

TYRUKO
(natalizumab)

Retningslinjer for legeinformasjon og håndtering

Vennligst se den fullstendige forskrivningsinformasjonen for TYRUKO på Felleskatalogen
(www.felleskatalogen.no)

Innhold

I. Introduksjon	3
1. Progressiv multifokal leukoencefalopati.....	4
1.1 Generell epidemiologi ved PML	4
1.2 PML og natalizumab	5
1.3 Patologi.....	5
1.4 Risikofaktorer for utvikling av PML.....	5
1.5 Pasientovervåking	6
1.6 PML-diagnose.....	9
1.7 Differensiering mellom PML og MS-attakk ved bruk av MR.....	11
1.8 Behandling ved PML.....	13
1.9 Prognose ved PML.....	14
1.10 Diagnostisert PML etter seponering av natalizumab.....	14
II. Opplæring og informasjon	15
1.11 Referanser	16
2. Vedlegg 1	18
3. Vedlegg 2.....	18

I. Introduksjon

Behandling med TYRUKO skal igangsettes og overvåkes av spesialistleger med erfaring i diagnostisering og behandling av nevrologiske tilstander som multipel sklerose (MS) og som har rask tilgang til magnetisk resonanstomografi (MR).

Dette opplæringsdokumentet er ment som tilleggsinformasjon og veiledning for leger som igangsetter og overvåker behandling av MS-pasienter med TYRUKO (natalizumab), i henhold til betingelsene for markedsføringstillatelse samt preparatomtalen for TYRUKO, for å sikre trygg og effektiv bruk i forbindelse med ytterligere risikominimerende prosedyrer. Det brukes sammen med pasientkortet (vedlegg 1) og tre skjemaer (skjema for behandlingsstart, skjema for fortsatt behandling, skjema for avsluttet behandling), som er tilgjengelig i Vedlegg 2.

Se preparatomtalen og pakningsvedlegget for primære råd, som er tilgjengelige på Felleskatalogen (www.felleskatalogen.no)

Dette opplæringsdokumentet fokuserer hovedsakelig på risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som hittil er den viktigste bivirkningen som forekommer hos pasienter behandlet med natalizumab. De relevante avsnittene i dette dokumentet skal derfor også deles med radiologene som er involvert i differensialdiagnosen av PML.

Andre viktige sikkerhetstemaer forbundet med TYRUKO-behandling samt informasjon om egnede pasientpopulasjoner for behandling med TYRUKO, er fullstendig beskrevet i preparatomtalen. Behandlende lege må sikre at dette opplæringsdokumentet brukes sammen med preparatomtalen og pakningsvedlegget, som er tilgjengelig på Felleskatalogen (www.felleskatalogen.no) .

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema.

Ved rapportering ber vi deg gi så mye informasjon som mulig, blant annet informasjon om sykehistorikk, eventuell samtidig medisiner, start, behandlingsdatoer, legemidlets navn samt batchnummer.

1. Progressiv multifokal leukoencefalopati

Natalizumab-behandling øker risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en sjelden opportunistisk virusinfeksjon i hjernen som vanligvis fører til død eller alvorlig funksjonshemming. Opportunistiske infeksjoner er mikrobielle infeksjoner som vanligvis ikke forårsaker skade, men som kan forårsake sykdom hos pasienter med svekket immunsystem. Eksempler på dette er mykobakterielle infeksjoner i lungene, candidiasis og spredning av ulike virusinfeksjoner.

PML er rapportert hos pasienter som behandles med natalizumab og opptil 6 måneder etter siste dose med natalizumab. Både pasienter og omsorgspersoner skal gjøres oppmerksomme på symptomene som kan indikere tidlig inntreden av PML og må være oppmerksomme på dette gjennom hele behandlingsperioden og i 6 måneder etter at behandlingen med natalizumab er avsluttet (se Vedlegg 1 og 2, Pasientkort og behandlingsskjemaer).

Hvis det er mistanke om en opportunistisk infeksjon, må behandlingen med natalizumab avbrytes inntil infeksjon er avkrefet gjennom ytterligere medisinske evalueringer.

1.1 Generell epidemiologi ved PML

PML er en opportunistisk infeksjon i sentralnervesystemet (CNS) som er forårsaket av John-Cunninghams virus (JC-virus) som angriper nervesystemet, og det oppstår nesten bare hos immunkompromitterte pasienter. Det reaktiverte JC-viruset angriper hovedsakelig celler som produserer myelin og forhindrer derved nervene i å overføre signaler på riktig måte. Per i dag kan ikke PML forebygges, og det finnes heller ingen behandlinger når det først har oppstått. Det er også rapportert om tilfeller av PML hos pasienter med autoimmune sykdommer og hos organtransplanterte pasienter som har fått behandling med immunosuppressive midler.

PML er en dødelig demyeliniserende sykdom som er forårsaket av reaktivering av JC-virus (JCV), et humant polyomavirus (Wollebo et al. 2015). Det antas at den opprinnelige JCV-infeksjonen forekommer i barndommen og at viruset deretter ligger latent, primært i nyrene. Infeksjon med selve viruset aktiverer ikke sykdommen. Det antas imidlertid å være to faktorer som fører til en patogen form som kan passere hjernebarrieren og infisere sentralnervesystemet: mutasjoner i det ikke-kodende området og deretter i det kapsidprotein-kodende området av virusets deoksyribonukleinsyre (DNA). I kombinasjon med et svekket immunsystem kan reaktivering av JCV forekomme og føre til PML.

I studier finansiert av Biogen der det ble benyttet antistoff-analyse i serum (STRATIFY JCV[®]), ble prevalensen av anti-JCV-antistoffer vist å være ca. 55 % hos over 6000 pasienter med multippel sklerose (MS). I tillegg ble det rapportert at forekomsten av anti-JCV-antistoffer hos MS-pasienter i hele EU var fra 48,8-69,5 %, uavhengig av behandling (Bozic et al. 2014). I alle testede kohorter ble det dessuten funnet at prevalensen av anti-JCV-antistoffer økte med alderen og var lavere hos kvinnelige MS-pasienter enn hos mannlige (Bozic et al. 2014). Disse funnene er i samsvar med prevalensen som er rapportert i publiserte studier med friske voksne der det ble brukt lignende metoder (Bozic et al. 2014). Disse studiene har vist at prevalensen av anti-JCV-antistoff generelt ikke synes å være påvirket av kjente risikofaktorer ved behandling med natalizumab, som tidligere eksponering for natalizumab, varighet av behandling med natalizumab samt tidligere bruk av immunosuppressive midler (Bozic et al. 2014).

I ytterligere systematiske gjennomganger og studier ble det rapportert en prevalens av anti-JCV-antistoffer i MS-populasjonen på mellom 40-70 %, avhengig av geografi (Paz et al. 2018, Correia et al. 2017, Tan et al. 2010).

1.2 PML og natalizumab

Patofysiologien til natalizumab-assosiert PML er lite forstått, men antas å være relatert til en kombinasjon av frisetting av premature B-celler fra benmargen og forebygging av cellulær immunitet i CNS (Calabrese et al. 2015). I tillegg kan andre faktorer trigge utvikling av PML hos pasienter som behandles med natalizumab. Natalizumab mobiliserer CD34+-celler i benmargen. JCV-infiserte CD34+-celler kan komme inn i den perifere sirkulasjonen og deretter passere blod/hjernebarrieren (BBB) og forårsake PML i CNS (Frohman et al. 2014).

Den globale insidensen av PML hos pasienter behandlet med natalizumab, er estimert til 4,08/1000 pasienter (Vivekanandan et al. 2021). I litteraturen er rapportert mortalitetsrate hos pasienter behandlet med natalizumab 20 %, noe som forventes å bli redusert på grunn av høyere klinisk årvåkenhet og tidligere diagnostisering av PML (Hellwig et al. 2011).

1.3 Patologi

Når JCV replikerer i hjernen, utløser det en lytisk infeksjon av oligodendrocytter som fører til utbredt ødeleggelse av myelin. Dette påvirker subkortikal hvit substans, og det utvikles mikroskopiske lesjoner som blir større og koaleserer i et karakteristisk mønster som kan ses ved MR-undersøkelse.

I tillegg til oligodendrocytter kan JCV også infisere granulær cellenevronte i cerebellum og føre til JCV-granulær cellenevropati (JCV-GCN). JCV-GCN kan forekomme isolert eller i kombinasjon med PML. Det er imidlertid i svært sjeldne tilfeller rapportert JCV-GCN hos pasienter som ble behandlet med natalizumab (Agnihotri et al. 2014, Schippling et al. 2013).

1.4 Risikofaktorer for utvikling av PML

De tre risikofaktorene som er forbundet med utvikling av PML hos pasienter behandlet med natalizumab, omfatter: forekomst av anti-JCV-antistoffer, behandlingsvarighet og tidligere bruk av immunsuppressiva. Disse faktorene bør vurderes i forhold til forventet nytte av oppstart og fortsatt behandling med natalizumab.

- **Status av anti-JCV-antistoffer**

Pasienter som tester positivt for anti-JCV-antistoffer i blod eller serum, har høyere risiko for å utvikle PML enn pasienter som tester negativt for anti-JCV-antistoffer. Siden infeksjon med JCV bare er ett av flere trinn i utviklingen av PML, forekommer den imidlertid hos kun et mindretall anti-JCV-antistoffpositive pasienter. Testing av anti-JCV-antistoffer med en validert analyse er av stor betydning for å kunne vurdere PML-risikoen hos antistoffpositive pasienter, i kombinasjon med de to andre identifiserte risikofaktorene.

- **Varighet av natalizumab-behandling**

Risikoen for PML øker med varigheten av behandlingen med natalizumab, særlig utover 2 år

- **Tidligere behandling med immunsuppressiva**

Pasienter som har fått behandling med et immunsuppressivt middel (IS) før behandling med natalizumab, har høyere risiko for PML.

Risikoen for å utvikle PML er høyere hos pasienter med alle tre risikofaktorer. Hos pasienter som har fått behandling med natalizumab i mer enn 2 år, som har økt mengde JCV-antistoffer i blodet, men som aldri har

vært behandlet med immunsuppressiva før behandlingsstart med natalizumab, er risikoen for PML-utvikling høyere hos dem med høyt nivå av anti-JCV-antistoffer enn hos dem med lavt nivå (Ho et al 2017).

Hos alle natalizumab-behandlede pasienter må det så lenge behandlingen pågår og i 6 måneder etter seponering, være høy klinisk årvåkenhet med tanke på PML, uavhengig av om det foreligger risikofaktorer for PML eller ikke.

I retrospektive analyser publisert av Ho og kolleger, ble status og verdier for anti-JCV-antistoffer, tidligere bruk av immunsuppressive midler samt varighet av behandlingen med natalizumab, innlemmet i algoritmen for risikoestimering for PML, som kan bidra til å predikere PML-risikoen hos MS-pasienter som behandles med natalizumab (Ho et al. 2017).

Kort oppsummert ble følgende stratifisering foreslått:

- **Pasienter med negativ anti-JCV-antistoffstatus:**

Den estimerte forekomsten av PML hos pasienter som tester negativt for anti-JCV-antistoffer, er lav (ca. 0,1/1000). Disse pasientene kan imidlertid fortsatt ha risiko for å utvikle PML over tid, på grunn av en ny infeksjon med JCV, varierende antistoffnivå eller et falskt negativt testresultat.

- **Pasienter med positiv anti-JCV-antistoffstatus:**

PML-risikoen er høyere ved høyt nivå av anti-JCV-antistoffer, når tilsvarende indeks er høyere og når behandlingen med natalizumab varer lenge, spesielt over 24 måneder. Hos disse pasientene gir tidligere bruk av immunsuppressive midler som azatioprin, cyklofosfamid, metotreksat, mitoksantron og mykofenolatmofetil, økt PML-risiko. Dataene viste imidlertid ingen sammenheng mellom anti-JCV-indeks og PML-risiko hos pasienter som tidligere har vært behandlet med immunsuppressiva, noe som begrenser bruken i denne pasientgruppen (Ho et al. 2017). Det ble derfor utført ytterligere risikostratifisering av PML hos pasienter som ikke tidligere hadde brukt immunsuppressive midler. Det eneste godkjente doseringsskjemaet for natalizumab er 300 mg administrert én gang hver 4. uke (SPC, pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte). Det er dessuten evidens for at behandling med natalizumab i lengre intervaller enn hver 4. uke, kan føre til redusert risiko for PML (Ryerson et al. 2019, Foley et al. 2022). Forsiktighet må utvises hvis det benyttes forlenget doseringsintervall, fordi effekten av forlenget doseringsintervall ikke er fastslått og nytte/risikoforholdet forbundet med dette per i dag ikke er kjent (SPC, pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

1.5 Pasientovervåking

Pasienter som behandles med natalizumab skal overvåkes av spesialistlege. Følgende overvåkingstrinn **anbefales**:

- **Testing av anti-JCV-antistoffer**

Testing av anti-JCV-antistoffer gir støtteinformasjon for risikostratifisering av behandling med natalizumab. Det anbefales derfor at status for anti-JCV-antistoffer testes før behandlingsstart med natalizumab eller hos pasienter med ukjent antistoffstatus. Det er viktig å vite at anti-JCV-antistoff-negative pasienter fortsatt kan ha risiko for PML-infeksjon på grunn av endret antistoffstatus, ny infeksjon med JC-viruset eller falskt negativt testresultat. Det anbefales at anti-JCV-antistoff-negative pasienter testes på nytt hver 6. måned. Etter 2 år bør pasienter med lavt nivå av anti-JCV-antistoffer som ikke har fått immunsuppressiv behandling tidligere, testes på nytt hver 6. måned. Det gir også informasjon om egnet radiologisk overvåking med MR.

I en internasjonal retrospektiv kohortstudie av natalizumab-behandlede pasienter ble det observert at positiv JCV-serokonversjon forekom hos 7,3 %, noe som er litt høyere enn det som er rapportert i andre kliniske studier av natalizumab (Dweyer et al. 2021).

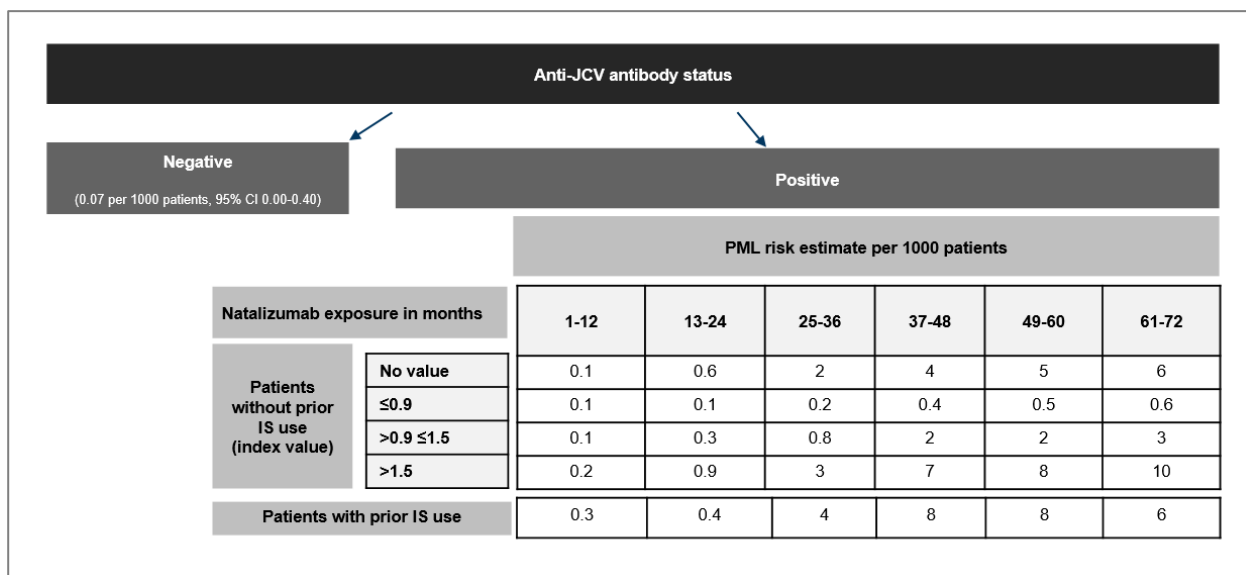
Hvis anti-JCV-antistofftesten er positiv, bør pasienten til enhver tid anses å ha høyere risiko for PML, uavhengig av tidligere eller senere resultater på antistofftesten.

Testing skal utføres med en egnet og validert ELISA-analyse og skal ikke brukes til PML-diagnostisering. Hos pasienter med mistenkt PML kan vanlig plasmaferese/plasmautskifting (PLEX) eller intravenøst immunglobulin (IVIg) påvirke tolkningen av testresultatet ved anti-JCV-antistofftesting i serum. Pasientene bør heller ikke testes for anti-JCV-antistoffer de første to ukene etter PLEX, fordi antistoffene fjernes fra serum, og heller ikke de første seks månedene etter IVIg-behandling (6 måneder = 5 x halveringstiden til immunglobuliner), da det kan føre til falskt testresultat.

Gjeldende data tyder på at risikoen for PML er lav ved lave indeksverdier og øker vesentlig ved høye indeksverdier hos pasienter som har vært behandlet med natalizumab i mer enn 2 år.

Anti-JCV-antistoff-indeksverdiene for estimering av PML-risiko kan avhenge av den spesifikke testen for anti-JCV-antistoffer som brukes. For testing ved bruk av STRATIFY JCV® DxSelect® * publiserte Ho et al. i 2017 en veiledning for risikoestimering med indeksverdier definert for natalizumab-behandlede pasienter som var basert på data fra > 20 000 MS-pasienter, se Figur 1.

Figur 1: Estimering av PML-risiko



Data fra Ho et al. *Lancet Neurol.* 2017 Nov;16(11):925-933.

*Varemerket STRATIFY JCV® tilhører Biogen MA Inc. Varemerket DxSelect® tilhører DIASORIN S.p.A.

- **MR-overvåking for tidlig påvisning av PML**

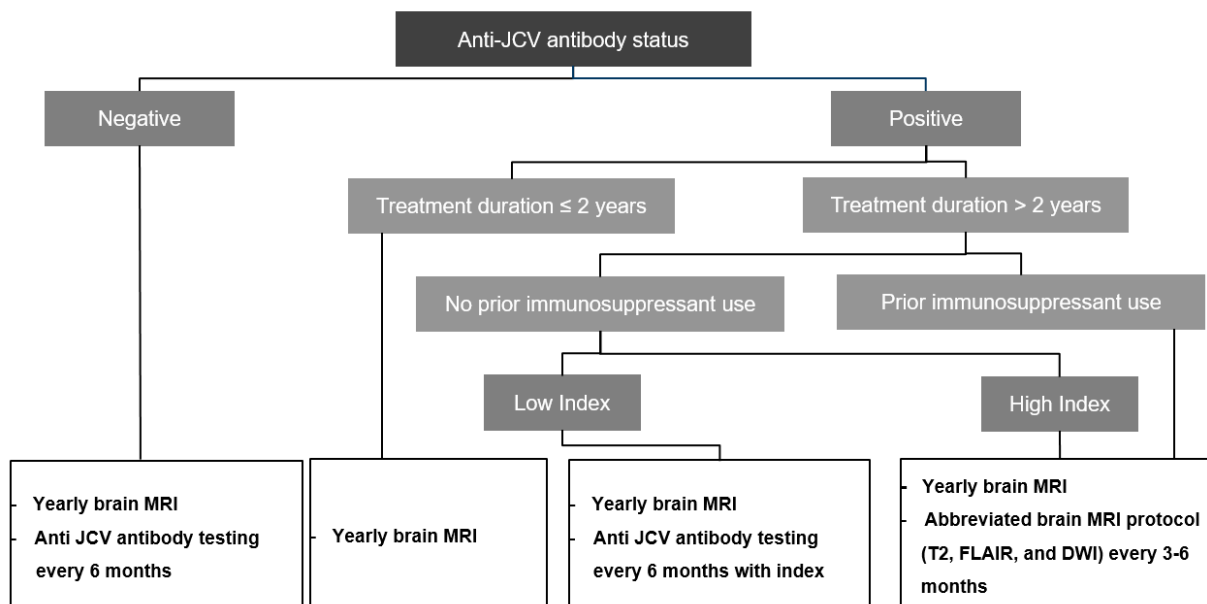
MR er en nyttig metode for overvåking av MS-pasienter i klinisk praksis. Det kan bidra til å skille mellom faktiske PML-lesjoner og MS-lesjoner hos pasienter som utvikler uvanlige nevrologiske symptomer på natalizumab-behandling (Berger et al 2013). MR-funn kan være tydelige før kliniske tegn eller symptomer på PML. Hos pasienter med økt risiko for PML anbefales derfor regelmessig MR-screening, da det kan gi tidligere

diagnostisering av PML og bedre kliniske resultater (Prosperini et al. 2016, Wattjes et al. 2015, Scarpazza et al. 2020).

Som en oppsummering anbefales følgende MR-overvåking (Wattjes et al. 2021, Scarpazza et al. 2020):

- Før behandlingsstart med natalizumab bør en nylig MR-undersøkelse, helst ikke eldre enn 3 måneder, være tilgjengelig som en baseline-referanse. MR-undersøkelse bør gjennomføres regelmessig, minst én gang i året. Hos alle pasienter som behandles med natalizumab skal den årlige fulle MR-skanningen evalueres med tanke på tegn på PML.
- Pasienter med høyere PML-risiko bør gjennomgå hyppigere MR-screening, f.eks. hver 3. til 6. måned. Pasienter som har alle 3 risikofaktorer for utvikling av PML (positiv anti-JCV-antistoffstatus, behandlet med natalizumab i mer enn 2 år samt tidligere immunsuppressiv behandling) og pasienter som har høy anti-JCV-antistoffindeks og som har vært behandlet med natalizumab i mer enn 2 år uten tidligere bruk av immunsuppressive midler.
- Ved første tegn på symptomer som indikerer PML.

Figur 2: Oppsummering av anbefalt pasientovervåking



DWI = diffusjonsvektet avbildning, FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery, JCV= John Cunningham-virus, MR = magnetresonanstomografi

Tabell 1: Anbefalte MR-protokoller

Skannerens feltstyrke > 1,5 T, snitt-tykkelse ≤ 5 mm uten mellomrom og med full hjernedekning. Aksiale bilder fra subcallosallinjen

Full MR-protokoll ¹	Forenklet MR-protokoll ²
<ul style="list-style-type: none">➤ Sagittal og aksial 2D FLAIR eller 3D FLAIR➤ Aksial FSE protontetthet/T2➤ Aksial DWI med ADC➤ Axial SE T1-vektet pre- og postkontrast eller 3D T1-vektet pre- og postkontrast➤ Gd-injeksjon 0,1 mmol/kg i løpet av 30 sekunder➤ 5-10 minutter etter kontrastinjeksjon	<ul style="list-style-type: none">➤ Sagittal og aksial 2D FLAIR eller sagittal 3D FLAIR med aksial og koronal omformatering➤ Aksial FSE protontetthet/T2➤ Aksial DWI med ADC

¹ Baseline-skanning og deretter årlig for alle pasienter.

² Sikkerhetsovervåking av høyriskopasienter.

2D = todimensjonal; 3D = tredimensjonal; ADC = tilsynelatende diffusjonskoeffisient; DWI = diffusjonsvektet avbildning; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; FSE = "fast" spinnekk; Gd = gadolinium; MR = magnetisk resonanstomografi; SE = spinnekk

Referanse: Wattjes et al 2021.

Hvis det oppdages MR-lesjoner som tyder på PML, skal full MR-protokoll utvides til å omfatte kontrastforsterket T1-vektet avbildning for å påvise inflammatoriske trekk og mulig sammenfall av PML og PML-IRIS (immunrekonstitusjonssyndrom), spesielt under oppfølging. Ved henvisning til MR anbefales det også at behandlende lege informerer radiologen om at PML eller annen opportunistisk infeksjon vurderes i differensialdiagnosen.

1.6 PML-diagnose

Diagnostiske kriterier for PML ble publisert av American Academy of Neurology som en konsensuserklæring, og kriteriene er kliniske, radiografiske og virologiske funn eller typiske histopatologiske funn samt forekomst av JCV (Berger et al. 2013). Disse kriteriene eliminerer behov for hjernebiopsi, men krever relevante kliniske funn og MR-funn pluss påvisning av JCV-DNA i cerebrospinalvæsken (CSF), bestemt ved PCR-test (polymerasekjedereaksjon) for en eksplisitt PML-diagnose. I henhold til et alternativt klassifiseringssystem kan imidlertid legen betrakte PML-diagnose som bekreftet også ved fravær av kliniske symptomer hos pasienter med MS som behandles med natalizumab (Dong-Si et al. 2014)

Alle diagnostiserte eller mistenkte tilfeller av PML skal rapporteres:

www.dmp.no/meldeskjema.

Nødvendige tiltak

- Alle natalizumab-behandlede pasienter skal ha en regelmessig klinisk undersøkelse for å kunne påvise endringer i nevrologisk status så tidlig som mulig. **Hvis det utvikles nye nevrologiske symptomer hos pasienter som behandles med natalizumab, skal PML alltid vurderes som en diagnose.**
- Pasientene, deres partnere og omsorgspersoner må informeres om symptomer som kan tyde på tidlig PML (se Pasientkort og behandlingsskjemaer) og må oppfordres til å være oppmerksomme på slike symptomer under natalizumab-behandling og i omtrent 6 måneder etter siste dose med natalizumab (hos pasienter som ikke hadde funn som tydet på PML på seponeringstidspunktet, er PML rapportert opptil 6 måneder etter siste dose med natalizumab).
- **I alle tilfeller der ytterligere undersøkelse av endring i nevrologisk status eller endring i hjerne-MR er fastslått, må behandling med natalizumab stanses og ikke gjenopptas før annen patologi enn MS er utelukket med sikkerhet. Behandling med natalizumab kan gjenopptas bare når PML-diagnose er avkreftet med sikkerhet (om nødvendig ved gjentatte undersøkelser (klinisk, MR og laboratorieundersøkelser) hvis det fortsatt er mistanke om PML).**
- Beslutningen om å seponere natalizumab kan være basert på den innledende kliniske presentasjonen, MR-funn, utviklingen av symptomer eller tegn og/eller respons på kortikosteroidbehandling.
- **Natalizumab skal seponeres permanent hvis PML bekreftes.**

Klinisk undersøkelse

Ved alle nye eller tilbakevendende nevrologiske symptomer skal det foretas en umiddelbar og grundig undersøkelse for å fastslå den underliggende patologien. Hos en MS-pasient som har stabil sykdomsaktivitet og som behandles med natalizumab, skal alltid slike endringer gi en klinisk mistanke om PML (eller annen opportunistisk infeksjon). Det er viktig å vite at nye nevrologiske symptomer ikke er et kriterium for å diagnostisere PML (hvis det foreligger andre bekreftende funn) og at det er rapportert asymptomatisk PML. Hos asymptomatiske pasienter med både høy og lav risiko skal alle nye mistenkelige MR-lesjoner vurderes nøye, spesielt når det er utført en forenklet protokoll (se avsnittet «MR-differensiering mellom PML og MS-attakk»). **Tabell 2** viser de kliniske symptomene som kan bidra til å skille MS-lesjoner fra PML. Det gjøres oppmerksom på at tabellen ikke er utfyllende og at det kan foreligge symptomatisk overlapping mellom symptomene. **Legen må være oppmerksom på at de kliniske kjennetegnene på PML eller andre opportunistiske infeksjoner kan være vanskelige å skille fra MS, spesielt tidlig i utviklingen av PML.** Det er viktig å notere seg utviklingen og mønsteret til tidligere og nåværende symptomer og tegn, da det vil lette behandlingen av pasienten.

Tabell 2: Kliniske symptomer på MS og PML

Inntreden	Symptomer	
	MS	PML
	Akutt	Subakutt
Utvikling av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Over timer til dager ➤ Stabiliseres vanligvis ➤ Går over spontant, selv uten behandling 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Over uker ➤ Progressiv
Kliniske symptomer	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Parestesi ➤ Diplopi ➤ Paraparese ➤ Myelopati ➤ Optisk nevritt 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Afasi ➤ Ataksi (spesielt for GCN) ➤ Atferdsmessige eller kognitive endringer og nevropsykologiske forandringer ➤ Retrokiasmale synsforstyrrelser ➤ Merkbar svakhet ➤ Hemiparese ➤ Sensorisk svikt ➤ Vertigo ➤ Kramper

GCN = granulær cellenevropati; MS = multipel sklerose; PML = progressiv multifokal leukoencefalopati.

Merk: PML kan forekomme med andre kliniske symptomer, som ikke er spesifisert i denne tabellen. PML kan påvises ved MR før de kliniske symptomene oppstår. Noe overlappning av kliniske tegn på MS og PML kan forekomme. (Vermersch et al. 2011, Berger et al. 2013, Kappos et al 2011, Clifford et al. 2010)

Hvis PML vurderes i en differensialdiagnose, bør videre undersøkelser, inkludert MR-undersøkelse (**Tabell 3**) og undersøkelse med lumbalpunksjon og CSF, utføres så snart som mulig. Behandlingen med natalizumab skal stanses inntil PML (eller annen opportunistisk infeksjon) kan avkrefte.

Symptomene ved JCV-GCN ligner symptomene ved PML (dvs. cerebellært syndrom). Ved JCV-GCN viser serie-MR av hjernen alvorlig progressiv cerebellær atrofi over flere måneder, og JCV-DNA påvises i CSF (Aginthori et al. 2014). Behandling med natalizumab skal stanses dersom JCV-GCN og/eller PML mistenkes og skal seponeres permanent dersom diagnosen JCV-GCN og/eller PML blir bekreftet.

1.7 Differensiering mellom PML og MS-attakk ved bruk av MR

Under oppfølging av pasienter som behandles med natalizumab, anbefales en fullstendig MR-protokoll (se **tabell 1**), fortrinnsvis med og uten kontrast, for å oppnå best mulige bilder og en best mulig klinisk beslutning (Yousry et al. 2012, Wattjes et al. 2021). Den mest sensitive sekvensen eller metoden for å påvise PML er FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) (Wattjes et al. 2015). Diffusjonsvektede bildesekvenser kan også være nyttige for å differensiere nye lesjoner fra kronisk MS-plakk og MR-endringer fra en tidligere skanning (Wattjes et al. 2021). Sekvensparameterne for hver MR-skanner skal velges med tanke på en best mulig avbildning av CNS-anatomi og visualisering av MS-lesjoner. Bruk av en standard MR-protokoll bidrar alltid til å oppdage tidlige CNS-endringer (**Tabell 3**).

Tabell 3: MR-karakteristika

I tabellen er det oppført faktorer som skal vurderes ved differensialdiagnostisering av MS og PML.

Faktor	MS	PML
Atrofi	Diffus atrofi ved progressiv MS-sykdom.	Post-PML-IRIS-encefalomalasi og diffus hjerneatrofi i de affiserte områdene.
Kontrastforsterkning ved akutte lesjoner	Homogen nodulær, ringformet eller åpen ringformet forsterkning samsvarer med lesjonens form og størrelse. Forbedring over 1-2 måneder.	43 % av lesjonene viste forsterkning på tidspunktet for presentasjonen. Flekkete eller nodulært utseende. Forsterkningen samsvarer ikke med lesjonens størrelse eller form. Økt forsterkning med IRIS.
DWI	Akutte lesjoner hyperintense. Kroniske lesjoner isointense.	Akutte lesjoner hyperintense. Viser nye PML-lesjoner innenfor områder med kronisk hvit substans-sykdom. Ingen begrensning av ADC.
FLAIR-bilder	Hyperintense, skarpt avgrenset	Hyperintense. Den mest sensitive sekvensen for påvisning av PML.
Lesjonenes lokasjon	Fokalt, periventrikulært eller i dyp hvit substans. Lesjoner forekommer i alle områder av hjernen, synsnerven og ryggmargen.	Asymmetrisk, fokalt eller multifokalt. Subkortikal eller diffus hvit substans, kortikal grå substans og dyp grå substans, hjernestamme, midtre cerebellære pedunkler. PML ses ikke i ryggmargen eller synsnerven.
Lesjonenes form og kanter	Ovale eller flammeformede, skarpt avgrenset, ofte perilesjonelt ødem	Uregelmessig form, fingerlignende utspring mot cortex. Lite definert avgrensning mot hvit substans, skarp avgrensning mot grå substans.
Masseeffekt	Ja (Store akutte lesjoner kan ha masseeffekt.)	Nei.
Størrelsesendring	Innledende økning i størrelse over dager eller uker og reduksjon i størrelse i løpet av måneder.	Gradvis økning i størrelse.
T1-vektede bilder	Akutte lesjoner: hypointense eller isointense. Økende signalintensitet over tid.	Ved debut fra isointens til hypointens med synkende signalintensitet over tid.
T2-vektede bilder	Homogen hyperintensitet med omkringliggende ødem.	Diffus hyperintensitet, ofte med punktvis mikrocystiske inklusjoner. Perilesjonelle noder i nærheten av den primære lesjonen ("Melkeveien").

ADC = tilsynelatende diffusjonskoeffisient; DWI = diffusjonsvektet avbildning; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; IRIS = immunrekonstitusjonssyndrom; MR = magnetisk resonanstomografi; MS = multipel

sklerose; PML = progressiv multifokal leukoencefalopati. Referanser: Vermersch et al. 2011, Kappos 2011, Wattjes and Barkhof 2014, Wattjes et al. 2021, Yousry et al. 2012.

Ytterligere informasjon om MR-analyse for PML-diagnostiske formål er tilgjengelig og kan anskaffes fra selskapet.

Laboratorieundersøkelser

Påvisning av JCV-DNA i CSF ved hjelp av PCR bekrefter diagnosen PML hos pasienter med relevante og assosierte MR-funn. Et negativt JCV-PCR-resultat bør imidlertid ikke utelukke en mulig PML-diagnose, spesielt fordi småvolum-lesjoner kan korrespondere med et lavere antall viruskopier (Wijburg et al. 2018). Hvis det ikke påvises JCV-DNA i CSF og hvis klinisk eller MR-basert mistanke om PML vedvarer til tross for negativt resultat for JCV DNA ved PCR fra et lokalt laboratorium eller et referanselaboratorium (dvs. ikke påvist), anbefales gjentatt lumbalpunksjon. Hjernebiopsi for påvisning av JCV bør vurderes hvis JCV-DNA ikke påvises i CSF ved gjentatt testing. Analysens sensitivitet kan være kritisk for å bestemme diagnosen (Berger et al. 2013).

1.8 Behandling ved PML

Immunrekonstitusjon

Tidlig oppdagelse av PML er viktig for et optimalt klinisk utfall (Clifford 2015 et al, Kappos et al. 2019). Behandling av PML krever rekonstitusjon av immunsystemet, dvs. at behandlingen med natalizumab avsluttes (Tan IL et al. 2010). Plasmautskifting PLEX og/eller immunadsorpsjon (IA) er brukt for å fjerne natalizumab raskt fra kroppen for hurtigere gjenoppretting av immunsystemet i CNS. En retrospektiv analyse av natalizumab-behandlede pasienter har imidlertid ikke vist noen forskjell med hensyn til 2-års overlevelse etter PML-diagnose hos pasienter som fikk PLEX i forhold til dem som ikke fikk det (Kappos et al. 2019). Legen bør bruke medisinsk skjønn når de vurderer bruk av PLEX til PML-behandling. Hvis PLEX brukes, må pasienten overvåkes nøye med tanke på utvikling av IRIS (se avsnittet "Treatment of Immune Reconstitution Inflammatory syndrome (IRIS)"), en tilstand som oppstår raskere hos nesten alle pasienter behandlet med PLEX enn hos pasienter som ikke har fått denne behandlingen (Carruthers og Berger 2014, Clifford et al. 2010).

Bruk av antivirale midler og andre midler

Hittil har ingen kliniske studier vist en gunstig effekt av antivirale midler ved behandling av PML. Når antivirale legemidler og andre behandlinger som G-CSF-vekstfaktorer (dvs. filgrastim) eller anti-PD1-sjekkpunkthemmere (dvs. pembrolizumab) er brukt i klinisk behandling av PML, viser rapportene varierende utfall, og det finnes ikke grunnlag for å kunne anbefale noen behandlingsmetode (Kappos et al. 2019, Williamson og Berger 2017, Cortese et al. 2019).

Immunrekonstitusjonssyndrom (IRIS)

IRIS oppstår hos nesten alle natalizumab-behandlede PML-pasienter etter seponering eller fjerning av legemidlet (Berger 2011). IRIS antas å være et resultat av rebound av immunfunksjonen hos pasienter som har utviklet PML, noe som kan føre til alvorlige nevrologiske komplikasjoner og død. Under PML-restitusjon skal pasienten overvåkes med tanke på utvikling av IRIS og få hensiktsmessig behandling av eventuell inflammasjon.

IRIS mistenkes generelt når pasienter med PML viser tegn på klinisk forverring, hovedsakelig, men ikke nødvendigvis, ledsaget av gadoliniumforsterkning av PML-lesjoner med eller uten masseeffekt på MR av hjernen. Den kliniske forverringen er et resultat av en lokal inflammatorisk reaksjon, inkludert ødem, og

manifesteres som en forverring av nevrologiske symptomer, inkludert hemiparese, ataksi, taleforstyrrelser, synsforstyrrelser, kognitive/atferdsmessige endringer og anfall (avhengig av IRIS-lokasjonen). Alvorlige konsekvenser kan forekomme, inkludert koma og død. På grunn av svekket blod-hjernebarriere og frisetting av JCV fra celler som lyseres under IRIS, kan det også oppstå en forverring, selv om man forventer at JCV-virusbelastningen i CSF skal minske ved IRIS.

Det kan være nødvendig å behandle den aktive immunreaksjonen for å forhindre potensiell skade forårsaket av IRIS (Elston and Thaker 2009), men den kan bli livstruende og kreve innleggelse på en intensivavdeling. Etter PLEX eller IA kan derfor periodisk klinisk overvåking av pasienter, inkludert MR-overvåking, være nyttig for tidlig påvisning av IRIS. Diagnostisering og behandling av IRIS er kontroversielle temaer, og det er ingen konsensus om hvordan det skal behandles. Det er imidlertid hevdet at kortikosteroider kan være nyttige i behandling av IRIS, spesielt hos pasienter med alvorlig til livstruende IRIS (Clifford et al. 2015, Tan et al. 2011).

I litteraturen er følgende steroidregimer rapportert for behandling av IRIS:

- **Peroralt prednison 1,5 mg/kg/dag i 2 uker med nedtrapping over 2 måneder.**
- **Intravenøs metylprednisolon (1 g/d i 3 eller 5 dager) med peroral nedtrapping over 2 måneder (Williamson og Berger 2017).**

Dersom det oppstår ytterligere forverring under steroidnedtrappingen og man anser at det skyldes vedvarende eller nye inflammatoriske reaksjoner, kan det være nødvendig med en ny kur steroider i høyere dose.

Profylaktisk steroidbehandling anbefales for tiden ikke (Antoniol 2012, Scarpazza 2017).

1.9 Prognose ved PML

Følgende faktorer har vært forbundet med høyere PML-overlevelse hos pasienter etter behandling med natalizumab: lavere alder ved PML-diagnose, mindre grad av funksjonshemming før PML-diagnose, lavere JC-virusbelastning ved PML-diagnose og mer lokalisert hjerneinvolvering på MR ved diagnose (Dong-Si et al. 2015). Ved diagnostisering av PML er det dessuten rapportert at asymptomatiske pasienter har høyere overlevelse og mindre funksjonshemming enn symptomatiske pasienter (Dong-Si et al. 2014, Prosperini et al. 2016). For informasjon om utfall i forbindelse med PLEX, se avsnittet "Management of PML".

I henhold til publiserte retningslinjer er det tre kriterier for at PML skal bekreftes: kliniske symptomer, MR-bilder som tyder på PML og forekomst av JCV-DNA bestemt ved PCR i CSF- eller hjernevevsprøver (Berger et al. 2013). Det kan imidlertid være tilfeller der et kritisk klinisk trekk mangler og **PML** opptrer **asymptomatisk** (Berger et al. 2013, Dong-Si et al. 2014). Asymptomatiske pasienter kan ha en bedre prognose enn symptomatiske pasienter på diagnosetidspunktet (Dong-Si et al. 2014).

1.10 Diagnostisert PML etter seponering av natalizumab

Det er rapportert om PML etter seponering av natalizumab (Gheuens et al. 2012, Wattjes et al. 2014). Leger og pasienter må være oppmerksomme på eventuelle nye tegn eller symptomer som kan tyde på PML i ca. 6 måneder etter seponering av natalizumab, og det bør vurderes å bytte til andre MS-modifiserende behandlinger som er forbundet med risiko for PML.

II. Opplæring og informasjon

Nytte og risiko ved behandling med natalizumab bør vurderes individuelt av spesialistlege og pasient på grunn av den økte risikoen for å utvikle PML med økende behandlingsvarighet. Etter 24 måneders behandling med natalizumab bør pasientene på nytt informeres om risikoen for PML, og sammen med partnere og omsorgspersoner bør de informeres om tidlige tegn og symptomer på PML.

Pasienter som seponerer behandlingen med natalizumab, bør også informeres om at PML i noen tilfeller har oppstått hos pasienter opptil 6 måneder etter siste dose med natalizumab, og derfor bør samme overvåkingsprotokoll fortsette i ca. 6 måneder etter seponering av natalizumab.

Pasientene bør også informeres om den økte risikoen for opportunistiske infeksjoner.

I Vedlegg 2 finnes maler for et skjema for behandlingsstart, et skjema for fortsatt behandling og et skjema for seponering av behandlingen.

Ytterligere informasjon er tilgjengelig fra Felleskatalogen (www.felleskatalogen.no).

Forklare nytte og risiko for pasientene

I pakningsvedlegget forklares både fordeler og risikoer på et pasientvennlig språk som gir pasienten bedre forståelse av disse. Det er vedlagt hver pakning med TYRUKO og er også tilgjengelig på Felleskatalogen (www.felleskatalogen.no).

Behandlerne bør informere pasientene om viktigheten av uavbrutt dosering, spesielt de første månedene av behandlingen.

Gravide kvinner må få rådgivning om bruk av natalizumab under graviditet, og pasientens kliniske tilstand skal tas i betraktning. I denne samtalen om nytte/risiko bør man også ta opp muligheten for økt sykdomsaktivitet etter seponering av natalizumab. Hvis moren har vært eksponert for natalizumab i tredje trimester, bør nyfødte barn overvåkes med tanke på potensielle hematologiske avvik.

I Vedlegg 2 finnes også lokalt godkjente maler for et skjema for behandlingsstart, et skjema for fortsatt behandling etter 24 måneder og et skjema for seponering av behandlingen, som spesifikt beskriver risikoen for PML ved behandling med natalizumab og viktigheten av overvåking med tanke på PML. Disse skjemaene skal signeres, utdeles til pasienten og drøftes med pasientene før behandlingsstart, etter pasientrådgivning ved 24 måneders behandling og etter seponering for å sikre at pasientene er fullt ut informert om risikoen for PML. Legen skal beholde 1 eksemplar av disse skjemaene, og 1 eksemplar skal gis til pasienten.

Pasientkort

Pasientkortet må gis til pasientene, som skal få beskjed om å fylle det ut og alltid ha det med seg. Deres partnere og omsorgspersoner skal også gjøres oppmerksomme på informasjonen i pasientkortet. I pasientkortet blir pasientene anbefalt å beholde kortet i 6 måneder etter siste dose med natalizumab, fordi tegn og symptomer som tyder på opportunistiske infeksjoner, inkludert PML (f.eks. endringer i humør, atferd og hukommelse, motorisk svakhet, tale- eller kommunikasjonsvansker), kan forekomme i opptil 6 måneder etter seponering. Pasientene og deres partnere og omsorgspersoner bør rapportere alle mistenkelige endringer i nevrologisk status i løpet av denne tiden.

Kortet har plass til kontaktopplysninger, slik at mistenkelige endringer kan rapporteres. Behandlerne må fylle ut dette avsnittet før kortet utleveres til en pasient.

Pasientkort (se Vedlegg 1) er en del av informasjonspakken til leger. Kort er tilgjengelige på Felleskatalogen (www.felleskatalogen.no).

Behandlingskjemaer

Behandlingskjemaer (se Vedlegg 2) er en del av informasjonspakken til leger. Kort er tilgjengelige på Felleskatalogen (www.felleskatalogen.no).

Preparatomtalen og pakkingsvedlegget er tilgjengelig hos Felleskatalogen (www.felleskatalogen.no).

1.11 Referanser

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

- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Epub 2017/09/29
- Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.
- Kappos L, McGuigan C, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presentert på ECTRIMS 2019; Stockholm, Sverige
- Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol*. 2013;57(2):141-6.
- Paz SPC, Branco L, Pereira MAC, Spessotto C, Fragoso YD. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epidemiol Health*. 2018 Jan 5;40:e2018001. doi: 10.4178/epih.e2018001.
- Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12
- Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, Goldberg JD, Li X, Riddle E, Smirnakis K, Kasliwal R, Ren Z, Hotermans C, Ho PR, Campbell N. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019 Oct 8;93(15):e1452-e1462.
- Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2017;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.
- Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, Sormani MP, Gerevini S, Capra R. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2020 Sep;26(10):1227-1236
- Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol*. 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/
- Tan CS, Korallnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010 Apr;9(4):425-37
- TYRUKO pakningsvedlegg tilgjengelig på Felleskatalogen (www.felleskatalogen.no)
- TYRUKO preparatomtale tilgjengelig på Felleskatalogen (www.felleskatalogen.no)
- Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1697-704.
- Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, Ndakotsu A, Khan S. Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis Patient Treated With Natalizumab: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Apr 30;13(4):e14764. doi: 10.7759/cureus.14764.
- Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3): 260-70.
- Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10): 597-606. Epub 2015/09/15.
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Gasperini C, Hachohen Y, Kappos L, Li DKB, Mankad K, Montalban X, Newsome SD, Oh J, Palace J, Rocca MA, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Traboulsee A, Vrenken H, Yousry T, Barkhof F, Rovira À; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14.
- Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab- Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75(7):827-833.
- Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961-973

- Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol.* 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/
- Yousry TA, TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2006;354(9):924-33.
- Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2012;72(5):779-87.

2. Vedlegg 1

Pasientkort

3. Vedlegg 2

Skjema for oppstart av behandling, skjema for fortsettelse av behandling og skjema for avslutning avbehandling