

■ HALO-KATSAUS | VERKOSSA ENSIN

HALO-RYHMÄ:

EEVA AUVINEN

FT, dosentti, laboraattori
HUSLAB, virologian ja
immunologian osasto,
Helsingin yliopisto,
kliinisteoreettinen laitos,
virologian osasto

LAURA AIRAS

LT, dosentti, neurologian
erikoislääkäri
TYKS, neurologian klinikka

MARJATTA LEIRISALO-REPO

LKT, professori, osastonylilääkäri
HYKS, medisiininen tulosyksikkö,
reumatologian klinikka,
Helsingin yliopisto, kliininen laitos

ANNA-KATRIINA HIMANEN

LT, ylilääkäri
Finohta, THL

KLAUS HEDMAN

LKT, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto,
kliinisteoreettinen laitos,
virologian osasto, HUSLAB,
virologian ja immunologian osasto

SINIKA SIHVO

FT, dosentti, tutkimuspäällikkö
Finohta, THL
sinikka.sihvo@thl.fi



LIITETAULUKOT
pdf-versiossa

www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 21/2013

VERTAISARVIOITU



JC-virusvasta-ainemääritys etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian riskin arvioinnissa

Tausta

Biologisia hoitoja saavilla immuunivälitteisiä tauteja sairastavilla potilailla on lisääntynyt JC-viruksen (JCV) reaktivoitumisen ja progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) kehittymisen riski, joka johtuu eräiden immunomoduloivien lääkeaineiden vaikutusmekanismeista.

Tavoite

Katsauksen tavoitteena oli arvioida, kuinka hyvin JCV-vasta-aineita määrittävällä testillä voidaan arvioida PML-riskiä biologista lääkehoitoa (natalitsumabi, rituksimabi, belimumabi) saavilla MS-, Crohn- ja reumapotilailla.

Menetelmät

Järjestelmällisellä kirjallisuushaulla haettiin tutkimukset, joissa oli käytetty JCV-vasta-ainemääritystä PML-riskin arvioinnissa.

Tulokset

Vasta-ainemäärityksen avulla voidaan löytää potilaat, joilla on suurentunut PML-riski. Yli kaksi vuotta natalitsumabia saaneilla JCV-vasta-ainepositiivisilla MS-potilailla, joilla on ollut aiempi immunosuppressiivinen lääkitys, PML-riski on jopa 11/1 000. JCV-vasta-ainenegatiivisilla vastaava riski on korkeintaan 0,09/1 000. Väärien vasta-ainenegatiivisten tulosten määrä on noin 3 %, kun mittaus suoritetaan kaksivaiheisella VLP-EIA-testillä. JCV-DNA-määritys verestä, virtsasta tai aivo-selkäydinnestenäytteestä voi jäädä negatiiviseksi jopa PML-taudin puhjettua, joten sen käyttäminen on epäluotettavampaa PML-riskin arvioinnissa. Tutkimustieto JCV-vasta-ainemäärityksen käytöstä muiden kuin MS-potilaiden PML-riskin arvioinnissa on hyvin vähäistä.

Päätelmät

Vasta-ainepositiivisuus kertoo lisääntyneestä PML-riskistä. Vasta-ainenegatiivisilla henkilöillä riski sairastua PML:n on erittäin pieni, mutta heilläkin vasta-aineiden kehittymistä tulee seurata hoidon aikana mahdollisen primaarisen JCV-infektion varalta.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML, etenevä monipesäkkeinen leukoenkefalopatia, valkoivotauti) on keskushermoston harvinainen opportunistinen sairaus, jonka aiheuttaa JC-polyoomavirus. Tämä virus esiintyy suurella osalla väestöä elimistössä piilevänä: merkinä kantajuudesta JCV-vasta-aineita on 35–58 %:lla aikuisväestöstä (1,2,3). JCV-infektio saadaan usein jo lapsuudessa. Primaari-infektio on oireeton tai hyvin lieväoireinen, mahdollisesti hengitysteitse saatu. Virus säilyy piilevänä elimistössä munuaisissa, luuytimessä tai imu-

kudoksissa (4). Virusta erittyä satunnaisesti virtsaan, mistä sitä voidaan todeta PCR-menetelmällä noin 20–30 %:lla perusterveistäkin henkilöistä.

PML on harvinainen seuraus piilevän JCV:n reaktivaatiosta keskushermostossa. PML-oireet ovat neurologisia: potilailla esiintyy aivojen vaurioitumisen seurauksena halvauksia, afasiaa, näköhäiriöitä ja psyykkisiä muutoksia. PML-taudille altistaa soluvälitteisen immunitietin heikkeneminen esimerkiksi HIV-infektion, pahanlaatuisten hematologisten sairauksien tai

KIRJALLISUUTTA

- 1 Knowles WA, Pipkin P, Andrews N ym. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003;71:115–23.
- 2 Kean J, Rao S, Garcea R. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000363. doi:10.1371/journal.ppat.1000363.
- 3 Egli A, Infanti L, Dumoulin A ym. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Inf Dis* 2009;199:837–46.
- 4 Tan CS, Ellis LC, Wüthrich C ym. JC virus latency in the brain and extraneural organs of patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol* 2010;84:9200–9.
- 5 Arkema EV, van Vollenhoven RF, Askling J, for the ARTIS Study Group. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatoid arthritis: a national population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1865–7.
- 6 Bharat A, Xie F, Baddley JW ym. Incidence and risk factors for progressive multifocal leukoencephalopathy among patients with selected rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 2012;64:612–5.
- 7 Clifford B, Ances B, Costello C ym. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 2011;68:1156–64.
- 8 Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum* 2012;64:3043–51.
- 9 Schwab N, Ulzheimer JC, Fox RJ ym. Fatal PML associated with efalizumab therapy: insights into integrin $\alpha\beta 2$ in JC virus control. *Neurology* 2012;78:458–67.
- 10 Carson KR, Evens AM, Richey EA ym. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834–40.
- 11 Korman BD, Tyler KL, Korman NJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy, efalizumab, and immunosuppression: a cautionary tale for dermatologists. *Arch Dermatol* 2009;145:937–42.
- 12 Bloomgren G, Richman S, Hotermans C ym. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870–80.
- 13 Berger JR, Houff SA, Major EO. Monoclonal antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy. *MAbs* 2009;5:83–9.
- 14 Hernandez B, Dronda F, Moreno S. Treatment options for AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:403–16.
- 15 Molloy ES. PML and rheumatology: the contribution of disease and drugs. *Cleve Clin J Med* 2011;78:S28–32.

immunomoduloivan lääkityksen vuoksi. PML-tapauksia on todettu mm. immuunivälitteisiä reumatauteja sairastavilla potilailla rituksimabihoidon jälkeen (5,6,7,8), psoriaasipotilailla efalitsumabihoidon jälkeen (9), Crohnin tautia sairastavilla potilailla ja etenkin MS-potilailla natalitsumabihoidon yhteydessä (10,11,12). Vaikka PML-tautia on todettu rituksimabilla hoidetuilla lymfoproliferatiivista tautia sairastavilla potilailla sekä joillakin SLE-, nivelreuma- ja autoimmuunisytopeniapotilailla, yhteys rituksimabihoidon on epäselvä, sillä potilaita oli hoidettu aikaisemmin muilla immunomoduloivilla lääkkeillä (13). Taudin ennuste on huono: suuri osa potilaista kuolee 3–6 kuukauden kuluessa. Spesifistä hoitoa ei ole olemassa. Ainoa keino taistella tautia vastaan on palauttaa potilaan immuunijärjestelmän toimivuus joko lopettamalla immunosuppressoivan lääkkeen annostelu ja poistamalla verenkierrossa oleva lääke plasmafereesillä tai hoitamalla mahdollista HIV-infektioita viruslääkkeillä (14).

Vaikka noin puolet ihmisistä kantaa JC-virusta elimistössään, PML on immuunipuutteisillakin henkilöillä erittäin harvainen. Niiden potilaiden tunnistaminen, joilla PML-riski on suurin, on suuri haaste. Natalitsumabilla hoidettujen MS-potilaiden PML-riskin arvioimisessa voidaan käyttää algoritmia, joka tiettyjen riskitekijöiden perusteella jakaa potilaat riskiryhmiin (12). Riskitekijöinä huomioidaan JCV-vasta-ainestatus, aiempi immunosuppressoivan lääkityksen käyttö ja natalitsumabilääkityksen kesto.

Vaikka PML-riski on suurin natalitsumabihoidoa saaneilla MS-potilailla, riskin selvittäminen on aiheellista hoidettaessa monoklonaalisilla vasta-aineilla tai muilla immunosuppressiivisilla lääkityksillä myös eräitä muita tautiloja, kuten reuma- ja sidekudossairauksia, Crohnin tautia ja hematologisia sairauksia. Kirjallisuudessa on kuvattu kuusi nivelreumapotilasta, joille kehittyi PML rituksimabihoidon yhteydessä (5,7); nivelreumapotilaiden sairastumisriski on 1:24 000 (7). SLE-potilaiden PML-riski on 10-kertainen verrattuna nivelreumapotilaisiin ja 20-kertainen normaaliaväestöön verrattuna (15). Myös sellaisilla SLE-potilailla, jotka eivät ole saaneet rituksimabia ja joista osalla on ollut käytössä vain kevyt immunosuppressiivinen hoito, on kuvattu PML:ää. SLE:n onkin arveltu olevan PML:n itsenäinen riskitekijä, ja taudin

kehittymiseen vaikuttavat näillä potilailla myös lääkehoidot sekä lymfopenia (8,16). Uuden SLE-potilaiden hoidossa käytettävää monoklonaalista B-solulääkettä belimumabia saaneista ei kirjallisuudesta toistaiseksi löydy yhtäkään PML-kuvausta.

**Menetelmät
PML:n diagnostiikka**

PML-epäily herää yleensä kliinisen taudinkuvan perusteella. Diagnoosi varmistuu aivojen magneettikuvauksen tai aivojen histopatologisen tutkimuksen sekä selkäydinnesteen JCV-nukleinihappojen osoituksen avulla (17). Joissakin tapauksissa PML-epäily on herännyt magneettikuvauksen perusteella ennen taudin kliinisten oireiden ilmaantumista (18).

JCV-vasta-aineiden osoittaminen

Kaikki JCV-vasta-ainemääritykset perustuvat EIA-tekniikkaan, jossa käytetään rekombinantitekniikoilla tuotettua virusantigeeniä (VLP). Toistaiseksi laajimman kliinisen validoinnin läpikäynyt JCV-vasta-ainetestistä on kehitetty natalitsumabin valmistajan Biogen Idecin laboratoriossa (19,20). Vasta-ainetestistä on kaksivaiheinen VLP-EIA-testi, joka sisältää varmistustestin spesifisyyden lisäämiseksi (20). Testi on validoitu kliiniseen käyttöön neljässä laboratoriossa (21). Testillä on kaupallinen valmistaja (Focus Diagnostics Inc., Cypress, CA), mutta testiä ei toistaiseksi ole myynnissä, vaan sitä tehdään valikoituissa laboratorioissa MS-tutkimusten yhteydessä. Euroopan komissio on vuonna 2011 hyväksynyt JCV-vasta-ainemäärityksen käytön natalitsumabia saavien MS-potilaiden PML-riskin arvioinnissa.

Viscidi ym. (22) ovat rakentaneet EIA-testin, jonka JCV-spesifisyyttä ja mahdollisia ristireaktioita läheisten polyoomavirusten kanssa selvitetiin huolellisesti. Testi on toistaiseksi tutkimuskäytössä natalitsumabia saavien MS-potilaiden JCV-vasta-ainetutkimuksissa. Viruspartikkeihin ja seerumin titraukseen perustuva EIA-testi on tutkimuskäytössä Majorin tutkimusryhmällä (23). Heidän 44 aikuisen aivokasvainpotilaan ja 88 terveen verrokin seerumimateriaalissaan 77 %:lta löytyi JCV-vasta-aineita, eikä potilaiden ja verrokkien seroprevalenssissa ollut suuria eroja. Tämän testin JCV-spesifisyys todettiin tutkimuksessa hyväksi. Lundstiggilla ym. (24) on tutkimuskäytössä vastaavanlai-

16 Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk? *Autoimm Rev* 2008;8:144-6.

17 Mentzer D, Prestel J, Adams O ym. Case definition for progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment with monoclonal antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:927-33.

18 Blair NF, Brew BJ, Halpern JP. Natalizumab-associated PML identified in the presymptomatic phase using MRI surveillance. *Neurology* 2012;78:507-8.

19 Bozic C, Richman S, Plavina T ym. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRA-TIFY-1. *Ann Neurol* 2011;70:742-50.

20 Gorelik L, Lerner M, Bixler S ym. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010;68:295-303.

21 Plavina T, Berman M, Njenga M ym. Multi-site analytical validation of an assay to detect anti-JCV antibodies in human serum and plasma. *J Clin Virol* 2012;53:65-71.

22 Viscidi RP, Rollison DEM, Viscidi E ym. Serological cross-reactivities between antibodies to Simian Virus 40, BK virus, and JC virus assessed by virus-like-particle-based enzyme immunoassays. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:278-85.

23 Rollison DE, Helzlsouer KJ, Alberg AJ ym. Serum antibodies to JC virus, BK virus, simian virus 40, and the risk of incident adult astrocytic brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:460-3.

24 Lundstig A, Stattin P, Persson K ym. No excess risk for colorectal cancer among subjects seropositive for the JC polyomavirus. *Int J Cancer* 2007;121:1098-102.

25 Verbeek J, Van Assche G, Ryding J ym. JC viral loads in patients with Crohn's disease treated with immunosuppression: can we screen for elevated risk of progressive multifocal leukoencephalopathy? *Gut* 2008;57:1393-7.

26 Olsson T, Achiron A, Alfreidsson L ym. Prevalence of anti-JCV antibodies in a multinational cohort of multiple sclerosis patients. *Kokousabstrakti. Mult Scler J* 2011;17:S134-5.

nen EIA-testi. Sitä käytettiin tutkimuksessa, jossa Crohnin tautia sairastavilta potilailta ja verrokeilta mitattiin JCV-vasta-aineita seerumista ja JCV-DNA:ta virtsasta, seerumista, plasmasta ja veren valkosoluista (buffycoat) (25). Vasta-aineprevalenssi oli Crohn-potilailla 76 %, suolistosairauksia sairastavilla verrokkipotilailla 65 % ja terveillä verrokeilla 52 %.

Positiivinen vasta-ainetestit osoittaa ne potilaat, joilla on PML-taudin kehittymisen riski. Lisäksi on pieni joukko ns. vääriä vasta-ainenegeatiivisia, joilla vasta-ainetasot ovat mittausrajan alapuolella tai joilta vasta-aineita ei ole mitattavissa vastikään saadun infektion tai puutteellisen immuunivasteen vuoksi. Arvioiden mukaan 1-2 % väestöstä saa vuosittain primaari-infektion eli serokonvertoi (3,19,20,26). Kuitenkin uusimmassa Trampen ym. (27) tutkimuksessa serokonversioluvut olivat huomattavasti korkeammat (9,8 %) 7,7 kuukauden seurannassa. Tästä syystä nykyään suositellaan JCV-vasta-ainetestausta vasta-ainenegeatiivisille MS-potilaille 6 kuukauden välein. Tämä on käytäntö myös Suomessa (28). On äärimmäisen tärkeää, että vasta-ainemääritykset tehdään testillä, jonka sensitiivisyys ja spesifisyys on luotettavissa kokeissa osoitettu hyviksi.

Nykykäytäntö Suomessa

Toistaiseksi natalitsumabin maahantuoja Biogen Idec Finland Oy on tarjonnut veloituksetta sairaaloille vuosi kerrallaan tehtävällä sopimuksella JCV-vasta-ainemäärityksen MS-potilaille. Testillä on kaupallinen lisenssi ainoastaan MS-potilaiden testaamiseen. Testaus suoritetaan pääosin Biogen Idecin validoimissa Unilabs-laboratoriossa Tanskassa ja Focus-laboratoriossa Yhdysvalloissa. Biogen suosittelee natalitsumabia saavien vasta-ainenegeatiivisten potilaiden testaamista puolen vuoden välein.

Kaupallisia testikettejä JCV-vasta-ainemäärityksiin ei ole saatavilla, eikä yksikään laboratorio Suomessa tai muissa Pohjoismaissa ole tarjonnut JCV-vasta-ainemääritystä diagnostisena palveluna. Helsingin yliopistossa ja HUSLABissa on kehitetty viruksen kaltaisiin partikkeleihin perustuva EIA-testi, jota validoidaan parhaillaan kliiniseen laboratoriodiagnostiikkaan.

Kvantitatiivista JCV-nukleinihapon osoitusta plasma-, virtsa- ja selkäydinnestenyhteistä tehdään Suomessa HUSLABissa Helsingissä ja UTULabissa Turussa.

Arviointitutkimuksen menetelmät

Tämän HALO-katsauksen tavoitteena oli vastaata kysymykseen, kuinka hyvin serologisella eli vasta-aineita määrittävällä testillä voidaan arvioida PML-riskiä. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen keinoin kerättiin näyttö JCV-vasta-ainemäärityksen luotettavuudesta natalitsumabia tai muuta immunomoduloivaa hoitoa saavilla MS-potilailla, Crohn-potilailla tai immuunivälitteisiä reumatauteja sairastavilla potilailla. Tutkimuskysymys rajattiin PICO-määrityksellä (taulukko 1).

Kirjallisuushaku tehtiin 30.4.2012 OvidMedline-, Cochrane- ja CRD- (DARE, HTA) tietokannoista. Haku kattoi ajan 1.1.2000-27.4.2012. Tutkimusasetelmia ei rajattu, vaan mukaan hyväksyttiin kaikki muut tutkimukset kuin tapauselostukset. Kielirajauksia ei myöskään tehty. Hakustrategia on sähköisen version liitteenä (Liitetaulukko 1, www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelo > 21/2013). Kirjallisuushaku tuotti yhteensä 261 viitettä. Abstraktit käytiin läpi niin, että vähintään kaksi katsausryhmän jäsentä luki saman abstraktin. HIV- ja elinsiirtopotilaita koskevat tutkimukset, eläinkokeet, kuolleilla tehdyt tutkimukset, sekä vaikeasti saatavat artikkelit suljettiin pois. Tarkempaan tarkasteluun jäi 26 artikkelia. Näistä valittiin mukaan kolme tutkimusta, joissa oli mukana jokin tutkittavista sairauksista + PML + diagnostinen testaus (taulukko 2) (19,20,29). Haun jälkeen lisättiin aineistoon Bloomgrenin ym. (12) tuore kokoava artikkeli. Lisäksi vasta-ainetestejä kuvaavia tai validoivia tutkimuksia löytyi kolme (21,22,23). Koska kultaiseksi standardiksi määriteltä vertailumenetelmää testien suorituskyvyn arvioimiseksi ei ole olemassa, yksikään tutkimuksista ei täytä hyvin tehdyn diagnostisen tutkimuksen kriteereitä (Liitetaulukko 2).

TAULUKKO 1.

PICO-muuttujat tutkimuskysymysten rajaamiseksi.

P (potilas)	Immunomoduloivaa hoitoa saavat, MS-tautia, Crohnin tautia tai reumasairauksia sairastavat potilaat, joiden lääkityksenä on natalitsumabi, rituksimabi tai belimumabi
I (interventio)	JC-virusvasta-aineiden serologinen tutkimus
C (vertailuinterventio)	Ei testata serologisesti
O (tulostuuttajat)	Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

TAULUKKO 2.

Tutkimukset, joissa PML:n toteamiseen on käytetty JC-virusvasta-aineiden määrittystä.

Tutkimus (viite)	Kysymyksenasettelu	Potilaiden sairaus ja lääkitys	Tutkittava menetelmä, potilasmäärä	Vertailumenetelmä	Tulokset	Huomioitavaa
Gorelik ym. 2010 (20)	EIA-menetelmän luominen JC-virusvasta-aineiden osoittamiseksi MS-potilaille, menetelmän hyödyllisyyden arvioiminen potilaiden PML-riskin luokittelussa	MS-tauti Natalitsumabi	Kaksivaiheinen VLP-EIA (Biogen Idec), STRATA-aineisto 831 potilasta	JCV-DNA-määrittys virtsasta	53,6 % vasta-ainepositiivisia Vääriä negatiivisia virtsan JCV-DNA-määrittäksen perusteella 2,5 %	Biogen Idecin työntekijöitä tutkijoina
Bozic ym. 2011 (19)	JV-virusvasta-aineiden esiintyvyyden selvittäminen MS-potilaille, kaksivaiheisen VLP-EIA-testin väärin negatiivisten testitulosten määrän selvittäminen	MS-tauti Natalitsumabi	Kaksivaiheinen VLP-EIA (Biogen Idec): I STRATIFY-1-kohortti 1 096 potilasta, II TYGRIS-US-kohortti 1 489 potilasta	I virtsan JCV-DNA-määrittys II ei vertailumenetelmää	I vasta-ainepositiivisia 56,0 % II vasta-ainepositiivisia 47,6 % Vääriä negatiivisia virtsan JCV-DNA-määrittäksen perusteella 2,7 %	Biogen Idecin tutkimus
Bloomgren ym. 2012 (12)	Natalitsumabihoitoon liittyvä PML-riski MS-potilaille suhteessa riskitekijöihin (JCV-status, aikaisempi immunosuppressiivisen lääkityksen käyttö, natalitsumabihoiton kesto)	MS-tauti Natalitsumabi	Kaksivaiheinen VLP-EIA, 29.2.2012 saakka kerätty tieto PML-tapauksista 99 571 MS-potilaan joukossa, 212 vahvistettua PML-tapausta (AFFIRM; STRATIFY-1, TYGRIS-US)	Ei vertailumenetelmää	PML-riski JCV-negatiivisella 0,09/1 000 potilasta, suuren riskin potilaille 11,1/1 000 potilasta	Biogen Idecin tutkimus
Chen ym. 2009 (29)	Aiheuttaako natalitsumabihoito JC-viruksen reaktivaatiota ja keskushermostohakuista muuntelua	MS-tauti Natalitsumabi	Oma VLP-EIA, 19 potilasta	Veren ja virtsan JCV-PCR-määrittys BK-virusvasta-ainemäärittys ja BKV-PCR	Kaikki potilaat vasta-ainepositiivisia Viruria lisääntyi 12 kk:n hoidon aikana 19 %:sta 63 %:iin Plasman JCV-DNA lisääntyi 18 kk:n aikana 0 %:sta 20 %:iin ja perifeerisen veren JCV-DNA 0 %:sta 60 %:iin	Tutkimusrahoitusta saatu yrityksiltä, mukaan lukien Biogen Ideciltä Testi tutkimuskäytössä

Clinical Trials -rekisteritietokannasta (www.clinicaltrials.gov) ja WHO:n International Clinical Trials Portalista vuodesta 2010 alkaen loka-kuuhun 2012 saakka löytyi kolme meneillään olevaa tutkimusta. Näistä tärkein on Biogen Idecin STRATIFY-2-tutkimus (NCT01070836), joka aloitettiin vuonna 2010. Sitä jatketaan vuoden 2015 saakka ja siinä kerätään tietoa noin 8 000:n pääasiassa natalitsumabia saavan MS-potilaan JCV-seroprevalenssista.

Tulokset

Kaikki katsaukseen valitut tutkimukset liittyivät natalitsumabia saavien MS-potilaiden JCV-vasta-ainemäärittäykseen (taulukko 2).

Gorelikin ym. (20) tutkimuksessa selvitettiin JCV-vasta-ainemäärittäksen käyttöä natalitsumabia saaneilla MS-potilaille. Potilaista 53,6 %:lla voitiin osoittaa seerumin JCV-vasta-aineita, mikä vastaa aikaisempia normaaliväestöstä raportoituja seroprevalenssilukemia. Suurella osalla

- 27 Trampe AK, Hemmelmann C, Stroet A ym. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. *Neurology* 2012;78:1736-42.
- 28 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. MS-tauti. Käypä hoito -suositus, päivitys 20.12.2013. www.kaypahoito.fi
- 29 Chen Y, Bord E, Tompkins T ym. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009;361:1067-74.
- 30 Ryschkewitsch C, Jensen P, Hou J ym. Comparison of PCR-southern hybridization and quantitative real-time PCR for the detection of JC and BK viral nucleotide sequences in urine and cerebrospinal fluid. *J Virol Meth* 2004;121:217-21.
- 31 Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ ym. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353:375-81.
- 32 Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R ym. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:362-8.

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajat ovat ilmoittaneet sidonnaisuutensa seuraavasti (ICMJE:n lomake):
 Eeva Auvinen, Anna-Katriina Himanen, Klaus Hedman, Sinikka Sihvo: Ei sidonnaisuuksia.
 Laura Airas: MS-taudin Käypä hoito -työryhmän jäsen. Konsultointipalkkiot (Novartis, Roche), luontopalkkiot (Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis, Sanquin), laitokselle maksetut apurahat (Biogen Idec, GE, Merck-Serono tutkimussäätiö), laitokselle maksetut matka-, majoitus- ja kokouskulut (Bayer, Biogen Idec, Merck-Serono, Sanofi-Aventis).
 Marjatta Leirisalo-Repo: Luontopalkkiot (Roche).

vasta-ainepositiivisista potilaista viruksen DNA:ta ei voitu osoittaa virtsasta PCR-testillä (ViraCor Laboratories, Lee's Summit, MO). Toisaalta DNA-positiivisten potilaiden joukossa oli viisi, joilta JCV-vasta-aineita ei voitu varmuudella osoittaa (ns. väärä vasta-ainenegatiivisia). Vasta-aineita voitiin osoittaa kaikilla 17 tutkitulla PML-potilaalla, joilta oli käytettävissä seeruminäyte ennen taudin kehittymistä. PML:ää edeltävä virtsan JCV-DNA-prevalenssi ei käynyt tutkimuksesta ilmi.

Bozic ym. (19) kuvaavat kaksi suurta potilas-tutkimusta, jossa vasta-ainemääritystä on käytetty MS-potilailla. STRATIFY-1-potilasaineistossa JCV-vasta-aineita löytyi 56,0 %:lta ja TYGRIS-US-aineistossa 47,6 %:lta potilaista. STRATIFY-1-tutkimuksessa kerättiin myös virtsanäytteet JCV-DNA-määritystä varten (Focus Laboratories, Cypress, CA), ja 186 potilaan virtsasta voitiin osoittaa JCV-DNA:ta. Heistä viidellä ei voitu osoittaa JCV-vasta-aineita, joten väärä vasta-ainenegatiivisia tuloksia oli 2,7 %. Kaikilla tutkituilla 41 PML-potilaalla voitiin osoittaa JCV-vasta-aineita ennen taudin puhkeamista. Työssä ei raportoitu sitä, voitiinko PML-potilaiden virtsasta osoittaa JCV-DNA:ta ennen tautia tai taudin puhjettua.

Bloomgrenin ym. tuoreessa artikkelissa (12) arvioitiin julkaistujen tutkimusten ja rekisteritietojen perusteella JCV-vasta-ainepositiivisuuden, aiemman immunosuppressiivisen lääkityksen ja natalitsumabilääkityksen keston vaikutusta MS-potilaiden PML-riskiin. PML-diagnoosia edeltäneistä 54 verinäytteestä voitiin kaikista osoittaa vasta-aineita. PML-riski oli suurin immunosuppressiivista lääkitystä saaneilla JCV-vasta-ainepositiivisilla potilailla, jotka olivat saaneet natalitsumabilääkitystä yli kaksi vuotta (11/1 000). Pienin riski oli JCV-vasta-ainenegatiivisilla potilailla ($\leq 0,09/1\ 000$).

Chen ym. (29) kuvaavat pienen MS-potilas-aineiston, jossa kaikki saivat natalitsumabilääkitystä. Potilaita seurattiin yhteensä 18 kuukautta, ja kaikilla potilailla voitiin osoittaa JCV-vasta-aineita Viscidin ym. vasta-ainetestillä (22). Yhdellekään potilaista ei kehittynyt PML-taudin oireita. Sekä virtsan, plasman että perifeerisen veren solujen JCV-DNA-prevalenssi PCR-menetelmällä (30) kasvoi selvästi 12 tai 18 kuukauden seurannan aikana. Tulos on ristiriidassa aiempien tutkimusten kanssa, joiden mukaan viruria ei lisääntynyt immunosuppressio- tai PML-

potilailla. Potilaiden verestä voitiin osoittaa muuntuneita, keskushermostohakuisia viruskantoja. Myös virtsasta, josta keskushermostohakuisia viruskantoja ei aiemmin ole osoitettu, löydettiin yksi tällainen viruskanta.

PML-riski lisääntyy jonkin myös lymfoproliferatiivisissa sairauksissa sekä muita immunomoduloivia hoitoja ja monoklonaalaisia vasta-aineita saavilla potilailla. Näistä potilasryhmistä tutkimustietoa on toistaiseksi saatavilla hyvin vähän. Koska PML-taudin taustalla näilläkin potilailla on JC-viruksen reaktivaatio, JCV-vasta-ainemääritys lienee yhtä arvokas keino PML-riskin arviointiin myös tässä potilasryhmässä.

Pohdinta

JCV-vasta-ainemääritys on tähänastisen niukkahkon tutkimuksen valossa käyttökelpoisin keino arvioida biologisia hoitoja saavien MS-potilaiden PML-taudin riskiä. Vasta-ainemäärityksen negatiivinen ennustearvo on erinomainen, vaikka suositukset korostavatkin toistetun vasta-ainemäärityksen tarpeellisuutta. Pienellä osalla potilaista vasta-ainemääritys on negatiivinen, vaikka virtsasta voidaan osoittaa JC-virusta. Lisäksi aikuisillakin tapahtuu serokonversioita, mikä puoltaa vasta-ainemäärityksen toistamista seronegatiivisilla. Koska JC-virus on PML-taudin kehittymisen välttämätön edellytys, vasta-ainepositiivisuus erottelee potilaiden joukosta ne, joilla taudin kehittyminen on ylipäänsä mahdollinen.

Nykyinen testitilanne on arveluttava sikäli, että tarjolla on vain yksi suuressa potilasaineistossa validoitu vasta-ainetesti ja se on saatavilla ainoastaan natalitsumabin valmistajan Biogen Idecin kautta MS-potilaille. Vasta-ainetesti ei ole ollut vapaasti arvioitavissa rinnan muiden tutkimusryhmien kehittämien testien kanssa, eikä esimerkiksi testien herkkyyttä ja spesifisyyttä ole päästy vertailemaan. Koska PML-taudin kehittyminen liittyy aina JC-virukseen, toistaiseksi paras keino riskinarviointiin näyttäisi olevan JCV-vasta-ainetestaus. Testauksella saadaan esiin vasta-ainenegatiiviset (noin puolet väestöstä), joilla ei ole sanottavaa PML-riskiä. Toivottavaa on, että vaihtoehtoisia testejä tulee tarjolle ja hyvän tieteellisen käytännön mukaisia testivertailuja päästään tekemään.

JCV-DNA-osoitus näyttäisi tutkimusten valossa olevan epäluotettavampi keino PML-riskin

arvioitiin kuin vasta-ainemääritys, koska suuri osa vasta-ainepositiivisista henkilöistä on DNA-negatiivisia. Tutkimuksista ei käy selville, mikä oli virtsan JCV-DNA-status nimenomaan niillä potilailla, joille kehittyi PML. Koska JCV-DNA-määritys pienentäisi seurattavien riskipotilaiden joukkoa, olisi ehdottoman tärkeää kerätä tutkimustietoa PML-potilaiden takautuvista veri- ja virtsanäytteistä erilaisten biomerkki-aineiden luotettavaksi arvioimiseksi. Toisaalta verestä tai virtsasta ei aina voida osoittaa virus-ta, vaikka kliiniset oireet viittaisivat viruksen aktiiviseen replikaatioon aivoissa (31,32). Kaikilla PML-potilailla esiintyy muuntuneita, ilmeisesti keskushermostossa paremmin replikoituvia JCV-kantoja, mutta viruksen sekvenssimuutokset ovat keskenään erilaisia. Toistaiseksi ei ole osoitusta siitä, että viruksen muuntuminen vaikuttaisi potilaiden vasta-ainevasteeseen.

Kliinikon tehtäväksi jää hoidon riskien ja hyötyjen arvioiminen, ja hän päättää yhdessä potilaan tai tämän omaisten kanssa hoidon

aloittamisesta tai jatkamisesta. Kulmakivenä päätöksenteossa on JCV-vasta-ainestatus, koska vasta-ainenegatiivisuus kiistatta tarkoittaa minimaalista PML-riskiä. Tuore suomalainen MS-taudin Käypä hoito -suositus sisältää ohjeet natalizumabilla hoidettavien MS-potilaiden JCV-vasta-ainetestauksesta (28).

Päätelmät

Vaikka JCV-vasta-ainemääritys on PML-riskin arvioinnissa vain suuntaa-antava, vasta-ainenegatiivisuus sulkee käytännössä pois PML-riskin. PML-taudin harvinaisuuden vuoksi ei ole riittävästi tutkimustietoa siitä, mikä on JCV-vasta-aineiden määrä ja virtsan JCV-DNA-status potilailla, joille PML sittemmin kehittyi. Nykyinen riippuvuus yhdestä vasta-ainetestin valmistajasta, joka on myös lääkkeen valmistaja, ei ole suotava. Vaihtoehtoiset vasta-ainetestit ovat tarpeen myös testien luotettavuuden arvioimiseksi. ■

■ ENGLISH SUMMARY
WWW.LAAKARILEHTI.FI >
IN ENGLISH
JC virus antibody
testing in assessment
of the risk of
progressive multifocal
leukoencephalopathy

Ota tavaksi uutiskirje torstaisin!

Seuraavan Lääkärilehden ajankohtaisimmat artikkelit ja uutiset näet Lääkärilehden uutiskirjeestä jo torstaina. Lue myös kollegasi kommentti ja liity mukaan keskustelemaan! Uutiskirje on samalla kätevä linkki lehden kaikkeen sisältöön.

Voit tilata uutiskirjeen haluamaasi sähköposti-osoitteeseen, kun täytät yhteystietosi nettisivulla www.laakarilehti.fi/uutiskirje. Tilaamiseen tarvitaan FiMnet-tunnukset.

PS. Palautteesi tavoittaa toimituksen osoitteella palaute@laakarilehti.fi



LIITETAULUKKO 1.

Hakustrategiat.

Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 3 2012, 30.4.2012

1	exp Immunosuppressive agents/	229 701
2	exp Antibodies, Monoclonal/	162 626
3	exp Antirheumatic agents/	302 607
4	exp Immunologic factors/	1 042 729
5	Immunosuppression/	26 706
6	(Efalizumab or Rituximab or Natalizumab or raptiva).ti,ab,sn.	8 032
7	or/1-6	1 229 335
8	(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy or Progressive Multi-focal Leukoencephalopathy or Progressive Multi-focal Leucoencephalopathy or Progressive Multifocal Leucoencephalopathy or progressive multifocal leukoencephalitis).ti,ab.	1 956
9	Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal/	2 131
10	8 or 9	2 740
11	7 or 10	1 231 401
12	JC Virus/	1 366
13	(anti-jc or jc virus or jcv).ti,ab.	1 644
14	12 or 13	1 869
15	du.fs.	308 795
16	di.fs.	1 789 341
17	Risk factors/	479 694
18	Risk assessment/	144 260
19	Diagnosis, differential/	352 117
20	(risk or assess* or stratific* or detect* or diagnos* or investigat* or prevalence).ti.	1 124 738
21	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	3 124 662
22	11 and 14 and 21	412
23	humans/	12 224 012
24	22 and 23	406
25	(news or comment or letter or editorial or interview).pt.	1 277 093
26	24 not 25	379
27	limit 26 to yr="2000-current"	241

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations April 27, 2012, 30.4.2012

1	(immunosuppress* or monoclonal antibod* or antirheumat* or efalizumab or rituximab or natalizumab).ti,ab.	939
2	(PML or Progressive Multifocal Leukoencephalopathy or Progressive Multi-focal Leukoencephalopathy or Progressive Multi-focal Leucoencephalopathy or Progressive Multifocal Leucoencephalopathy).ti,ab.	213
3	1 or 2	7 102
4	(JC virus or anti-jc or jcv).ti,ab.	49
5	3 and 4	36
6	(risk or assess* or stratific* or detect* or diagnos*).ti,ab.	232 995
7	5 and 6	23
8	limit 7 to yr="2000-current"	19
9	8 not (animal* or rat* or mice).ti,ab.	17
10	(immunosuppress* or monoclonal antibod* or antirheumat* or efalizumab or rituximab or natalizumab).ti,ab.	6 939
11	(PML or Progressive Multifocal Leukoencephalopathy or Progressive Multi-focal Leukoencephalopathy or Progressive Multi-focal Leucoencephalopathy or Progressive Multifocal Leucoencephalopathy).ti,ab.	213
12	10 or 11	7 102
13	(JC virus or anti-jc or jcv).ti,ab.	49
14	12 and 13	36
15	(risk or assess* or stratific* or detect* or diagnos*).ti,ab.	232 995
16	14 and 15	23
17	limit 16 to yr="2000-current"	19

LIITETAULUKKO 1.
EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to April 2012, 30.4.2012

1	Leukoencephalopathy Progressive Multifocal.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
2	(PML or Progressive Multifocal Leukoencephal* or Progressive Multi-focal Leukoencephal* or Progressive Multi-focal Leukoencephal* or Progressive Multifocal Leukoencephalo*).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	14
3	(Leukoencephalopath* and progress* and multifoc*).mp.	9
4	or/1-3	14
5	jc virus.ti,ab,kw.	1
6	anti-jc.ti,ab,kw.	0
7	jc*.ti,ab,kw.	3
8	or/5-7	3
9	4 and 8	1

EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2012, 30.4.2012

1	exp Immunosuppressive agents/	13 085
2	exp Antibodies, Monoclonal/	2 932
3	exp Antirheumatic agents/	21 599
4	exp Immunologic factors/	28 404
5	Immunosuppression/	585
6	(Efalizumab or Rituximab or Natalizumab or raptiva).ti,ab,sn.	613
7	or/1-6	42 107
8	(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy or Progressive Multi-focal Leukoencephalopathy or Progressive Multi-focal Leukoencephalopathy or Progressive Multifocal Leukoencephalopathy or progressive multifocal leukoencephalitis).ti,ab.	17
9	Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal/	15
10	8 or 9	21
11	7 or 10	42 119
12	JC Virus/	4
13	(anti-jc or jc virus or jcv).ti,ab.	4
14	12 or 13	5
15	du.fs.	8 626
16	di.fs.	28 724
17	Risk factors/	14 036
18	Risk assessment/	4 720
19	Diagnosis, differential/	1 158
20	15 or 16 or 17 or 18 or 19	49 224
21	11 and 14 and 20	2

Centre for Reviews and Dissemination; tietokannat DARE + HTA, 30.4.2012

1	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy	2
2	MeSH DESCRIPTOR Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal EXPLODE ALL TREES	0
3	progress* NEAR2 multifocal NEAR2 leukoen*	3
4	PML	
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4
6	MeSH DESCRIPTOR immunosuppression EXPLODE ALL TREES	87
7	MeSH DESCRIPTOR immunosuppressive agents EXPLODE ALL TREES	324
8	MeSH DESCRIPTOR antibodies, monoclonal EXPLODE ALL TREES	710
9	MeSH DESCRIPTOR immunologic factors EXPLODE ALL TREES	453
10	(natalizumab OR rituximab OR Efalizumab or Raptiva)	158
11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1 210
12	jc virus OR anti-jc OR jcv	2
13	MeSH DESCRIPTOR jc virus EXPLODE ALL TREES	0
14	jc NEAR2 virus	1
15	#12 OR #13 OR #14	1
16	#5 OR #11	1 211
17	#15 AND #16	1

LIITETAULUKKO 2.

Tutkimusten pätevyyden (validiteetin) arviointi. + = kyllä, - = ei, ? = ei arvioitavissa, ei käy ilmi.

Lähde: Mäkelä M ym, toim. Menetelmien arviointi terveydenhuollossa. Liite 2. Kriittisen arvioinnin muistilista. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007:199.

	Bloomgren ym. 2012 (12)	Gorelik ym. 2010 (19)	Bozic ym. 2011 (18)	Chen ym. 2009 (28)
Verrattiinko testiä vertailutestiin (kultainen standardi)?	-	+1	Aineisto I: + ¹ Aineisto II: -	+1
Sisälsikö aineisto riittävän määrän samantyyppisiä potilaita, joihin testiä käytännössä sovelletaan?	?	?	+	-
Vaikkuttko arvioitavan testin tulos päätökseen tehdä vertailutesti?	-	-	-	-
Kuvattiinko testin tekotapa niin yksityiskohtaisesti, että se on toistettavissa?	+	+	+	+
Sidonaisuudet	Kaikki kirjoittajat Biogen Idecin työntekijöitä	Yksi kirjoittaja Elanin työntekijä, muut Biogen Idecin	Kaikki kirjoittajat Biogen Idecin työntekijöitä	Joillakin kirjoittajilla rahoitusta ja palkkioita Biogen Ideciltä

¹ Kultaiseksi standardiksi määriteltyä testiä ei ole olemassa, vertailutestinä DNA-määritys.

EEVA AUVINEN
LAURA AIRAS
MARJATTA LEIRISALO-REPO
ANNA-KATRIINA HIMANEN
KLAUS HEDMAN

SINIKA SIHVO
Ph.D., Adjunct Professor,
Research Manager
National Institute for Health and
Welfare, THL/Finnohta
E-mail: sinikka.sihvo@thl.fi



■ ENGLISH SUMMARY

JC virus antibody testing in assessment of the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy

Background

Patients with immune mediated diseases receiving biological treatments have an increased risk of JC virus reactivation and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) due to the actions of certain immunomodulatory medications.

Aim

The aim of this review was to evaluate the feasibility of JC virus antibody testing in PML risk assessment among MS, Crohn and rheumatoid patients receiving biological treatments (natalizumab, rituximab, belimumab).

Methods

A systematic search of the literature was performed to find those scientific studies where JC virus antibody testing had been used in PML risk assessment.

Results

Patients with increased PML risk can be identified using antibody testing. Patients with previous immunosuppressive medication who have been treated with natalizumab for more than two years have a PML risk of up to 11/1000. Among JCV antibody negative patients the corresponding risk is $\leq 0.09/1000$. The rate of false antibody positive patients is approximately 3%. JCV DNA measurement may remain negative even after development of PML, suggesting that it is a less reliable measure of PML risk. Very few data exist on PML risk assessment among other than MS patients.

Conclusions

JCV-IgG antibody positivity is a marker of potential PML risk. The risk among antibody negative individuals is low, but they should still be followed up because of the potential for seroconversion.