Lääketurvatietoa

TYSABRI (natalitsumabi)
Opas terveydenhuollon ammattilaisille

Turvallisuustietoja progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) riskin minimoimiseksi TYSABRI™ (natalitsumabi) -hoitoa saavilla multippeliskleroosia sairastavilla potilailla

Versio 1

Helmikuu 2026

Sisällysluettelo

1. Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia: epidemiologia, etiologia ja patologia 3
2. PML:n riskitekijät 4
3. Suositeltu potilasseuranta 6
3.1. JC-viruksen vasta-ainemääritys 6
3.2. Suositeltu magneettikuvausseuranta PML:n havaitsemiseksi varhaisessa vaiheessa 6
4. PML:n diagnosointi 9
4.1. Tärkeää huomioitavaa 9
4.2. Kliininen arviointi 9
4.3. Magneettikuvaus 10
4.4. Laboratoriotutkimukset 11
5. PML:n hoito 13
5.1. TYSABRI-hoidon lopettaminen 13
5.2. Immuunipuolustuksen elpyminen 13
5.3. Viruslääkkeet ja muut adjuvantit 13
5.4. Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä (IRIS) 13
5.5. PML:n ennuste 14
6. Lisätietoja 15
7. VIITTEET: 16

Kuva 1: PML:n riskiarvioalgoritmi 5
Kuva 2: Suositeltu potilasseuranta 8

1. PROGRESSIIVINEN MULTIFOKAALINEN LEUKOENKEFALOPATIA: EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA JA PATOLOGIA

Tämä opas on laadittu terveydenhuollon ammattilaisille, jotka aloittavat potilaille hoidon TYSABRI (natalitsumabi) -valmisteella ja valvovat potilaiden hoitoa. Tämä koulutusmateriaali on osa TYSABRI (natalitsumabi) -valmisteen myyntiluvan ehtojen mukaista koulutusohjelmaa, jotta valmisteen turvallinen ja tehokas käyttö varmistetaan. Opas sisältää tietoa käytettäväksi yhdessä hyväksyttyjen valmistetietojen kanssa, ja siinä kuvataan lisäkeinoja riskien pienentämiseen.

Koulutusohjelma sisältää myös tietopaketin potilaalle (potilaskortti, TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon aloittamista, jatkamista ja lopettamista koskevat lomakkeet sekä TYSABRI-valmisteen ihon alle itse pistäville potilaille tai potilaiden hoitajille tarkoitettu lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista).

Tämän oppaan tavoitteena on antaa terveydenhuollon ammattilaisille ohjeita TYSABRI (natalitsumabi) -valmistetta laskimoon (i.v.) tai ihon alle (s.c.) saavien potilaiden hoitoon. Oppaassa on oleellista taustatietoa TYSABRI (natalitsumabi) -valmisteen käyttöön liittyvästä progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) riskistä sekä suosituksia PML:n riskin pienentämisestä ja seurannasta. Hoitava lääkäri voi antaa oppaan myös muille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka osallistuvat näiden potilaiden hoitoon (esim. radiologeille).

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML) on melko harvinainen, mutta vakava, keskushermoston subakuutti etenevä infektiotauti, jonka aiheuttaa tyypillisesti immunosuppression yhteydessä JC-viruksen (John Cunningham -viruksen) reaktivaatio.

PML vaikuttaa subkortikaaliseen valkeaan aineeseen ja johtuu JC-viruksen reaktivaatiosta. JC-virus on ihmisen polyoomavirus (Wollebo et al. 2015). JC-virustartunnan otaksutaan tapahtuvan alun perin lapsuudessa. Seroprevalenssitutkimuksessa, jossa oli mukana yli 6 000 MS-potilaan seerumin JC-virusvasta-ainemääritys (STRATIFY JCV™), JC-virusvasta-aineiden esiintyvyyden osoitettiin olevan noin 55 % (Bozic et al. 2014). JC-virusvasta-aineiden havaitseminen ja JC-virusvasta-aineindeksi ovat työkaluja, joilla MS-potilaat voidaan ryhmitellä PML:n kehittymisen suuremman tai pienemmän riskin mukaan, mutta niiden avulla progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa ei voi diagnosoida.

JC-viruksen replikaatio aivoissa aiheuttaa oligodendrosyyttien lyyttisen infektion, joka johtaa myeliinin laaja-alaiseen tuhoutumiseen. Subkortikaaliseen valkeaan aineeseen kehittyy mikroskooppisia leesioita, jotka suurenevat ja voivat yhdistyä magneettikuvauksessa näkyväksi tunnusomaiseksi kuvioksi.

2. PML:N RISKITEKIJÄT

Kaikki TYSABRI (natalitsumabi) -hoitoa saavien potilaiden PML:n riskiä kuvastavat saatavissa olevat tiedot liittyvät valmisteen antamiseen laskimoon. Koska eri antoreittien ja antotapojen farmakodynaamiset profiilit ovat samankaltaiset, niihin liittyvä PML:n riski ja riskitekijät ovat oletettavasti samat. PML:n kehittymiseen TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon aikana on liittynyt seuraavia riskitekijöitä:

- **JCV-vasta-aineiden esiintyminen veressä tai seerumissa.** JC-virusinfektio johtaa veressä tai seerumissa havaittavien JC-viruksen vasta-aineiden tuotantoon. Jos potilaan JC-viruksen vasta-ainemäärityksen todetaan olevan positiivinen, hänellä on suurentunut PML:n kehittymisen riski verrattuna potilaisiin, 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 monista PML:n kehittymisen vaatimista tekijöistä. JC-viruksen vasta-ainemäärityksestä (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) saadaan suurin hyöty PML:n riskin arvioinnissa, kun sitä käytetään yhdessä jäljempänä kuvattujen muiden tunnistettujen riskitekijöiden kanssa.
- **Hoidon kesto.** PML:n riski suurenee TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon keston mukaan, etenkin hoidon kestäessä yli kaksi vuotta.
- **Aiempi immunosuppressiivinen hoito.** Jos potilas on saanut immunosuppressiivista hoitoa ennen TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon aloittamista, PML:n kehittymisen riski on suurempi.

Potilailla, joilla on kaikki kolme PML:n riskitekijää (eli potilaalla on JC-viruksen vasta-aineita, potilas on saanut TYSABRI (natalitsumabi) -hoitoa yli kahden vuoden ajan ja potilas on saanut aiemmin immunosuppressiivista hoitoa), on suurempi PML:n riski. TYSABRI (natalitsumabi) -hoitoa yli kahden vuoden ajan saaneilla potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet immunosuppressiivista hoitoa, JC-viruksen vasta-ainevasteen suuruus STRATIFY JCV™ DXSELECT™ -määrityksessä (indeksi) on liitetty PML:n riskin suuruuteen: PML:n riski on pieni indeksin ollessa enintään 0,9, ja riski suurenee merkittävästi indeksin ollessa yli 1,5 (Ho et al. 2017).

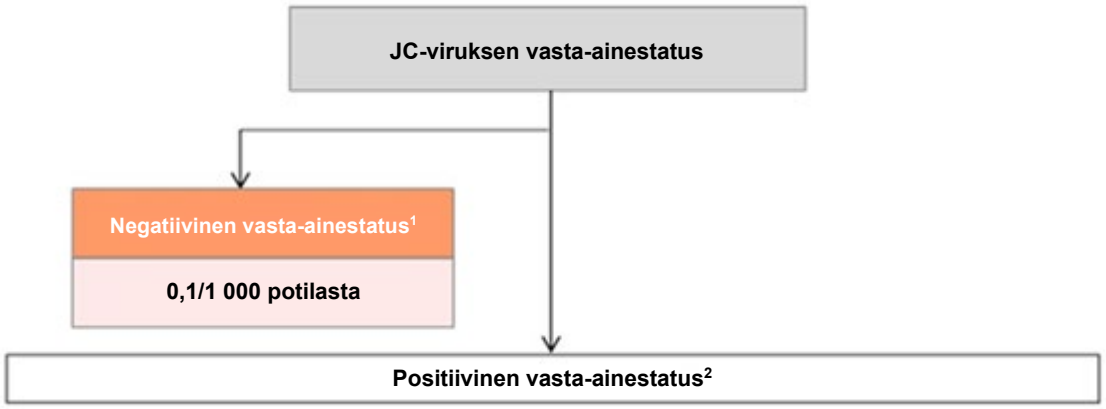
Potilailla, joilla on JC-viruksen vasta-aineita, TYSABRI (natalitsumabi) -valmisteen pidennettyyn antoväliin (antoväli keskimäärin noin 6 viikkoa laskimoon annettaessa) oletetaan liittyvän pienempi PML:n riski verrattuna hyväksyttyyn 4 viikon antoväliin (tavanomainen antoväli). Pidennetyn antovälin tehoa ei kuitenkaan ole varmistettu. Ihon alle annettaessa TYSABRI (natalitsumabi) -valmisteen 6 viikon antovälin turvallisuudesta tai tehosta ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

Kaikkia TYSABRI (natalitsumabi) -hoitoa saavia potilaita on PML:n riskitekijöiden esiintymisestä riippumatta seurattava tehostetusti PML:n ilmaantumisen havaitsemiseksi, ja seurantaa on jatkettava 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

PML:aa on raportoitu TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaiden ja lääkärien on tarkkailtava PML:aan viittaavia mahdollisia uusia merkkejä tai oireita vielä noin 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen, ja tällöin on otettava huomioon vaihto muihin MS-taudin kulkua muuntaviin hoitoihin, joihin liittyy PML:n riski.

PML:n riskiarvioalgoritmissa (kuva 1) on yhteenveto PML:n riskistä JC-viruksen vasta-ainestatuksen, aiemman immunosuppressiivisen hoidon ja TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon keston (hoitovuosittain) mukaan ja riski on soveltuvin osin jaoteltu indeksiarvon mukaan. Tämä algoritmi laadittiin erityisesti kehitetyllä STRATIFY JCV DXSELECT™ -testillä testatuista TYSABRI (natalitsumabi) -hoitoa saaneista potilaista saatujen tietojen perusteella (Ho et al. 2017).

Kuva 1: PML:n riskiarvioalgoritmi



Natalitsumabialtistus[3]	PML:n riskiarviot 1 000:ta potilasta kohden				
	Potilaat, joilla ei aiempaa immunosuppressiivista hoitoa				Potilaat, joilla aiempi immunosuppressiivinen hoito[4]
	Ei indeksiarvoa	Vasta-aineindeksi ≤ 0,9	Vasta-aineindeksi > 0,9 ≤ 1,5	Vasta-aineindeksi > 1,5	
1–12 kuukautta	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 kuukautta	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36 kuukautta	2	0,2	0,8	3	4
37–48 kuukautta	4	0,4	2	7	8
49–60 kuukautta	5	0,5	2	8	8
61–72 kuukautta	6	0,6	3	10	6

Lyhenteet: JC-virus = John Cunningham -virus, PML = progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia.
[1]Riskiarvio perustuu noin 125 000 TYSABRI-valmisteelle altistuneesta potilaasta saatuihin tietoihin.
[2]Riskiarviot saatiin toteutumataulumenetelmällä (Life Table Method) 21 696 potilaan yhdistetystä kohortista, johon kuuluvat potilaat osallistuivat kliinisiin STRATIFY-2-, TOP-, TYGRIS- ja STRATA-tutkimuksiin. Toteutumataulumenetelmällä saadut riskiarviot ovat vuosittaisin väliajoin tulevaisuuteen suuntautuvia (forward-looking): esimerkiksi 25–36 kuukauden TYSABRI (natalitsumabi) -altistusjaksoa vastaava riskiarvio on 24 kuukauden ajan TYSABRI (natalitsumabi) -hoitoa saaneiden potilaiden seuraavan vuoden arvioitu PML:n riski. PML:n riskin ositus lisäksi JC-viruksen vasta-aineindeksiarvoittain, jos potilas ei ollut aiemmin saanut immunosuppressiivista hoitoa, tehtiin yhdistämällä vuosittainen kokonaisriski vasta-aineindeksin jakaumaan.
[3]Altistus esitetään vain 72 kuukauteen asti, koska tietoja yli 6 vuotta kestäneestä hoidosta on niukasti.
[4]Riskiarviot perustuvat TYSABRI (natalitsumabi) -valmistetta koskeviin kliinisten tutkimusten tietoihin, joissa aiempi immunosuppressiivinen hoito käsitti mitoksantronin, metotreksaatin, atsatiopriinin, syklofosfamidin ja mykofenolaattimofetiilin.

3. SUOSITELTU POTILASSEURANTA

3.1. JC-viruksen vasta-ainemääritys

JC-viruksen vasta-ainemääritys seerumista antaa tietoa PML:n riskin arvioinnin tueksi TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon yhteydessä. Seerumin JC-viruksen vasta-aineet on suositeltavaa määrittää ennen TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon aloittamista. Jos potilaalla ei ole JC-viruksen vasta-aineita tai jos potilaan JCV-virusvasta-aineindeksi on pieni eikä anamneesissa ole aiempaa immunosuppressiivista hoitoa, JC-viruksen vasta-ainemäärityksen tekeminen uudelleen 6 kuukauden välein on serokonversion mahdollisuuden vuoksi suositeltavaa potilaan saatua hoitoa 2 vuoden ajan (kuva 2).

Potilailla, joiden JC-viruksen vasta-ainemäärityksen tulos on positiivinen jossain vaiheessa, on katsottava olevan suurentunut PML:n riski riippumatta aiempien tai myöhempien vasta-ainemääritysten tuloksista.

JC-viruksen vasta-ainemääritystä ei saa käyttää PML:n diagnosoimiseen. Potilaille ei saa tehdä JC-viruksen vasta-ainemääritystä kahteen viikkoon plasmafereesin/plasmanvaihdon (PLEX) jälkeen (koska vasta-aineet poistuvat seerumista) eikä 6 kuukauteen IVIg-hoidon jälkeen (eksogeenisten vasta-aineiden vuoksi), koska nämä toimenpiteet voivat vaikuttaa määrityksen asianmukaiseen tulkintaan.

3.2. Suositeltu magneettikuvausseuranta PML:n havaitsemiseksi varhaisessa vaiheessa

Magneettikuvauksesta voi olla apua PML-leesioiden ja MS-plakkien erottamisessa toisistaan, jos potilaalle kehittyy TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon aikana uusia neurologisia oireita tai merkkejä. Potilailla, joilla PML:n riski on suuri ja jotka ovat oireettomia, tihein väliajoin tehty magneettikuvausseuranta voi auttaa diagnosoimaan PML:n aikaisemmin ja parantaa kliinisiä hoitotuloksia (Prosperini et al. 2016; Scarpazza et al. 2020; Wattjes et al. 2015). Alla on yhteenveto magneettikuvausseurantaa koskevista suosituksista.

1. Ennen TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon aloittamista vertailukohdaksi tulee olla saatavilla tuore (yleensä enintään 3 kuukauden takainen) täydellinen magneettikuva. TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen täydellinen magneettikuvaus on toistettava vähintään vuosittain. Lääkärin on tutkittava vuosittainen täydellinen magneettikuva PML:n merkkien varalta.
2. Potilaille, joilla on suurentunut PML:n riski, on harkittava tiheämmin väliajoin (esim. 3–6 kuukauden välein) tehtävää lyhennettyä magneettikuvausprotokollaa. Tämä käsittää seuraavat:
   - potilaat, joilla on kaikki kolme PML:n riskitekijää (eli joilla on JC-virusvasta-aineita **ja** jotka ovat saaneet TYSABRI [natalitsumabi] -hoitoa yli kahden vuoden ajan **ja** jotka ovat saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa)

     tai

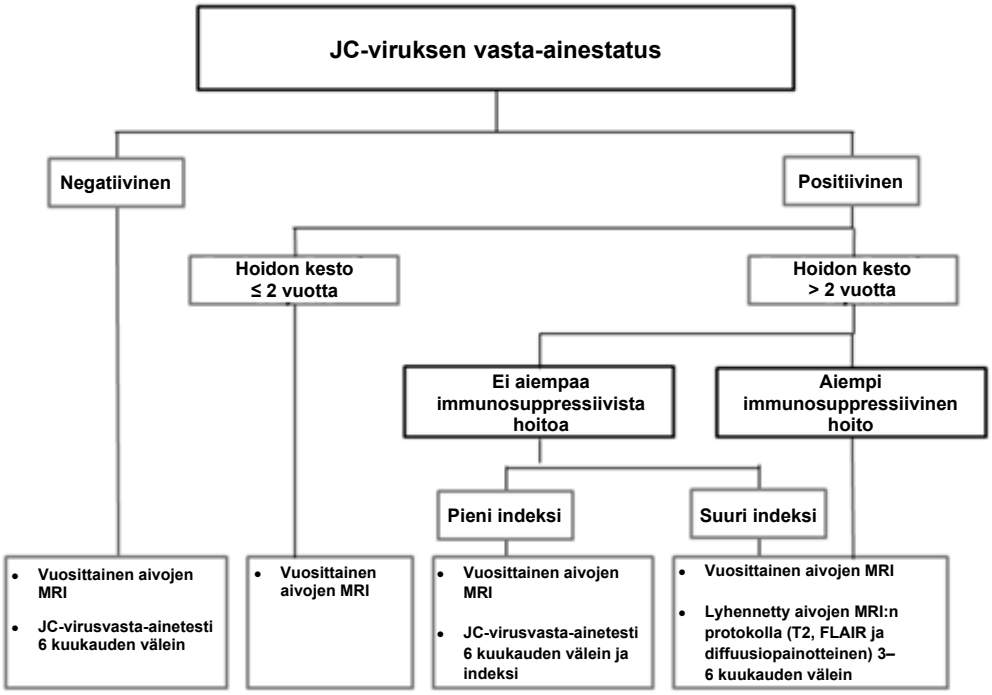
   - potilaat, joilla on suuri JC-virusvasta-aineindeksi (> 1,5) ja jotka ovat saaneet TYSABRI (natalitsumabi) -hoitoa yli kahden vuoden ajan ja jotka eivät ole saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa.
3. Magneettikuvaus on tehtävä heti PML:n mahdollisuuteen viittaavien ensioireiden ilmaantuessa.

Potilaille, joiden JC-viruksen vasta-aineindeksi on 0,9–1,5, magneettikuvausseurannan tiheys perustuu lääkärin harkintaan.

Täydellinen magneettikuvausprotokolla sisältää yleensä FLAIR-kuvauksen (likvorisuppressiokuvaus [fluid-attenuated inversion recovery], jonka herkkyys on suurin), T2-painotteisen ja diffuusiopainotteisen kuvauksen (aktiivisten ja akuuttien PML-leesioiden kuvauksen) ja T1-painotteiset sekvenssit ennen varjoainetta ja varjoaineen jälkeen. Lyhennetyn protokollan pitää sisältää FLAIR-kuvaus, T2-painotteiset ja diffuusiopainotteiset kuvantamissekvenssit (Wattjes et al. 2015).

Yhteenveto suositellusta seurannasta on esitetty kuvassa 2.

Kuva 2: Suositeltu potilasseuranta



FLAIR = likvorisuppressiokuvaus (fluid-attenuated inversion recovery); JC-virus = John Cunningham -virus; MRI = magneettikuvaus.
Pieni indeksi = JC-viruksen vasta-aineita ≤ 0,9
Suuri indeksi = JC-viruksen vasta-aineita > 1,5

4. PML:N DIAGNOSOINTI

PML:n diagnoosi edellyttää, että potilaalla osoitetaan neuropatologisesti olevan tyypillisiä histopatologisia löydöksiä menetelmillä, joilla todetaan JC-virus tai diagnoosiin sopivia kliinisiä ja kuvantamisessa nähtäviä löydöksiä, jotka eivät selity paremmin muilla sairauksilla, joiden yhteydessä aivo-selkäydinnesteestä (likvorista) voidaan polymeraasiketjureaktiolla (PCR-tutkimuksella) todeta JC-virus (Berger et al. 2013). Lisäksi joissakin tilanteissa PML voidaan katsoa varmistetuksi pelkästään magneettikuvauslöydösten ja JC-viruksen DNA:n havaitsemisen perusteella, vaikka kliinisiä oireita ei olisi (Dong-Si et al. 2014).

Kaikista PML-tapauksista on ilmoitettava kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.1. Tärkeää huomioitavaa

Kaikkien TYSABRI (natalitsumabi) -hoitoa saavien potilaiden kliinistä tilaa on seurattava säännöllisesti, jotta neurologisen tilan muutokset huomattaisiin mahdollisimman varhain. **Jos uusia neurologisia oireita kehittyy, PML on aina otettava diagnoosina huomioon.**

Jos neurologisen tilan muutos tai aivojen magneettikuvauksessa todettu muutos vaatii lisätutkimuksia, TYSABRI (natalitsumabi) -hoito on aina keskeytettävä eikä sitä saa aloittaa uudelleen ennen kuin muun kuin MS-tautiin liittyvän patologian mahdollisuus on luotettavasti suljettu pois. TYSABRI (natalitsumabi) -hoito voidaan aloittaa uudelleen vasta, kun PML:n mahdollisuus on varmasti suljettu pois (toistamalla tarvittaessa kliiniset, MRI- ja laboratoriotutkimukset, jos PML:aa edelleen epäillään).

Jos PML:aa harkitaan erotusdiagnoosissa, lisätutkimuksia, kuten magneettikuvaus, lannepisto ja aivo-selkäydinnesteen tutkimus, on tehtävä mahdollisimman pian.

Potilaalle ja hänen kumppanilleen ja hoitajilleen on kerrottava PML:n varhaisvaiheeseen mahdollisesti viittaavista oireista, ja heitä on kehotettava tarkkailemaan oireita potilaan TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon aikana sekä noin kuuden kuukauden ajan viimeisen TYSABRI (natalitsumabi) -annoksen jälkeen.

4.2. 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 TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon aikana, tällaisten muutosten ilmetessä on aiheellista tutkia potilas PML:n (tai muun opportunistisen infektion) varalta. On tärkeää huomata, että PML:n diagnoosi ei edellytä uusia neurologisia oireita (jos potilaalla on muuta diagnoosin varmistavaa näyttöä), ja oireettomia PML-tapauksia on raportoitu.

Terveydenhuollon ammattilaisten on hyvä tietää, että PML:n tai muiden opportunististen infektioiden kliinisiä piirteitä voi varsinkin PML:n alkuvaiheessa olla vaikea erottaa MS-taudista. MS-taudin relapsit ilmenevät akuutteina (tuntien tai päivien kuluessa kehittyvinä) fokaalisina neurologisina oireina (esim. kaksoiskuvat, parestesia, parapareesi), jotka tavallisesti vakiintuvat, usein korjaantuvat kortikosteroideilla tai häviävät itsestään jopa ilman hoitoa. PML sitä vastoin alkaa subakuutisti ja ilmenee hiipivinä, etenevinä oireina viikkojen kuluessa (esim. kognitiivinen heikentyminen, käyttäytymisen muutokset, afasia, selkeä heikkous, hemipareesi).

4.3. Magneettikuvaus

Jotta kliiniseen päätöksentekoon saataisiin mahdollisimman hyvät kuvat, TYSABRI (natalitsumabi) -hoitoa saavien potilaiden seurantaan suositellaan magneettikuvausta.

Magneettikuvauksissa havaitut uudet epäilyttävät leesiot on tutkittava tarkkaan sekä suuri- että pieniriskisten oireettomien potilaiden kohdalla, etenkin jos on tehty lyhennetty protokolla.

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 magneettikuvassa (Wattjes and Barkhof 2014). Gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käyttöä suositellaan sellaisten leesioiden tarkempaan tutkimiseen, joiden osalta tavanomaisessa seurannassa tai magneettikuvausseulonnassa herää epäily PML:stä, PML:n seurantaan sekä PML:n ja elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän havaitsemiseen ja seurantaan. Gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käyttöä ei suositella PML:n seulontaan.

Magneettikuvauslaitteen sekvenssiparametrit on valittava niin, että keskushermoston anatomia ja MS-leesiot näkyvät hyvin. Käytettäessä johdonmukaisesti standardimagneettikuvausprotokollaa varhaiset magneettikuvassa näkyvät muutokset on helpointa havaita.

Seuraavassa taulukossa luetellaan magneettikuvassa havaittavat piirteet, jotka tulee ottaa huomioon MS-taudin ja PML:n erotusdiagnoosissa:

Piirre	**MS-tauti**	**PML**
Leesion sijainti	Pesäkkeinen, periventrikulaarinen tai syvä valkea aine. Leesioita esiintyy kaikilla aivojen alueilla, näköhermoissa ja selkäytimessä.	Epäsymmetrinen, pesäkkeinen tai monipesäkkeinen. Subkortikaalinen tai diffuusi valkea aine, kortikaalinen harmaa aine ja syvä harmaa aine, aivorunko, pikkuaivojen keskivarret. PML:aa ei havaita selkäytimessä tai näköhermoissa.
Leesioiden muoto ja rajat	Munan tai liekin muotoisia, tarkkarajaisia, usein leesiota ympäröivää turvotusta.	Epäsäännöllinen muoto, sormimaisia ulokkeita kohti korteksia. Huonosti erottuva raja valkeaan aineeseen, terävät rajat harmaaseen aineeseen.
Laajenemistapa	Aluksi laajenevat joidenkin vuorokausien tai viikkojen kuluessa ja	Suurenevia.

Piirre	MS-tauti	PML
	pienenevät joidenkin kuukausien kuluessa.	
Massavaikutus	Laajoilla akuuteilla leesioilla saattaa olla massavaikutusta.	Ei massavaikutusta.
T2-painotteiset kuvat	Homogeenista hyperintensiivisyyttä ja ympäröivää turvotusta.	Diffuusi hyperintensiivisyys, usein pistemäisiä mikrorakkulaisia inkluusioita. Leesioita ympäröiviä tiivistymiä primaarisen leesion lähellä (”Linnunrata”).
T1-painotteset kuvat	Akuutit leesiot: hypointensiivisiä tai isointensiivisiä. Signaali-intensiteetti kasvaa ajan myötä.	Aluksi isointensiivisestä hypointensiiviseen, signaali-intensiteetti vähenee ajan myötä.
FLAIR-kuvat	Hyperintensiivisiä, tarkkarajaisia.	Hyperintensiivinen. Herkin sekvenssi PML:n havaitsemiseen.
Varjoainetehostus akuuteissa leesioissa	Homogeeninen nodulaarinen, avoimen renkaan kaltainen tai rengasmainen 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.
Diffuusiopainotteinen kuvaus	Akuutit leesiot hyperintensiivisiä. Krooniset leesiot isointensiivisiä.	Akuutit leesiot hyperintensiivisiä. Erottaa uudet PML-leesiot valkean aineen krooniseen tautiin liittyviltä alueilta. Ei rajoitusta kvantitatiiviselle diffuusiokertoimelle.
Atrofia	Diffuusi atrofia progressiivisessa MS-taudissa.	PML-IRIS:n jälkeinen enkefalomalasia ja diffuusi atrofia aivojen affisioituneilla alueilla.

FLAIR = likvorisuppressiokuvaus (fluid-attenuated inversion recovery); IRIS = elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä; MS = multippeliskleroosi; PML = progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia.
Viitteet: (Kappos et al. 2011; Wattjes and Barkhof 2014; Yousry et al. 2012)

4.4. Laboratoriotutkimukset

JC-viruksen DNA:n löytyminen PCR-analyysissä aivo-selkäydinnesteestä varmistaa PML:n diagnoosin potilailla, joilla on siihen sopivia magneettikuvauslöydöksiä. Vaikka JC-viruksen osoittavan PCR-tutkimuksen tulos olisi negatiivinen, se ei sulje pois PML:n mahdollisuutta, etenkään koska pienikokoisiin leesioihin liittyy pienempi viruskopioiden määrä (Wijburg et al. 2018). Jos potilaan kliinisen tilan tai magneettikuvauksen perusteella epäillään edelleen PML:aa, vaikka paikallisen laboratorion tai viitelaboratorion PCR-menetelmällä tekemän JC-viruksen DNA-analyysin tulos olisi negatiivinen (eli ei havaittu), suositellaan uutta lannepistoa. JC-viruksen tutkimiseksi on harkittava aivobiopsiaa, jos JC-viruksen DNA:ta ei löydetä aivo-selkäydinnesteen toistuvissa tutkimuksissa, etenkin jos tulos perustuu analyysiin, jonka havaitsemisraja on yli 11 kopiota/ml.

JC-viruksen DNA:n analysoinnin tulee perustua reaaliaikaiseen kvantitatiiviseen PCR-menetelmään, jotta päästäisiin mahdollisimman hyvään havaitsemisherkkyyteen ja -spesifisyyteen. Koska PML on varmistunut aivo-selkäydinnesteen pienten kopiomäärien yhteydessä, PCR-määrityksen havaitsemisrajan on oltava vähintään 11 kopiota/ml.

Biogen ei voi sertifioida laboratorioita. Biogenin tiedossa on kuitenkin keskuslaboratorio (Unilabs, Kööpenhamina, Tanska), joka voi tehdä reaaliaikaisen spesifisen PCR-analyysin JC-viruksen DNA:n havaitsemiseksi aivo-selkäydinnesteestä.

5. PML:N HOITO

PML:aan ei ole spesifistä hoitoa, lukuun ottamatta immunosuppression vähentämistä ja elimistön immuunivasteen palauttamista.

5.1. TYSABRI-hoidon lopettaminen

Jos neurologisen tilan muutos tai aivojen magneettikuvauksessa todettu muutos vaatii lisätutkimuksia, TYSABRI (natalitsumabi) -hoito on aina keskeytettävä eikä sitä saa aloittaa uudelleen ennen kuin muun kuin MS-tautiin liittyvän patologian mahdollisuus on luotettavasti suljettu pois. TYSABRI (natalitsumabi) -hoito voidaan aloittaa uudelleen vasta, kun PML:n mahdollisuus on varmasti suljettu pois (toistamalla tarvittaessa kliiniset, MRI- ja laboratoriotutkimukset, jos PML:aa edelleen epäillään).

Jos PML varmistuu, TYSABRI (natalitsumabi) -hoito on lopetettava pysyvästi.

5.2. Immuunipuolustuksen elpyminen

Plasmafereesiä/plasmanvaihtoa ja/tai immunoadsorptiota on käytetty TYSABRI (natalitsumabi) -valmisteen nopeaan poistamiseen elimistöstä. Tarkoituksena on ollut nopeuttaa keskushermoston immuunivalvonnan palautumista. Lääkäreiden on arvioitava lääketieteellisesti plasmafereesin/plasmanvaihdon käyttöä PML:n hoitoon. Jos plasmafereesiin/plasmanvaihtoon turvaudutaan, potilaita on seurattava huolellisesti elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän (IRIS) kehittymisen varalta, sillä IRIS kehittyy lähes kaikille potilaille, joita hoidetaan plasmafereesillä/plasmanvaihdolla, ja se vaikuttaa ilmaantuvan tällöin nopeammin kuin potilaille, joita ei hoideta plasmafereesillä/plasmanvaihdolla (Carruthers and Berger 2014; Clifford et al. 2010).

5.3. Virusläkkeet ja muut adjuvantit

Tähän mennessä yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa ei ole osoitettu, että virusläkkeistä olisi hyötyä PML:n hoidossa.

5.4. Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä (IRIS)

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä (IRIS) ilmaantuu lähes kaikille TYSABRI (natalitsumabi) -valmisteeseen liittyvää PML:aa sairastaville potilaille lääkevalmisteen käytön keskeyttämisen tai lopettamisen jälkeen. Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän arvellaan johtuvan immuunijärjestelmän toiminnan palautumisesta. Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymää epäillään yleensä, kun PML:aa sairastavan potilaan kliininen tila heikkenee paikallisen tulehdusreaktion vuoksi ja siihen liittyy gadoliniumilla tehostuvia PML:n leesioita sekä mahdollisesti massavaikutus aivojen magneettikuvauksessa. Jälkiseuraukset voivat olla vaikeita, kuten kooma tai kuolema. Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän kehittymistä pitää tarkkailla, ja PML:sta toipumisen aikana ilmenevään ja siihen liittyvään tulehdukseen pitää aloittaa asianmukainen hoito. Vaikka aktiivista immuunireaktiota voi olla tarpeen hoitaa elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymästä aiheutuvien mahdollisten vaurioiden estämiseksi, elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän diagnosointi ja hoito ovat kiistanalaisia aiheita eikä sen hoidosta ole yksimielisyyttä. Kortikosteroideista saattaa olla hyötyä elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän hoidossa etenkin potilailla, joilla on vaikea-asteinen tai hengenvaarallinen

elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä (Clifford 2015). Kirjallisuudessa on raportoitu elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän hoitoon käytetty steroidihoito-ohjelma, joka käsittää metyyliprednisolonia laskimoon (1 g/vrk 3 tai 5 vuorokauden ajan), minkä jälkeen hoito lopetetaan pienentämällä suun kautta annettavaa lääkitystä vähitellen 2 kuukauden aikana (Williamson and Berger 2017).

5.5. PML:n ennuste

TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon jälkeen kehittyvästä PML:sta selviytyvät paremmin potilaat, jotka ovat olleet nuorempia, joilla oli pienempi JC-viruskuorma ja joilla oli paikallisempia muutoksia aivojen magneettikuvauksessa PML:n diagnoosihetkellä, sekä potilaat, joiden toimintakyky oli heikentynyt vähemmän ennen PML:n diagnoosia (Dong-Si et al. 2015). Lisäksi potilaiden, jotka ovat PML:n diagnoosihetkellä oireettomia, on raportoitu selviytyvän paremmin ja vähemmällä toimintakyvyn heikkenemisellä kuin potilaat, joilla on oireita PML:n diagnoosihetkellä (Dong-Si et al. 2014; Prosperini et al. 2016).

6. LISÄTIETOJA

Terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava potilaalle TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon hyöty-riskiprofiilista ja annettava potilaalle TYSABRI (natalitsumabi) -tietopaketti (potilaskortti, TYSABRI [natalitsumabi] -hoidon aloittamis-, jatkamis- ja lopettamislomake sekä TYSABRI-valmisteen itse ihon alle pistäville potilaille tai valmisteen potilaalle antaville potilaiden hoitajille tarkoitettu lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista). Koska PML:n riski suurenee hoidon kestoajan pidentyessä, erikoislääkärin on yhdessä potilaan tai potilaan hoitajien kanssa arvioitava TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon hyötyjä ja riskejä yksilöllisesti hoidon aikana. Potilaalle on kerrottava TYSABRI (natalitsumabi) -hoitoon liittyvästä PML:n riskistä uudelleen 24 kuukauden hoidon jälkeen. Potilasta ja hänen hoitajiaan on lisäksi opastettava tunnistamaan PML:n varhaiset oireet ja merkit. TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon lopettaville potilaille on myös kerrottava, että PML-tapauksia on ilmennyt vielä 6 kuukautta viimeisen TYSABRI (natalitsumabi) -annoksen jälkeen, ja samaa seurantaprotokollaa on jatkettava noin kuusi kuukautta TYSABRI-hoidon (natalitsumabi) lopettamisen jälkeen.

Lääkäreiden on kerrottava potilaille, että hoidon on tärkeää olla keskeytyksetöntä, etenkin ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

Kaikkien terveydenhuollon ammattilaisten on oltava tietoisia siitä, että hoitava erikoislääkäri päättää potilaan soveltuvuudesta siihen, että TYSABRI (natalitsumabi) -hoidon pistää ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella joko terveydenhuollon ammattilainen, potilas itse tai potilaan hoitaja.

TYSABRI (natalitsumabi) -valmisteen antaminen ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella ja potilaan itse pistämänä tai potilaan hoitajien pistämänä ei korvaa säännöllisen yhteydenpidon tarvetta hoidosta vastaavan erikoislääkärin kanssa eikä hoidosta vastaavan erikoislääkärin tekemää kliinistä seurantaa.

7. VIITTEET:

Berger, J. R., A. J. Aksamit, D. B. Clifford, L. Davis, I. J. Koralnik, J. J. Sejvar, R. Bartt, E. O. Major, and A. Nath. 2013. 'PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section', *Neurology*, 80: 1430-8.

Bozic, C., M. Subramanyam, S. Richman, T. Plavina, A. Zhang, and B. Ticho. 2014. 'Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial', *Eur J Neurol*, 21: 299-304.

Carruthers, R. L., and J. Berger. 2014. 'Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice', *Mult Scler Relat Disord*, 3: 419-30.

Clifford, D. B. 2015. 'Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy', *J Neurovirol*, 21: 632-6.

Clifford, D. B., A. De Luca, D. M. Simpson, G. Arendt, G. Giovannoni, and A. Nath. 2010. 'Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases', *Lancet Neurol*, 9: 438-46.

Dong-Si, T., S. Gheuens, A. Gangadharan, M. Wenten, J. Philip, J. McIninch, S. Datta, N. Richert, C. Bozic, G. Bloomgren, S. Richman, T. Weber, and D. B. Clifford. 2015. 'Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy', *J Neurovirol*, 21: 637-44.

Dong-Si, T., S. Richman, M. P. Wattjes, M. Wenten, S. Gheuens, J. Philip, S. Datta, J. McIninch, C. Bozic, G. Bloomgren, and N. Richert. 2014. 'Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients', *Ann Clin Transl Neurol*, 1: 755-64.

Ho, P. R., H. Koendgen, N. Campbell, B. Haddock, S. Richman, and I. Chang. 2017. 'Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies', *Lancet Neurol*, 16: 925-33.

Kappos, L., D. Bates, G. Edan, M. Eraksoy, A. Garcia-Merino, N. Grigoriadis, H. P. Hartung, E. Havrdová, J. Hillert, R. Hohlfeld, M. Kremenchutzky, O. Lyon-Caen, A. Miller, C. Pozzilli, M. Ravnborg, T. Saida, C. Sindic, K. Vass, D. B. Clifford, S. Hauser, E. O. Major, P. W. O'Connor, H. L. Weiner, M. Clanet, R. Gold, H. H. Hirsch, E. W. Radü, P. S. Sørensen, and J. King. 2011. 'Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring', *Lancet Neurol*, 10: 745-58.

Prosperini, L., N. de Rossi, C. Scarpazza, L. Moiola, M. Cosottini, S. Gerevini, R. Capra, and Italian PML study group. 2016. 'Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry', *PLoS One*, 11: e0168376.

Scarpazza, C., A. Signori, M. Cosottini, M. P. Sormani, S. Gerevini, and R. Capra. 2020. 'Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate', *Mult Scler*, 26: 1227-36.

Wattjes, M. P., and F. Barkhof. 2014. 'Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI', *Curr Opin Neurol*, 27: 260-70.

Wattjes, M. P., À Rovira, D. Miller, T. A. Yousry, M. P. Sormani, M. P. de Stefano, M. Tintoré, C. Auger, C. Tur, M. Filippi, M. A. Rocca, F. Fazekas, L. Kappos, C. Polman, Barkhof Frederik, and Montalban Xavier. 2015. 'Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients', *Nat Rev Neurol*, 11: 597-606.

Wijburg, M. T., I. Kleerekooper, B. I. Lissenberg-Witte, M. de Vos, C. Warnke, B. M. J. Uitdehaag, F. Barkhof, J. Killestein, and M. P. Wattjes. 2018. '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*, 75: 827-33.

Williamson, E. M. L., and J. R. Berger. 2017. 'Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies', *Neurotherapeutics*, 14: 961-73.

Wollebo, H. S., M. K. White, J. Gordon, J. R. Berger, and K. Khalili. 2015. 'Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC', *Ann Neurol*, 77: 560-70.

Yousry, T. A., D. Pelletier, D. Cadavid, A. Gass, N. D. Richert, E. W. Radue, and M. Filippi. 2012. 'Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy', *Ann Neurol*, 72: 779-87.