



VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE TYSABRI (NATALIZUMAB)

**INFORMACIJE O SIGURNOSTI PRIMJENE I
MINIMIZACIJI RIZIKA OD PROGRESIVNE
MULTIFOKALNE LEUKOENCEFALOPATIJE
(PML) U BOLESNIKA S MULTIPLOM
SKLEROZOM KOJI PRIMAJU TERAPIJU
LIJEKOM TYSABRI (NATALIZUMAB)**



VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE TYSABRI (NATALIZUMAB)

**INFORMACIJE O SIGURNOSTI
PRIMJENE I MINIMIZACIJI RIZIKA
OD PROGRESIVNE MULTIFOKALNE
LEUKOENCEFALOPATIJE (PML) U
BOLESNIKA S MULTIPLOM SKLEROZOM
KOJI PRIMAJU TERAPIJU LIJEKOM
TYSABRI (NATALIZUMAB)**

Ovaj vodič za zdravstvene radnike predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Tysabri u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Tysabri u terapiju smije propisati i nadgledati njegovu primjenu samo liječnik specijalist, iskusan u dijagnostici i liječenju neuroloških stanja.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Liječenje lijekom Tysabri trebaju započeti i neprekidno nadgledati specijalizirani liječnici s iskustvom u dijagnozi i liječenju neuroloških stanja.

Ovaj vodič usmjeren je na edukaciju zdravstvenih radnika o potencijalnim rizicima i čimbenicima rizika za razvoj progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), dijagnosticiranje i liječenje te prepoznavanje i upravljanje mogućim posljedicama.

Tijekom terapije lijekom Tysabri povećan je rizik od atipičnih/oportunističkih infekcija, posebno PML-a.

Prije liječenja potrebno je analizirati čimbenike rizika za PML uključujući primjenu algoritma procjene rizika od PML-a koji objedinjuje rizik od PML-a prema čimbeniku rizika (status antitijela na John-Cunninghamov virus [JCV], prethodnu primjenu imunosupresiva (IS) i trajanje liječenja [po godini liječenja])

Tijekom liječenja bolesnike je potrebno snimati MR-om po sljedećem rasporedu:

- unutar 3 mjeseca prije početka primjene lijeka Tysabri
- svake godine tijekom liječenja lijekom Tysabri
- češća snimanja MR-om (npr. svakih 3 do 6 mjeseci) u bolesnika s većim rizikom od PML-a.
- pri prvoj naznaci simptoma koji ukazuju na mogućnost PML-a.

Prije i tijekom liječenja potrebno je provesti testiranje na anti-JCV antitijela - učestalost testiranja, tumačenje kvalitativnih i kvantitativnih rezultata, seroprevalencija JCV antitijela i stope serokonverzije tijekom vremena opisani su u ovom vodiču.

Postoje 2 puta primjene lijeka (i.v. i s.c.), a svi podaci dostupni za karakterizaciju rizika od pojave PML-a odnose se na i.v. put primjene. S obzirom na slične farmakodinamičke profile, pretpostavlja se da su rizik i čimbenici rizika za PML jednaki, iako su putevi primjene različiti.

Potrebno je s bolesnikom porazgovarati o profilu omjera koristi i rizika liječenja ovim lijekom.

SADRŽAJ

1.	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija: epidemiologija, etiologija i patologija	7
2.	Čimbenici rizika za PML	8
3.	Preporučeno praćenje bolesnika	10
3.1.	Testiranje na protutijela na JCV	10
3.2.	Preporučeno praćenje MR snimanjem radi ranog otkrivanja PML-a	10
4.	Dijagnoza PML-a	12
4.1.	Važne napomene	12
4.2.	Klinička procjena	12
4.3.	Procjena MR snimanjem	13
4.4.	Laboratorijske pretrage	15
5.	Liječenje PML-a	15
5.1.	Prekid terapije lijekom TYSABRI	15
5.2.	Imunološka rekonstitucija	15
5.3.	Antivirolici i drugi adjuvantni lijekovi	16
5.4.	Upalni sindrom imunološke rekonstitucije (IRIS)	16
5.5.	Prognoza PML-a	16
6.	Dodatne informacije	17
7.	LITERATURA:	18
Slika 1:	Algoritam procjene rizika za PML	9
Slika 2:	Preporučeno praćenje bolesnika	11

1. PROGRESIVNA MULTIFOKALNA LEUKOENCEFALOPATIJA: EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PATOLOGIJA

Ovaj vodič namijenjen je zdravstvenim radnicima koji započinju i nadziru bolesnikovo liječenje lijekom TYSABRI (natalizumab). Ovaj edukacijski materijal dio je edukacijskog programa u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet lijeka TYSABRI kako bi se osigurala njegova sigurna i djelotvorna primjena. Vodič se treba koristiti zajedno s odobrenim informacijama o propisivanju kao dodatna mjera za smanjenje rizika.

Edukacijski program uključuje i informativne materijale za bolesnike (karticu za bolesnika, obrasce za početak, nastavak i prestanak liječenja lijekom TYSABRI i kontrolni popis prije primjene za bolesnike koji sami primjenjuju Tysabri s.c ili za njihove njegovatelje).

Svrha ovoga vodiča jest dati smjernice zdravstvenim radnicima u liječenju bolesnika koji primaju TYSABRI intravenski ili supkutano. U njemu se navode osnovne informacije o riziku za nastanak progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s primjenom lijeka TYSABRI, kao i preporuke za smanjenje rizika od PML-a i nadzor. Nadležni liječnik može ga podijeliti i s drugim zdravstvenim radnicima koji nisu izravno uključeni u skrb i liječenje tih bolesnika (npr. radiolozi).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) manje je česta i ozbiljna subakutna, progresivna zarazna bolest koja se razvija u središnjem živčanom sustavu (SŽS), a uzrokuje je reaktivacija virusa John Cunningham (JCV), obično u stanju imunosupresije.

PML zahvaća supkortikalnu bijelu tvar, a uzrok je reaktivacija JCV-a, ljudskog poliomavirusa (Wollebo et al. 2015). Smatra se da se inicijalna infekcija JCV-om dogodi u djetinjstvu. Ispitivanje seroprevalencije određivanjem protutijela na JCV u serumu (STRATIFY JCV™) u više od 6000 bolesnika s multiplom sklerozom dokazalo je da je prevalencija protutijela na JCV približno 55 % (Bozic et al. 2014). Detekcija protutijela na JCV i indeks protutijela na JCV alati su za stratifikaciju bolesnika s multiplom sklerozom s obzirom na veći ili manji rizik od razvoja PML-a, ali ne služe za dijagnostiku PML-a.

Replikacija JCV-a u mozgu uzrokuje litičku infekciju oligodendrocita što rezultira opsežnom destrukcijom mijelina. U supkortikalnoj bijeloj tvari razvijaju se mikroskopske lezije koje se povećavaju i mogu se spajati u karakterističan uzorak, vidljiv na snimkama magnetskom rezonancijom.

2. ČIMBENICI RIZIKA ZA PML

Svi dostupni podaci na temelju kojih se određivao rizik od pojave PML-a u bolesnika na terapiji lijekom TYSABRI odnose se na i.v. put primjene. S obzirom na slične farmakodinamičke profile, smatra se da su rizik od PML-a i čimbenici rizika za PML jednaki za različite putove primjene i uvjete primjene. S razvojem PML-a tijekom liječenja lijekom TYSABRI povezani su sljedeći čimbenici rizika:

- **Prisutnost protutijela na JCV u krvi ili serumu.** Infekcija JCV-om rezultira proizvodnjom protutijela na JCV koja se mogu detektirati u krvi i serumu. Bolesnici pozitivni na protutijela na JCV pod većim su rizikom za razvoj PML-a od onih koji su negativni na protutijela na JCV. Međutim, budući da je JCV infekcija samo jedan od nekoliko koraka potrebnih za razvoj PML-a, PML se razvija samo u malom broju bolesnika koji su pozitivni na protutijela na JCV. Test na protutijela na JCV (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) najkorisniji je za stratifikaciju rizika od PML-a kad se upotrijebi u kombinaciji s drugim identificiranim čimbenicima rizika opisanima u nastavku.

- **Trajanje liječenja.** Rizik od PML-a povećava se s duljinom trajanja liječenja lijekom TYSABRI, a osobito nakon 2 godine.

- **Prethodna imunosupresivna terapija.** Pod povećanim rizikom od razvoja PML-a također su i bolesnici koji su bili na imunosupresivnoj terapiji prije početka primjene lijeka TYSABRI.

Rizik od PML-a veći je u bolesnika koji imaju sva 3 čimbenika rizika za PML (tj. pozitivni su na protutijela na JCV, primali su lijek TYSABRI dulje od 2 godine i prethodno su primali imunosupresivnu terapiju). U bolesnika koji su se liječili lijekom TYSABRI dulje od 2 godine, a prije nisu primali imunosupresivnu terapiju, razina rizika za razvoj PML-a povezana je s razinom protutijela na JCV, utvrđenom testom STRATIFY JCV™ DXSELECT™, (indeks): rizik od PML-a nizak je ako je indeks jednak ili manji od 0,9 i znatno se povećava ako je indeks iznad 1,5 (Ho et al. 2017).

U bolesnika pozitivnih na protutijela na JCV, pretpostavlja se da je produljeni interval doziranja lijeka TYSABRI (prosječni interval doziranja od približno 6 tjedana za i.v. put primjene) povezan s manjim rizikom od PML-a u usporedbi s odobrenim doziranjem svaka 4 tjedna (standardni interval doziranja). Međutim, djelotvornost produljenog intervala doziranja nije ustanovljena.

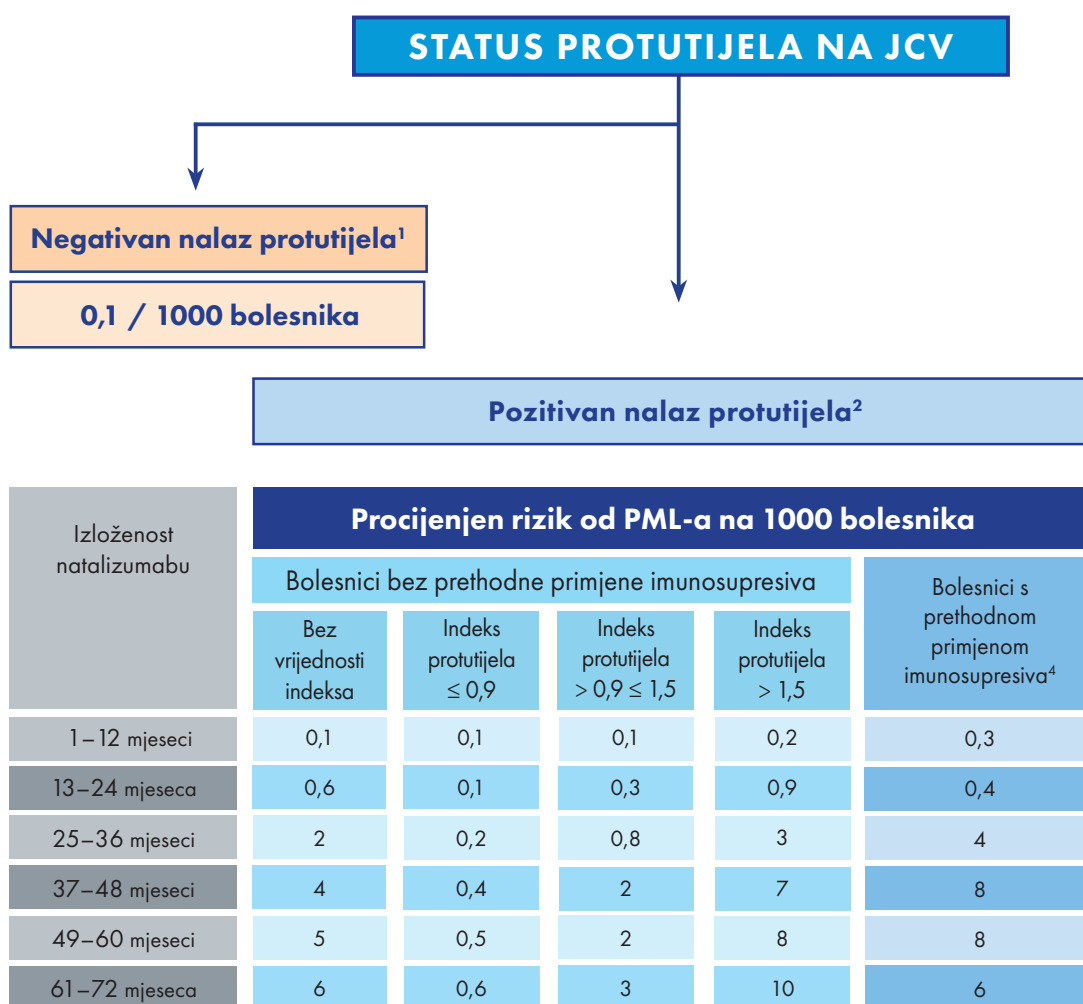
Nema dostupnih kliničkih podataka o sigurnosti i djelotvornosti doziranja lijeka TYSABRI svakih 6 tjedana za s.c. put primjene.

Bez obzira na prisutnost ili odsutnost čimbenika rizika za PML, u svih je bolesnika potreban pojačan klinički nadzor tijekom liječenja lijekom TYSABRI i još 6 mjeseci nakon prestanka terapije.

PML je prijavljen nakon prestanka primjene lijeka TYSABRI. Bolesnici i liječnici moraju pažljivo pratiti moguću pojavu novih znakova ili simptoma koji bi mogli upućivati na PML još približno 6 mjeseci nakon prestanka primjene, uzimajući u obzir prijelaz na druge lijekove, koji modificiraju tijek MS-a, povezane s rizikom od PML-a.

Algoritam procjene rizika za PML (slika 1) sažeto prikazuje rizik za pojavu PML-a prema prisutnosti ili odsutnosti protutijela na JCV, prethodnoj primjeni imunosupresiva i trajanju liječenja lijekom TYSABRI (po godini liječenja) i stratificira taj rizik prema vrijednosti indeksa, ako je primjenjivo. Algoritam je izrađen na temelju podataka dobivenih u bolesnika liječenih lijekom TYSABRI testiranih posebno izrađenim testom STRATIFY JCV DXSELECT™ (Ho et al. 2017).

SLIKA 1.: Algoritam procjene rizika za PML



Kratice: JCV = virus John Cunningham; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija

¹Procjena rizika temelji se na podacima za približno 125 000 bolesnika izloženih lijeku TYSABRI.

²Procjene rizika dobivene su metodom tablice smrtnosti (engl. Life Table Method) na temelju objedinjene kohorte od 21 696 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Procjena rizika u tablici odnosi se na budući rizik u godišnjim intervalima: primjerice, procjena rizika koja odgovara razdoblju izloženosti lijeku TYSABRI od 25 do 36 mjeseci pokazuje rizik od PML a procijenjen za sljedeću godinu u bolesnika liječenih lijekom TYSABRI 24 mjeseca. Daljnja stratifikacija rizika za PML prema intervalu indeksa protutijela na JCV u bolesnika koji prije nisu liječeni imunosupresivima dobivena je kombiniranjem ukupnog godišnjeg rizika i distribucije indeksa za protutijela.

³Zloženost je prikazana samo do 72. mjeseca jer su podaci nakon 6 godina limitirani.

⁴Procjene rizika temelje se na podacima kliničkih ispitivanja lijeka TYSABRI u kojima je prethodna primjena imunosupresiva uključivala mitoksantron, metotreksat, azatioprin, ciklofosfamid i mikofenolat mofetil.

3. PREPORUČENO PRAĆENJE BOLESNIKA

3.1. Testiranje na protutijela na JCV

Testiranjem seruma na protutijela na JCV dobivaju se informacije na kojima se temelji stratifikacija rizika za pojavu PML-a uz terapiju lijekom TYSABRI. Testiranje seruma na protutijela na JCV preporučuje se prije početka terapije lijekom TYSABRI. Bolesnici negativni na protutijela na JCV još uvijek mogu biti u riziku od pojave PML-a zbog razloga kao što su nova infekcija JCV-om, varirajući status antitijela ili lažno negativni rezultati testa. Preporučuje se ponovno testirati svakih 6 mjeseci bolesnike negativne na anti-JCV antitijela. Za bolesnike s niskim indeksom protutijela na JCV koji nisu prethodno liječeni imunosupresivima preporučuje se nakon 2 godine liječenja ponavljati testiranje na JCV protutijela svakih 6 mjeseci (Slika 2).

Za bolesnike kojima test u bilo kojem trenutku pokaže da su pozitivni na protutijela na JCV treba smatrati da imaju povećani rizik za razvoj PML-a, bez obzira na prijašnje ili naknadne rezultate testa.

Test na JCV protutijela ne smije se koristiti za dijagnosticiranje PML-a. Bolesnici se ne smiju testirati na JCV protutijela unutar 2 tjedna od plazmafereze/izmjene plazme (PLEX) zbog uklanjanja protutijela iz seruma ili unutar 6 mjeseci od liječenja intravenskim imunoglobulinom (IVIg) zbog egzogenih protutijela jer ti postupci mogu utjecati na smislenu interpretaciju testiranja.

3.2. Preporučeno praćenje MR snimanjem radi ranog otkrivanja PML-a

U bolesnika u kojih se razviju novi neurološki simptomi ili znakovi dok su na terapiji lijekom TYSABRI, MR snimanje može pomoći diferencirati lezije PML-a od plakova multiple skleroze. U visokorizičnih bolesnika česta MR snimanja mogu dovesti do ranije dijagnoze PML-a i boljih kliničkih ishoda (Prosperini et al. 2016; Scarpazza et al. 2020; Wattjes et al. 2015). Preporuke za praćenje MR snimanjem sažeto su navedene u nastavku:

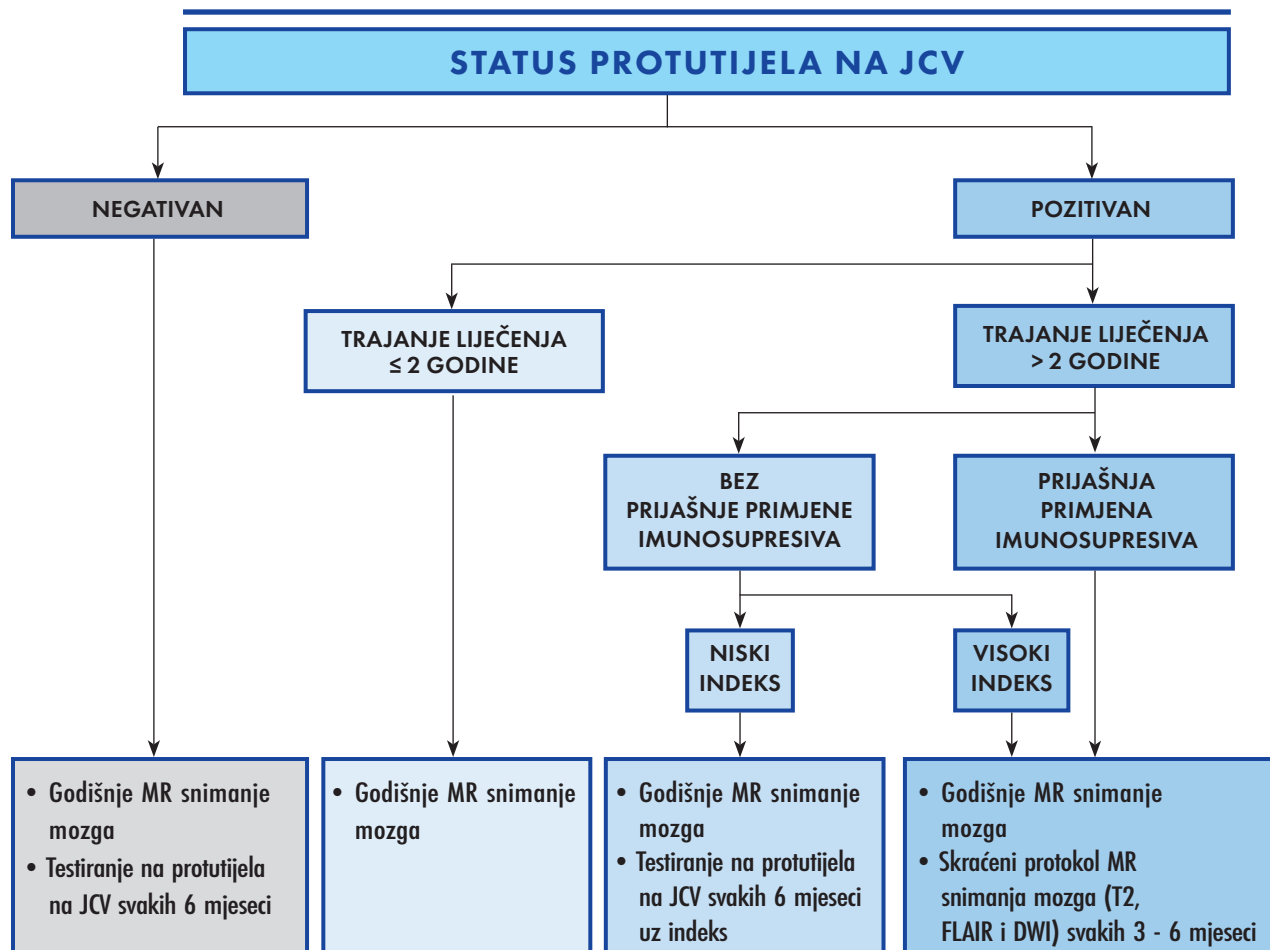
1. Prije početka liječenja lijekom TYSABRI trebaju biti dostupne novije (obično ne starije od 3 mjeseca) MR snimke učinjene prema kompletnom protokolu kao referentni nalaz. Za vrijeme terapije lijekom TYSABRI i još 6 mjeseci nakon prestanka terapije, MR snimanje prema punom protokolu treba ponavljati najmanje jednom godišnje. Liječnici moraju provjeriti pokazuje li godišnja MR snimka učinjena prema punom protokolu bilo kakve znakove PML-a.
2. U bolesnika s visokim rizikom od PML-a potrebno je razmotriti češća snimanja MR-om (npr. svakih 3 do 6 mjeseci) prema skraćenom protokolu. To uključuje:
 - bolesnike koji imaju sva 3 čimbenika rizika za PML (tj. pozitivni su na protutijela na JCV i primaju lijek TYSABRI dulje od 2 godine i prethodno su primali imunosupresivnu terapiju)
 - ili
 - bolesnike s visokim indeksom protutijela na JCV ($> 1,5$) koji su terapiju lijekom TYSABRI primali dulje od 2 godine bez prijašnje imunosupresivne terapije.
3. MR snimanje treba provesti na prvi znak bilo kakvog simptoma koji ukazuje na mogućnost PML-a.

U bolesnika s indeksom protutijela na JCV između 0,9 i 1,5 o učestalosti praćenja MR snimanjem odlučuje liječnik koji provodi liječenje.

MR snimanje prema kompletnom dijagnostičkom protokolu uključuje FLAIR (tehnika potiskivanja signala tekućine u inverznoj sekvenciji koja ima najveću osjetljivost), T2 ponderirane, difuzijski ponderirane snimke (prikaz aktivnih i akutnih lezija PML-a) i T1 ponderirane sekvencije prije i poslije primjene kontrasta. Skraćeni protokol treba uključiti FLAIR, T2 ponderirane i difuzijski ponderirane snimke (Wattjes et al. 2015)

Sažeti prikaz preporučenog praćenja prikazan je na slici 2.

SLIKA 2.: Preporučeno praćenje bolesnika



DWI = difuzijsko ponderirano snimanje; FLAIR = tehnika potiskivanja signala tekućine u inverznoj sekvenciji;

JCV = virus John Cunningham; MR = snimanje magnetskom rezonancijom

Niski indeks = JCV protutijela ≤ 0,9

Visoki indeks = JCV protutijela > 1,5

4. DIJAGNOZA PML-A

Za dijagnozu PML-a potreban je neuropatološki dokaz u vidu tipičnih patohistoloških nalaza dobivenih tehnikama kojima se potvrđuje prisutnost virusa JC ili postojanje kliničkih i slikovnih manifestacija, koje su u skladu s dijagnozom i ne mogu se bolje objasniti drugim poremećajima, zajedno s virusom JC dokazanim u CSL-u PCR testom (Berger et al. 2013). Nadalje, u nekim se situacijama PML može smatrati potvrđenim samo na temelju nalaza MR snimanja i detekcije JCV DNA, bez prisutnih kliničkih simptoma (Dong-Si et al. 2014).

Tvrtka Biogen nastavlja prikupljati slučajeve PML-a putem svog farmakovigilancijskog sustava.

4.1. Važne napomene

U svih bolesnika liječenih lijekom TYSABRI treba provoditi redovite kliničke kontrole kako bi se omogućilo rano otkrivanje promjena neurološkog statusa. **Ako se razvije bilo koji novi neurološki simptom, uvijek treba PML uzeti u obzir kao moguću dijagnozu.**

U svim slučajevima u kojima su indicirane daljnje pretrage zbog promjene neurološkog statusa ili promjene na MR snimkama mozga, primjenu lijeka TYSABRI treba privremeno zaustaviti i ne uvoditi ponovno sve dok se sa sigurnošću ne isključi patologija koja nije povezana s MS-om. S primjenom lijeka TYSABRI smije se nastaviti samo ako je dijagnoza PML-a pouzdano isključena (ako je potrebno, ponavljanjem kliničke obrade, MR snimanja i laboratorijskih pretraga ako i dalje postoji sumnja na PML).

Ako se u diferencijalnoj dijagnozi u obzir uzima i PML, potrebno je što prije obaviti daljnje pretrage, uključujući MR snimanje i lumbalnu punkciju te pretrage CSL-a.

Bolesnike, njihove partnere i njegovatelje treba upozoriti na simptome koji mogu ukazivati na ranu fazu PML-a i objasniti im koliko je važno pažljivo pratiti moguću pojavu tih simptoma dok bolesnik prima terapiju lijekom TYSABRI i još približno 6 mjeseci nakon posljednje doze.

4.2. Klinička procjena

Svaki novi ili recidivirajući neurološki simptom zahtijeva hitnu i pažljivu procjenu kako bi se utvrdila osnovna etiologija. U bolesnika u kojih je aktivnost multiple skleroze uz primjenu lijeka TYSABRI stabilizirana, takve promjene zahtijevaju procjenu prisutnosti PML-a (ili neke druge oportunističke infekcije). Važno je napomenuti da za dijagnozu PML-a nije potrebna pojava novih neuroloških simptoma (u okolnostima drugih potvrđenih dokaza), a prijavljeni su slučajevi asimptomatskog PML-a.

Zdravstveni radnici moraju biti svjesni da kliničke značajke PML-a ili drugih oportunističkih infekcija može biti teško razlikovati od multiple skleroze, osobito u ranom stadiju razvoja PML-a. Općenito, recidivi MS-a s prisutnim akutnim (razviju se u nekoliko sati ili dana) fokalnim neurološkim simptomima (npr. diplopija, parestezija, parapareza, optički neuritis, mijelopatija) koji se normalno stabiliziraju, često se poboljšaju primjenom kortikosteroida ili se spontano povuku čak i bez terapije.

Nasuprot tome, PML ima subakutni početak i manifestira se simptomima koji progrediraju tijekom nekoliko tjedana (npr. kognitivne promjene i neuropsihološke promjene, bihevioralne promjene, afazija, izrazita slabost, hemipareza, retrokijazmalni vidni deficit, deficiti osjeta, napadaji, vrtoglavica).

4.3. Procjena MR snimanjem

MR snimanje prema kompletnom protokolu preporučuje se za praćenje bolesnika koji primaju lijek TYSABRI kako bi se dobile najbolje moguće snimke koje su neophodne za donošenje kliničkih odluka.

U asimptomatskih bolesnika, onih s visokim i niskim rizikom za razvoj PML-a, svaku novu sumnjivu leziju na MR snimkama treba pažljivo procijeniti, osobito kad se snima prema skraćenom protokolu.

U detekciji PML-a najosjetljivija je metoda potiskivanja signala tekućine u inverznoj sekvenciji (engl. *fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR) (Wattjes et al. 2015). Difuzijsko ponderirano snimanje (engl. *diffusion-weighted imaging*, DWI) također može pomoći u razlikovanju novih lezija u odnosu na kronične plakove MS-a i promjena na MR snimkama u odnosu na prethodne (Wattjes and Barkhof 2014). Za daljnju procjenu lezija za koje se sumnja da su PML kad se provodi standardno praćenje ili MR snimanje, preporučuje se primjena kontrastnog sredstva na bazi gadolinija za praćenje PML-a i za detekciju i praćenje upalnog sindroma imunološke rekonstitucije (IRIS) kod PML-a. Za probir na PML ne preporučuje se primjena kontrastnog sredstva na bazi gadolinija.

Za svaki MR uređaj potrebno je odabrati sekvencijske parametre MR-a koji će omogućiti najbolji mogući prikaz anatomije SŽS-a i prikaz MS lezija. Dosljedna primjena standardnih protokola MR snimanja pomoći će u prepoznavanju ranih promjena na MR snimkama.

U sljedećoj tablici prikazane su značajke na MR snimkama koje je potrebno uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi MS-a i PML-a:

Značajka	Multipla skleroza	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
Lokacija lezija	Fokalno, periventrikularno ili duboko u bijeloj tvari. Lezije se mogu pojaviti u svim dijelovima mozga, optičkim živcima i kralježničnoj moždini.	Asimetrična, fokalna ili multifokalna. Supkortikalna ili difuzna bijela tvar, kortikalna siva tvar i duboka siva tvar, moždano deblo, srednji cerebelarni pedunkul. PML nije uočen u kralježničnoj moždini ni u optičkim živcima.
Oblik lezija i granice lezija	Elipsastog ili plamenastog oblika; oštri rubovi, čest perilezijski edem.	Nepravilan oblik, prstoliki izdanci prema korteksu. Slabo izražena granica prema bijeloj tvari, oštra granica prema sivoj tvari.
Način širenja	Na početku se povećavaju tijekom narednih dana ili tjedana, a nakon toga smanjuju unutar nekoliko mjeseci.	Progresivno povećanje veličine.
Povećanje volumena (maseni učinak)	Velike akutne lezije mogu pokazivati maseni učinak.	Nema masenog učinka.
T2 ponderirane snimke	Homogeni hiperintenzitet s okolnim edemom.	Difuzni hiperintenzitet, često s inkluzijama mikrocističnih punktata. Perilezijski noduli u blizini primarne lezije (galaksija Mliječni put).
T1 ponderirane snimke	Akutne lezije: hipointenzivne ili izointenzivne. Intenzitet signala s vremenom raste.	Izointenzivne do hipointenzivne na početku, intenzitet signala se s vremenom smanjuje.
FLAIR snimke	Hiperintenzivne, oštro ograničene.	Hiperintenzivne, najosjetljivija sekvenca za detekciju PML-a.
S pojačanjem kontrasta u akutnim lezijama	Homogeno nodularni prsten ili otvoreno prstenasto pojačanje odgovara obliku i veličini lezije. Povlačenje tijekom 1 – 2 mjeseca.	43 % lezija pokazuje pojačanje u vrijeme pojavljivanja nehomogenog ili nodularnog izgleda. Pojačanje ne odgovara obliku ili veličini lezije. Pojačanje povećano uz IRIS.
DWI	Akutne lezije su hiperintenzivne. Kronične lezije su izointenzivne.	Akutne lezije su hiperintenzivne. Razlikuje nove PML lezije unutar zona kronične bolesti bijele tvari. Nema ograničenja na ADC.
Atrofija	Difuzna atrofija s progresivnom multiplom sklerozom.	Post PML-IRIS – encefalomalacija i difuzna atrofija mozga u zahvaćenim područjima.

ADC = prividni koeficijent difuzije; DWI = difuzijsko ponderirano snimanje; FLAIR = potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji; IRIS = upalni sindrom imunološke rekonstitucije; MR = snimanje magnetskom rezonancijom; MS = multipla skleroza; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Referencije: (Kappos et al. 2011; Wattjes and Barkhof 2014; Yousry et al. 2012)

4.4. Laboratorijske pretrage

U bolesnika s odgovarajućim i povezanim nalazima MR snimanja, dijagnoza PML-a potvrđuje se detekcijom JCV DNA u CSL-u metodom PCR. Međutim, rezultat PCR-a koji je negativan na JCV ne isključuje moguću dijagnozu PML-a, osobito zato što su lezije malog volumena povezane s manjim brojem kopija virusa (Wijburg et al. 2018). Ako sumnja za PML, temeljena na kliničkim parametara ili MR snimanju, i dalje postoji unatoč tome što su rezultati PCR-a lokalnog ili referentnog laboratorija negativni na JCV DNA, preporučuje se ponoviti lumbalnu punkciju. Ako se pri ponovljenom testiranju u CSL-u ne detektira JCV DNA, a osobito ako se rezultat temelji na testu ograničene osjetljivosti s limitom detekcije višim od 11 kopija/mL, za detekciju JCV-a potrebno je razmotriti biopsiju mozga.

Za detekciju JCV DNA potrebno je upotrijebiti kvantitativne PCR testove u stvarnom vremenu kako bi se omogućila najveća osjetljivost i specifičnost. Granica detekcije PCR testova mora biti najmanje 11 kopija/mL jer je PML potvrđen i u bolesnika s malim brojem kopija u CSL-u.

Tvrtka Biogen nije ovlaštena za certificiranje niti jednog laboratorija. Međutim, središnji laboratorij (Unilabs, Kopenhagen, Danska) nudi PCR testove u stvarnom vremenu koji su specifični za detekciju JCV DNA u CSL-u.

5. LIJEČENJE PML-A

Ne postoji posebna metoda liječenja PML-a, osim smanjenja imunosupresije i obnavljanja imunološkog odgovora bolesnika.

5.1. Prekid terapije lijekom TYSABRI

U svim slučajevima u kojima su indicirane daljnje pretrage zbog promjene neurološkog statusa ili promjene na MR snimkama mozga, primjenu lijeka TYSABRI treba privremeno zaustaviti sve dok se sa sigurnošću ne isključi patologija koja nije povezana s MS-om. S primjenom lijeka TYSABRI smije se nastaviti samo ako je dijagnoza PML-a pouzdano isključena (ako je potrebno, ponavljanjem kliničkih pregleda, MR snimanja i laboratorijskih pretraga ako i dalje postoji sumnja na PML).

Ako se potvrdi PML, primjenu lijeka TYSABRI treba trajno ukinuti.

5.2. Imunološka rekonstitucija

Za brzo uklanjanje lijeka TYSABRI iz tijela kako bi se ubrzala obnova imunološkog nadzora SŽS-a, koriste se postupci PLEX i/ili imunoadsorpcija (IA). Odluku o primjeni postupka PLEX za liječenje PML-a liječnici moraju donijeti na temelju medicinske prosudbe. Ako se primijeni PLEX, u bolesnika je potrebno pomno pratiti mogući razvoj upalnog sindroma imunološke rekonstitucije (engl. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*, IRIS), koji nastaje u gotovo svih bolesnika liječenih postupkom PLEX, i čini se da se događa češće nego u bolesnika koji nisu liječeni postupkom PLEX (Carruthers and Berger 2014; Clifford et al. 2010).

5.3. Antivirolici i drugi adjuvantni lijekovi

Dosad nijedno kliničko ispitivanje nije dokazalo koristan učinak antivirusnih lijekova u liječenju PML-a.

5.4. Upalni sindrom imunološke rekonstitucije (IRIS)

IRIS nastaje u gotovo svih bolesnika s PML-om liječenih lijekom TYSABRI nakon ukidanja ili uklanjanja lijeka. Smatra se da je IRIS posljedica obnavljanja imunološke funkcije. Na IRIS se općenito sumnja kad se u bolesnika s PML-om pokažu znakovi kliničkog pogoršanja praćenog pojačanim nakupljanjem gadolinija u lezijama PML-a, sa ili bez masenog učinka, na MR snimkama mozga. Kliničko pogoršanje je rezultat lokalne upalne reakcije, uključujući edem, a manifestira se kao pogoršanje neuroloških simptoma uključujući hemiparezu, ataksiju, abnormalnosti u govoru, smetnje vida, kognitivne promjene i promjene u ponašanju te napadaje (ovisno o lokaciji IRIS-a). Moguće su i teške posljedice, uključujući komu i smrt. Tijekom oporavka od PML-a, potrebno je pratiti mogući razvoj IRIS-a i započeti odgovarajuće liječenje povezane upale. Iako može biti neophodno liječiti aktivnu imunološku reakciju kako bi se spriječilo potencijalno oštećenje uzrokovano IRIS-om, dijagnosticiranje i liječenje IRIS-a kontroverzno je pitanje i ne postoji konsenzus vezan uz liječenje. Za liječenje IRIS-a mogu biti korisni kortikosteroidi, osobito u bolesnika s teškim ili životno ugrožavajućim IRIS-om (Clifford 2015). U literaturi se za liječenje IRIS-a navodi režim steroidima, uključujući intravenski primjenjivan metilprednizolon (1 g/dan tijekom 3 ili 5 dana) s postupnim smanjivanjem oralne doze tijekom 2 mjeseca (Williamson and Berger 2017).

5.5. Prognoza PML-a

Poboljšano preživljenje bolesnika s PML-om nakon terapije lijekom TYSABRI povezano je s mlađom dobi u vrijeme dijagnoze PML-a, manjom funkcionalnom onesposobljenosti prije dijagnoze PML-a, manjim virusnim opterećenjem JCV-om u trenutku dijagnoze PML-a i lokaliziranijom zahvaćenošću mozga na MR snimkama u vrijeme dijagnoze (Dong-Si et al. 2015). Nadalje, bolesnici koji su asimptomatski pri postavljanju dijagnoze PML-a imaju bolje preživljenje i manju funkcionalnu onesposobljenost nego bolesnici sa simptomima (Dong-Si et al. 2014; Prosperini et al. 2016).

6. DODATNE INFORMACIJE

Liječnik mora s bolesnikom razmotriti rizike i koristi od liječenja lijekom TYSABRI i pobrinuti se da bolesnik dobije edukacijske materijale o lijeku TYSABRI (karticu za bolesnika, obrasce za početak, nastavak i prestanak liječenja lijekom TYSABRI te kontrolni popis koji treba ispuniti prije primjene lijeka za bolesnike koji sami primjenjuju ili za njihove njegovatelje koji im primjenjuju lijek TYSABRI s.c.). Zbog rizika od razvoja PML-a koji se povećava s duljinom trajanja liječenja, liječnik specijalist treba tijekom terapije zajedno s bolesnikom ili njegovim njegovateljem ponovo razmotriti koristi i rizike od terapije lijekom TYSABRI. Nakon 24 mjeseca liječenja, bolesnika treba ponovo obavijestiti o rizicima od PML-a uz primjenu lijeka TYSABRI i upozoriti ga zajedno s njegovateljem na rane znakove i simptome PML-a. Bolesnike koji prekinu terapiju lijekom TYSABRI treba također upoznati s činjenicom da su se slučajevi PML-a dogodili u bolesnika do 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka TYSABRI, pa je isti protokol praćenja potrebno nastaviti najmanje 6 mjeseci nakon prestanka primjene lijeka TYSABRI.

Liječnici moraju objasniti bolesnicima koliko je važno redovito primati lijek, osobito u prvim mjesecima liječenja.

Liječnik specijalist koji vodi liječenje odgovoran je za odluku o prikladnosti bolesnika za primjenu lijeka TYSABRI s.c. izvan bolnice, bilo da ga primjenjuje zdravstveni radnik, sam bolesnik ili njegovatelj. Također treba osigurati odgovarajuće praćenje zbog moguće pojave PML-a (uključujući čimbenike rizika i snimanje MR-om).

Izvanbolnička primjena lijeka TYSABRI s.c., bilo da je provodi sam bolesnik ili njegovatelj, ne zamjenjuje potrebu za redovitim kontaktom s liječnikom specijalistom i kliničkim praćenjem.

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

7. LITERATURA:

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. Kleerekoper, B. I. Lissenberg-Witte, M. de Vos, C. Warnke, B. M. J. Uitdehaag, F. Barkhof, J. Kiljestein, 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.

Wolfebo, 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.





Biogen Pharma d.o.o., Savska cesta 32, 10000 Zagreb, Hrvatska.
tel.: +385 1 7757 322, www.biogen.hr
SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE.