



**”TYSABRI (natalizumab)
Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal”**

**Säkerhetsinformation för riskminimering av progressiv multifokal
leukoencefalopati (PML) hos patienter med multipel skleros som får
behandling med TYSABRI™ (natalizumab)**

Version 1

Februari 2026

Innehållsförteckning

1. Progressiv multifokal leukoencefalopati: epidemiologi, etiologi och patologi	3
2. Riskfaktorer för PML.....	4
3. Rekommenderad patientövervakning	7
3.1 Test för anti-JCV-antikroppar.....	7
3.2 Rekommenderad MRT-övervakning för tidig detektion av PML	7
4. Diagnos av PML	9
4.1 Viktiga överväganden	9
4.2 Klinisk bedömning	9
4.3 MRT-undersökning.....	10
4.4 Laboratorieundersökning.....	11
5. Behandling av PML.....	12
5.1 Utsättning av behandling med TYSABRI	12
5.2 Immunrekonstitution	12
5.3 Antivirala läkemedel och andra adjuvanta behandlingar.....	12
5.4 Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)	12
5.5 PML-prognos.....	13
6. Ytterligare information	14
7. REFERENSER:.....	15
 Figur 1: Algoritm för beräkning av PML-risk	5
Figur 2: Rekommenderad patientövervakning	8

1. PROGRESSIV MULTIFOKAL LEUKOENCEFALOPATI: EPIDEMIOLOGI, ETIOLOGI OCH PATOLOGI

Detta dokument har tagits fram för hälso- och sjukvårdspersonal som initierar och övervakar behandling med TYSABRI (natalizumab). Detta utbildningsmaterial ingår i utbildningsprogrammet i enlighet med villkoren för godkännandet för försäljning av TYSABRI (natalizumab), i syfte att säkerställa säker och effektiv användning. Materialet ska användas tillsammans med den godkända produktinformationen och innehåller ytterligare riskminimeringsåtgärder.

Det utbildningsmaterial som ingår i programmet omfattar även ett patientinformationspaket (patientkort, formulär för inledning, fortsättning och utsättning av behandling med TYSABRI (natalizumab) samt en checklista före administrering för patienter som självadministrerar eller anhörig/vårdgivare som administrerar TYSABRI subkutant (s.c.)).

Syftet med detta dokument är att ge vägledning till hälso- och sjukvårdspersonal avseende vård av patienter som behandlas med TYSABRI (natalizumab) administrerat antingen intravenöst (i.v.) eller subkutant (s.c.). Dokumentet ger relevant bakgrundsinformation om risken för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med användning av TYSABRI (natalizumab) samt rekommendationer för riskminimering och övervakning av PML. Behandlande läkare kan även dela dokumentet med annan hälso- och sjukvårdspersonal som är indirekt involverade i vården och behandlingen av dessa patienter (t.ex. radiologer).

PML är en ovanlig men allvarlig, subakut och progredierande infektionssjukdom i centrala nervsystemet (CNS) som orsakas av reaktivering av John Cunningham-virus (JCV), vanligtvis i samband med immunsuppression.

PML drabbar den subkortikala vita hjärnsubstansen och orsakas av reaktivering av JCV, ett humant polyomavirus (Wollebo et al. 2015). Den initiala infektionen med JCV antas uppträda under barndomen. En seroprevalensstudie som använde serumanalysen för anti-JCV-antikroppar (STRATIFY JCV™) hos över 6 000 patienter med MS visade att förekomsten av anti-JCV-antikroppar är cirka 55 % (Bozic et al. 2014). Detektion av anti-JCV-antikroppar och JCV-antikropsindex är verktyg för att stratifiera MS-patienter till högre eller lägre risk att utveckla PML; de är inte diagnostiska för PML.

Replikation av JCV i hjärnan leder till en lytisk infektion av oligodendrocyter, vilket resulterar i en omfattande destruktion av myelin. Mikroskopiska lesioner utvecklas i den subkortikala vita hjärnsubstansen. Dessa förstoras och kan växa samman och uppvisa ett karakteristiskt mönster vid magnetisk resonanstomografi (MRT).

2. RISKFAKTORER FÖR PML

Alla tillgängliga data som används för att beskriva risken för PML hos patienter som behandlas med TYSABRI (natalizumab) härrör från i.v. administrering. Beaktande de lika farmakodynamiska profilerna, antas samma risk och relevanta riskfaktorer för PML oavsett administreringsväg och -miljö. Följande riskfaktorer har associerats med utveckling av PML under behandling med TYSABRI (natalizumab):

- **Förekomst av anti-JCV-antikroppar i blod eller serum.** JCV-infektion resulterar i produktion av anti-JCV-antikroppar som är detekterbara i blod eller serum. Patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar har ökad risk för att utveckla PML jämfört med patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar. PML förekommer emellertid endast hos en minoritet av patienter som är anti-JCV-antikroppspositiva, eftersom JCV-infektion endast är ett av flera steg som krävs för att utveckla PML. Testet för anti-JCV-antikroppar (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) är mest användbart för att stratifiera risken för PML när det används i kombination med de andra identifierade riskfaktorerna som beskrivs nedan.
- **Behandlingstid.** Risken för PML ökar med behandlingstiden av TYSABRI (natalizumab), särskilt efter mer än 2 års behandling.
- **Tidigare immunsuppressiv behandling.** Patienter med tidigare immunsuppressiv behandling före insättning av TYSABRI (natalizumab) uppvisar en förhöjd risk för PML.

Patienter som har alla tre riskfaktorerna för PML (dvs. är positiva för anti-JCV-antikroppar, har behandlats med TYSABRI (natalizumab) i mer än 2 år och tidigare fått immunsuppressiv behandling) har en högre risk att utveckla PML. Hos patienter som har behandlats med TYSABRI (natalizumab) i mer än 2 år och som inte tidigare har fått immunsuppressiv behandling, korrelerar risken för PML med nivån av anti-JCV-antikroppar enligt STRATIFY JCV™ DXSELECT™ (index): risken för PML är låg vid ett index lägre än eller lika med 0,9 och ökar avsevärt vid ett index över 1,5 (Ho et al. 2017).

Hos patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar tyder data på att behandling med TYSABRI (natalizumab) med förlängt doseringsintervall (genomsnittligt doseringsintervall på cirka 6 veckor via intravenös administreringsväg) är förknippad med en lägre risk för PML jämfört med godkänt doseringsintervall på var 4:e vecka (standarddoseringsintervall). Effekten av förlängt doseringsintervall är dock inte fastställd. Det finns inga kliniska data tillgängliga avseende säkerhet eller effekt av dosering var 6:e vecka med TYSABRI (natalizumab) via subkutan administreringsväg.

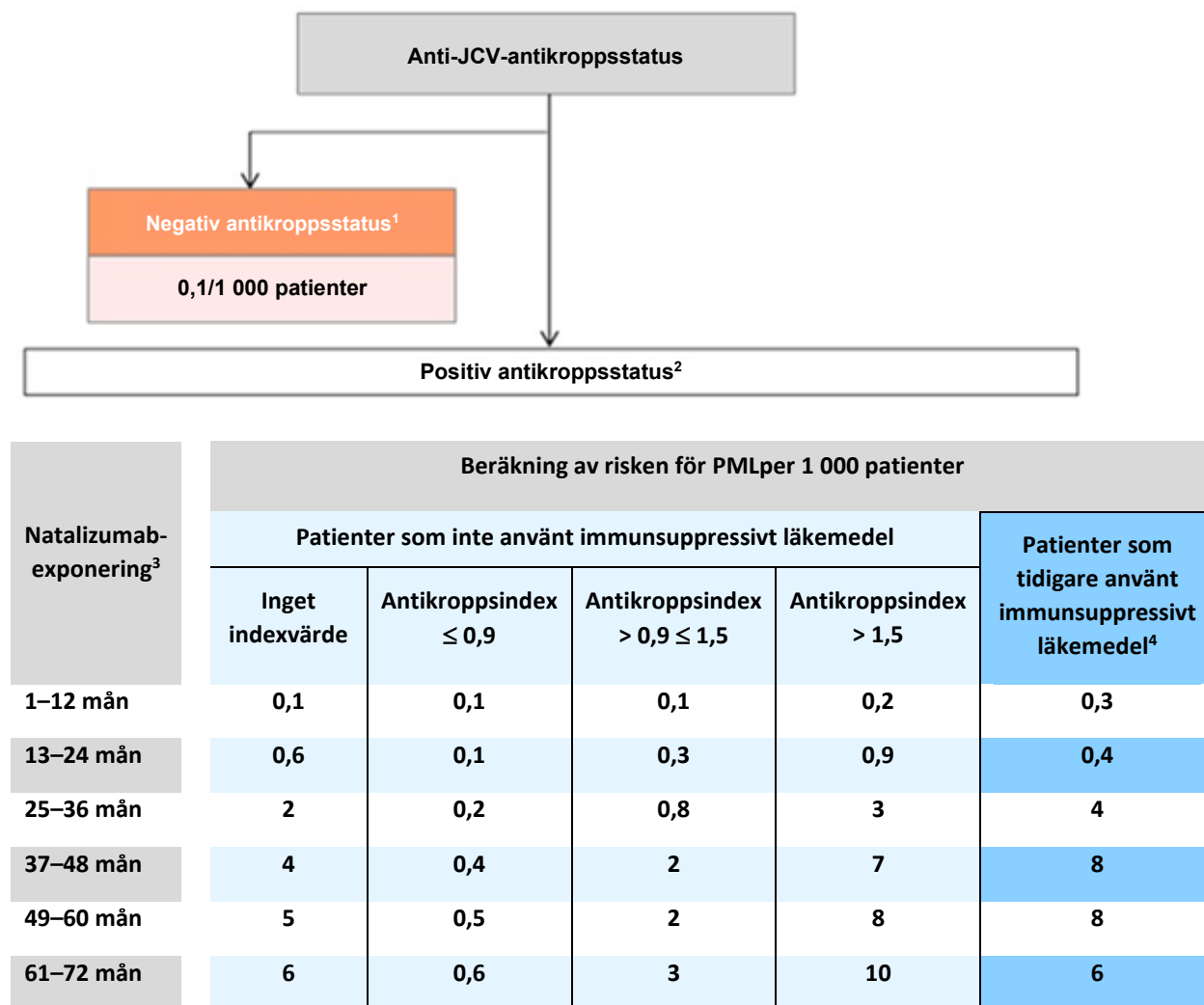
Oberoende av förekomst eller frånvaro av riskfaktorer för PML, ska förhöjd klinisk vaksamhet för PML upprätthållas hos alla patienter som behandlas med TYSABRI (natalizumab) och fortsätta under 6 månader efter utsättning av behandlingen.

PML har rapporterats efter utsättning av TYSABRI (natalizumab). Patienter och läkare ska vara uppmärksamma på nya tecken och symtom som kan tyda på PML under cirka 6 månader efter utsättning av behandlingen, med hänsyn tagen till eventuellt byte till andra sjukdomsmodifierande MS-behandlingar som är förknippade med risk för PML.

Algoritmen för beräkning av PML-risk ([figur 1](#)) sammanfattar PML-risken enligt anti-JCV-antikroppsstatus, tidigare immunsuppressiv behandling och behandlingstid (antal behandlingsår)

med TYSABRI (natalizumab), och stratifierar denna risk med hjälp av ett indexvärde när så är möjligt. Algoritmen bygger på data från patienter som behandlats med TYSABRI (natalizumab) och som testats med det specifikt utvecklade testet STRATIFY JCV™ DXSELECT™ (Ho et al. 2017).

Figur 1: Algoritm för beräkning av PML-risk



Förkortningar: JCV = John Cunningham-virus, PML = progressiv multifokal leukoencefalopati.

¹Beräkning av risken för PML grundar sig på data från ungefär 125 000 TYSABRI-exponerade patienter.

²Risken beräknades med Life Table-metoden baserat på den samlade kohorten på 21 696 patienter som deltog i de kliniska prövningarna STRATIFY-2, TOP, TYGRIS och STRATA. Riskberäkningar utifrån Life Table-metoden är framåtblickande i årliga intervall. Exempelvis är riskberäkningen som motsvarar den 25–36 månader långa exponeringsperioden av TYSABRI (natalizumab) lika med PML-riskberäkningen för påföljande år för patienter som behandlas med TYSABRI (natalizumab) i 24 månader. Ytterligare stratifiering av PML-risken utifrån intervall för anti-JCV-antikroppsindex hos patienter utan tidigare immunsuppressiv behandling har tagits fram genom att kombinera den övergripande årliga risken med fördelningen av antikroppsindex.

³Exponeringen visas endast upp till 72 månader då data efter 6 års behandling är begränsade.

⁴Riskberäkningar baseras på data från kliniska prövningar av TYSABRI (natalizumab) där tidigare immunsuppressiv behandling omfattande mitoxantron, metotrexat, azatioprin, cyklofosfamid och mykofenolatmofetil.

3. REKOMMENDERAD PATIENTÖVERVAKNING

3.1 Test för anti-JCV-antikroppar

Test för anti-JCV--antikroppar i serum ger stödjande information för riskstratifiering av PML vid behandling med TYSABRI (natalizumab). Testning för anti-JCV-antikroppar i serum rekommenderas före behandlingsstart med TYSABRI (natalizumab). På grund av risken för serokonversion rekommenderas ny testning för anti-JCV-antikroppar var 6:e månad hos patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar samt hos patienter med ett lågt anti-JCV-antikroppsindex som inte tidigare har fått immunsuppressiv behandling efter 2 års behandling (Figur 2).

Patienter som vid något tillfälle testar positivt för anti-JCV-antikroppar bör anses ha en ökad risk för att utveckla PML, oavsett tidigare eller efterföljande antikroppstestresultat.

Testet för anti-JCV-antikroppar ska inte användas för att diagnostisera PML. Patienter ska inte testas för anti-JCV-antikroppar inom 2 veckor efter plasmautbyte (PLEX) (på grund av avlägsnande av antikroppar från serum) eller inom 6 månader efter behandling med intravenösa immunglobuliner (IVIg) (på grund av exogena antikroppar), eftersom dessa procedurer kan påverka tolkningen av testresultat.

3.2 Rekommenderad MRT-övervakning för tidig detektion av PML

MRT-övervakning kan bidra till att särskilja PML-lesioner från MS-plack hos patienter som utvecklar nya neurologiska symtom eller tecken under behandling med TYSABRI (natalizumab). Frekvent MRT-övervakning av asymtomatiska patienter med hög risk för PML kan leda till tidigare diagnos av PML och bättre kliniska resultat (Prosperini et al. 2016, Scarpazza et al. 2020, Wattjes et al. 2015). Rekommendationerna för MRT-övervakning sammanfattas nedan:

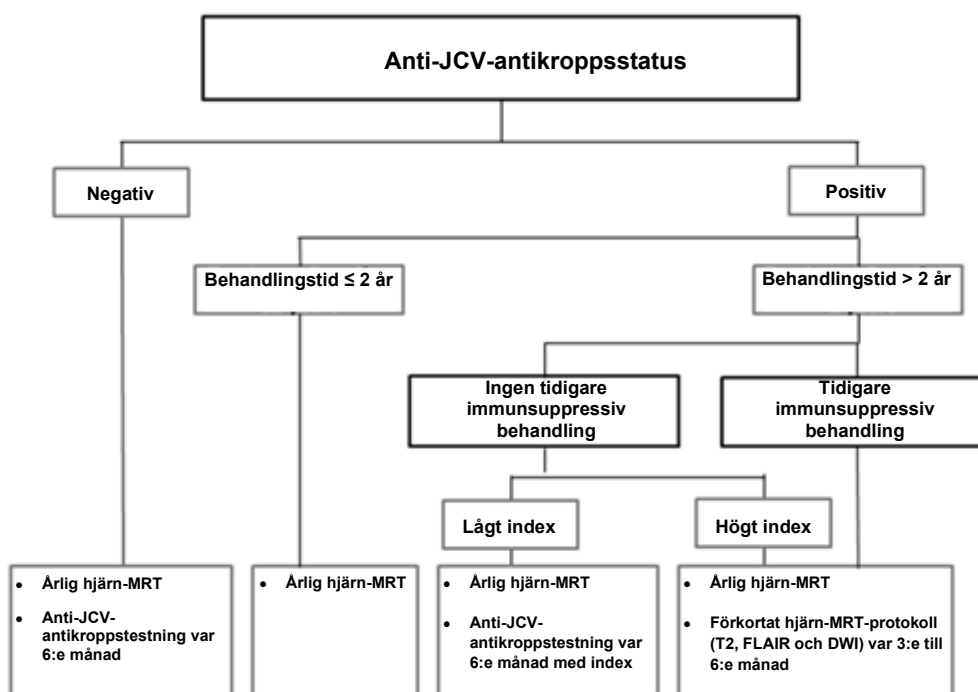
1. Före inledning av behandling med TYSABRI (natalizumab) ska en nyligen utförd (vanligtvis inom 3 månader) fullständig MRT-undersökning finnas tillgänglig som referens. Under behandling med TYSABRI (natalizumab) och i 6 månader efter utsättning av behandling ska en fullständig MRT-undersökning upprepas minst årligen. Läkare ska utvärdera den årliga fullständiga MRT-undersökningen för tecken på PML.
2. Mer frekventa MRT-undersökningar (t.ex. var 3:e till var 6:e månad) med hjälp av ett förkortat protokoll ska övervägas för patienter som löper högre risk att drabbas av PML. Detta innefattar:
 - patienter som har alla tre riskfaktorerna för PML (dvs. är positiva för anti-JCV-antikroppar **och** har fått mer än 2 års behandling med TYSABRI (natalizumab) **och** har tidigare fått immunsuppressiv behandling)
 - eller
 - patienter med ett högt anti-JCV-antikroppsindex ($> 1,5$) som har behandlats med TYSABRI (natalizumab) i mer än 2 år och inte tidigare fått immunsuppressiv behandling.
3. MRT ska genomföras vid första tecken på symtom som indikerar eventuell PML.

För patienter med ett anti-JCV-antikroppsindex mellan 0,9 och 1,5 avgörs frekvensen av MRT-undersökningar av den behandlande läkaren.

En fullständig MRT-protokolluppsättning omfattar FLAIR-sekvenser (fluid-attenuated inversion recovery, som har högst sensitivitet), T2-viktade sekvenser, diffusionsviktad avbildning (för att visualisera aktiva och akuta PML-lesioner) samt T1-viktade sekvenser före och efter kontrastmedel. Ett förkortat protokoll ska innefatta FLAIR-, T2-viktade och diffusionsviktade avbildningssekvenser (Wattjes et al. 2015).

En sammanfattning av den rekommenderade övervakningen presenteras i [figur 2](#).

Figur 2: Rekommenderad patientövervakning



DWI = diffusionsviktad avbildning, FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery, JCV = John Cunningham-virus, MRT = magnetisk resonanstomografi.

Lågt index = anti-JCV-antikropp $\leq 0,9$

Högt index = anti-JCV-antikropp $> 1,5$

4. DIAGNOS AV PML

Diagnosen PML kräver neuropatologiskt påvisande av de typiska histopatologiska förändringarna med tekniker som visar förekomst av JCV, eller kliniska och radiologiska manifestationer som överensstämmer med diagnosen och som inte bättre förklaras av andra tillstånd, tillsammans med påvisande av JCV med PCR -i cerebrospinalvätska (CSF) (Berger et al. 2013). I vissa situationer kan PML anses vara bekräftat enbart baserat på MRT-fynd och detektion av JCV-DNA, även om kliniska symtom inte föreligger (Dong-Si et al. 2014).

Hälso- och sjukvårdspersonal ska rapportera alla misstänkta fall av PML till Läkemedelsverket:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.1 Viktiga överväganden

Alla patienter som behandlas med TYSABRI (natalizumab) ska genomgå regelbundna kliniska uppföljningar för att möjliggöra tidig upptäckt av förändringar i neurologisk status. **Om nya neurologiska symtom utvecklas ska PML alltid övervägas som möjlig diagnos.**

I alla fall där ytterligare undersökning av förändrad neurologisk status eller förändringar i MRT av hjärnan är indicerad, ska behandling med TYSABRI (natalizumab) avbrytas och inte återinsättas förrän annan patologi än MS med säkerhet har uteslutits. Behandling med TYSABRI (natalizumab) ska endast återupptas när en PML-diagnos med säkerhet har uteslutits (om nödvändigt genom upprepade kliniska, MRT- och laboratorieundersökningar om misstanke om PML kvarstår).

Om PML övervägs i en differentialdiagnos ska ytterligare undersökningar som inkluderar MRT-undersökning och lumbalpunktion samt analys av cerebrospinalvätska (CSF) ske så snart som möjligt.

Patienter och deras anhöriga/vårdgivare måste informeras om symtom som kan tyda på tidig PML och få rådgivning om vikten av att vara uppmärksamma på sådana symtom under tiden patienten får behandling med TYSABRI (natalizumab) och i cirka 6 månader efter den sista dosen av TYSABRI (natalizumab).

4.2 Klinisk bedömning

Alla nya eller återkommande neurologiska symtom kräver omedelbar och noggrann utvärdering för att fastställa den bakomliggande etiologin. Hos en patient vars MS-sjukdomsaktivitet har varit stabil under behandlingen med TYSABRI (natalizumab) kräver sådana förändringar en klinisk misstanke om PML (eller opportunistisk infektion). Det är viktigt att notera att nytillkomna neurologiska symtom inte krävs för att diagnostisera PML (när andra bekräftande evidens föreligger) och fall av asymtomatisk PML har rapporterats.

Hälso- och sjukvårdspersonal bör vara medveten om att de kliniska manifestationerna av PML och andra opportunistiska infektioner kan vara svåra att särskilja från MS, särskilt i

de tidiga stadierna av PML. MS-skov yttrar sig i regel som akuta, fokala neurologiska symtom som utvecklas inom loppet av timmar eller dagar (t.ex. diplopi, parestesi eller parapares), och dessa symtom brukar stabiliseras, ofta förbättras med kortikosteroider eller gå tillbaka spontant även utan behandling. Till skillnad från MS-skov, har PML ett subakut insjuknande och yttrar sig med smygande, progressiva symtom som utvecklas inom loppet av veckor (t.ex. kognitiv nedsättning, beteendeförändringar, afasi, uttalad svaghet eller hemipares).

4.3 MRT-undersökning

MRT rekommenderas för uppföljning av patienter som behandlas med TYSABRI (natalizumab) för att erhålla bästa möjliga bilder som stöd för kliniska beslut.

Hos både hög- och lågriskpatienter utan symtom ska alla nya misstänkta lesioner som upptäcks vid MRT utvärderas noggrant, särskilt när ett förkortat protokoll har använts.

Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) är den mest sensitiva sekvensen för att detektera PML (Wattjes et al. 2015). Diffusionsviktade sekvenser (DWI) kan också vara till hjälp för att skilja nytillkomna lesioner från kroniska MS-plack och MRT-förändringar från en tidigare undersökning (Wattjes and Barkhof 2014). Användning av gadoliniumbaserade kontrastmedel rekommenderas för ytterligare bedömning av lesioner som väcker misstanke om PML vid standardövervakning eller MRT-screening, för att övervaka PML och för att upptäcka och följa upp PML-relaterat immunrekonstitutionssyndrom (IRIS). Användning av gadoliniumbaserade kontrastmedel rekommenderas inte för PML-screening.

Sekvensparametrarna för MRT vid varje undersökning bör väljas så att en bra återgivning av CNS-anatomin erhålls och MS-lesionerna visualiseras optimalt. Konsekvent användning av standardprotokollet för MRT underlättar igenkännandet av tidiga förändringar på MRT.

I följande tabell visas kännetecknen som ska beaktas vid differentialdiagnos av MS och PML.

Kännetecken	MS	PML
Lesionslokalisering	Fokal, periventrikulär eller djupt liggande vit substans. Lesioner förekommer i alla områden av hjärnan, synnerven och ryggmärgen.	Asymmetrisk, fokal eller multifokal. Subkortikal eller diffus vit substans, kortikal grå substans och djupt liggande grå substans, hjärnstam, pedunculus cerebellaris medius. PML syns inte i ryggmärgen eller synnerverna.
Lesionsform och lesionsgränser	Ovala eller flamliska; skarpa gränser, ofta med perilesionellt ödem.	Oregelbunden form, fingerliknande projektioner mot cortex. Otydlig gräns mot vit substans, skarp gräns mot grå substans.
Utbredningssätt	Initial utvidgning inom dagar eller veckor och minskar i storlek inom månader.	Progressiv storleksökning.
Mass-effekt	Stora akuta lesioner kan ha mass-effekt.	Ingen mass-effekt.

Kännetecken	MS	PML
T2-viktade bilder	Homogen hyperintensitet med omgivande ödem.	Diffus hyperintensitet, ofta med punktformiga mikrocystiska inklusioner. Perilesionella knutor i närheten av primärlesionen (liknande Vintergatan, ”Milky Way-mönster”).
T1-viktade bilder	Akuta lesioner: hypointensiva eller isointensiva. Ökande signalintensitet över tid.	Isointensiv till hypointensiv vid debut, med minskande signalintensitet över tid.
FLAIR-bilder	Hyperintensiv, skarpt avgränsad.	Hyperintensiv. Mest sensitiva sekvensen för upptäckt av PML.
Kontrastförstärkning i akuta lesioner	Homogen nodulär, ring- eller öppen ringförstärkning som anpassar sig efter lesionens form och storlek. Resolution över 1–2 månader.	43 % av lesionerna visar kontrastförstärkning vid presentation. Fläckvist eller nodulärt utseende. Kontrastförstärkning motsvarar inte lesionens storlek eller form. Ökad kontrastförstärkning vid IRIS.
DWI	Akuta lesioner hyperintensiva. Kroniska lesioner isointensiva.	Akuta lesioner hyperintensiva. Särskiljer nya PML-lesioner inom områden med kronisk sjukdom i vit substans. Inga restriktioner på ADC-kartorna.
Atrofi	Diffus atrofi vid progressiv MS-sjukdom.	Post PML-IRIS:encefalomalaci och diffus hjärnatrofi i drabbade områden.

ADC = märkbar diffusionskoefficient, DWI = diffusionsviktad avbildning, FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery, IRIS = immunrekonstitutionssyndrom, MRT = magnetisk resonanstomografi, MS = multipel skleros, PML = progressiv multifokal leukoencefalopati.

Referenser: (Kappos et al. 2011, Wattjes and Barkhof 2014, Yousry et al. 2012)

4.4 Laboratorieundersökning

Detektion av JCV-DNA i cerebrospinalvätskan (CSF) med PCR bekräftar diagnosen på PML hos patienter med relevanta MRT-fynd. Ett negativt PCR-resultat för JCV utesluter inte en möjlig diagnos av PML, särskilt eftersom lesioner med liten volym associeras med lägre antal viruskopior (Wijburg et al. 2018). Om MRT-baserad klinisk misstanke på PML kvarstår trots att ett lokalt laboratorieresultat eller referenslaboratorieresultat är negativt (dvs. inte detekterat) för JCV-DNA med PCR, rekommenderas upprepade lumbalpunktion. Hjärnbiopsi för att detektera JCV ska övervägas om JCV-DNA inte detekteras i CSF efter upprepade tester, särskilt om resultatet baseras på en analys med en detektionsgräns (limit of detection, LoD) som är högre än 11 kopior/ml.

Kvantitativ realtids-PCR-analys ska användas för att detektera JCV-DNA för att maximera sensitivitet och specificitet. PCR-analysen ska ha en detektionsnivå på minst 11 kopior/ml, eftersom PML har bekräftats även vid lågt antal kopior i CSF.

Biogen certifierar inte några laboratorier. Biogen känner dock till ett centrallaboratorium (Unilabs, Köpenhamn, Danmark) som erbjuder realtids-PCR-analys för detektion av JCV-DNA i CSF.

5. BEHANDLING AV PML

Det finns ingen specifik behandling för PML utöver att minska immunsuppression och återställa värdens immunsvär.

5.1 Utsättning av behandling med TYSABRI

I alla fall där ytterligare undersökning av förändrad neurologisk status eller förändringar i MRT av hjärnan är indicerad, ska behandling med TYSABRI (natalizumab) avbrytas och inte återinsättas förrän annan patologi än MS med säkerhet har uteslutits. Behandling med TYSABRI (natalizumab) ska endast återupptas när en PML-diagnos med säkerhet har uteslutits (om nödvändigt genom upprepade kliniska, MRT- och laboratorieundersökningar om misstanke om PML kvarstår).

TYSABRI (natalizumab) ska sättas ut permanent om PML bekräftas.

5.2 Immunrekonstitution

Plasmautbyte (PLEX) och/eller immunadsorption (IA) har använts för snabb eliminering av TYSABRI (natalizumab) från kroppen med syftet att påskynda återhämtningen av CNS-immunförsvaret. Läkare bör använda medicinskt omdöme när de överväger att använda PLEX för att behandla PML. Om PLEX används ska patienterna noga övervakas för utveckling av immunrekonstitutionssyndrom (IRIS), som uppträder hos nästan alla patienter som behandlas med PLEX och förefaller uppträda snabbare än hos patienter som inte behandlas med PLEX (Carruthers and Berger 2014, Clifford et al. 2010).

5.3 Antivirala läkemedel och andra adjuvanta behandlingar

Inga kliniska prövningar har hittills visat någon gynnsam effekt av antivirala läkemedel vid behandling av PML.

5.4 Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

IRIS förekommer hos nästan alla patienter med PML associerat till behandling med TYSABRI (natalizumab) efter utsättning av läkemedlet. IRIS tros orsakas av den återställda immunfunktionen. Vanligen uppkommer misstanke om IRIS när patienter med PML uppvisar tecken på klinisk försämring till följd av en lokal inflammatorisk reaktion tillsammans med gadoliniumförstärkning av PML-lesioner med eller utan mass-effekt på hjärn-MRT. Allvarliga följdtilstånd kan uppträda, inklusive koma och död.

Patienter ska övervakas avseende utveckling av IRIS och lämplig behandling av den associerade inflammationen under återhämtningen från PML ska ges. Även om det kan bli nödvändigt att behandla den aktiva immunologiska reaktionen för att förhindra potentiella skador orsakade av IRIS är diagnos och behandling av IRIS omdiskuterat och det finns ingen konsensus gällande behandlingen. Kortikosteroider kan vara användbara i behandling av IRIS, särskilt hos patienter med svår till livshotande IRIS (Clifford 2015). En behandlingsregim med steroider omfattande intravenöst metylprednisolon (1 g/dag i 3 eller 5 dagar) följt av peroral nedtrappning under 2 månader har rapporterats i litteraturen för behandling av IRIS (Williamson and Berger 2017).

5.5 PML-prognos

Lägre ålder vid PML-diagnos, mindre funktionsnedsättning före PML-diagnos, en lägre JCV-virusmängd vid PML-diagnos samt mer lokaliserade avvikelser på MRT av hjärnan vid diagnos har associerats med förbättrad överlevnad vid PML efter behandling med TYSABRI (natalizumab) (Dong-Si et al. 2015). Dessutom har asymtomatiska patienter vid PML-diagnos rapporterats ha bättre överlevnad och mindre funktionsnedsättning än symtomatiska patienter vid PML-diagnos (Dong-Si et al. 2014, Prosperini et al. 2016).

6. YTTERLIGARE INFORMATION

Hälso- och sjukvårdspersonal ska diskutera nytta-riskprofilen avseende behandling med TYSABRI (natalizumab) med patienten och säkerställa att informationspaketet för TYSABRI (natalizumab) tillhandahålls (patientkort, formulär för behandlingsstart, fortsatt och utsättning av behandling med TYSABRI (natalizumab) samt en checklista före administrering för patienter som självadministrerar eller för anhörig/vårdgivare som administrerar TYSABRI (natalizumab) s.c. På grund av den ökade risken att utveckla PML med ökad behandlingstid, ska för- och nackdelar med behandling med TYSABRI (natalizumab) omprövas individuellt av specialistläkaren och patienten och patientens anhöriga/vårdgivare under behandlingens gång. Patienten ska efter 24 månaders behandling åter bli informerad om riskerna för PML med TYSABRI (natalizumab), och ska informeras tillsammans med anhörig/vårdgivare om tidiga tecken och symtom på PML.

Patienter som avslutar/avbryter behandling med TYSABRI (natalizumab) ska också informeras om att det finns fall av PML som har uppstått hos patienter upp till 6 månader efter den sista dosen av TYSABRI (natalizumab), och samma övervakningsprotokoll ska fortsätta i ungefär 6 månader efter utsättning av TYSABRI (natalizumab).

Läkare ska informera patienterna om vikten av oavbruten behandling, särskilt under de första månaderna av behandlingen.

All hälso- och sjukvårdspersonal ska vara medveten om att det är den behandlande specialistläkarens ansvar att fastställa om patienten är lämplig för behandling med subkutan administrering av TYSABRI (natalizumab) utanför specialistsjukvård, oavsett om administreringen utförs av hälso- och sjukvårdspersonal, patienten själv eller av en anhörig/vårdgivare.

Administrering av TYSABRI (natalizumab) s.c. utanför specialistsjukvård, samt självadministrering eller administrering av anhöriga/vårdgivare, åsidosätter inte behovet av regelbunden kontakt med, och klinisk uppföljning av patienten hos behandlande specialistläkare.

7. REFERENSER:

- 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.
- Wolfe, 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.