä muutoksista potilaan neurologisessa tilassa.

Kortissa on kohta yhteystiedoille näitä ilmoituksia varten. Hoitavan lääkärin on lisättävä siihen yhteystiedot ennen kuin hän antaa kortin potilaalle.

Potilaan seurantakortit (ks. liite 1) toimitetaan osana lääkäreille tarkoitettua materiaalia. Lisää seurantakortteja voi tilata seuraavalta taholta: info.suomi@sandoz.com.

Hoitoa koskevat lomakkeet

Hoitoa koskevat lomakkeet (ks. liite 2) toimitetaan osana lääkäreille tarkoitettua materiaalia. Lisää lomakkeita voi tilata seuraavalta taholta: info.suomi@sandoz.com.

Valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste ovat saatavilla osoitteessa www.laakeohje.fi.

Viitteet

- Aginthori SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727–32.
- Antoniol C, Jilek S, Schlupe M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258–64. Epub 2012/11/21.
- Berger JR. The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med*. 2011 Nov;78 Suppl 2:S8–12. doi: 10.3949/ccjm.78.s2.03.
- Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430–8.
- Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):299–304. Epub 2013/11/30.
- Calabrese LH, Molloy E, Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Feb;11(2):119–23. doi: 10.1038/nrrheum.2014.167. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25314016.
- Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):419–30. Epub 2014/02/08.
- Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632–6. Epub 2014/09/17
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438
- Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, Ryschkewitsch C, Major EO, Ohayon J, Schindler MK, Beck E, Reoma LB, Jacobson S, Reich DS, Nath A. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1597–1605
- Correia I, Jesus-Ribeiro J, Batista S, Martins AI, Nunes C, Macário MC, Cunha L, Sousa L. Anti-JCV antibody serostatus and longitudinal evaluation in a Portuguese Multiple Sclerosis population. *J Clin Neurosci*. 2017 Nov;45:257–260.
- Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637–44. Epub 2015/03/14
- Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):755–64. Epub 2014/10/09
- Dwyer CM, Jokubaitis VG, Stankovich J, Baker J, Haartsen J, Butzkueven H, Cartwright A, Shuey N, Fragoso YD, Rath L, Skibina O, Fryer K, Butler E, Coleman J, MacIntyre J, Macdonell R, van der Walt A. High rates of JCV seroconversion in a large international cohort of natalizumab-treated patients. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Apr 16;14:1756286421998915.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221–4
- Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, Cutter G, Giovannoni G, Killestein J, Wiendl H, Smirnakis K, Xiao S, Kong G, Kuhelj R, Campbell N; NOVA study investigators. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022 Jul;21(7):608–619
- Frohman EM, Monaco MC, Remington G, Ryschkewitsch C, Jensen PN, Johnson K, Perkins M, Liebner J, Greenberg B, Monson N, Frohman TC, Douek D, Major EO. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol*. 2014 May;71(5):596–602
- Gheuens S, Smith DR, Wang X, Alsop DC, Lenkinski RE, Korolnik IJ. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology*. 2012 May 1;78(18):1390–3. doi: 10.1212/WNL.0b013e318253d61e. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22517104; PMCID: PMC334578
- Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol*. 2011 Nov;258(11):1920–8. doi: 10.1007/s00415-011-6116-8. Epub 2011 Jun 7
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Epub 2017/09/29

Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745–58.

Kappos L, McGuigan C, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden

Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol*. 2013;57(2):141–6.

Paz SPC, Branco L, Pereira MAC, Spessotto C, Fragoso YD. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epidemiol Health*. 2018 Jan 5;40:e2018001. doi: 10.4178/epih.e2018001.

Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20

Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, Goldberg JD, Li X, Riddle E, Smirnakis K, Kasliwal R, Ren Z, Hotermans C, Ho PR, Campbell N. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019 Oct 8;93(15):e1452-e1462.

Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2017;82(5):697–705. Epub 2017/10/31.

Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, Sormani MP, Gerevini S, Capra R. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2020 Sep;26(10):1227–1236

Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol*. 2013;74(4):622–6. Epub 2013/09/

Tan CS, Korallnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010 Apr;9(4):425–37

TYRUKO-pakkauseloste, saatavilla osoitteessa www.laakeohje.fi

TYRUKO-valmisteyhteenveto, saatavilla osoitteessa www.laakeohje.fi

Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1697–704.

Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, Ndakotsu A, Khan S. Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis Patient Treated With Natalizumab: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Apr 30;13(4):e14764. doi: 10.7759/cureus.14764.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3): 260–70.

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10): 597–606. Epub 2015/09/15.

Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Gasperini C, Hachohen Y, Kappos L, Li DKB, Mankad K, Montalban X, Newsome SD, Oh J, Palace J, Rocca MA, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Traboulsee A, Vrenken H, Yousry T, Barkhof F, Rovira À; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653–670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14.

Wijburg MT, Kleerekoper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab- Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75(7):827–833.

Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961–973

Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol*. 2015;77(4):560–70. Epub 2015/03/

Yousry TA, TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354(9):924–33.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012;72(5):779–87.

Liite 1

Potilaan seurantakortti

Liite 2

Hoidon aloittamislomake, Hoidon jatkamislomake ja Hoidon lopettamislomake