

Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille*
TYSABRI-valmistetta
saavien
multippeliskleroosipotilaiden
hoitoon

Versio 17: 14. elokuuta 2017

*TYSABRI-hoito aloitetaan ja toteutetaan neurologisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin määräyksestä ja valvonnassa yksikössä, jossa on valmiudet pikaiseen magneettikuvien ottamiseen.

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	2
2 OPPORTUNISTISET INFEKTIOT, PROGRESSIIVINEN MULTIFOKAALINEN LEUKOENKEFALOPATIA (PML) MUKAAN LUKIEN	3
2.1 Määritelmä	3
2.2 TYSABRI-hoitoon liittyvät opportunistiset infektiot ja muut infektiot	3
2.3 Herpes-infektiot	3
2.4 Opportunististen infektioiden hoito	4
2.5 Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)	4
2.5.1 Epidemiologia	4
2.5.2 Etiologia	4
2.5.3 Patologia	5
2.5.4 Diagnoosi	5
2.6 PML TYSABRI-hoitoa saaneilla potilailla	6
2.7 PML:n riskitekijät	6
2.8 Suositeltu potilasseuranta	9
JC-viruksen vasta-ainemääritys	9
Suositeltu magneettikuvaus seuranta	10
Kuva 3. Suositeltu potilasseuranta	10
3 PML:N DIAGNOSOINTI	14
3.1 Periaatteet	14
3.2 PML:n kliininen erottaminen MS-taudin relapsista	14
3.3 PML:n ja MS-taudin relapsin erottaminen magneettikuvauksessa	17
3.4 PML:n ja MS-taudin relapsin erottaminen laboratoriotutkimuksin	20
4 PML:N HOITO	23
4.1 Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS)	23
5 ENNUSTE	25
6 NATALITSUMABIHOIDON LOPETTAMISEN JÄLKEEN DIAGNOSOITU PML	26
7 INFUUSIOIHIN LIITTYVÄT HAITTAVAIKUTUKSET	27
7.1 Yliherkkyys	27
7.2 Infuusioon liittyvien yliherkkyysreaktioiden kliininen hoito	27
7.3 Muut infuusioihin liittyvät haittavaikutukset	27
7.4 Natalitsumabivasta-aineet kliinisessä käytännössä	28
8 POTILAIDEN OPASTAMINEN	29
8.1 Kuinka kertoa potilaille hoidon hyödyistä ja riskeistä	29
8.2 Potilaan seurantakortti	29
9 KIRJALLISUUSLUETTELO	31
10 LIITTEET	34
Liite 1. Valmisteyhteenveto	
Liite 2. Pakkausseloste	
Liite 3. Potilaan seurantakortti	
Liite 4. Hoidon aloitus-, jatko- ja lopetuslomakkeet	

1 JOHDANTO

Nämä ohjeet on laadittu lääkäreille, jotka aloittavat TYSABRI-hoitoja ja valvovat niitä lääkkeen myyntilupaehdojen mukaisesti varmistaakseen valmisteen turvallisen ja tehokkaan käytön. Ohjeet sisältävät tietoa käytettäväksi yhdessä TYSABRI-valmisteen valmisteyhteenvedon (liite 1) sekä hoidon aloitus-, jatko- ja lopetuslomakkeiden kanssa (liite 4).

Tämä lääkäreille tarkoitettu tietopaketti sisältää myös pakkausselosteen ja potilaan seurantakortin (liitteet 2 ja 3).

TYSABRI-hoitoja aloittavan ja niitä seuraavan lääkärin on kerrottava tämän hoito-ohjeen olennaisista tiedoista radiologeille, jotka osallistuvat PML:n erotusdiagnoosin tekemiseen.

Ohjeet keskittyvät pääasiassa tällä hetkellä tärkeimpään TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla esiintyvään haittavaikutukseen, progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML), ja ne sisältävät sellaista käytännön tietoa lääkäreille, jota ei ole valmisteyhteenvedossa mainittu.

Muut tärkeät TYSABRI-valmisteeseen liittyvät turvallisuustiedot ja tiedot niistä potilasryhmistä, joille TYSABRI-hoito sopii, on kuvattu kattavasti valmisteyhteenvedossa, joten lääkärin on käytettävä tätä hoito-ohjetta yhdessä valmisteyhteenvedon kanssa.

2 OPPORTUNISTISET INFEKTIOT, PROGRESSIIVINEN MULTIFOKAALINEN LEUKOENKEFALOPATIA (PML) MUKAAN LUKIEN

Lääkäriin tulee muistaa, että TYSABRI-hoidon aikana saattaa esiintyä progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) ja muita opportunistisia infektioita, ja ne on otettava huomioon erotusdiagnostisina vaihtoehtoina aina, kun TYSABRI-hoitoa saavalle potilaalle tulee jokin infektio. PML-tapauksia on raportoitu potilailla vielä 6 kuukautta viimeisen TYSABRI -annoksen jälkeen. Potilaalle, hänen puolisolleen ja hoitajalleen on myös kerrottava, mitkä oireet saattavat viitata varhaisvaiheen PML:aan, oireiden tarkkailua on jatkettava vielä noin 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 8.2, liite 3: Potilaan seurantakortti ja liite 4: Hoidon aloitus-, jatko- ja lopetuslomakkeet).

Opportunistista infektiota epäiltäessä TYSABRI-valmisteen annostelu on keskeytettävä, kunnes tällaisen infektion mahdollisuus voidaan lisätutkimusten perusteella sulkea pois.

2.1 Määritelmä

Opportunistisen infektion aiheuttaja on sellainen organismi, joka ei yleensä aiheuta sairautta, tai aiheuttaa immuunijärjestelmän toimiessa normaalisti vain lievän tai itsestään ohi menevän sairauden, mutta aiheuttaa merkittävämmän sairauden, jos immuunijärjestelmä ei toimi normaalisti. Tällaisia sairauksia ovat esimerkiksi PML, ruokatorven kandidiaasi, systeemiset sieni-infektiot, *Pneumocystis jiroveci* -keuhkokuume, mykobakteeri-infektiot (kuten epätyypillinen mykobakteeri-infektio ja tuberkuloosi), krooninen suoliston kryptosporidioosi, disseminoituneet virusinfektiot (kuten disseminoitunut herpes- tai sytomegalovirusinfektio), toksoplasmoosi ja *Cryptosporidium*-infektiot.

2.2 TYSABRI-hoitoon liittyvät opportunistiset infektiot ja muut infektiot

MS-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin yksi tapaus *Cryptosporidium*-ripulia. Crohnin tautia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu muita opportunistisia infektioita, joista osa oli fataaleja. Näissä tutkimuksissa käytettiin yleisesti muitakin lääkkeitä, myös immunosuppressantteja. Markkinoilla olevan TYSABRI-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu satunnaisesti muita opportunistisia infektioita.

2.3 Herpes-infektiot

TYSABRI lisää *Varicella zoster* - ja *Herpes simplex* -virusten aiheuttamien enkefaliitin, meningiitin ja akuutin retinaneuroosin (ARN) riskiä:

- Enkefaliitti, meningiitti: Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia, hengenvaarallisia ja joskus fataaleja tapauksia TYSABRI-hoitoa saaneilla MS-tautipotilailla.
- Akuutti retinaneuroosi (ARN): on harvinainen, fulminantti verkkokalvon virusinfektio, joka saattaa johtaa sokeutumiseen. Markkinoille tulon jälkeen TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa havaittu akuuttia retinaneuroosia (ARN); osa tapauksista on esiintynyt keskushermoston

herpesinfektiota (esim. herpesmeningiitti ja -enkefaliitti) sairastavilla potilailla. Potilaat, joilla esiintyy silmäoireita, kuten näöntarkkuuden heikentymistä sekä silmien punoitusta ja kipua, tulee lähettää tutkittavaksi ARN:n varalta.

2.4 Opportunististen infektioiden hoito

Kaikki TYSABRI-hoitoa saavat potilaat, joilla on infektion oireita, on tutkittava perusteellisesti. On harkittava potilaan lähettämistä nopeasti opportunististen infektioiden tutkimiseen ja hoitoon perehtyneelle erikoislääkärille.

Vakavan infektion aiheuttava organismi on pyrittävä saamaan selville. Jos potilaalla epäillään opportunistista infektiota, TYSABRI-hoito on lopetettava.

2.5 Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

2.5.1 Epidemiologia

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML) on keskushermoston subakuutti, etenevä infektiosairaus, jonka aiheuttaja on JC-virus (JCV). Se kuvattiin ensimmäisen kerran 1930-luvulla, ja mainittua nimeä käytettiin ensimmäisen kerran vuonna 1958. Sairauden kuvattiin ensin olevan keski-ikäisten ja iäkkäitten potilaitten lymfoproliferatiivisten sairauksien harvinainen komplikaatio (Astrom, 1958). Sitä on todettu myös immunosuppressiivisen hoidon seurauksena potilailla, joilla on jokin autoimmuunisairaus tai joille on tehty elinsiirto.

PML:n ilmaantuvuus lisääntyi HIV-pandemian seurauksena. Sen esiintyvyyden AIDS-potilailla ilmoitettiin olevan 5 %. Vaikka HAART-hoito (Highly Active Anti Retroviral Therapy) ei ole vähentänyt PML:n ilmaantuvuutta HIV-potilailla, se on vähentänyt kuolleisuutta (Koralnik, 2004).

Yli 6 000 MS-potilaan kaksivaiheisen JC-virusvasta-ainemäärityksen analyysi (STRATIFY JCV) osoitti, että JC-viruksen vasta-aineita esiintyy noin 55 %:lla potilaista. JC-viruksen vasta-aineiden esiintyvyyden raportoitiin olevan 48,8–69,5 % käytetystä lääkehoidosta riippumatta EU:ssa MS-potilaille tehdyssä poikkileikkaustutkimuksessa (Bozic *et al.*, 2014). JC-viruksen vasta-aineiden esiintyvyys lisääntyi MS-potilasjoukossa iän kasvaessa ja oli kaikissa tutkituissa kohorteissa naisilla vähäisempää kuin miehillä. Nämä löydökset ovat yhdenmukaisia terveistä aikuisista kirjallisuudessa raportoitujen tietojen kanssa, kun käytetyt menetelmät ovat olleet samankaltaisia (Egli 2009; Kean 2009; Knowles 2003). Aiempi immunosuppressiivisten lääkeaineiden käyttö, aiempi TYSABRI-hoito tai TYSABRI-hoidon kesto eivät näyttäneet vaikuttavan JC-viruksen vasta-aineiden esiintyvyyteen.

2.5.2 Etiologia

Sairaus vaikuttaa subkortikaaliseen valkeaan aineeseen (Safak and Khalili, 2003) ja johtuu JC-viruksen (ihmisen polyoomavirus) uudelleenaktivoitumisesta (Berger *et al.*, 1998). JC-viruksen kahdentumisen laukaisevia tekijöitä ei tunneta, mutta se saattaa olla

useiden riskitekijöiden yhteisvaikutusta. Yksi näistä on soluvälitteisen immuunijärjestelmän toiminnan heikkous, joka voi johtua HIV-infektiosta, systeemisestä immuunivasteen heikentymisestä, antineoplastisten aineiden käytöstä tai joistakin pahanlaatuisista sairauksista.

2.5.3 Patologia

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

Oireet kuvastavat monipesäkkeistä demyelinaatiota. Visuaalista, motorista ja kognitiivista heikkenemistä on lähes joka potilaalla, jolla on pitkälle edennyt infektio ja laaja-alaisia leesioita. Lisäksi kortikaalinen sokeus, selvät heikkoudet, kuten hemipareesi, sekä käyttäytymishäiriöt ovat tavallisia. Muita oireita ovat tuntohäiriöt, huimaus ja kouristuskohtaukset (Berger, 1998). Nämä oireet ja oireiden kehitys voivat auttaa erottamaan alkavan PML:n MS-taudin relapsin tyypillisistä oireista, mutta päällekkäisyyttä voi esiintyä.

JC-virus voi infektoida oligodendrosyyttien lisäksi pikkuaivojen jyväissoluneuronit, mikä johtaa JC-viruksen aiheuttamaan jyväissoluneuronopatiaan (JCV GCN). JC-viruksen aiheuttamaan jyväissoluneuronopatiaan liittyy JCV VP1 -geenin C-terminuksen mutaatio. JCV VP1 -geeni koodaa pääasiassa kapsidiproteiinia. JC-viruksen aiheuttama jyväissoluneuronopatia voi olla erillinen sairaus tai esiintyä yhdessä PML:n kanssa. JC-viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa on raportoitu hyvin harvoin natalitsumabia saaneilla potilailla (Agnihotri, 2014; Schippling, 2013). JC-viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian oireet ovat samankaltaiset kuin PML:n oireet (eli pikkuaivo-oireyhtymä). JC-viruksen aiheuttamassa jyväissoluneuronopatiassa aivojen magneettikuvasarjassa nähdään vakavaa etenevää pikkuaivojen atrofiaa useiden kuukausien aikana ja aivo-selkäydinnesteessä havaitaan JC-viruksen DNA:ta. TYSABRI-hoito pitää keskeyttää, jos havaitaan uusia PML:aan viittaavia neurologisia oireita ja se pitää vastaavasti keskeyttää, jos epäillään JC-viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa ja/tai PML:aa. Hoito pitää lopettaa pysyvästi, jos JC-viruksen aiheuttama jyväissoluneuronopatia ja/tai PML varmistuu.

2.5.4 Diagnoosi

Euroopan neurologiyhdistysten liitto (European Federation of Neurological Societies, EFNS) on julkaissut ohjeet HIV-infektion neurologisten komplikaatioiden, kuten PML:n, diagnosointiin ja hoitoon (Portegies, 2004). Seuraavassa esitetään ohjeissa mainitut diagnostiset kriteerit.

Hitaasti etenevät fokaaliset neurologiset häiriöt ja magneettikuvissa näkyvät valkean aineen epäsymmetriset poikkeavuudet viittaavat PML:aan. Leesiot ovat yleensä sijainniltaan subkortikaalisia sormimaisia ulokkeita kohti korteksia, eikä niillä ole massavaikutusta. Leesiot ovat hypointensivisiä T1-painotteisissa magneettikuvauksen

sekvensseissä, hyperintensiivisiä T2-painotteisessa ja FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) -sekvenssiä käyttävässä kuvauksessa, hyperintensiivisiä diffuusiopainotteisessa kuvauksessa, eivätkä ne yleensä tehostu varjoaineen kanssa.

JC-viruksen DNA:n löytyminen PCR-tutkimuksessa aivo-selkäydinnesteestä tukee vahvasti diagnoosia, koska tutkimuksen herkkyys on 72–100 % ja tarkkuus 92–100 % (Cinque et al., 1997). Jos aivo-selkäydinnesteen PCR-tutkimuksen tulos on negatiivinen, tutkimus suositellaan toistettavaksi kerran tai kahdesti. JC-viruksen DNA:n määrittämisessä on tärkeää käyttää äärimmäisen herkkää PCR-menetelmää (esim. havaitsemisraja on 10 kopiota/ml), sillä monissa varmistuneissa PML-tapauksissa osoitettu virusmäärä on ollut pieni. Aivobiopsia vahvistaa diagnoosin lopullisesti, mutta positiivinen tulos aivo-selkäydinnesteen PCR-tutkimuksesta antaa riittävän näytön sairaudesta. Magneettikuvaus on herkkä parakliininen menetelmä oireellisen ja oireettoman PML:n havaitsemiseen TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla (Wattjes ja Barkhof, 2014). Ennen hoidon aloittamista otettujen magneettikuvien tulisi olla käytettävissä vertailukuvina PML:n ja muiden neurologisten sairauksien, kuten MS-taudin leesioiden, erottamisessa.

TYSABRI-hoitoa saavien MS-potilaiden uusien ja pahenevien neurologisten oireiden arvioinnin avuksi on kehitetty yksityiskohtainen diagnostinen algoritmi. Sitä kuvataan tarkemmin tämän hoito-ohjeen osassa 3.

2.6 PML TYSABRI-hoitoa saaneilla potilailla

MS-potilailla raportoitiin ennen myyntiluvan saamista tehdyissä pitkäkestoisissa tutkimuksissa kaksi PML-tapausta ja turvallisuustietojen kattava arviointi paljasti lisäksi eräässä kliinisessä tutkimuksessa yhden tapauksen Crohnin tautia sairastavalla potilaalla (Yousry, 2006). Myyntiluvan saamisen jälkeen PML:n riskiä on selvitetty tarkoin 6 ensimmäisen hoitovuoden aikana, ja eri potilasalaryhmissä on tunnistettu erilainen PML:n riski (ks. jäljempänä).

2.7 PML:n riskitekijät

PML:n kehittymiseen TYSABRI-hoidon aikana on liittynyt seuraavia riskitekijöitä:

- **JC-viruksen vasta-aineiden esiintyminen.** 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 saadaan suurin hyöty PML-riskin arvioinnissa kun positiivista testitulosta käytetään yhdessä seuraavassa kuvattujen muiden tunnistettujen riskitekijöiden kanssa.
 - **hoidon kesto.** PML-riski suurenee TYSABRI-hoidon keston mukaan, etenkin sen kestäessä yli 2 vuotta.
 - **aiempi immunosuppressiivinen (IS) hoito.** Jos potilas on saanut immunosuppressiivista hoitoa ennen TYSABRI-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-hoitoa yli 2 vuoden ajan ja potilas on saanut aiemmin immunosuppressiivista hoitoa), on suurempi PML:n riski. TYSABRI-hoitoa saaneilla potilailla, joilla on JC-viruksen vasta-aineita ja jotka eivät ole saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa, JC-viruksen vasta-ainevasteen (indeksin) suuruus on liitetty PML:n riskin suuruuteen (eli riski on suurempi niillä potilailla, joilla on suuri vasta-aineindeksi, kuin potilailla, joilla on pieni vasta-aineindeksi). Nykyisen näytön mukaan PML:n riski on pieni indeksiarvon ollessa enintään 0,9 ja se suurenee merkittävästi yli 1,5:n arvoilla, jos potilas on saanut TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta.

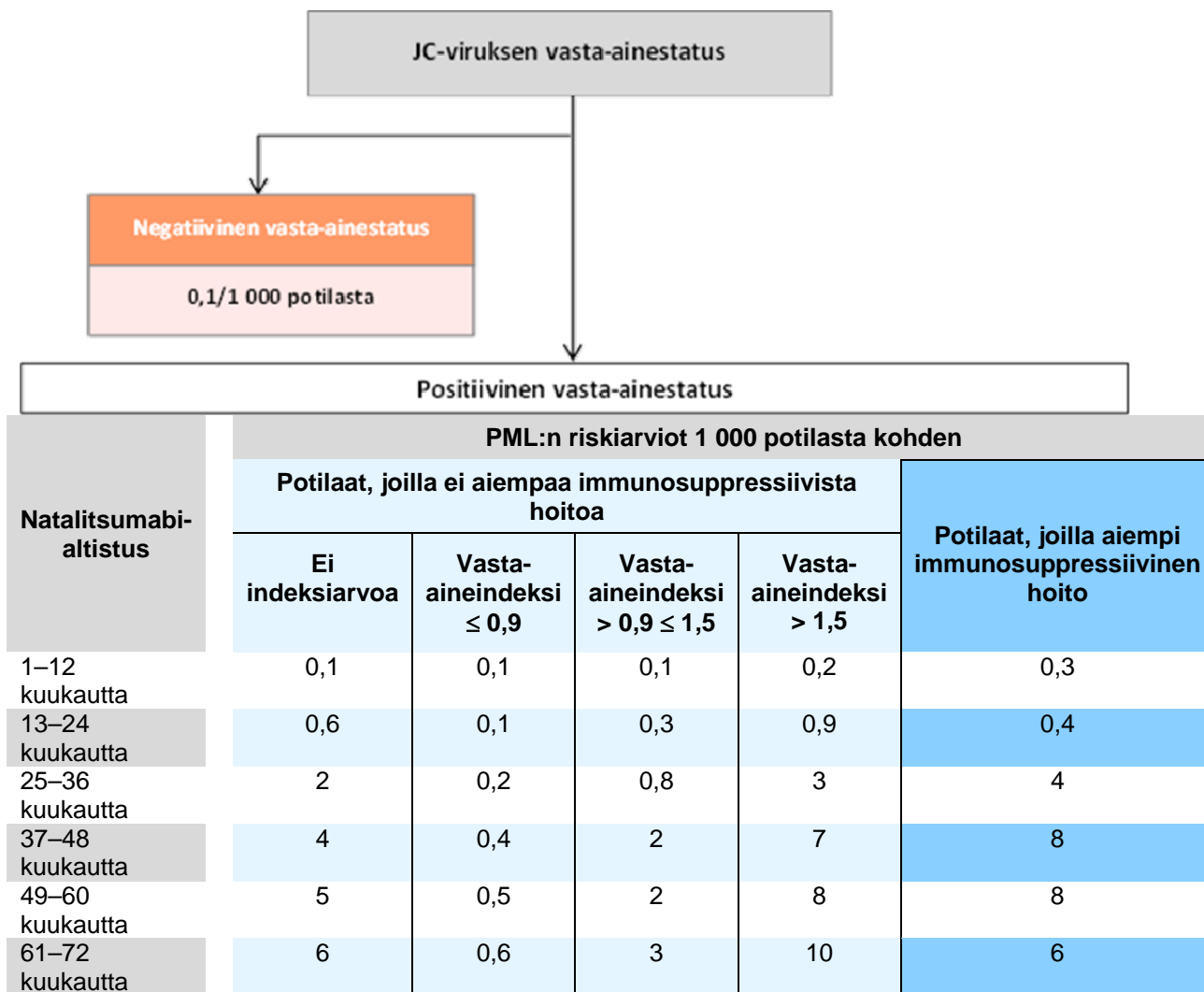
Kaikkia TYSABRI-hoitoa saavia potilaita on PML:n riskitekijöiden esiintymisestä riippumatta seurattava tehostetun tarkasti PML:n ilmaantumisen havaitsemiseksi ja seurantaa on jatkettava 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

PML:n riskiarvioalgoritmissa (kuva 1) on yhteenveto PML:n riskistä JC-viruksen vasta-ainestatuksen, aiemman immunosuppressiivisen hoidon ja hoidon keston (hoitovuosittain) mukaan ja riski on jaoteltu indeksiarvon mukaan soveltuvien osien.

- Potilaat, joilla ei ole JC-viruksen vasta-aineita: PML:n riskiarviot perustuvat markkinoille tulon jälkeisiin tietoihin noin 125 000:sta TYSABRI-hoitoa saaneesta potilaasta. Tietojen mukaan PML:n arvioitu ilmaantuvuus on 0,1/1 000, kun potilaalla ei ole JC-viruksen vasta-aineita. Näillä potilailla voi siltikin olla PML:n riski uuden JC-virusinfektion, vaihtelevan vasta-ainestatuksen tai väärän negatiivisen testituloksen takia.
- Niiden potilaiden riskiarviot, joilla on JC-viruksen vasta-aineita, johdettiin kuolleisuus- ja eloonjäämistaulumenetelmän avulla. Tiedot saatiin yhdistetystä kohortista, jossa oli mukana 21 696 kliinisiin STRATIFY-2-, TOP-, TYGRIS- ja STRATA-tutkimuksiin osallistunutta potilasta. Kuolleisuus- ja eloonjäämistaulumenetelmästä saadut riskiarviot ovat tulevaisuuteen suuntautuvia yhden vuoden välein (esimerkiksi 25–36 kuukauden natalitsumabialtistusta vastaava riskiarvio on 24 kuukautta TYSABRI-hoitoa saaneiden potilaiden PML:n riskiarvio seuraavaksi vuodeksi). Yksilölliset hoitopituudet on otettu huomioon huomioimalla keskeyttäneet (esim. hoidon lopettaneet).
- Potilaat, joilla on JC-viruksen vasta-aineita eikä aiempaa immunosuppressiivista hoitoa: TYSABRI-hoitoa saaneiden potilaiden PML:n riskiä voidaan jaotella edelleen indeksin avulla. Suurempaan JC-viruksen vasta-aineindeksiin liittyy suurempi PML-riski.
- Potilaat, joilla on JC-viruksen vasta-aineita ja aiempi immunosuppressiivinen hoito: Näillä potilailla on suurentunut PML:n riski, koska aiemman immunosuppressiivisen hoidon tiedetään olevan PML:n riippumaton riskitekijä. Tämän potilasjoukon PML:n riskiarviot perustuvat TYSABRI-valmisteen kliinisten tutkimuksen tietoihin, joissa aiempi immunosuppressiivinen hoito muodostui seuraavasta 5 immunosuppressiivisesta hoidosta: mitoksantroni, metotreksaatti, atsatiopriini, syklofosfamidi ja mykofenolaattimofetiili. Näiden

5 immunosuppressiivisen hoidon tarkkaa mekanismia, joka johtaa PML:n riskin suurenemiseen, ei tunneta. Nykyiset tiedot eivät osoita suuren indeksin ja PML:n riskin välistä yhteyttä potilailla, joilla on aiempi immunosuppressiivinen hoito. Tämän vaikutuksen taustalla olevaa biologista selitystä ei tunneta.

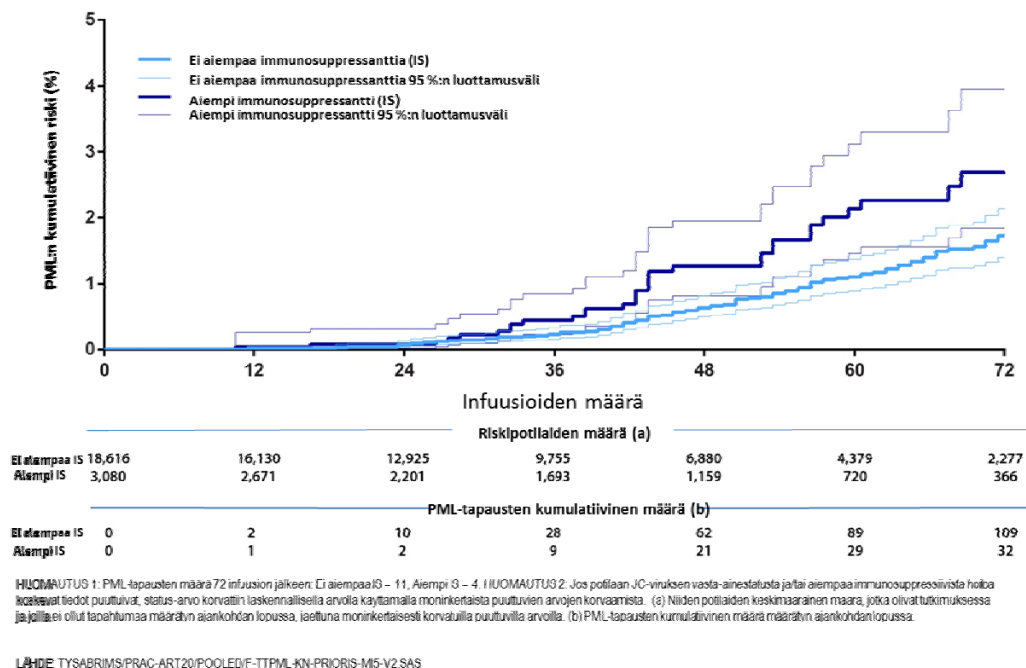
Kuva 1: PML:n riskiarvioalgoritmi



Niiden potilaiden PML:n riskiarviot, joilla oli JC-viruksen vasta-aineita, johdettiin kuolleisuus- ja eloonjäämistaulumenetelmän avulla. Tiedot saatiin yhdistetystä kohortista, jossa oli mukana 21 696 klinisiin STRATIFY-2-, TOP-, TYGRIS- ja STRATA-tutkimuksiin osallistunutta potilasta. PML:n riskin jaottelu edelleen JC-viruksen vasta-aineindeksin mukaan potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet immunosuppressiivista hoitoa, johdettiin yhdistämällä vuosittainen kokonaisriski vasta-aineindeksin jakauman kanssa. Niiden potilaiden PML:n riskiarviot, joilla oli JC-viruksen vasta-aineita ja jotka olivat aiemmin saaneet immunosuppressiivista hoitoa, perustuvat TYSABRI-valmisteen kliinisten tutkimusten tietoihin, joissa aiempi immunosuppressiivinen hoito oli jokin seuraavista immunosuppressiivisista hoidoista: mitoksantroni, metotreksaatti, atsatiopriini, syklofosfamidi ja mykofenolaattimofetiili. Niiden potilaiden PML-riski, joilla ei ollut JC-viruksen vasta-aineita, arvioitiin markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista, joita oli noin 125 000:sta TYSABRI-hoidosta saaneesta potilaasta.

Jotkut lääkärit voivat lisäksi hyötyä Kaplan-Meierin (KM) käyrästä, jossa on visuaalisesti esitetty PML:n kumulatiivinen riski ajan myötä elinaika-analyysin avulla (kuva 2). KM-käyrässä PML:n riskiarviot tietynä ajankohtana edustavat kumulatiivista kokonaisriskiä kyseiseen ajankohtaan mennessä (esimerkiksi 48 kuukauden kohdalla KM-käyrän riskiarvio edustaa kokonaisriskiä 48 kuukauteen mennessä, eikä riskiä 24 kuukauden ja 48 kuukauden välillä). Tiedot näihin analyysihin saatiin kuvan 1 tavoin myös yhdistetystä kohortista, jossa oli mukana 21 696 kliinisiin STRATIFY-2-, TOP-, TYGRIS- ja STRATA-tutkimuksiin osallistunutta potilasta, ja niissäkin on otettu huomioon yksilölliset hoitopituudet huomioimalla keskeyttäneet (esim. hoidon lopettaneet).

Kuva 2: PML:n kumulatiivinen kokonaisriski ajan myötä potilaille, joilla JC-viruksen vasta-aineita, aiemman immunosuppressiivisen hoidon mukaan jaoteltuna



2.8 Suositeltu potilasseuranta

JC-viruksen vasta-ainemääritys

JC-viruksen vasta-ainemääritys seerumista antaa lisätietoa TYSABRI-hoidon riskin arviointiin. Seerumin JC-viruksen-vasta-aineiden määrittämistä suositellaan ennen TYSABRI-hoidon aloittamista tai potilaille, jotka saavat TYSABRI-hoitoa, mutta joiden vasta-ainestatusta ei tunneta. Potilaille, joilla ei ole JC-viruksen vasta-aineita, voi siltikin olla PML:n riski uuden JC-virusinfektion, vaihtelevan vasta-ainestatuksen tai väärän negatiivisen testituloksen takia. Jos potilaalla ei ole JC-viruksen vasta-aineita, määrittämisen toistamista 6 kuukauden välein suositellaan. Asianmukaisen

magneettikuvaus seurannan arvioimiseksi määrityksen toistamista 6 kuukauden välein suositellaan potilaille, joilla on pieni indeksi eikä aiempaa immunosuppressiivista hoitoa, siitä lähtien kun hoito on kestänyt 2 vuotta.

Kliinisessä STRATIFY-1-tutkimuksessa JC-viruksen vasta-ainemäärityksen serostatus muuttui negatiivisesta positiiviseksi vuosittain noin 11 %:lla potilaista. Tosielämän tietojen perusteella serostatuksen raportoitiin muuttuneen negatiivisesta positiiviseksi noin 12–16 %:lla potilaista 12 kuukauden mediaaniseurannan aikana, kun toisen polven STRATIFY JCV –testi tuli käyttöön Unilabsilla. Kliinisessä STRATIFY-2-tutkimuksessa JC-viruksen vasta-ainemäärityksen serostatus muuttui positiivisesta negatiiviseksi vuosittain noin 6 %:lla potilaista. Potilaille, joiden JC-viruksen vasta-ainemäärityksen tulos on positiivinen jossain vaiheessa, on suurentunut PML:n riski riippumatta aiempien ja myöhempien vasta-ainemääritysten tuloksista. Pitkittäisestä STRATIFY-2-tutkimuksesta saatujen tietojen mukaan keskimääräinen viimeinen indeksitaso ennen negatiivista vasta-ainetulosta niille potilaille, joiden serostatus muuttui positiivisesta negatiiviseksi, oli 0,44 (25. kvartiili = 0,34; 75. kvartiili = 0,55), joka oli lähellä indeksitason raja-arvoa 0,4. Lisäksi toisen pitkittäistutkimuksen löydösten mukaan 1 seropositiivinen potilas 13:sta muuttui seronegatiiviseksi, nämä olivat enimmäkseen potilaita, joiden titteri oli $\leq 0,6$ (eli myös lähellä positiivisen/negatiivisen raja-arvoa).

Potilaille, joiden JC-viruksen vasta-ainemäärityksen tulos on positiivinen jossain vaiheessa, on suurentunut PML:n riski riippumatta aiempien ja myöhempien vasta-ainemääritysten tuloksista.

Määritys on toteutettava aina asianmukaisen ja validoidun määritysmenetelmän (esim. STRATIFY JCV) avulla. JC-viruksen vasta-ainemääritystä ei saa käyttää PML:n diagnosoimiseen. JC-viruksen vasta-ainemääritystä ei saa tehdä plasman vaihdon aikana eikä vähintään kahteen viikkoon sen jälkeen, koska vasta-aineet poistuvat seerumista.

Suosittelut magneettikuvaus seuranta

MS-taudin kliinisessä hoitotyössä magneettikuvaus on osoittautunut hyödylliseksi menetelmäksi potilasseurannassa. Se voi helpottaa PML-leesioiden ja MS-plakkien erottamista, jos potilaalle kehittyy hoidon aikana uusia neurologisia oireita tai merkkejä. Alla on yhteenveto magneettikuvaus seurannan suosituksista:

- a) **Tuore (yleensä enintään 3 kuukauden takainen) magneettikuva (MRI) tulee olla saatavilla ennen TYSABRI-hoidon aloittamista. Magneettikuvaus on tehtävä vähintään kerran vuodessa.** Lääkärin on tutkittava TYSABRI-hoitoa saavien oireettomien potilaiden vuosittainen magneettikuva PML:n merkkien varalta.
- b) **Potilaille, joilla on suurentunut PML:n riski, on harkittava useammin (3–6 kuukauden välein) tehtävää lyhennettyä magneettikuvausprotokollaa.** Tämä käsittää:
 - potilaat, joilla on kaikki kolme PML:n riskitekijää (eli joilla on JC-virusvasta-

aineita **ja** jotka ovat saaneet TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta **ja** jotka ovat saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa)

tai

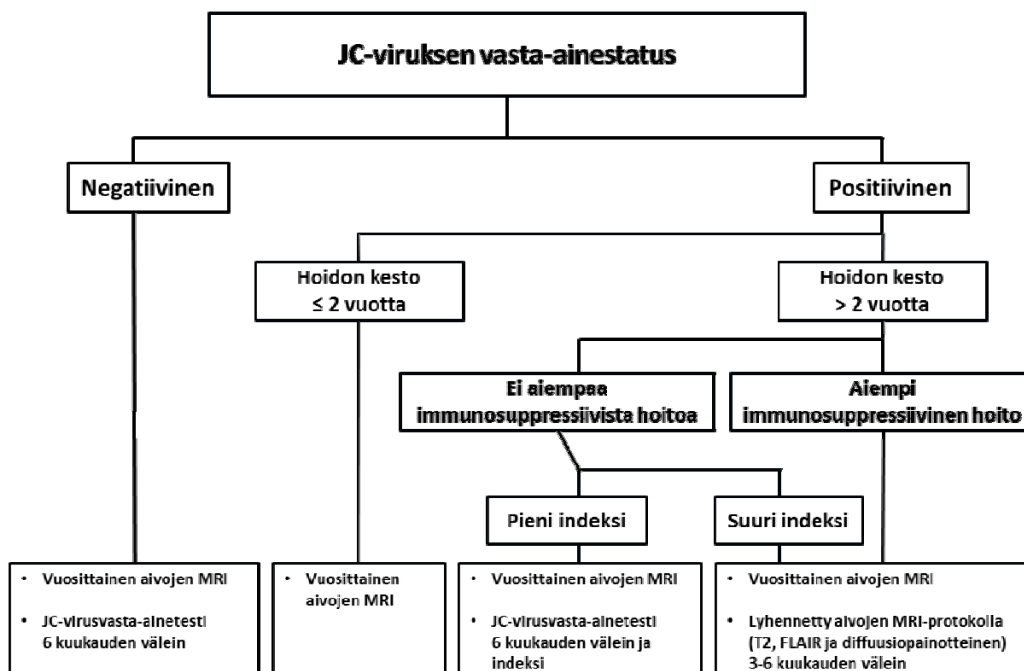
- potilaat, joilla on suuri JC-virusvasta-ainetesti ja jotka ovat saaneet TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta ja jotka eivät ole saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa.

Nykyisen näytön mukaan PML:n riski on pieni indeksiarvon ollessa enintään 0,9 ja se suurenee merkittävästi yli 1,5:n arvoilla, jos potilas on saanut TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta. Tämä näyttö on otettava huomioon päätettäessä magneettikuvausseurannasta, ja lääkärin on käytettävä harkintaansa niiden potilaiden hoidossa, joiden indeksiarvot ovat 0,9–1,5.

Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa immunosuppressiivisilla lääkkeillä, on suurempi PML:n riski. TYSABRI-valmisteeseen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joiden lääkitys on vaihdettu TYSABRI-valmisteeseen sellaisista taudinkulkua muuntavista lääkkeistä, joilla on immunosuppressiivinen vaikutus. Ei tiedetä, onko potilailla, joiden tällaiset hoidot vaihdetaan TYSABRI-hoitoon, suurempi PML:n riski. Siksi näitä potilaita tulee seurata tavallista tiheämmin (eli samoin kuin potilaita, joiden lääkitys vaihdetaan immunosuppressanteista TYSABRI-hoitoon) (ks. yllä).

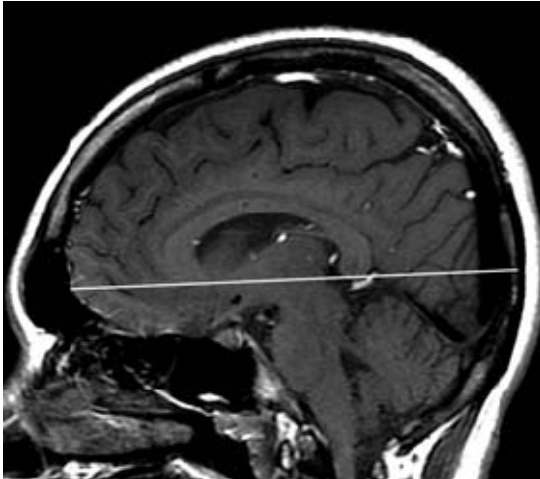
Yhteenveto suositellusta seurannasta on kuvassa 3.

Kuva 3. Suositeltu potilasseuranta



Tavanomainen aivojen magneettikuvausprotokolla (lähtötilanteessa ja vuosittaisissa rutiinikuvauksissa kaikille potilaille):

- *kuvauslaitteen kentän voimakkuus $\geq 1,0$ T, leikepaksuus ≤ 5 mm, ei väliä, koko aivojen kuvaus*
- *aksiaalikuvat määrätään aivokurkiaisien alapuoliselta linjalta*



***Täydellinen magneettikuvausprotokolla
Sagittaalinen ja aksiaalinen kaksiulotteinen (2D) FLAIR tai kolmiulotteinen (3D)
FLAIR***

Aksiaalinen nopea spinkaiku (FSE) PD-/T2-painotteinen

Aksiaalinen diffuusiopainotteinen kuvaus

Aksiaalinen T1-painotteinen spinkaiku ennen varjoainetta ja varjoaineen jälkeen

Gd-injektio 0,1 mmol/kg 30 sekunnin kuluessa

5 minuutin viive varjoaineen injisoinnin jälkeen

Magneettikuvaukset on tehtävä useammin lyhennetyllä magneettikuvausprotokollalla (FLAIR-/T2-painotteinen ja diffuusiopainotteinen kuvaus) potilaille, joilla on suurentunut riski.

Lyhennetty magneettikuvausprotokolla (seulontamagneettikuvaus) turvallisuuden seurantaan potilaille, joilla on suuri riski

Sagittaalinen ja aksiaalinen kaksiulotteinen FLAIR

Aksiaalinen nopea spinkaiku (FSE) PD-/T2-painotteinen

Aksiaalinen diffuusiopainotteinen kuvaus

Jos magneettikuvauksessa havaitut leesiot viittaavat PML:aan, täydellinen magneettikuvausprotokolla varjoainetehostuksen kanssa on tehtävä.

Jos magneettikuvauksessa havaitaan PML:aan viittaavia leesioita, magneettikuvausprotokolla on laajennettava sisältämään varjoainetehosteisen T1-painotetun kuvauksen tulehduksen merkkien ja mahdollisen PML:n ja PML-IRIS:n

yhteensattuman havaitsemiseksi, etenkin uusintakuvauksissa. Lisäksi suositellaan, että hoitava lääkäri mainitsee radiologille MRI-kuvauksen uusintalähetteen yhteydessä, että erotusdiagnoosissa otetaan huomioon PML tai muut opportunisti-infektiot.

3 PML:N DIAGNOSOINTI

PML:n ja MS-taudin oireiden/leesioiden erottaminen kliinisesti ja magneettikuvauksella.

3.1 Periaatteet

Seuraavat seikat on syytä ottaa huomioon TYSABRI-hoitoa saavien MS-potilaiden kliinisessä hoidossa.

- Kaikkien TYSABRI-hoidossa olevien potilaiden kliinistä tilaa on seurattava säännöllisesti, jotta neurologisen tilan muutokset huomattaisiin mahdollisimman varhain. Jos TYSABRI-hoitoa saavalle potilaalle kehittyy uusia neurologisia oireita, PML:n mahdollisuus on aina otettava huomioon erotusdiagnostisena vaihtoehtona.
- Potilaalle, hänen kumppanilleen ja hoitajalleen on kerrottava PML:n varhaisvaiheeseen mahdollisesti viittaavista oireista (ks. kohta 8.2, liite 3: Potilaan seurantakortti ja liite 4: Hoidon aloitus-, jatko- ja lopetuslomakkeet) ja heitä on kehoitettava tarkkailemaan oireita TYSABRI-hoidon aikana sekä noin 6 kuukauden ajan viimeisen TYSABRI-annoksen jälkeen (PML:aa on raportoitu vielä 6 kuukauteen saakka viimeisen TYSABRI-annoksen jälkeen, vaikka potilailla ei ollut hoidon lopettamisajankohtana PML:aan viittaavia löydöksiä).
- **Jos neurologisen tilan muutos tai magneettikuvauksessa todettu muutos vaatii lisätutkimuksia, TYSABRI-hoito on aina syytä keskeyttää eikä sitä saa aloittaa uudelleen ennen kuin muun kuin MS-tautiin liittyvän patologian mahdollisuus on luotettavasti suljettu pois. TYSABRI-valmisteen farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella hoidon keskeyttäminen lyhyeksi aikaa (muutamaksi päiväksi tai viikoksi) ei oletettavasti vaikuta sen hoitotehoon.**
- Päätös olla toistaiseksi käyttämättä TYSABRI-valmistetta voi perustua potilaan kliiniseen tilaan hoitoa aloitettaessa, magneettikuvauslöydöksiin, oireiden tai merkkien muutoksiin tai kortikosteroidihoidon vasteeseen.
- **Jos potilaalla todetaan PML, TYSABRI-valmisteen käyttö on lopetettava kokonaan.**
- **TYSABRI-hoito voidaan aloittaa uudelleen vasta kun PML:n mahdollisuus on suljettu pois (toistamalla tarvittaessa kliiniset, MRI- ja laboratoriotutkimukset, jos PML:aa edelleen epäillään).**

3.2 PML:n kliininen erottaminen MS-taudin relapsista

Seuraava ohje ja algoritmi (kuva 4) ovat ehdotuksia, miten TYSABRI-hoitoa saavan MS-potilaan uusia tai pahenevia neurologisia oireita tulisi arvioida kliinisesti.

Uudet tai toistuvat neurologiset oireet on arvioitava huolellisesti niiden syynä olevan sairauden (MS tai PML) selvittämiseksi. On tärkeä huomata, että PML:n diagnoosi ei edellytä uusia neurologisia oireita, jos magneettikuvauksen löydökset viittaavat PML:aan ja keskushermostossa (aivo-selkäydinnesteessä tai aivokudoksessa) havaitaan JC-virusta. Oireettomia PML-tapauksia on raportoitu. Suositelluissa PML-riskin seurantamagneettikuvauksissa havaitut uudet epäilyttävät leesiot on tutkittava tarkkaan

sekä suuri- että pieniriskisten oireettomien potilaiden kohdalla, etenkin jos on tehty lyhennetty protokolla (ks. seuraava kohta ”PML:n ja MS-taudin relapsin erottaminen magneettikuvauksessa”). Taulukossa 1 on lueteltu kliinisiä piirteitä, jotka auttavat erottamaan MS-taudin PML:sta. On syytä huomata, ettei taulukko ole kaiken kattava ja että näiden sairauksien oireissa voi olla runsaasti päällekkäisyyksiä. Lääkäriin on hyvä tietää, että PML:n ja muiden opportunististen infektioiden kliinistä kuvaa voi varsinkin alkuvaiheessa olla vaikea erottaa MS-taudista. Aiemmat ja nykyiset oireet ja merkit on tärkeää ottaa huomioon, sillä ne helpottavat TYSABRI®-valmistetta saavien potilaiden hoitoa.

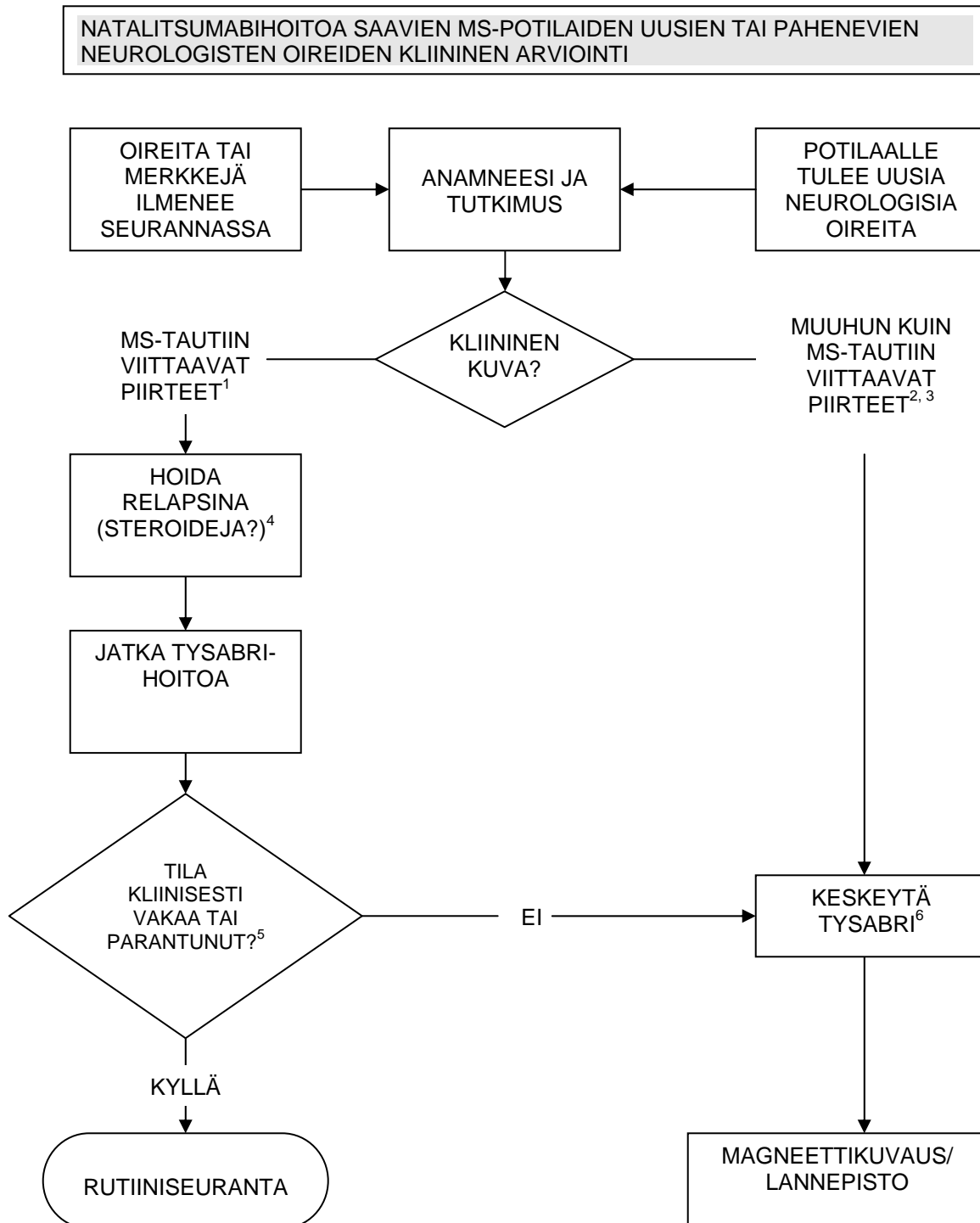
Taulukko 1. MS-taudin ja PML:n kliiniset piirteet

	Oireet ja merkit, jotka viittaavat	
	MS-tautiin ¹	PML:aan ²
Alku	Akuutti	Subakuutti
Muutos	<ul style="list-style-type: none"> • Muutaman tunnin tai vuorokauden kuluessa • Vakiintuvat yleensä • Korjaantuvat jopa ilman hoitoa 	<ul style="list-style-type: none"> • Muutaman viikon kuluessa • Etenevät
Kliininen kuva	<ul style="list-style-type: none"> • Kaksoiskuvat • Parestesia • Parapareesi • Optikusneuriitti • Myelopatia 	<ul style="list-style-type: none"> • Afasia • Käytökseen liittyvät tai kognitiiviset muutokset ja neuropsykologisen tilan muutos • Kiasman takaiset näköhäiriöt • Hemipareesi • Kouristuskohtaukset • Ataksia (jyväissoluneuronopatiassa)

Reference: Kappos *et al.*, 2011

Jos kliinisen kuvan perusteella ei voida sulkea pois PML:n mahdollisuutta, on tehtävä mahdollisimman pian lisätutkimuksia, joihin kuuluu magneettikuvaus (kuva 5, taulukko 2) ja/tai lannepisto ja aivo-selkäydinnesteen tutkimus (kuva 6). PML:n voi diagnosoida varmasti vain, jos kliininen kuva tai magneettikuvauslöydökset viittaavat siihen ja keskushermostosta löytyy JC-viruksen DNA:ta.

Kuva 4. Kliininen arviointi



1 Ks. taulukko 1.

2 Ks. taulukko 1.

3 Kliinikon on syytä ottaa huomioon PML:n lisäksi myös muun MS-tautiin liittymättömän patologian – varsinkin opportunististen infektioiden – mahdollisuus.

4 Relapsit tulee hoitaa tavallisen kliinisen käytännön mukaan. Yhtä, lyhyttä steroidikuuria voidaan harkita, jos PML on kliinisesti epätodennäköinen. Ellei steroideilla saavuteta hoitovastetta, on syytä tehdä lisätutkimuksia.

5 Kliinisiä löydöksiä on verrattava niihin löydöksiin, jotka kirjattiin potilaan tullessa ensimmäistä kertaa vastaanotolle* tämänkertaisen sairausjakson vuoksi.

6 Jos potilaan tullessa vastaanotolle tai seurannan aikana epäillään muuta kuin MS-tautiin liittyvää patologiaa, **YHTÄÄN infuusiota** ei saa antaa ennen kuin PML ja muut opportunistiset infektiot on varmasti suljettu pois.

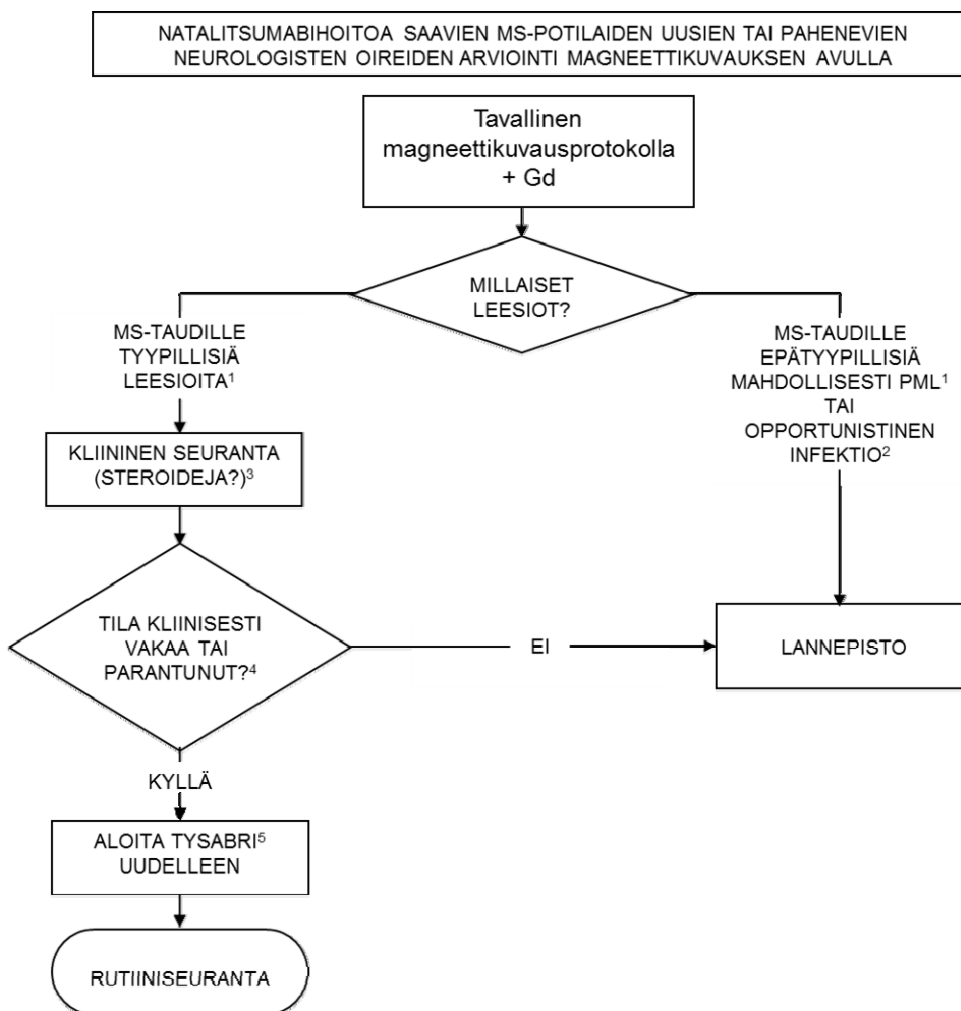
Viite: Kappos et al., 2011

3.3 PML:n ja MS-taudin relapsin erottaminen magneettikuvauksessa

Jotta kliiniseen päätöksentekoon saataisiin mahdollisimman hyvät kuvat, TYSABRI-hoitoa saavien potilaiden seurantaan suositellaan tavanomaista magneettikuvausprotokollaa mieluiten varjoainetta käyttäen sekä ilman varjoainetta (Yousry et al., 2006; Yousry, 2012). FLAIR-sekvenssi on herkin sekvenssi PML:n havaitsemisessa (Wattjes et al., Nat. Rev. Neurol., 2015)). Diffuusiopainotetun kuvauksen sekvenssit saattavat myös auttaa erottamaan uudet leesiot kroonisista MS-taudin plakeista ja edellisen kuvauksen jälkeen ilmaantuneet muutokset magneettikuvassa (Wattjes *et al.*, 2015; Mader *et al.*, 2003). Magneettikuvauslaitteen sekvenssiparametrit on valittava niin, että keskushermoston anatomia ja MS-leesiot näkyvät hyvin. Käytettäessä johdonmukaisesti standardimagneettikuvausprotokollaa varhaiset muutokset on helpointa havaita (taulukko 2).

Kuva 5. Arviointi magneettikuvauksen perusteella (ks. kohta 3.1) TYSABRI-hoito on keskeytettävä eikä sitä saa aloittaa uudelleen ennen kuin muu kuin MS-tautiin liittyvä patologia on luotettavasti suljettu pois.

Jos klinisen kuvan perusteella epäillään PML:aa ja magneettikuvausmahdollisuutta ei ole helposti käytettävissä, laboratoriotutkimukset, kuten lannepisto, PML:n pois sulkemiseksi on syytä tehdä viipymättä.



1 Ks. taulukko 2. Vertailusta alkutilanteessa otettuun magneettikuvaan voi olla apua uusien kuvien tulkinnessa.

2 Kliinikon on syytä ottaa huomioon PML:n lisäksi myös muun MS-tautiin liittymättömän patologian – varsinkin opportunististen infektioiden – mahdollisuus.

3 Relapsit tulee hoitaa tavallisen klinisen käytännön mukaan. Yhtä, lyhyttä steroidikuuria voidaan harkita, jos PML on kliinisesti epätodennäköinen. Ellei steroideilla saavuteta hoitovastetta, on syytä tehdä lisätutkimuksia.

4 Kliinisiä löydöksiä on verrattava niihin löydöksiin, jotka kirjattiin potilaan tullessa ensimmäistä kertaa vastaanotolle tämänkertaisen sairausjakson vuoksi.

5 TYSABRI-hoidon jatkamista voidaan harkita vasta, kun **PML ja muut opportunistiset infektiot on varmasti suljettu pois** kliinisten löydösten ja/tai lisätutkimusten perusteella.

Taulukko 2. Magneettikuvauksessa näkyvät piirteet, jotka tulee ottaa huomioon MS-taudin ja PML:n erotusdiagnoosissa.

Piirre	Multipeliskleroosi	PML
Leesioiden sijainti	Pesäkkeinen, periventrikulaarinen tai syvä valkea aine. Leesioita esiintyy kaikilla aivojen alueilla, näköhermoissa ja selkäytimessä.	Toispuolinen, pesäkkeinen tai monipesäkkäinen. Subkortikaalinen tai diffuusi valkoinen 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 pienenevät joidenkin kuukausien kuluessa.	Suurenevia.
Massavaikutus	Laajoilla akuuteilla leesioilla saattaa olla massavaikutusta.	Ei massavaikutusta.
T2-painotteiset kuvat	Homogeenista hyperintensiivisyyttä ja ympäröivää turvotusta.	Diffuusi hyperintensiivisyys, usein pistemäisiä mikrorakkulaisia inklusioita. Leesiota ympäröiviä tiivistymiä primaarisen leesioin lähellä ("Linnunrata").
T1-painotteiset 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.
Varjoaine-tehostus akuuteissa leesioissa	Homogeeninen nodulaarinen, avoimen renkaan kaltainen tai rengasmaisen tehostus mukautuu leesioiden muotoon ja kokoon, häviää 1–2 kuukauden kuluessa.	43 %:ssa leesioista näkyy tehostumista ilmaantumisaikakohtana, piirteiltään laikukas tai nodulaarinen. Tehostus ei mukaudu leesioiden kokoon tai muotoon. Voimakkaampi tehostuminen IRIS:ssä.
Diffuusio-painotteinen 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 affisioituneilla alueilla.

(Viite: Kappos, 2011; Yousry, 2012; Wattjes & Barkhof, 2014)

3.4 PML:n ja MS-taudin relapsin erottaminen laboratoriotutkimuksin

Tässä algoritmossa kuvataan, miten TYSABRI-hoitoa saavien potilaiden laboratoriotutkimukset voidaan yhdistää kliinisiin ja magneettikuvauksen perusteella tehtäviin arvioihin (kuva 6).

JC-viruksen löytyminen PCR-analyysissä oireisen tai oireettoman potilaan aivo-selkäydinnesteestä ja PML:aan viittaavat magneettikuvauslöydökset vahvistavat PML-diagnoosin. Vaikka JC-viruksen osoittavan PCR-tutkimuksen tulos olisi negatiivinen, se ei sulje pois PML:n mahdollisuutta. Potilaan kliinisen tilan ja magneettikuvausmahdollisuuksien mukaan aivo-selkäydinnesteen tutkimus voidaan hyvin tehdä jo varhaisvaiheessa. Jos PML:sta on edelleen kliinisesti tai muutoin vahva epäily, vaikka aivo-selkäydinnesteestä ei löydy JC-viruksen DNA:ta, on tehtävä uusi lannepisto. JC-viruksen tutkimiseksi on harkittava aivobiopsiaa, jos JC-virusta ei löydetä aivo-selkäydinnesteen toistuvissa tutkimuksissa, etenkin jos tulos perustuu analyysiin, jonka havaitsemisraja ei ole yhtä korkea kuin suositeltu 10 kopiota/ml (ks. jäljempänä) ja epäily on kliinisen tilan ja magneettikuvauksen perusteella edelleen vahva.

JC-viruksen DNA-analyysi aivo-selkäydinnesteestä

Näytteet on analysoitava mahdollisimman nopeasti PML-diagnoosin helpottamiseksi.

Näytteiden analysoinnin tulee perustua reaaliaikaiseen kvantitatiiviseen PCR-menetelmään, jotta päästäisiin mahdollisimman hyvään havaitsemisherkkyteen ja -tarkkuuteen. Analyysin havaitsemisrajaksi (lower limit of detection, LoD) suositellaan vähintään 10 kopiota/ml. Tämä havaitsemisraja on diagnostisesti oleellinen, koska PML on varmistettu potilailla, joilla viruskopioiden määrä aivo-selkäydinnesteessä on vähäinen.

Jos potilaan kliinisen tilan tai MRI-kuvauksen perusteella epäillään edelleen PML:aa, vaikka paikallisen laboratorion tai viitelaboratorion PCR-menetelmällä tekemän JC-viruksen DNA-analyysin tulos on negatiivinen (eli ei havaittu) ja etenkin jos tulos perustuu analyysiin, jossa havaitsemisraja ei ole yhtä herkkä kuin suositeltu 10 kopiota/ml, suositellaan JC-viruksen DNA-analyysi vielä uusimaan (samasta tai tuoreesta likvorinäytteestä).

Myyntiluvan haltija ei voi sertifioida laboratorioita. Myyntiluvan haltijan tiedossa on kuitenkin kaksi keskuslaboratoriota (Focus Diagnostics, Cypress, California, USA ja Unilabs, Kööpenhamina, Tanska), jotka voivat tehdä reaaliaikaisen spesifisen PCR-analyysin JC-viruksen DNA:n havaitsemiseksi aivo-selkäydinnesteestä.

Unilabsin reaaliaikainen analyysi kehitettiin ja kvalifioitiin myyntiluvan haltijan Translational Sciences -yksikössä ja siirrettiin Unilabsille validoitavaksi ja kliiniseen käyttöön. Unilabsin reaaliaikaisen analyysin havaitsemisraja on 10 kopiota/ml. Unilabsin ja NIH:n (Yhdysvaltain kansallinen terveystieteiden tutkimuslaitos National Institute of Health) tekemien analyysien herkkyyttä ei ole suoraan verrattu. NIH:n julkaisemassa kirjallisuudessa nämä

kaksi herkkyysarviota on kuitenkin kuvattu samankaltaisiksi, sillä analyysien kehityksessä on käytetty samankaltaisia virusstandardeja ja kontrolleja.

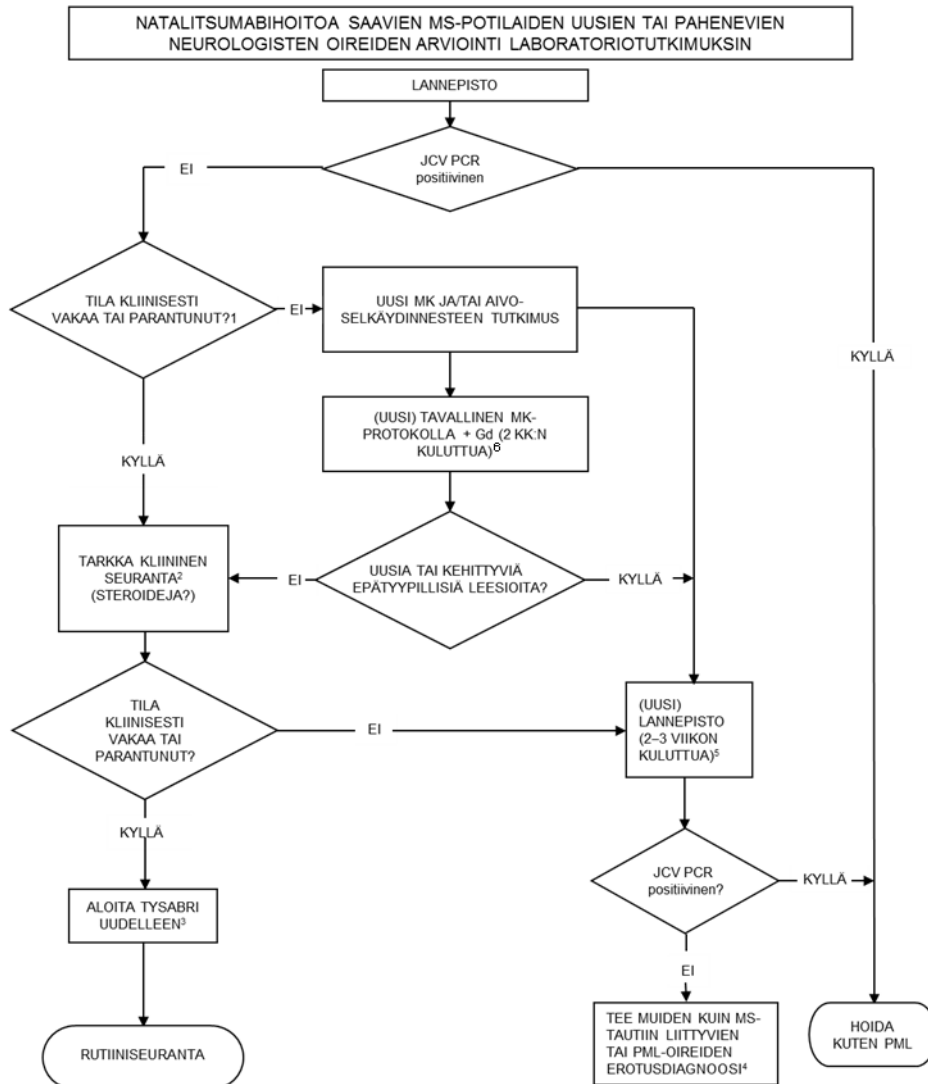
Suosittelun havaitsemisrajan (10 kopiota/ml) mukaisen analyysin tarjoava tutkimuslaboratorio Euroopassa on:

Unilabs a.s.
Nygaardsvej 32
DK-2100 Copenhagen, Denmark

<http://www.stratifyjcv.com>
Phone: +45 3374 3077
Fax: +45 3374 3075
E-mail: helpdesk@unilabs.com

Ohjeet näytteen ottamiseksi, käsittelemiseksi ja toimittamiseksi keskuslaboratorioon on saatavana Biogen Finland Oy:n lääketieteelliseltä osastolta, sekä sivustolta www.stratifyjcv.com.

Kuva 6. Erotusdiagnosi laboratoriotutkimuksin (ks. kohta 3.1, TYSABRI-hoito on keskeytettävä eikä sitä saa jatkaa ennen kuin muu kuin MS-tautiin liittyvä patologia on luotettavasti suljettu pois).



1 Kliinisiä löydöksiä on verrattava niihin löydöksiin, jotka kirjattiin potilaan tullessa ensimmäistä kertaa vastaanotolle tämänkertaisen sairausjakson vuoksi.

2 Tarkka kliininen seuranta tarkoittaa arviointia vähintään kahden viikon välein. Relapsit tulee hoitaa tavallisen kliinisen käytännön mukaan. Yhtä, lyhyttä steroidikuuria voidaan harkita, jos PML on kliinisesti epätodennäköinen. Ellei steroideilla saavuteta hoitovastetta, on syytä tehdä lisätutkimuksia.

3 TYSABRI-hoidon jatkamista voi harkita vasta, kun PML ja muut opportunistiset infektiot on suljettu pois kliinisten löydösten ja/tai lisätutkimusten perusteella.

4 Kliinikon on syytä ottaa huomioon PML:n lisäksi myös muun MS-tautiin liittymättömän patologian – varsinkin opportunististen infektioiden – mahdollisuus tai harkittava aivobiopsiaa JC-viruksen varmistamiseksi/sulkemiseksi pois.

5 Tutkitaan nopeammin uudelleen, jos edelleen esiintyy aggressiivisia kliinisiä oireita.

6 Tai tarvittaessa aiemmin.

4 PML:N HOITO

Kaikkiaan antiviraalisten lääkkeiden, kuten sidofoviirin ja sytarabiinin, käyttö PML:n hoitoon ei ole parantanut sairauden ennustetta (Hall, 1998; Aksamit, 2001; Marra, 2002; Gasnault, 2001).

Tehokkainta hoitoa näyttää olevan immuunijärjestelmän toiminnan korjautuminen (normaalin immuunitoiminnan palauttaminen). Tästä on näyttöä kahdelta tutkimusalueelta, joista ensimmäinen on HIV. Jos hoitamattomalla HIV-potilaalla ilmenee PML, HAART-hoidon aloitus voi vaikuttaa ratkaisevasti sairauden kulkuun ja parantaa lopputulosta. Toiseksi on todettu, että PML:n kehittyessä elinsiirtopotilaalle lopputulos voi olla parempi, jos immunosuppressiota pystytään vähentämään.

Nykytietojen perusteella PML:n varhainen tunnistaminen ja hoito saattavat parantaa hoitotulosta (Antinori et al., 2003; Berenguer et al., 2003; Clifford et al., 1999; Crowder et al., 2005; Geschwind et al., 2001; Shitrit et al., 2005). Jos PML tunnistetaan varhain ja TYSABRI-hoito keskeytetään, immuunijärjestelmä saattaa toipua, mikä on voinut vaikuttaa Langer Gouldin ja kollegojen (2005) raportoimassa tapauksessa MS-potilaan säilymiseen hengissä. Plasmanvaihdon vaikutusta TYSABRI-valmisteen puhdistumaan ja farmakodynamiikkaan selvitettiin 12 MS-potilaalla tehdyssä tutkimuksessa. Kolmen plasmanvaihdon jälkeen (5–8 vuorokauden välein) lääkeaineen kokonaispoistuman arvioitiin olleen noin 70–80 % (Khatrī et al. 2009). Tämä on verrattavissa noin 40 %:n vähenemiseen pelkällä lääkkeen käytön lopettamisella (ilman plasmanvaihtoa) samankaltaisen havainnointijakson aikana. Näiden tietojen perusteella plasmanvaihtoja saatettaisiin tarvita useampia (enintään kaikkiaan 5 kertaa 10 vuorokauden mittaisen jakson aikana), jotta TYSABRI-pitoisuudet pienentyisivät johdonmukaisesti hoitopitoisuuksia pienemmäksi. Tämä voisi auttaa palauttamaan immunokompetenssin nopeammin ja siten mahdollisesti hillitä JC-virusinfektiota. Plasmanvaihdon tai immunoabsorption kliinistä hyötyä TYSABRI:n poistamisessa elimistöstä ja immuunipuolustuksen uudelleenaktivoitumisen nopeuttamisessa ei tunneta. Ennen kuin näiden toimenpiteiden kliinisestä hyödyllisyydestä voidaan tehdä varmoja päätelmiä, on tutkittava lisää tapauksia ja selvitettävä potilaiden pitkän aikavälin kliininen tila plasmanvaihdon tai immunoabsorption jälkeen. Lääkäreiden on myös oltava tietoisia eräästä immuunipuolustuksen uudelleenaktivoitumisen seurauksesta, jotta he voivat auttaa potilasta toipumaan PML:sta. Ennen kuin potilaan tila paranee, hänelle voi ilmaantua IRIS (ks. jäljempänä) ja siihen liittyvä kliinisen tilan huononeminen. IRIS:tä on havaittu useimmissa valmisteen markkinoilletulon jälkeen tähän mennessä raportoiduissa PML-tapauksissa.

4.1 Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS)

PML:aa ja/tai JC-viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa sairastavien potilaiden neurologisen tilan kliininen heikkeneminen saattaa johtua JC-virusvälitteisestä keskushermoston kudostuhosta tai immuunipuolustuksen elpyessä tapahtuvasta aivojen sisäisestä tulehduksellisesta immuunireaktiosta, jota kutsutaan elpyvän immunitetin

tulehdusoireyhtymäksi (IRIS). Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymää epäillään yleensä, kun PML:aa sairastavan potilaan kliininen tila heikkenee ja siihen liittyy tavallisesti, mutta ei aina, gadoliniumilla tehostuvia PML:n leesioita sekä mahdollisesti massavaikutus aivojen magneettikuvauksessa. Kliinisen tilan paheneminen 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 (elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän sijainnista riippuen). Jälkiseuraukset voivat olla vaikeita, kuten kooma tai kuolema. Vaikka aivo-selkäydinnesteen JC-viruskuorman voidaan odottaa vähenevän elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän yhteydessä, viruskuorman suureneminen on myös mahdollista, jos veri-aivoeste vaurioituu ja elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän aikana tapahtuvan soluhajoamisen seurauksena vapautuu JC-virusia.

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä ilmaantuu HIV-potilaille tavallisesti 2–3 kuukauden kuluessa HAART-hoidon aloittamisen jälkeen. TYSABRI-hoitoa saaneille potilaille elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä on ilmaantunut päivien tai viikkojen kuluessa sen jälkeen, kun TYSABRI on poistettu elimistöstä plasmanvaihdon tai immunoabsorption avulla. Vaikka tulehdusreaktio saattaa olla välttämätön JC-viruksen infektoimien solujen poistamiseksi immuniteetin elpymisen jälkeen, aktiivisen immuunireaktion hoitaminen saattaa olla tarpeen, jotta voidaan estää elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymästä mahdollisesti aiheutuvat vauriot (Talan, 2009; Elston and Thacker, 2009). Tila voi olla hengenvaarallinen ja saattaa siksi vaatia tehohoitoa. Potilaan säännöllinen seuranta kliinisesti ja magneettikuvauksen avulla saattaa olla tarpeen plasmanvaihdon tai immunoabsorption jälkeen, jotta elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä voidaan havaita mahdollisimman varhain. Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän diagnosoinnista ja hoidosta on erilaisia näkemyksiä eikä sen hoidosta ole yksimielisyyttä. Viime aikoina on kuitenkin saatu viitteitä siitä, että kortikosteroideista saattaa olla hyötyä elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän hoidossa, etenkin jos potilaalla on vaikea-asteinen tai hengenvaarallinen elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä (Tan et al., 2009, Clifford et al., 2010). Kirjallisuudessa raportoidaan, että elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän hoitoon on käytetty seuraavaa steroidihoitoa:

- 1) prednisonia suun kautta 1,5 mg/kg/vrk x 2 viikkoa, ja hoito lopetetaan pienentämällä annosta vähitellen 2 kuukauden aikana
- 2) metyyliprednisolonia laskimoon (1 g/vrk 3 tai 5 vrk:n ajan), ja hoito lopetetaan suun kautta annettavaa lääkitystä 2 kuukauden ajan vähitellen pienentämällä.

Jos potilaan tila pahenee edelleen, kun steroidiannosta pienennetään ja sen arvioidaan johtuvan edelleen jatkuvasta tai uudesta tulehdusreaktiosta, uusi steroidihoitojaksoksi suuremmalla annostuksella saattaa olla tarpeen.

Steroideilla toteutettavaa estohoitoa ei tällä hetkellä suositella. Koska tieteellinen ja lääketieteellinen tietämys lisääntyvät koko ajan ja sekä diagnostiset kriteerit että elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän hoito kehittyvät nopeasti, uusimmat tiedot hoitosuosituksista on saatavilla ottamalla yhteyttä Biogenin paikalliseen lääketieteelliseen

osastoon.

5 Ennuste

Varhain tehty diagnoosi, kliininen seuranta, magneettikuvausseuranta, TYSABRI-hoidon lopettaminen ja plasman vaihto ovat saattaneet parantaa TYSABRI-hoitoa saaneiden potilaiden PML:n hoitotulosta.

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa 7. elokuuta 2015 jälkeen raportoiduista 582 vahvistetusta PML-tapauksesta 173 tapausta raportoitiin kliinisissä tai havainnointitutkimuksissa ja 409 tapausta raportoitiin spontaaniraportoinnissa. Markkinoille tulon jälkeen varmistuneiden PML-tapausten osalta potilaiden elossaololuku on 77 % (582 potilaasta 448 on elossa) ja kuolleisuus on 23 % (582 potilaasta 134 on kuollut).

Oireeton PML (verrattuna oireiseen PML:aan)

Oireettomia PML-tapauksia on raportoitu. Näitä epäiltiin aluksi magneettikuvauslöydösten perusteella ja ne myöhemmin vahvistettiin JC-viruksen DNA:n erittämällä aivo-selkäydinnesteestä. 4. kesäkuuta 2015 mennessä varmistuneista 566 PML-tapauksesta 62 potilasta (10,9 %) oli PML:n diagnosointiajankohtana kliinisesti oireettomia, ja sairaus todettiin magneettikuvista. Näistä 62 potilaasta seurantatietoja on saatavissa 48 potilaasta (77,4 %), ja seuranta-ajan keskiarvo on 12,4 kuukautta ja mediaani on 11,8 kuukautta (vaihteluväli 1–33,6 kuukautta). Viimeisenä seuranta-ajankohtana 95 % (59/62) potilaista oli elossa ja kolme oli menehtynyt. Analyysin ajankohtana 63 %:sta (39/62) potilaista, jotka olivat aluksi oireettomia, oli saatavissa vähintään 6 kuukauden seurantatiedot. Niistä 48 potilaasta, joista oli seurantatietoja saatavissa, suurimmalla osalla (70,8 %; 34/48) ei ilmennyt kliinisiä oireita, kun taas 29,1 % (14/48) sai oireita PML-diagnoosin jälkeen. Potilailla, jotka saivat oireita, mediaaniaika ensimmäisestä magneettikuvaus perusteella tehdystä epäilystä oireiden alkamiseen oli 17 vuorokautta (keskiarvo 32,2 vuorokautta, vaihteluväli 1–151 vuorokautta).

Oireettomien PML-potilaiden kohdalla aika PML-epäilystä PML:n toteamiseen oli lyhyempi kuin PML-potilailla, joilla oli oireita (mediaani 28 vuorokautta verrattuna 53 vuorokauteen). Lisäksi, oireettomilla PML-potilailla oli paikallisempi PML aivojen magneettikuvassa epäilyhetkellä verrattuna oireisiin PML-potilaisiin. Diagnoosihetkellä magneettikuvissa vain yhdessä aivolohkossa esiintyvien PML-leesioiden osuus oli suurempi oireettomilla potilailla kuin potilailla, joilla oli oireita (60 % verrattuna 37 %:iin). Sitä vastoin 16 %:lla oireettomista potilaista oli magneettikuvissa laajalle levinnyt PML verrattuna oireilevien potilaiden 40 %:iin.

Oireettomilla potilailla toimintakyvyn heikkeneminen oli vähäisempää ajan myötä pienemmän EDSS-pistemäärän ja suuremman Karnofskyn pistemäärän mukaisesti PML-diagnoosin jälkeen verrattuna oireileviin potilaisiin (oireilevilla potilailla oli tosin hieman heikompi toimintakyky ennen PML:aa verrattuna oireettomiin potilaisiin). Oireettomien PML-potilaiden elossaololuku oli suurempi verrattuna oireilevien potilaiden (95 % verrattuna 74 %:iin).

6 NATALITSUMABIHOIDON LOPETTAMISEN JÄLKEEN DIAGNOSOITU PML

Vaikka suurin osa PML-tapauksista on ilmennyt TYSABRI-hoidon aikana, yli neljä viikkoa viimeisen infuusion jälkeen havaittuja tapauksia on raportoitu. 4. kesäkuuta 2015 mennessä varmistuneista 566 PML-tapauksesta PML:n alkaminen tiedettiin 98 %:ssa (555). 74:llä (13 %) PML alkoi yli 4 viikkoa viimeisen TYSABRI-infuusion jälkeen. Näistä potilaista kahdeksan (11 %) oli oireettomia ja PML:n epäily perustui magneettikuvauslöydöksiin. Yhdeksän potilasta (12 %) menehtyi ja 65 (88 %) oli elossa analyysin ajankohtana. TYSABRI-altistus oli 8–90 kuukautta (keskiarvo 43 kk ja mediaani 42,5 kk), suurin osa potilaista (81 %; 60/74) sai hoitoa > 24 kuukautta. Viimeisen TYSABRI-infuusion ja PML:n alkamisen välinen aika oli 1–6 kuukautta (keskiarvo 2,1 kk ja mediaani 1,8 kk). Suurin osa tapauksista (88 %; 65/74) ilmeni 3 kuukauden kuluessa viimeisestä TYSABRI-infusiosta.

Koska PML:aa on esiintynyt TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen, vaikka hoidon lopettamisen yhteydessä ei ollut PML:aan viittaavia oireita, potilaiden ja lääkärin on oltava tarkkaavaisia PML:aan viittaavien mahdollisten merkkien tai oireiden varalta ja potilaille on jatkettava samaa magneettikuvauksen seuranta-protokollaa heidän PML-riskinsä suuruuden mukaisesti noin 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Huomioon on otettava vaihto muihin MS-taudin kulkua muuntaviin hoitoihin, joihin liittyy potentiaalinen tai tunnistettu PML:n riski.

7 INFUUSIOIHIN LIITTYVÄT HAITTAVAIKUTUKSET

7.1 Yliherkkyys

Kaksi vuotta kestäneissä MS-potilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yliherkkyysreaktioita esiintyi enintään 4 %:lla potilaista. Anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita esiintyi alle 1 %:lla TYSABRI-hoitoa saaneista potilaista. Kaikki toipuivat ilman seurauksia.

Yliherkkyysreaktiot ilmenivät yleensä infuusion aikana tai tunnin kuluessa infuusion päättymisestä.

Yliherkkyysreaktioiden riski oli suurimmillaan ensimmäisten infuusioiden yhteydessä sekä niillä potilailla, jotka saivat uudelleen TYSABRI-valmistetta, kun ensin oli annettu yksi tai kaksi infuusiota ja sen jälkeen pidetty pitkä, vähintään kolme kuukautta kestävä tauko. Yliherkkyysreaktioiden riski tulee kuitenkin ottaa huomioon jokaisen infuusion kohdalla.

7.2 Infuusioon liittyvien yliherkkyysreaktioiden kliininen hoito

Yliherkkyysreaktioiden hoitamiseen tulee olla valmius.

Valmiste annetaan laimentamisen jälkeen noin 1 tunnin kestoisena infuusiona. Potilasta on seurattava infuusion aikana sekä 1 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen, jotta yliherkkyysreaktion oireet ja löydökset voidaan havaita. Jos infuusion aikana ilmenee yliherkkyysreaktio (esim. urtikaria, johon mahdollisesti liittyy systeemisiä oireita, anafylaksia), lääkkeen annostelu on heti keskeytettävä ja laskimoyhteys pidettävä auki akuuttihoitoa ja nesteen antamista varten.

Välittömät yliherkkyysreaktiot on hoidettava reaktion vaikeuden ja hoitopaikan toimintaohjeiden mukaan. Jos potilaalla on esiintynyt yliherkkyysreaktio, hänelle ei saa enää antaa TYSABRI-hoitoa.

7.3 Muut infuusioihin liittyvät haittavaikutukset

Kaksi vuotta kestäneissä MS-potilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa infuusioon liittyvä tapahtuma määriteltiin haittatapahtumaksi, joka ilmeni infuusion aikana tai tunnin kuluessa infuusion päättymisestä. Näitä esiintyi 23,1 %:lla TYSABRI-hoitoa saaneista MS-potilaista (lumelääke: 18,7 %). Infuusioreaktioita ilmeni myös useammin potilailla, jotka saivat uudelleen TYSABRI-valmistetta, kun ensin oli annettu yksi tai kaksi infuusiota ja sen jälkeen pidetty pitkä, vähintään kolme kuukautta kestävä tauko. Raportoitujen yliherkkyysreaktioiden lisäksi huimaus, pahoinvointi, urtikaria ja vilunväreet olivat haittoja, joita ilmoitettiin useammin TYSABRI-hoidon kuin lumelääkkeen käytön yhteydessä. Nämä olivat yleensä lieviä, korjautuivat infuusioiden

päätyttyä eivätkä vaatineet hoidon keskeyttämistä. Jos yksittäiset oireet ovat hankalia, oireenmukaisesta hoidosta voi olla apua, mutta tästä ei ole saatavilla tietoa.

7.4 Natalitsumabivasta-aineet kliinisessä käytännössä

Noin 6 kuukauden hoidon jälkeen on otettava huomioon pysyvien vasta-aineiden mahdollisuus, jos lääkkeen teho on heikentynyt tai potilaalla on jatkuvasti infuusioon liittyviä haittatapahtumia (yliherkkyysreaktion sattuessa hoito on keskeytettävä). Näissä tapauksissa vasta-aineet on määritettävä ja jos ne ovat positiiviset vielä vähintään 6 viikon jälkeen tehdyn uusintatestin jälkeen, hoito on keskeytettävä, koska pysyvien vasta-aineiden on todettu heikentävän huomattavasti TYSABRI-valmisteen tehoa ja lisäävän yliherkkyysreaktioiden ilmaantuvuutta. Natalitsumabin vasta-aineiden kehittymisen ja/tai yliherkkyysreaktioiden riski on suurentunut valmistetta uudelleen annettaessa niille potilaille, joilla on ensin ollut lyhyt TYSABRI-altistus (1–2 infuusiota) ja sen jälkeen pitkä hoidoton jakso. Siksi natalitsumabin vasta-aineet on määritettävä ja jos ne ovat positiiviset vielä vähintään 6 viikon jälkeen tehdyn uusintatestin jälkeen, potilaalle ei saa antaa enää TYSABRI-hoitoa.

Suomessa natalitsumabivasta-ainetesti tilataan paikallisesta tutkimuslaboratoriosta tutkimuslyhenteellä S-NatsuAb tai S-TysbrAb.

8 POTILAIEN OPASTAMINEN

Lääkärin täytyy kertoa potilaille TYSABRI-hoidon hyödyistä ja riskeistä ja antaa heille seurantakortti (ks. liite 3) ennen hoidon aloittamista. Potilaalle on annettava tämän jälkeenkin säännöllisesti tietoa PML:n riskistä. Koska PML:n riski suurenee hoidon kestoajan pidentyessä, erikoislääkärin on yhdessä potilaan kanssa arvioitava TYSABRI-hoidon hyötyjä ja riskejä yksilöllisesti. Potilaalle on kerrottava TYSABRI-hoitoon liittyvästä PML-riskistä uudelleen 24 kuukauden hoidon jälkeen. Potilasta ja häntä hoitavaa henkilöä on lisäksi opastettava tunnistamaan PML:n varhaiset oireet ja merkit. TYSABRI-hoidon lopettaville potilaille on myös kerrottava, että PML-tapauksia on ilmennyt jopa 6 kuukautta viimeisen TYSABRI-annoksen jälkeen. Tässä tilanteessa samaa seuranta-protokollaa on jatkettava noin kuusi kuukautta TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen. Hoidon aloitus-, jatko- ja lopetuslomakemallit ovat liitteessä 4.

8.1 Kuinka kertoa potilaille hoidon hyödyistä ja riskeistä

Jokaisessa TYSABRI-pakkauksessa on pakkausseloste, jossa selvitetään hoidon hyödyt ja riskit potilaalle ymmärrettävin sanoin (tämä on vahvistettu MS-potilailla tehdyllä luettavuustestillä). Myös tässä paketissa on mukana pakkausseloste (liite 2), jotta lääkäri voi tutustua siihen ennen kuin antaa potilaalle TYSABRI-hoitoa koskevia neuvoja.

Lääkärin tulee painottaa potilaalle hoidon jatkuvuuden tärkeyttä, erityisesti hoidon ensi kuukausina (ks. kohta 7.1 Yliherkkyys).

Lääkärin pitää neuvoa raskaana olevia naisia raskaudenaikaisessa TYSABRI-hoidossa potilaan kliinisen tilan mukaan. Tässä keskustelussa hoidon hyödyistä ja riskeistä pitää käsitellä myös sairauden mahdollinen uudelleenaktivoituminen TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen sekä TYSABRI-hoitoa kolmannen raskauskolmanneksen aikana saaneelle potilaalle syntyneen vastasyntyneen lapsen seuranta mahdollisten hematologisten poikkeavuuksien havaitsemiseksi.

Lisäksi liitteessä 4 on paikallisesti sovittu malli hoidon aloituslomakkeesta ja 24 kuukauden hoidon jälkeen täytettävästä hoidon jatkolomakkeesta sekä hoidon lopetuslomakkeesta, joissa kuvataan erityisesti TYSABRI-hoitoon liittyvä PML:n riski ja PML:n seurannan tärkeys. Nämä on annettava potilaalle ennen hoidon aloittamista, 24 kuukauden hoidon jälkeen ja lopettamisen jälkeen jotta voidaan varmistaa, että potilas on saanut kattavat tiedot PML:n riskistä.

8.2 Potilaan seurantakortti

Potilaalle täytyy antaa potilaan seurantakortti.

Potilaan seurantakortissa muistutetaan, että koska TYSABRI-hoitoon liittyy PML:n vaara, potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos hänestä tuntuu, että MS-tauti on pahenemassa tai jos potilas itse tai hänen perheenjäsenensä havaitsee uusia oireita, kuten

muutoksia mielialoissa, käyttäytymisessä tai muistissa, motorisia häiriöitä, puheen tai kommunikation vaikeuksia. Potilaan puolisolle ja hoitajalle on selvitettävä potilaan seurantakortissa mainitut tiedot. Potilaan seurantakortissa on mainittu suositus säilyttää kortti vielä 6 kuukauden ajan viimeisen TYSABRI-annoksen jälkeen, koska PML:aan viittaavia merkkejä ja oireita voi ilmetä vielä 6 kuukautta lopettamisen jälkeen ja potilaiden ja heidän hoitajiensa on ilmoitettava mahdollisista epäilyttävistä muutoksista neurologisessa statuksessa tänä aikana.

Kortissa on tila sen lääkärin yhteystietoja varten, jolle potilas voi ilmoittaa, jos tällaista ilmenee. Lääkärin täytyy lisätä korttiin yhteystiedot, kun hän antaa sen potilaalle.

Tysabri-hoitokansiossa on mukana seurantakortteja. Lisää kortteja voi tilata yhtiön paikallistoimistosta, jonka yhteystiedot ovat myös hoitokansiossa.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Epäillyistä haittavaikutuksista pyydetään ilmoittamaan Fimealle (www.fimea.fi).

9 KIRJALLISUUSLUETTELO

Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol* 2001;7:386-390.

Agnihotri SP. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology* 2014; 83: 727-32.

Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: Data from the Italian registry investigative neuroAIDS (IRINA): *J Neurovirol* 2003, 9: 47-53

Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy, a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93-111.

Berenguer J, Miralles P, Arrizabalanga J et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 36 2003, 9: 228-235

Berger JR, Pall L, Lanska D et al. PML in patients with HIV infection *J Neurovirol* 1998; 4: 59-68

Bozic C, Subramanyam M, Richman S, Zhang A, Ticho B. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *European Journal of Neurology* 2014, 21: 299-304.

Cinque P, Scarpellini P, et al Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction *AIDS* 1997, 11:1-17

Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999; 52:623-5.

Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovanonni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases, *Lancet Neurology* 2010; 9; 438-46.

Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, et al. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant* 2005;5:1151-1158.

Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, Gosert R, and Hirsch HH. Prevalence of Polyomavirus BK and JC Infection and Replication in 400 Healthy

Blood Donors. *J Infect Dis* 2009.

Elston JW and H Thaker. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *International Journal of STD and AIDS* 2009, 20:221-224

Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, et al. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol* 2001;7:375-381.

Geschwind MD et al. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *Journal of Neurovirology* 7(4): 353-357, 2001.

Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Groups 243 Team. *N Engl J Med* 1998;338:1345-1351.

Kappos et al., Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient monitoring and selection. *Lancet Neurol* 2011; 10:745-758.

Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog* 2009; 5 (3):e1000363.

Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al., The effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009, 72: 402-409.

Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DWG, Miller E. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol.* 2003 Sep;71(1):115-23.

Koralnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2004;17:365-370.

Langer-Gould A, Atlas S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab *N Engl J Med* 2005;353:375-81.

Mader I, Herrlinger, U., Klose, U., Schmidt F., Küker, W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology.*2003; 45: 717-21

Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al., A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002;16:1791-1797. Erratum in *AIDS* 2002;17:281.

Portegies P, Solodb L Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection *Eur J Neurol* 2004, 11: 297–304

Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders *J Neurovirol* 2003; 9(Suppl 1): 3–9

Schippling S, Kempf C, Büchele F, Jelcic I, Bozinov O, Bont A, Linnebank M, Sospedra M, Weller M, Budka H, and Martin R. (2013), JC virus granule cell neuronopathy and GCN–IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol.*, 74: 622–626. doi: 10.1002/ana.23973

Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, Kramer MR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 17:658-65.

Talan J. HAART therapy for HIV-AIDS prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Neurology Today*, Feb 2009, 8-9

Tan K, Roda R, Ostrow L et al., PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009, 72:1458-1464

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Current Opin Neurol* 2014 Jun; 27 (3): 260-71

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, Tintoré M, Auger C, Tur C, Filippi M, Rocca MA, Fazekas F, Kappos L, Polman C, Frederik Barkhof, Xavier Montalban; MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol.* 2015 Oct;11(10):597-606

Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, Curfman B, Miskiel K, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue EW, Jäger HR, Clifford DB. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006 Mar 2;354(9):924-33.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue EW, Filippi M. MRI pattern in natalizumab-associated progressive multifocal Leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* 2012, DOI: 10.1002/ana.23676

10 LIITTEET

Liite 1. Valmisteyhteenveto

Liite 2. Pakkausseloste

Liite 3. Potilaan seurantakortti

Liite 4. Hoidon aloitus-, jatko- ja lopetuslomakkeet