

Informacija za lekare*
i
Smernice za lečenje
pacijenata sa multiplom sklerozom
koji primaju terapiju lekom TYSABRI ▼
(natalizumab)

Verzija 16: 12.06.2017.

***Terapiju lekom TYSABRI treba da započnu i nadgledaju lekari specijalisti sa iskustvom u dijagnozi i lečenju neuroloških stanja, u centrima sa stalnim pristupom MRI-u.**

▼ *Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek..*

Sadržaj

1.	UVOD	3
2.	OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE, UKLJUČUJUĆI PROGRESIVNU MULTIFOKALNU LEUKOENCEFALOPATIJU (PML)	4
2.1.	Definicija	4
2.2.	Infekcije, uključujući oportunističke infekcije povezane sa primenom leka TYSABRI	4
2.3.	Infekcije herpes virusima	
2.4.	Zbrinjavanje potencijalnih oportunističkih infekcija	4
2.5.	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	5
2.5.1.	Epidemiologija	5
2.5.2.	Etiologija	5
2.5.3.	Patologija	5
2.5.4.	Dijagnoza	6
2.6.	PML kod pacijenata lečenih lekom TYSABRI	6
2.7.	Faktori rizika za razvoj PML-a	6
2.8.	Preporučeno praćenje pacijenata Testiranje na anti-JCV antitela Preporučeno MRI praćenje Slika 3: Preporučeno praćenje pacijenata	10
3.	DIJAGNOZA PML-a	13
3.1.	Opšta načela	13
3.2.	Kliničko razlikovanje PML-a od recidiva MS-a	13
3.3.	Razlikovanje PML-a od recidiva MS-a MRI-em	16
3.4.	Razlikovanje PML-a od recidiva MS-a laboratorijskom diferencijalnom dijagnostikom	19
4.	POSTUPANJE KOD PML-a	21
4.1.	Inflamatorni sindrom imunske rekonstitucije (IRIS)	21
5.	PROGNOZA	22
6.	DIJAGNOZA PML-a NAKON PREKIDA PRIMENE NATALIZUMABA	23
7.	NEŽELJENA DEJSTVA POVEZANA SA INFUZIJOM	23
7.1.	Preosetljivost	23
7.2.	Zbrinjavanje infuzijskih reakcija preosetljivosti u kliničkoj praksi	24
7.3.	Ostala neželjena dejstva povezana sa infuzijom	24
7.4.	Anti-natalizumab antitela u kliničkoj praksi	24
8.	EDUKATIVNE SMERNICE	24
8.1.	Informisanje pacijenata o koristima i rizicima	25
8.2.	Kartica sa upozorenjima za pacijenta	25
9.	LITERATURA	27
10.	DODACI	30
	Dodatak 1. Sažetak karakteristika leka (engl. Summary of Product Characteristics, SmPC)	30
	Dodatak 2. Uputstvo za lek (engl. Patient Information Leaflet, PIL)	30
	Dodatak 3. Kartica sa upozorenjima za pacijenta (engl. Patient Alert Card)	30
	Dodatak 4. Obrasci za početak, nastavak i prekid lečenja (engl. Treatment Initiation, Continuation and Discontinuation Forms)	30

1. UVOD

Ovaj dokument sa smernicama namenjen je onim lekarima koji započinju i prate primenu leka TYSABRI u skladu sa uslovima dozvole za lek, kako bi se osigurala njegova bezbedna i efikasna primena. Dokument sadrži informacije koje treba koristiti zajedno sa Sažetkom karakteristika leka TYSABRI (engl. Summary of Product Characteristics, SmPC) (Dodatak 1) i podržan je obrascima za početak, nastavak i trajni prekid lečenja (engl. Treatment Initiation, Continuation and Discontinuation Forms) (Dodatak 4)

Paket za lekare uključuje i kopiju Uputstva za lek (engl. Patient Information Leaflet, PIL) i Karticu sa upozorenjima za pacijenta (engl. Patient Alert Card) (Dodaci 2 i 3)

Preporučuje se da lekari koji započinju i nadgledaju lečenje lekom TYSABRI podele merodavna poglavlja ovog dokumenta sa radiolozima uključenim u diferencijalnu dijagnozu PML-a.

Dokument sa smernicama usmeren je primarno na PML, koji trenutno predstavlja najvažniju neželjenu reakciju koja pogađa pacijente lečene lekom TYSABRI i pruža lekarima praktičan savet koji se ne nalazi u SmPC-u.

Druge važne bezbednosne informacije vezane za lek TYSABRI i informacije o populaciji pacijenata pogodnih za lečenje lekom TYSABRI u potpunosti su opisane u SmPC-u, pa lekari treba da omoguće da se ovaj dokument sa smernicama koristi zajedno sa SmPC-om.

2. OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE, UKLJUČUJUĆI PROGRESIVNU MULTIFOKALNU LEUKOENCEFALOPATIJU (PML)

Lekari koji propisuju lek moraju biti svesni mogućnosti da se tokom terapije lekom TYSABRI mogu javiti PML i druge oportunističke infekcije, pa treba da ih imaju na umu pri diferencijalnoj dijagnozi svih infekcija koje se jave kod pacijenata lečenih lekom TYSABRI. Slučajevi PML-a su takođe prijavljeni kod pacijenata do 6 meseci nakon primene zadnje doze leka TYSABRI. Pacijente, njihove partnere/partnerke kao i negovatelje takođe treba upoznati sa simptomima koji mogu ukazivati na rani PML i savetovati ih da nastave sa oprezom otprilike 6 meseci nakon trajnog prekida lečenja lekom TYSABRI ([videti poglavlje 2.6, Dodatak 3: Kartica sa upozorenjima za pacijenta i Dodatak 4: Obrasci za početak lečenja, nastavak i trajni prekid lečenja](#))

Ako se posumnja na oportunističku infekciju, potrebno je prekinuti primenu leka TYSABRI dok se daljim procenama ne isključi infekcija.

2.1. Definicija

Oportunistička infekcija je definisana kao infekcija izazvana organizmom koji generalno ne izaziva bolest, ili izaziva samo blagu odnosno samoograničavajuću bolest kod ljudi čiji imunski sistem uredno funkcioniše, ali izaziva značajniju bolest kod ljudi sa oslabljenim imunitetom. Primeri oportunističkih infekcija su PML, kandidijaza jednjaka, sistemske gljivične infekcije, pneumonija izazvana *Pneumocystis jiroveci*, infekcije mikobakterijama (uključujući atipične mikobakterije i tuberkulozu), hronična crevna kriptosporidioza, diseminovane virusne infekcije (npr. diseminovani herpes ili infekcije citomegalovirusima), toksoplazmoza, infekcije kriptosporidijama.

2.2. Infekcije, uključujući oportunističke infekcije povezane sa primenom leka TYSABRI

U kliničkim ispitivanjima MS-a prijavljen je slučaj dijareje uzrokovane kriptosporidijama. U kliničkim ispitivanjima Crohn-ove bolesti prijavljeni su slučajevi dodatnih oportunističkih infekcija, od kojih su neke bile fatalne. U tim ispitivanjima često su se istovremeno davali i drugi lekovi, uključujući imunosupresive. U postmarketinškoj primeni leka TYSABRI povremeno su prijavljene druge oportunističke infekcije.

2.3. Infekcije herpes virusima

Lek TYSABRI povećava rizik od razvoja encefalitisa i meningitisa izazvanih herpes simpleks i varičela zoster virusima. Nakon stavljanja leka u promet bilo je prijava ozbiljnih, po život opasnih i nekad fatalnih slučajeva kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji su primali lek TYSABRI.

2.4. Zbrinjavanje potencijalnih oportunističkih infekcija

Sve pacijente lečene lekom TYSABRI kod kojih su prisutni simptomi infekcije, treba kompletno ispitati. Potrebno je razmotriti što ranije upućivanje lekaru specijalisti sa iskustvom u ispitivanju i zbrinjavanju oportunističkih infekcija.

U slučajevima ozbiljnih infekcija treba preduzeti sve što je moguće da se odredi uzročnik. Ako se sumnja na oportunističku infekciju, treba prekinuti lečenje lekom TYSABRI.

2.5. *Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)*

2.5.1. Epidemiologija

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) je subakutna, progresivna infektivna bolest centralnog nervnog sistema (CNS) izazvana JC virusom (JCV). Opisana je još 1930-ih godina, a termin je prvi put upotrebljen 1958. godine. Prvi put je opisana kao retka komplikacija limfoproliferativnih bolesti kod pacijenata srednje životne dobi i starijih (Astrom, 1958) Takođe su prijavljeni slučajevi nastali kao posledica imunosupresivnog lečenja pacijenata sa autoimunim poremećajima i primaoca transplantata solidnih organa.

Incidenca PML-a se povećala kao posledica HIV pandemije. Prijavljena prevalenca kod pacijenata sa AIDS-om je bila 5%. Uvođenje visoko aktivne anti-retrovirusne terapije (engl. Highly Active Anti Retroviral Therapy, HAART) je bilo povezano sa smanjenjem smrtnosti, iako nije smanjivalo incidencu PML-a kod HIV pacijenata (Koralnik, 2004)

Analiza testa u 2 koraka na anti-JCV antitela (STRATIFY JCV) kod preko 6000 pacijenata sa MS-om pokazala je prevalencu anti-JCV antitela od oko 55%. Prevalenca anti-JCV antitela u EU je zabeležena u rasponu od 48,8% do 69,5% u studiji preseka (cross sectional) pacijenata sa MS-om, bez obzira na lečenje (Božić *et al.*, 2014). U populaciji pacijenata sa MS-om, prevalenca anti-JCV antitela je rasla sa starošću i bila je niža kod žena nego kod muškaraca u svim ispitivanim grupama. Ovi rezultati su u skladu sa onima zabeleženim u literaturi za zdrave odrasle ispitanike koristeći slične metodologije (Egli, 2009; Kean, 2009; Knowles, 2003) Generalno, izgleda da na prevalencu anti-JCV antitela nije uticalo prethodno uzimanje imunosupresiva, prethodna izloženost leku TYSABRI ili trajanje izloženosti leku TYSABRI.

2.5.2. Etiologija

Bolest zahvata subkortikalnu belu masu (Safak & Khalili, 2003), a izaziva je ponovna aktivacija JC virusa, ljudskog poliomavirusa (Berger *et al.*, 1998) Nije poznato koji faktori pokreću replikaciju JCV-a, ali je izvesna prisutnost više faktora rizika, od kojih bi jedan mogao biti oslabljena imunost ćelija. To može biti posledica infekcije HIV-om, sistemske imunosupresije ili primene antineoplastičnih lekova, kao i prisutnost nekih malignih bolesti.

2.5.3. Patologija

Replikacija JCV-a u mozgu izaziva litičku infekciju oligodendrocita sa posledičnom široko rasprostranjenom destrukcijom mijelina. U subkortikalnoj beloj masi nastaju mikroskopske lezije koje se povećavaju i mogu se stapati, poprimajući karakterističan izgled na MRI snimku.

Prisutni simptomi odražavaju multifokalnu prirodu demijelinizacije. Gotovo uvek je prisutno pogoršanje vidne, motoričke i kognitivne funkcije u uznapredovalim stadijumima infekcije sa široko rasprostranjenom veličinom lezija, a česti su i kortikalno slepilo i značajne slabosti poput hemipareze i poremećaja ponašanja. Među ostale simptome se ubrajaju senzorni ispadi, vrtoglavica i epileptični napadi (Berger, 1998) Ti simptomi i njihov razvoj mogu pomoći pri razlikovanju početka PML-a od tipičnih simptoma recidiva MS-a, iako se simptomi delom mogu i preklapati.

Osim oligodendrocita, JCV može takođe inficirati i cerebelarne granularne neurone što rezultira razvojem neuronopatije granularnih ćelija (engl. *Granule cell neuronopathy*, GCN) izazvane JCV-om. JCV GCN je povezana sa mutacijama C-završetka JCV VP1 gena, koji kodira glavni protein kapside. JCV GCN se može pojaviti sama ili u kombinaciji sa PML-om. Postoje vrlo retke prijave JCV GCN-a kod pacijenata koji primaju natalizumab ([Agnihotri, 2014](#); [Schippling, 2013](#)) Simptomi JCV GCN-e su slični simptomima PML-a (tj. cerebralni sindrom). Kod JCV GCN-e, serijski MRI mozga pokazuje ozbiljnu progresivnu cerebralnu atrofiju kroz nekoliko meseci, a JCV DNK je detektovana u cerebrospinalnom likvoru (engl. Cerebrospinal Fluid, CSF). Slično kao kod razvoja novih neuroloških simptoma koji ukazuju na razvoj PML-a, lečenje lekom TYSABRI treba prekinuti ako se sumnja na JCV GCN i/ili na PML i trajno ukinuti ako je JCV GCN i/ili PML potvrđen.

2.5.4. Dijagnoza

EFNS (engl. European Federation of Neurological Societies) je objavila smernice za dijagnozu i zbrinjavanje neuroloških komplikacija HIV infekcija, uključujući PML ([Portegies, 2004](#)) U nastavku su navedeni dijagnostički kriterijumi.

Fokalni neurološki deficiti koji sporo napreduju, sa asimetričnim abnormalnostima bele mase na MRI-u ukazuju na PML. Lezije su uglavnom smeštene subkortikalno sa prstenastim projekcijama prema korteksu i bez efekta na masu. Lezije su hipointenzivne na T1W MRI sekvencama, hiperintenzivne na T2W i FLAIR (engl. Fluid-Attenuated Inversion Recovery), hiperintenzivne na DWI (engl. Difusion Weighted Imaging) i generalno se ne poboljšavaju sa kontrastom.

Otkrivanje JCV DNK u CSF-u PCR-om znatno pomaže u dijagnozi jer je osetljivost te metode 72-100 %, a specifičnost 92-100 % ([Cinque et al, 1997](#)) Ako se PCR-om dobije negativan nalaz u CSF-u, preporučuje se ponavljanje PCR u CSF-u. Korišćenje ultra osetljivog PCR JCV DNK testa je važno (npr. sa limitom detekcije (engl. Limit of Detection, LoD)) od 10 kopija/mL) s obzirom na veliki broj potvrđenih PML slučajeva sa malim brojem kopija. Kao konačni potvrđni test preostaje biopsija mozga, ali pozitivni PCR u CSF-u prihvatljiv je dokaz PML-a. MRI je osetljiv paraklinički alat za detekciju simptomatskog i asimptomatskog PML-a kod pacijenata lečenih lekom TYSABRI ([Wattjes i Barkhof, 2014](#)) Trebalo bi da bude dostupan i raniji MRI prikaz mozga koji bi se koristio kao referentni prikaz za pomoć u razlikovanju između PML-a i drugih neuroloških bolesti, npr. MS lezija.

Razvijen je detaljni dijagnostički algoritam kao pomoć lekarima u proceni novih, ili pogoršavajućih neuroloških simptoma kod pacijenata sa MS-om lečenih lekom TYSABRI. To je detaljno opisano u poglavlju 3 ovog dokumenta sa smernicama.

2.6. PML kod pacijenata lečenih lekom TYSABRI

Tokom proširenih predregistracionih ispitivanja prijavljena su 2 slučaja PML-a kod pacijenata sa MS-om, a celokupna bezbednosna evaluacija otkrila je još jedan dodatni slučaj u kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa Crohn-ovom bolešću ([Yousry, 2006](#)) U postmarketinškom okruženju, rizik za razvoj PML-a je dobro okarakterisan, unutar prvih 6 godina lečenja sa identifikacijom različitih nivoa rizika za razvoj PML-a u različitim podgrupama pacijenata (videti u nastavku teksta).

2.7. Faktori rizika za razvoj PML

Sledeći faktori rizika su povezivani sa razvojem PML-a za vreme lečenja lekom TYSABRI:

- **Prisutnost anti-JCV antitela.** Pacijenti koji su pozitivni na anti-JCV antitela imaju povećan rizik od razvoja PML-a u poređenju sa pacijentima koji su negativni na anti-JCV antitela. Međutim, PML se pojavljuje samo kod malog broja anti-JCV pozitivnih pacijenata jer je JCV infekcija samo jedan od nekoliko koraka potrebnih za razvoj PML-a. Test na anti-JCV antitela je najkorisniji za stratifikovanje PML rizika kada se pozitivan rezultat testa kombinuje sa drugim identifikovanim faktorima rizika opisanim u nastavku teksta.
- **Vreme trajanja lečenja.** Rizik od razvoja PML-a se povećava sa dužinom trajanja lečenja lekom TYSABRI, naročito nakon 2 godine.
- **Prethodno lečenje imunosupresivima (IS).** Pacijenti koji su u prošlosti lečeni imunosupresivima pre početka lečenja lekom TYSABRI, imaju takođe povećan rizik od razvoja PML-a.

Pacijenti kod kojih su prisutna sva tri faktora rizika za razvoj PML-a (tj. da su pozitivni na anti-JCV antitela, da su uzimali lek TYSABRI više od 2 godine, i da su prethodno primali imunosupresivnu terapiju), imaju veći rizik za razvoj PML-a. Kod pacijenata koji su pozitivni na anti-JCV antitela i lečeni su lekom TYSABRI, a nisu prethodno koristili imunosupresive, nivo anti-JCV antitela (indeks) povezan je sa nivoom rizika za razvoj PML-a (tj. rizik je viši kod onih sa visokim indeksom antitela u poređenju sa onima sa niskim indeksom). Trenutno dostupni dokazi ukazuju na to da je rizik za razvoj PML-a nizak ako je indeks jednak ili manji od 0,9 i povećava se znatno iznad 1,5 za pacijente koji su bili na terapiji lekom TYSABRI duže od 2 godine.

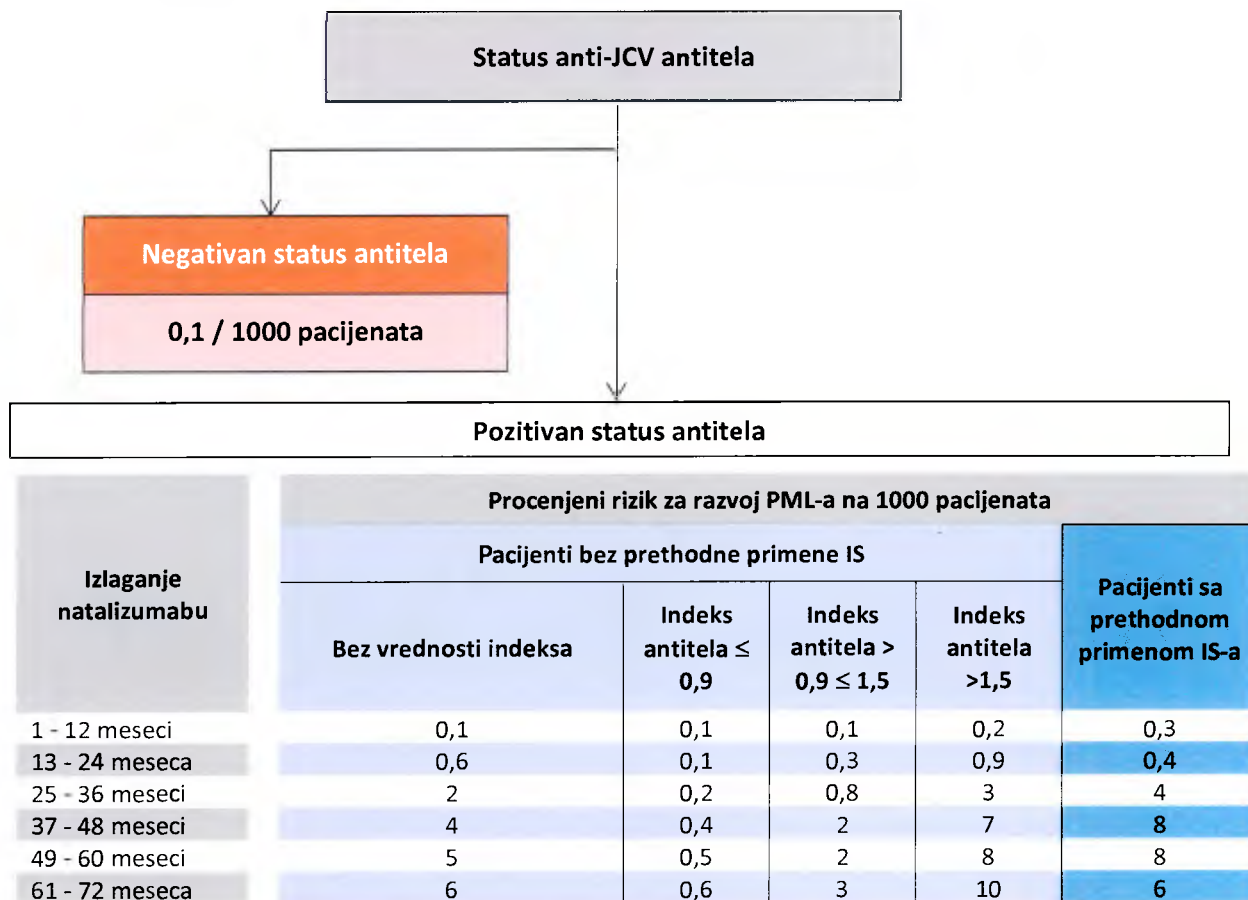
Bez obzira na prisutnost ili odsutnost faktora rizika za razvoj PML-a, treba održavati visoku kliničku budnost i oprez za PML za svakog pacijenta lečenog lekom TYSABRI i tokom 6 meseci nakon prekida terapije.

Algoritam procene rizika za razvoj PML-a (Slika 1) sumira rizik za razvoj PML-a prema statusu anti-JCV antitela, prethodnog korišćenja IS-a i trajanja lečenja (po godini lečenja) i stratifikuje ovaj rizik po vrednosti indeksa, kada je to primenljivo.

- Za pacijente negativne na anti-JCV antitela: Procene rizika za razvoj PML-a su zasnovane na postmarketinškim podacima od otprilike 125 000 pacijenata izloženih leku TYSABRI gde je procenjena incidenca PML-a za pacijente negativne na anti-JCV antitela 0,1/1000. Pacijenti negativni na anti-JCV antitela još uvek mogu imati rizik za razvoj PML-a iz razloga kao što su nova JCV infekcija, varirajući status antitela ili lažno negativan rezultat testa.
- Kod pacijenata pozitivnih na anti-JCV antitela procene rizika dobijene su primenom metode *Life* tabele koja je zasnovana na podacima udružene grupe od 21 696 pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Procene rizika prema metodi *Life* tabele gledaju unapred u godišnjim intervalima (na primer, procena rizika koja odgovara periodu od 25 do 36 meseci izloženosti natalizumabu je rizik za razvoj PML-a procenjen za iduću godinu za pacijente lečene lekom TYSABRI 24 meseca). U obzir su uzete pojedinačne dužine lečenja svakog pacijenta sa uračunatim pojedinačnim ispadima (npr. zbog prekida lečenja).
- Za pacijente koji su pozitivni na anti-JCV antitela i koji nisu prethodno uzimali imunosupresive: Indeks može dalje stratifikovati rizik za razvoj PML-a kod pacijenata lečenih lekom TYSABRI. Viši indeks anti-JCV antitela je povezan sa povećanim rizikom za razvoj PML-a.

- Za pacijente koji su pozitivni na anti-JCV antitela i koji su prethodno uzimali IS: Ti pacijenti su pod većim rizikom za razvoj PML-a, jer se prethodna upotreba IS-a prepoznaje kao nezavisan faktor rizika za razvoj PML-a. Procene rizika za razvoj PML-a za ovu populaciju pacijenata zasnovane su na podacima iz kliničkih ispitivanja sa lekom TYSABRI u kojima se prethodna upotreba IS-a sastojala od korišćenja sledećih 5 IS terapija: mitoksantron, metotreksat, azatioprin, ciklofosamid i mikofenolat mofetil. Tačan mehanizam kojim ovih 5 IS terapija dovode do povećanog rizika za razvoj PML-a je nepoznat. Kod pacijenata sa prethodnom primenom IS-a aktuelni podaci ne pokazuju povezanost između višeg indeksa i rizika za razvoj PML-a. Postojeće biološko objašnjenje za ovaj efekat je nepoznato.

Slika 1: Algoritam procene rizika za razvoj PML-a

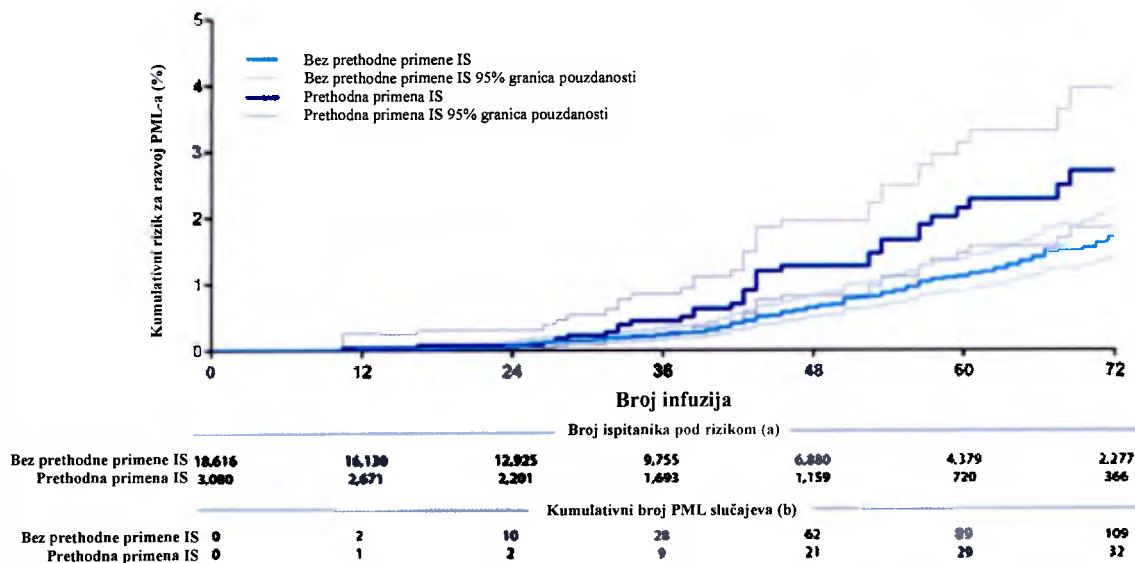


Procene rizika za razvoj PML-a kod pacijenata pozitivnih na anti-JCV antitela dobijene su primenom metode *Life* tabele koja je zasnovana na podacima udružene grupe od 21 696 pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Dalje stratifikovanje rizika za razvoj PML-a intervalom indeksa anti-JCV antitela za pacijente koji nisu prethodno uzimali imunosupresiv dobijena je iz kombinacije sveukupnog godišnjeg rizika i distribucije indeksa antitela. Procene rizika za razvoj PML-a kod pacijenata sa anti-JCV antitelima koji su prethodno bili izloženi IS-u zasnovane su na kliničkim podacima za lek TYSABRI gde se prethodna primena IS-a sastojala od sledećih IS terapija: mitoksantrona, metotreksata, azatioprina, ciklofosamida i mikofenolat mofetila. Rizik za razvoj PML –a kod pacijenata koji su negativni na anti-JCV antitela procenjen je na osnovu post-marketinških podataka dobijenih od približno 125.000 pacijenata izloženih leku TYSABRI.

Osim toga, neki lekari mogu smatrati Kaplan Meier (KM) krivu korisnom jer daje vizuelni prikaz kumulativnog rizika za razvoj PML-a tokom vremena korišćenjem analize vreme-događaj (Slika 2) U KM krivi, procene rizika za razvoj PML-a za određenu vremensku tačku predstavljaju ukupni kumulativni rizik do te vremenske tačke (na primer, u vremenskoj tački od 48 meseci, procena rizika na KM krivi predstavlja ukupan rizik do 48 meseci, a ne rizik između

24 meseca i 48 meseci). Kao na Slici 1, podaci za te analize su takođe dobijeni iz udružene kohorte od 21 696 pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, i STRATA, pa se takođe uzima u obzir pojedinačna dužina lečenja svakog pacijenta sa uračunatim pojedinačnim ispadima (npr. zbog prekida lečenja).

Slika 2: Kumulativni rizik za razvoj PML-a tokom vremena za pacijente koji su pozitivni na anti-JCV antitela, stratifikovani prethodnim IS-om



NAPOMENA 1: Broj PML slučajeva nakon 72 infuzije: bez prethodne primene IS=11, prethodna primena IS=4. NAPOMENA 2: Kod pacijenata sa nedostajućim podacima o statusu anti-JCV antitela i/ili prethodnoj primeni IS, metoda multiple imputacije se koristi da se imputira status. (a) Prosečan broj ispitanika koji su bili u studiji, a nisu imali događaj na kraju određenog vremena tokom multiple imputacije (b) Kumulativni broj PML slučajeva na kraju određenog vremena.

IZVOR: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KM-PRIORIS-MIS-V2.SAS

2.8. Preporučeno praćenje pacijenata

Testiranje na anti-JCV antitela

Testiranje na anti-JCV antitela u serumu daje dodatne potporne informacije za stratifikovanje rizika lečenja lekom TYSABRI. Preporučuje se testiranje na serumsku anti-JCV antitela pre početka terapije lekom TYSABRI ili kod pacijenata koji primaju lek TYSABRI sa nepoznatim statusom antitela. Pacijenti negativni na anti-JCV antitela još uvek mogu biti pod rizikom za razvoj PML-a iz razloga kao što je nova infekcija JCV-om, varirajući status antitela ili lažno negativan rezultat testa. Preporučuje se ponovno testiranje pacijenata negativnih na anti-JCV antitela svakih 6 meseci. Preporučuje se ponovno testiranje pacijenata sa niskim indeksom koji nisu prethodno uzimali imunosupresive svakih 6 meseci nakon što dođu do tačke lečenja od 2 godine zbog informisanja o odgovarajućem MRI praćenju.

U STRATIFY-1 kliničkom ispitivanju, oko 11% pacijenata je promenilo serostatus iz negativnog u pozitivni na anti-JCV antitela u toku godinu dana. Otprilike je 12-16% promena serostatusa od negativnih antitela u pozitivna u testu druge generacije bilo prijavljeno u podacima *Unilabs real world* tokom medijane trajanja od 12 meseci. U kliničkom ispitivanju STRATIFY-2, otprilike 6% pacijenata je godišnje promenilo serostatus od pozitivnih na anti-JCV antitela u negativne. Treba smatrati da pacijenti koji su bilo kada imali pozitivan test na anti-JCV antitela imaju povećan rizik za razvoj PML-a, nezavisno od bilo kojih prethodnih ili naknadnih rezultata testiranja na antitela. Iz dostupnog longitudinalnog ispitivanja STRATIFY-2, kod pacijenata koji

su menjali serostatus iz pozitivnog u negativni, medijana nivoa poslednjeg indeksa pre negativnog testiranja na antitela je bila 0,44 (25. kvartil = 0,34; 75. kvartil = 0,55), koji je bio blizu nivoa prekida indeksa od 0,4. Dalje, nalazi iz drugog longitudinalnog ispitivanja su pokazali da 1 od 13 seropozitivnih pacijenata se promenio u seronegativan, uglavnom kod pacijenata sa titrom od $\leq 0,6$, tj. takođe blizu tačke prekida za pozitivno/negativno.

Treba smatrati da pacijenti koji bilo kada imaju pozitivan test na anti-JCV antitela imaju povećan rizik za razvoj PML-a, nezavisno od bilo kojih prethodnih ili naknadnih rezultata testiranja na antitela.

Testiranje treba sprovoditi isključivo odgovarajućim i validiranim testom, kao npr. STRATIFY JCV. Anti-JCV test na antitela se ne treba koristiti za postavljanje dijagnoze PML-a. Testiranje na anti-JCV antitela se ne treba sprovoditi za vreme izmene plazme ili najmanje 2 nedelje nakon izmene plazme, zbog uklanjanja antitela iz seruma.

Preporučeno MRI praćenje

U kliničkoj praksi MS-a, MRI se pokazao korisnim alatom za praćenje pacijenata. On može pomoći u razlikovanju lezija PML-a od MS plakova kod pacijenata koji razviju nove neurološke simptome ili znakove kad su na terapiji. Preporuke za MRI praćenje su sumirane u nastavku:

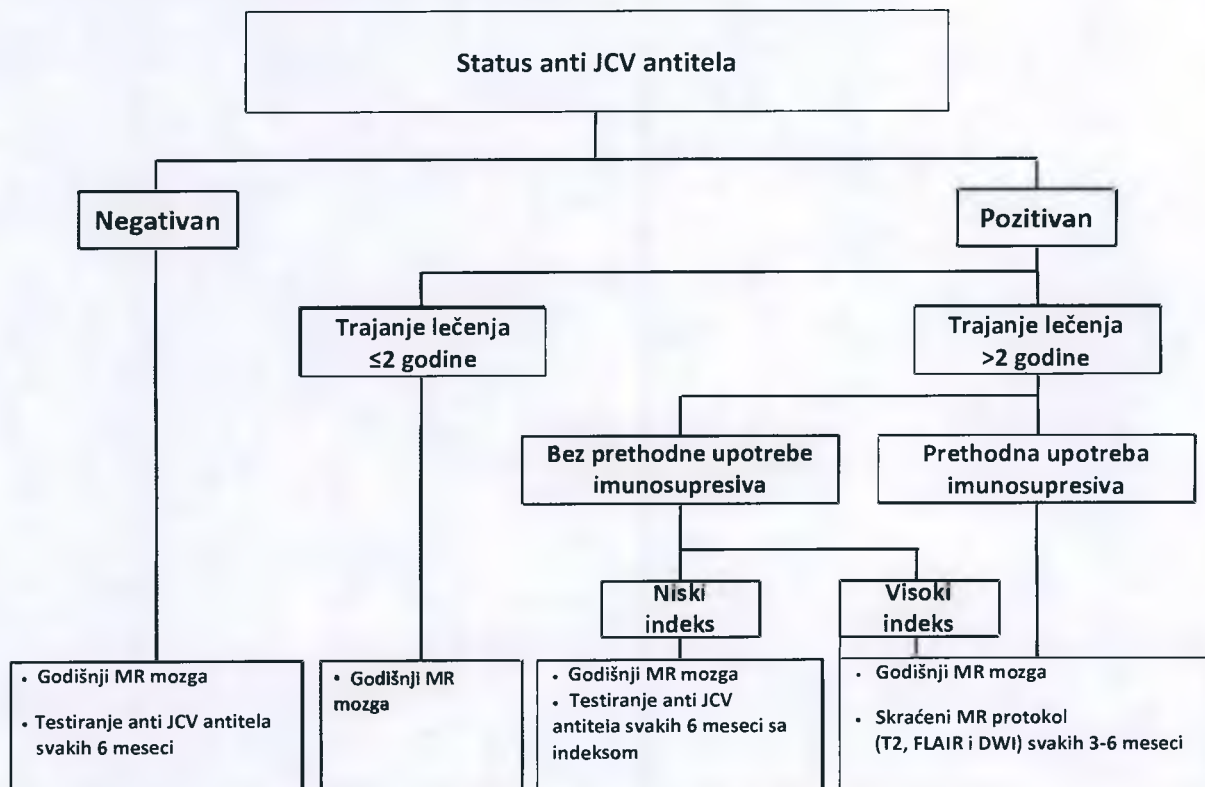
- a) **Preporučuje se novi MRI (obično unutar 3 meseca) pre početka lečenja lekom TYSABRI. MRI treba sprovesti barem jednom godišnje.** Kod asimptomatskih pacijenata koji primaju lek TYSABRI kliničari treba da analiziraju godišnji MRI u smislu traženja eventualnih znakova PML-a.
- b) **Kod pacijenata sa većim rizikom za razvoj PML-a treba razmotriti češće MRI praćenje svakih 3-6 meseci koristeći skraćeni protokol.** To uključuje:
 - Pacijente koji imaju sva tri faktora rizika za razvoj PML-a (tj. imaju pozitivna anti-JCV antitela i duže su od 2 godine na terapiji lekom TYSABRI, i primali su prethodno imunosupresivnu terapiju)
 - ili
 - Pacijente koji imaju visok indeks anti-JCV antitela, a primali su više od 2 godine terapiju lekom TYSABRI, ali nemaju prethodnu istoriju imunosupresivne terapije.

Trenutni dokazi ukazuju na to da je rizik za razvoj PML-a nizak kada je vrednost indeksa jednaka ili ispod 0,9, a znatno se povećava kod vrednosti iznad 1,5 kod pacijenata koji su na lečenju sa lekom TYSABRI duže od 2 godine. Pri donošenju odluka o MRI praćenju treba uzeti u obzir navedene činjenice s tim da se za pacijente sa vrednostima indeksa između 0,9 i 1,5 preporučuje slobodno mišljenje lekara u donošenju ove odluke.

Pacijenti sa imunosupresivnim lekovima u anamnezi imaju povećan rizik za razvoj PML-a. Nisu sprovedena ispitivanja koja bi procenila efikasnost i bezbednost leka TYSABRI kada se pacijenti prebacuju sa terapije koja menja tok bolesti (engl. Disease Modifying Therapy, DMT) sa imunosupresivnim efektom. Nije poznato da li pacijenti koji se prebacuju sa tih terapija na lek TYSABRI imaju povećan rizik za razvoj PML-a, stoga ove pacijente treba češće pratiti (tj. slično kao pacijente koji se prebacuju sa imunosupresiva na lek TYSABRI) (videti iznad).

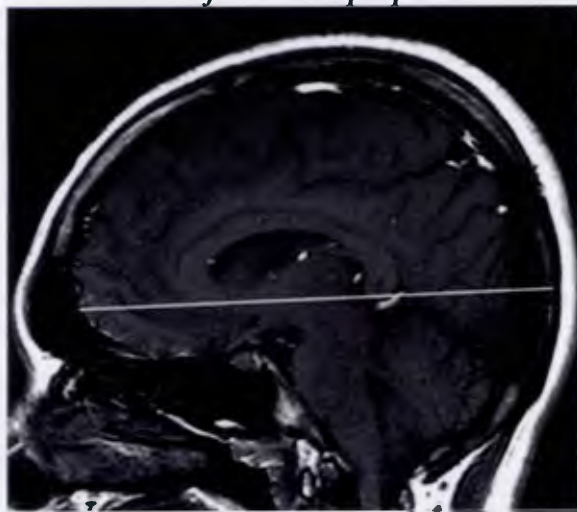
Sažetak preporučenog praćenja je prikazan na Slici 3.

Slika 3: Preporučeno praćenje pacijenata



Standardni protokol MRI mozga (na početku i rutinsko godišnje snimanje za sve pacijente):

- Jačina polja skenera > 1.0 T, debljina sloja <5 mm, bez praznina i sa celokupnom pokrivenošću mozga
- Aksijalne slike propisane od subkalosalne linije



Kompletni MR protokol

Sagitalni i aksijalni 2D FLAIR ili 3D FLAIR

Aksijalni FSE PD/T2

Aksijalni DWI

Aksijalni T1W spin echo pre i nakon kontrasta

Injekcija Gd 0,1 mmol/kg tokom 30 sekundi

5 min razmaka nakon injekcije kontrasta

Kod pacijenata sa većim rizikom treba češće obavljati MRI koristeći skraćeni protokol (FLAIR/T2-pondirano i difuzno pondirano snimanje [DWI]).

Skraćeni MRI protokol (MRI skrining) za bezbednosno praćenje pacijenata sa visokim rizikom

Sagitalni i aksijalni 2D FLAIR

Aksijalni FSE PD/T2W

Aksijalni DWI

Ako MRI lezije ukazuju na PML, treba napraviti kompletan MRI protokol sa kontrastnim pojačanjem.

Kada se otkriju MRI lezije koje ukazuju na PML, MRI protokol treba proširiti i na kontrastom poboljšano T1 ponderirano snimanje za otkrivanje zapaljenskih karakteristika i moguću podudarnost PML-a i PML-IRIS-a, naročito tokom praćenja. Takođe se preporučuje da uz zahtev za MRI praćenje, lekari koji leče obaveste radiologa da u diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti PML ili druge oportunističke infekcije.

3. DIJAGNOZA PML-a

Uključujući kliničko i MRI razlikovanje između PML-a i simptoma/lezija MS-a.

3.1. Opšta načela

Pri kliničkom zbrinjavanju pacijenata sa MS-om koji se leče lekom TYSABRI treba voditi računa o niže navedenom:

- Sve pacijente lečene lekom TYSABRI treba redovno klinički pratiti kako bi se omogućilo rano otkrivanje promena neurološkog statusa. Ako se kod pacijenata lečenih lekom TYSABRI razviju bilo koji novi neurološki simptomi, kao dijagnozu uvek treba uzeti u obzir PML.
- Pacijenti, njihovi partneri i negovatelji, moraju biti obavešteni o simptomima koji se mogu pojaviti, a indikativni su za ranu fazu PML-a ([videti poglavlje 2.6, Dodatak 3: Kartica sa upozorenjima za pacijenta i Dodatak 4: Obrasci za početak i nastavak lečenja](#)) pa ih treba savetovati o tome da je zbog ovih simptoma potreban oprez za vreme lečenja lekom TYSABRI, i takođe otprilike 6 meseci nakon zadnje doze leka TYSABRI (PML je takođe prijavljen i do 6 meseci nakon zadnje doze leka TYSABRI kod pacijenata koji nisu imali nalaze koji ukazuju na PML u trenutku prestanka uzimanja leka).
- U svim slučajevima u kojima je indikovano dalje ispitivanje zbog promena neurološkog statusa ili promena u MRI-u mozga, terapiju lekom TYSABRI treba prekinuti i ne uvoditi je ponovo dok se sa sigurnošću ne isključi patologija koja nije povezana sa MS-om.
Imajući u vidu farmakodinamiku leka, ne očekuje se da bi prekid terapije lekom TYSABRI u kratkom trajanju (dani ili nedelje), narušio njegovu terapeutsku efikasnost.

- Odluka o prekidu primene leka TYSABRI u bilo kojem stadijumu može biti zasnovana na kliničkim znakovima na početku terapije, MRI nalazima, razvoju simptoma ili znakova i/ili odgovoru na lečenje kortikosteroidima.
- **Ako se potvrdi PML, lek TYSABRI treba trajno isključiti iz lečenja.**
- **Lek TYSABRI se sme ponovo uvesti u terapiju samo ako se isključi dijagnoza PML-a (ako je potrebno, ponavljanjem kliničkih, MRI i laboratorijskih pretraga, ako i dalje bude postojala sumnja na PML).**

3.2. Kliničko razlikovanje PML-a od recidiva MS-a

Ispod navedene smernice i algoritam (Slika 4) opisuju predloženi pristup kliničkoj proceni novih ili pogoršavajućih neuroloških simptoma kod pacijenata sa MS-om lečenih lekom TYSABRI.

Novi ili recidivirajući neurološki simptomi se moraju hitno i pažljivo evaluirati kako bi se otkrila patologija u osnovi, npr. MS ili PML. Važno je napomenuti da prisutnost novonastalih neuroloških simptoma nije potrebna za dijagnozu PML-a u okruženju MRI nalaza koji su u skladu sa PML-om, kao i prisutnost JC virusa u centralnom nervnom sistemu (CSF ili u moždanom tkivu). Takođe su prijavljeni slučajevi asimptomatskog PML-a. Kod asimptomatskih pacijenata sa visokim i niskim rizikom, svaku novu sumnjivu leziju kod preporučene MRI procene za praćenje rizika za razvoj PML-a treba pažljivo proceniti, naročito kada je izvršen skraćeni protokol (videti sledeće poglavlje, MRI diferencijacija između PML-a i recidiva MS-a). Tabela 1 naglašava kliničke karakteristike koje pomažu razlikovanje MS od PML-a. Treba napomenuti da u tabeli nisu navedena sva obeležja kao i da među simptomima ta dva klinička stanja može biti velikih preklapanja. Lekari moraju biti svesni da će možda biti teško razlikovati kliničku sliku PML-a i drugih oportunističkih infekcija od MS-a, naročito u ranom stadijumu razvoja. Važno je znati anamnestičke podatke i obeležja ranijih i trenutnih simptoma i znakova jer će to olakšati zbrinjavanje pacijenata lečenih lekom TYSABRI.

Tabela 1. Klinička obeležja MS-a i PML-a

	Obeležja koja upućuju na:	
	MS ¹	PML ²
Početak	Akutni	Subakutni
Razvoj	<ul style="list-style-type: none"> • Tokom sati i dana • Normalno se stabilizuju • Spontano prolaze čak i bez lečenja 	<ul style="list-style-type: none"> • Tokom nedelja • Progresivni
Klinička slika	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopija • Parestezija • Parapareza • Optički neuritis • Mijelopatija 	<ul style="list-style-type: none"> • Afazija • Promene ponašanja ili kognitivne promene i neuropsihološke promene • Retrohijazmalni vidni deficit • Hemipareza • Napadi • Ataksija (za GCN)

Referenca: Karpos *et al.*, 2011

Ako klinička slika ne isključuje PML, treba što pre obaviti dalje pretrage, uključujući MRI procenu (Slika 5, Tabela 2) i/ili lumbalnu punkciju kao i procenu cerebrospinalnog likvora (CSF) (Slika 6). Konačna dijagnoza PML-a mora biti zasnovana isključivo na kliničkoj slici ili MRI nalazima i dokazivanju JC virusne DNK u centralnom nervnom sistemu (CNS).

Slika 4. Klinička procena



¹ Videti Tabelu 1

² Videti Tabelu 1

³ Pored PML-a, kliničari treba da razmotre i drugu patologiju različitu od MS-a, naročito oportunističke infekcije.

⁴ Kod recidiva treba postupati u skladu sa uobičajenom kliničkom praksom. U slučajevima u kojima PML nije verovatan s obzirom na kliničku sliku, može se razmotriti kratkotrajna primena steroida. Ako odgovor na steroide izostane, to mora biti znak za dalje ispitivanje.

⁵ Kliničke nalaze treba uporediti sa onim zabeleženim s obzirom na kliničku sliku* ove epizode.

⁶ Ako se iz kliničke slike ili tokom praćenja pacijenta posumnja na patologiju različitu od MS-a, **SVE dalje infuzije treba odložiti**, dok se definitivno ne isključe PML ili druge oportunističke infekcije.

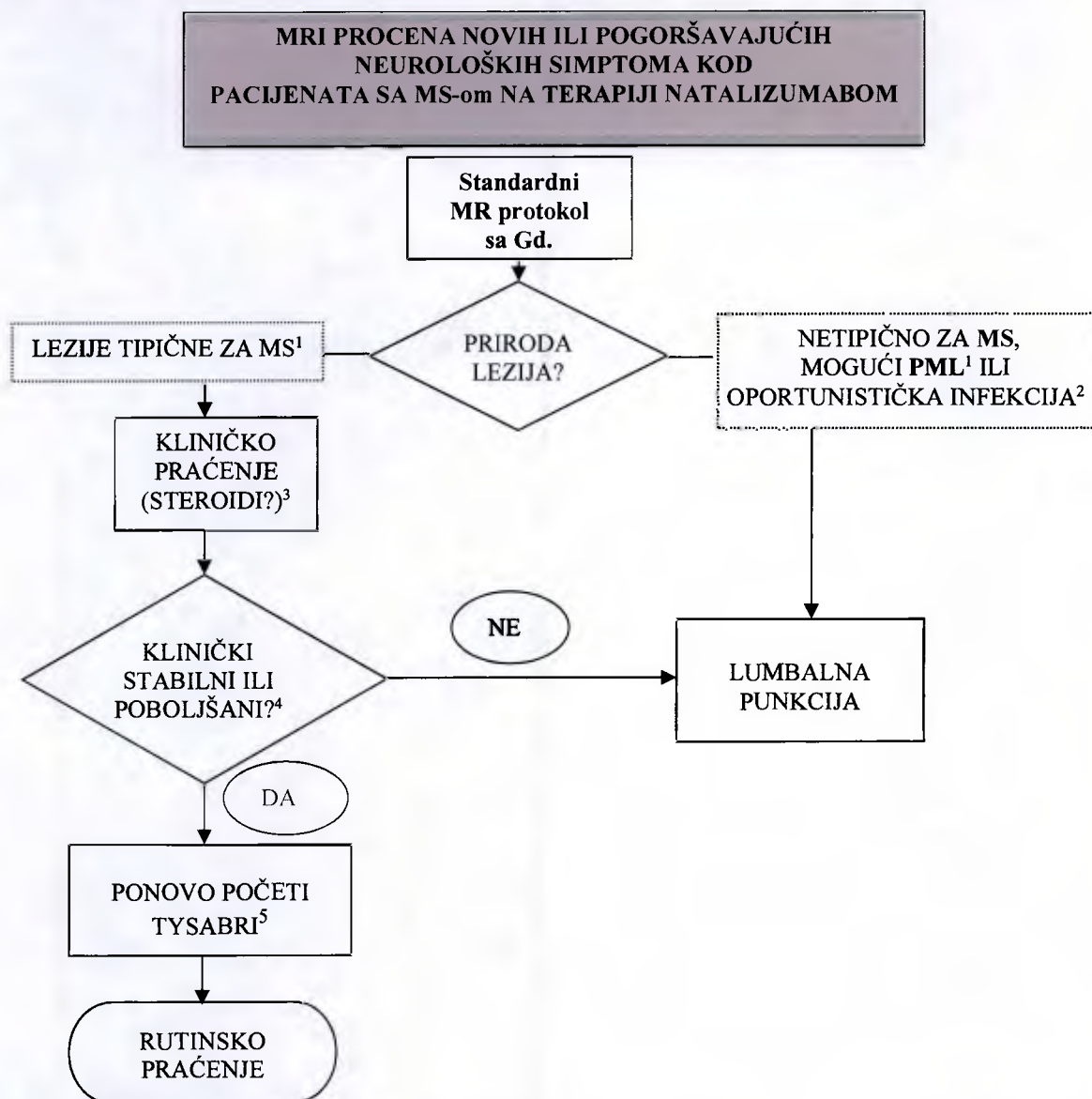
Referenca: Kappos *et al.*, 2011

3.3. Razlikovanje PML-a od recidiva MS-a MRI-em

Za dobijanje najboljih mogućih slika neophodnih za donošenje kliničke odluke odnosno za pomoć u donošenju kliničke odluke, pri praćenju pacijenata koji se leče lekom TYSABRI, preporučuje se standardni MRI protokol, po mogućnosti sa kontrastom i bez njega (Yousry *et al.*, 2006; Yousry, 2012) FLAIR je najosetljivija sekvenca za otkrivanje PML-a (Wattjes *et al.*, *Nat. Rev. Neurol.*, 2015) *Diffusion-weighted* sekvenca snimanja mogu takođe biti od pomoći u razlikovanju novih lezija od hroničnih MS plakova i MRI promena u odnosu na prethodno skeniranje (Wattjes *et al.*, 2015; Mader *et al.*, 2003) Sekvencijske parametre MRI-a za svaki MRI uređaj treba odabrati tako da se dobije najbolji mogući prikaz anatomije CNS-a i prikaz MS lezija. Dosledno pridržavanje standardnog MRI protokola pomoći će u prepoznavanju ranih promena na MRI-u (Tabela 2)

Slika 5. MRI procena (videti poglavlje 3.1) Lečenje lekom TYSABRI mora biti prekinuto i ne sme se ponovo početi dok se pouzdano ne isključi patologija različita od MS-a.

Ako se posumnja na PML na osnovu kliničke slike, a MRI nije odmah dostupan, ne treba odlagati laboratorijske pretrage, npr. lumbalnu punkciju radi isključivanja PML-a.



¹ Videti Tabelu 2 Poređenje sa MRI nalazom na početku lečenja može pomoći u tumačenju novog MRI nalaza.

² Pored PML-a, kliničari treba da razmotre i drugu patologiju različitu od MS-a, naročito oportunističke infekcije.

³ Recidive treba lečiti u skladu sa uobičajenom kliničkom praksom. U slučajevima u kojima PML nije verovatan s obzirom na kliničku sliku, može se razmotriti kratkotrajna primena steroida. Izostanak odgovora na steroide mora biti znak za dalje ispitivanje.

⁴ Kliničke nalaze treba uporediti sa onima zabeleženim tokom kliničke prezentacije ove epizode.

⁵ Nastavak terapije lekom TYSABRI sme se uzeti u obzir tek nakon što se na osnovu kliničkih nalaza i/ili daljih pretraga definitivno isključe PML ili druge oportunističke infekcije.

Tabela 2. Obeležja MRI koja treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi MS-a i PML-a

Obeležje	Multipla skleroza	PML
Lokacija lezija	Fokalno, periventrikularno ili duboko u beloj masi. Lezije se mogu nalaziti u svim područjima mozga, optičkim nervima i kičmenoj moždini.	Asimetrične, fokalne, ili multifokalne. subkortikalna ili difuzna bela masa, kortikalna siva masa i duboko siva masa, moždano stablo, srednje peteljke malog mozga. PML nije uočen u kičmenoj moždini ni u optičkim nervima.
Oblik i granice lezija	Elipsasti ili plamenasti oblik; oštri rubovi, čest perilezijski edem	Nepravilan oblik, prstenasta projekcija prema korteksu. Slabo izraženi rubovi prema beloj masi, oštra granica prema sivoj masi.
Način širenja	Inicijalno se povećavaju tokom narednih dana ili nedelja, a sledi smanjenje veličine tokom meseci.	Progresivno povećanje u veličini.
Prisutnost masenog efekta	Velike akutne lezije mogu pokazivati maseni efekat.	Nema masenog efekta.
T2 snimci	Homogeni hiperintenzitet sa okolnim edemom	Difuzni hiperintenzitet, često sa inkluzijama mikrocističnih punktata. Perilezijski noduli u blizini primarne lezije (galaksija mlečnog puta)
T1 snimci	Akutne lezije: hipointenzivne ili izointenzivne; intenzitet signala sa vremenom raste	Izointenzivne do hipointenzivne na početku, intenzitet signala se smanjuje sa vremenom
FLAIR snimci	Hiperintenzivne, oštro ograničene.	Hiperintenzivne. Najosetljivija sekvenca za detekciju PML-a.
Sa pojačanjem kontrasta u akutnim lezijama	Homogeni nodularni prsten ili otvoreno prestenasto pojačanje, odgovara obliku i veličini lezije. Povlačenje kroz 1-2 meseca.	43% lezija pokazuje pojačanje u vreme pojavljivanja nehomogenog ili nodularnog izgleda. Pojačanje ne odgovara obliku i veličini lezije. Pojačanje povećano uz IRIS
DWI	Akutne lezije hiperintenzivne. Hronične lezije izointenzivne.	Akutne lezije su hiperintenzivne. Razlikuje nove PML lezije unutar zona hronične WM bolesti. Nema ograničenja na ADC.
Atrofija	Difuzna atrofija sa progresijom MS bolesti	U pogođenim područjima post PML-IRIS encefalomalacija i difuzna atrofija mozga.

(Referenca: Kappos, 2011; Yoursy, 2012; Wattjes & Barkhof 2014)

3.4. Razlikovanje PML-a od recidiva MS-a laboratorijskom diferencijalnom dijagnostikom

Ovaj algoritam pokazuje kako se nalazi laboratorijskih pretraga mogu udružiti sa kliničkim i MRI procenama kod pacijenata lečenih lekom TYSABRI (Slika 6)

Dijagnoza PML-a potvrđuje se detekcijom JCV DNK-a PCR-om u cerebrospinalnom likvoru simptomatskih ili asimptomatskih pacijenata sa MRI nalazima koji odgovaraju PML-u. Međutim, negativni JCV PCR rezultat ne isključuje moguću dijagnozu PML-a. Zavisno od kliničke slike i dostupnosti uređaja za MRI, analizu CSF-a je dobro uraditi što pre. Ako JCV DNK nije otkriven u CSF-u, a klinički i/ili sumnja na PML i dalje bude velika, potrebno je ponoviti lumbalnu punkciju. Biopsija mozga za otkrivanje JCV-a dolazi u obzir kao opcija ako JCV DNK nije otkriven u ponovljenom pregledu CSF-a, a naročito ako je rezultat zasnovan na testu ograničene osetljivosti sa limitom detekcije (LoD) višim od preporučenih 10 kopija/mL (videti u nastavku teksta), pa klinička i MRI sumnja ostaju velike.

CSF analiza JCV DNK-a

Uzorke CSF-a treba analizirati što pre kako bi se olakšala dijagnoza PML-a.

Analizu treba obaviti kvantitativnom PCR metodom u realnom vremenu (engl. quantitative real time PCR), kako bi se omogućila najveća osetljivost i specifičnost detekcije, s time da se preporučuje korišćenje testa sa donjom granicom detekcije (LoD) od najmanje 10 kopija/mL. Ovaj nivo detekcije je dijagnostički relevantan s obzirom na to da je PML potvrđen kod pacijenata sa niskim brojem kopija u CSF-u.

Ako uprkos negativnom nalazu PCR-a na JCV DNK (tj. nije detektovan), dobijenom od referentne laboratorije, i dalje postoji klinička ili na MRI-u zasnovana sumnja na PML, a naročito ako je nalaz dobijen testom čija je osetljivost, tj. LoD, manja od preporučenih 10 kopija/mL, preporučuje se dodatno testiranje JCV DNK-a (bilo iz istog ili ponovo uzetog uzorka CSF-a).

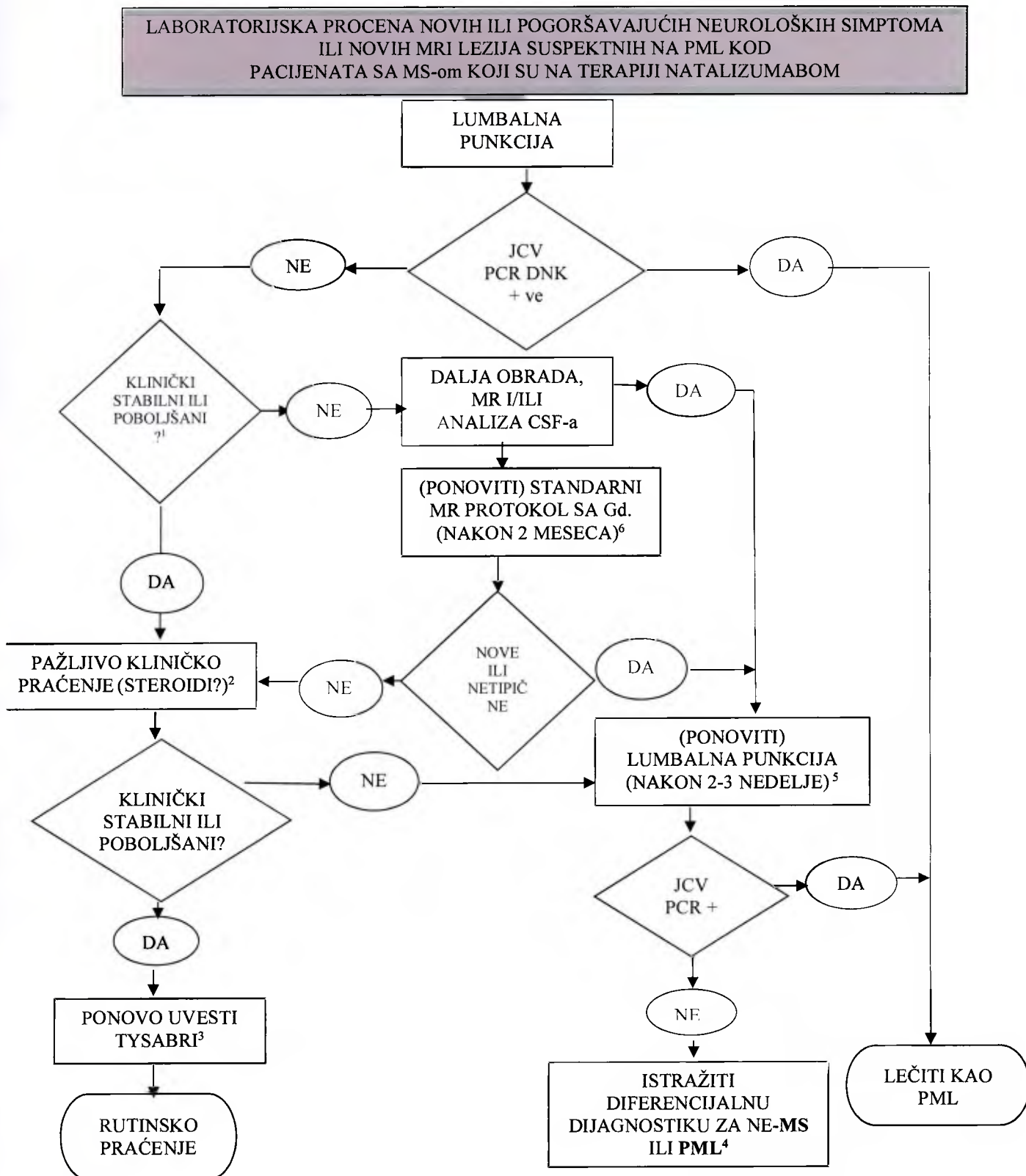
Nosilac dozvole za lek nije u poziciji da sertifikuje bilo koju laboratoriju. Međutim, u vreme pisanja ovog materijala nosilac dozvole u EU Biogen Idec je znao za dve centralne laboratorije (Focus Diagnostics, Cypress, Kalifornija i Unilabs, Kopenhagen, Danska) s mogućnošću sprovođenja PCR metode u realnom vremenu specifične za detekciju JCV DNK-a u cerebrospinalnom likvoru.

Test u realnom vremenu u Unilabs-u je razvijen i kvalifikovan u „Translational Sciences“ odeljenju nosioca dozvole, pa je prosleđen Unilabs-u na validaciju i kliničku upotrebu. Taj test u realnom vremenu u Unilabs-u ima LoD od 10 kopija/mL. Nije rađeno direktno poređenje osetljivosti testa koje je urađeno u Unilabs-u i NIH-u (engl. National Institute of Health) u SAD-u). Međutim, dve procene osetljivosti su opisane kao slične u literaturi koju je objavio NIH jer su slični virusni standardi i kontrole korišćeni u razvoju testa.

CSF analiza JCV DNK sastoji se od uzimanja uzoraka i slanja u referentnu laboratoriju.

Sve detalje o postupku sakupljanja, rukovanja i slanja uzoraka u referentnu laboratoriju možete dobiti od nosioca dozvole za lek u Republici Srbiji, Medis Pharma d.o.o. Beograd, na e-mail: rmp@medis.si.

Slika 6. Laboratorijska diferencijalna dijagnostika (videti poglavlje 3.1, lečenje lekom TYSABRI mora biti prekinuto i ne sme se ponovo uvoditi dok se pouzdano ne isključi patologija koja nije povezana sa MS-om.)



- ¹ Kliničke nalaze treba uporediti sa onim zabeleženim tokom kliničke prezentacije ove epizode.
- ² Pažljivo kliničko praćenje uključuje procene najmanje svake 2 nedelje. Recidive treba lečiti u skladu sa uobičajenom kliničkom praksom. U slučajevima u kojima PML nije verovatan s obzirom na kliničku sliku, može se razmotriti kratkotrajna primena steroida. Izostanak odgovora na steroide mora biti znak za dalje ispitivanje.
- ³ Nastavak lečenja lekom TYSABRI sme se uzeti u obzir tek nakon što se na osnovu kliničkih nalaza i/ili daljih pretraga **definitivno isključe PML ili druge oportunističke infekcije.**
- ⁴ Pored PML-a, kliničari treba da razmotre i drugu patologiju različitu od MS-a, naročito oportunističke infekcije, odnosno da razmotre biopsiju mozga u svrhu potvrde/odbacivanja prisutnosti JCV.
- ⁵ Ako agresivni klinički simptomi potraju, ubrzati ponovno testiranje.
- ⁶ Ili ranije ako je potrebno

4. POSTUPANJE KOD PML-a

Sveukupno, primena antivirusika, npr. cidofovira i citarabina u lečenju PML-a nije se pokazala efikasnom u poboljšanju ishoda kod pacijenata sa PML-om (Hall, 1998; Aksamit, 2001; Marra, 2002; Gasnault, 2001)

Na osnovu rezultata istraživanja dva područja, čini se da je najefikasnije lečenje imunska obnova (uspostavljanje normalne imunske funkcije). Prvo je istraživanje HIV-a gde, ako se PML pojavi kod nelečenih pacijenata, uvođenje HAART-a može okrenuti tok bolesti, i poboljšati ishod. Drugo; kada se PML pojavi kod transplantiranih pacijenata, ishod može biti poboljšan ako se smanji imunosupresija.

Dostupni podaci ukazuju na to da rano otkrivanje i intervencija PML-a mogu poboljšati ishod (Antinori *et al.*, 2003; Berenguer *et al.*, 2003; Clifford *et al.*, 1999; Crowder *et al.*, 2005; Geschwind *et al.*, 2001; Shitrit *et al.*, 2005) Moguće je da ranije otkrivanje PML-a i prekid primene leka TYSABRI omogućava oporavak imunskog sistema što je doprinelo preživljavanju pacijenata sa MS-om prema opisu Langer-Gould i kolega (2005). Efekat izmene plazme (PLEX) na odstranjivanje i farmakodinamiku leka TYSABRI je evaluiran ispitivanjem kod 12 pacijenata sa MS-om. Procenjeno je da je sa tri izmene plazme (u periodu od 5 do 8 dana) ukupno odstranjeno oko 70-80 % leka (Khatri *et al.*, 2009) To je uporedivo sa oko 40 % smanjenja zapaženo samo sa prekidom primene leka (bez izmene plazme), tokom sličnog perioda praćenja. Ti podaci takođe upućuju na to da bi za doslednije smanjivanje koncentracija leka TYSABRI do subterapijskih nivoa bile potrebne dodatne izmene plazme (ukupno do 5 izmena tokom perioda od 10 dana). To bi moglo pomoći bržem oporavku imunokompetencije i tako možda kontrolisati infekciju JC virusom. Nepoznata je klinička korist izmene plazme ili imunoadsorpcije kako bi se odstranio lek TYSABRI i ubrzala imunska obnova. Potreban je pregled budućih slučajeva zajedno sa ocenom dugoročnog kliničkog statusa pacijenata nakon PLEX-a ili imunoadsorpcije pre nego što se donese bilo kakav jasan zaključak o kliničkoj koristi ove intervencije. Dodatno, lekari trebaju biti svesni posledica imunske obnove koja pomaže oporavljanju od PML-a. Pre nego što se uoči poboljšanje, može se javiti IRIS (videti u nastavku teksta) sa klinički povezanim pogoršanjem. Ovo kliničko stanje je bilo zapaženo u većini postmarketinških slučajeva PML-a do danas.

4.1. *Inflamatorni sindrom imunske rekonstitucije (engl. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS)*

Kliničko neurološko pogoršanje kod pacijenata sa PML-om i/ili JCV GCN-om može biti izazvano JCV-posredovanim uništenjem tkiva CNS-a ili nakon obnove imunske funkcije intracerebralnom zapaljenskom imunoreakcijom, poznatom kao Inflamatorni sindrom imunske rekonstitucije (IRIS). Na IRIS se generalno sumnja kada pacijenti sa PML-om pokažu znakove kliničkog pogoršanja koje je obično, ali ne uvek, praćeno Gd povećanjem PML lezija, sa ili bez masenog efekta, na MRI-u mozga. Kliničko pogoršanje je rezultat lokalne zapaljenske reakcije, uključujući edem, a manifestuje se kao pogoršanje neuroloških simptoma uključujući hemiparezu, ataksiju, abnormalnosti u govoru, smetnje vida, kognitivne promene i promene u ponašanju i napade (zavisno od lokacije IRIS-a). Mogu se pojaviti teške posledice, uključujući komu i smrt. Iako se može očekivati da se količina JC virusa u CSF-u smanjuje u okruženju IRIS-a, takođe je moguće da se poveća zbog popuštanja hematoencefalne barijere i otpuštanja JCV-a iz ćelija liziranih tokom IRIS-a.

Kod HIV pacijenata IRIS se obično pojavi unutar 2 do 3 meseca od početka HAART-a. Kod pacijenata lečenih lekom TYSABRI, IRIS se javio unutar nekoliko dana do nekoliko nedelja nakon ukidanja leka TYSABRI izmenom plazme (engl. plasma exchange, PLEX) ili

imunoapsorpcijom (IA). Iako zapaljenska reakcija koja sledi nakon imunske obnove može biti neophodan korak za uklanjanje JCV-om inficiranih ćelija, lečenje aktivne imunske reakcije može postati neophodno radi prevencije potencijalne štete izazvane IRIS-om (Talan, 2009; Elston i Thacker, 2009) i koja može biti životno ugrožavajuća i zbog toga zahtevati zbrinjavanje u jedinici intenzivne nege. Stoga, nakon PLEX-a ili IA-a, periodično kliničko praćenje pacijenata, uključujući MRI praćenje, može biti korisno za rano otkrivanje IRIS-a. Dijagnoza i zbrinjavanje IRIS-a je kontraverzno pitanje i ne postoji koncenzus vezan za lečenje. Međutim, nedavno je predloženo da kortikosteroidi mogu biti korisni u lečenju IRIS-a, naročito kod pacijenata sa teškim do životno ugrožavajućim IRIS-om (Tan *et al.*, 2009; Clifford *et al.*, 2010) Sledeći režimi lečenja IRIS-a steroidima su bili prijavljeni u literaturi:

- 1) Oralni prednizon 1,5 mg/kg/dan 2 puta nedeljno sa smanjenjem doze tokom 2 meseca
- 2) Intravenski metilprednizolon (1 g/dan kroz 3 ili 5 dana) sa smanjenjem oralne doze tokom 2 meseca

Ako se pojavi dalje pogoršanje tokom smanjenja doze steroida pa je procenjeno da je to zbog nastavljanja ili novih zapaljenskih reakcija, može biti potreban nastavak terapije steroidima sa višim dozama.

Profilaktičko lečenje steroidima trenutno nije preporučljivo. Kako se naučno i medicinsko znanje ubrzano razvijaju, uključujući dijagnostičke kriterijume i zbrinjavanje IRIS-a, molimo da za najnovije informacije o preporukama lečenja kontaktirate nosioca dozvole za lek u Republici Srbiji, Medis Pharma d.o.o. Beograd, na e-mail: rmp@medis.si.

5. PROGNOZA

Rana dijagnoza, kliničko i MRI praćenje, prestanak terapije lekom TYSABRI, i primena izmene plazme (PLEX) su možda poboljšali ishod PML-a kod zahvaćenih pacijenata na leku TYSABRI.

Od 582 potvrđena postmarketinška slučaja PML-a prijavljena globalno do 7. avgusta 2015., 173 slučaja su bila iz kliničkih i opservacionih ispitivanja, i 409 slučajeva je spontano prijavljeno. Stopa preživljavanja za potvrđene postmarketinške pacijente sa PML-om je 77% (448 od 582 pacijenata su živi), i stopa smrtnosti je 23% (134 od 582 pacijenta je umrlo).

Asimptomatski PML (u poređenju sa simptomatskim PML-om)

Prijavljeni su slučajevi asimptomatskog PML-a, na koje se najpre sumnjalo na osnovu MRI nalaza i kasnije potvrdilo pozitivnim JCV DNK-om u CSF-u. Do 4. juna 2015., 62 od 566 potvrđenih slučajeva PML-a (10,9%) bila su klinički asimptomatska u vreme dijagnoze PML-a i bila su inicijalno identifikovana MRI-om. Praćenje je bilo dostupno za 48 od 62 slučaja (77,4%) sa srednjom vrednošću i medijanom trajanja praćenja od 12,4 i 11,8 meseci (raspon 1 do 33,6 meseci). U vreme poslednjeg praćenja, 95% (59/62) pacijenata je bilo živo, a 3 su imala smrtni ishod. U vreme analize, 63% (39/62) pacijenata sa asimptomatskim početkom imalo je dostupne podatke od najmanje 6 meseci praćenja. Od 48 pacijenata sa dostupnim informacijama praćenja, većina (70,8%; 34/48) je ostala bez kliničkih simptoma, dok je 29,1% (14/48) postalo simptomatsko nakon dijagnoze PML-a. Kod pacijenata koji su postali simptomatski, medijana vremena od prvog MRI-a sa sumnjom na PML do pojave simptoma bila je 17 dana (srednja vrednost 32,2 dana, raspon 1 do 151).

U poređenju sa simptomatskim pacijentima sa PML-om, asimptomatski pacijenti sa PML-om imali su kraće vreme od trenutka sumnje na PML do dijagnoze PML-a (medijana od 28 dana prema 53 dana). Pored toga, asimptomatski pacijenti sa PML-om su imali više lokalizovani PML na MRI-u mozga u vreme sumnje u poređenju sa simptomatskim pacijentima sa PML-om. Asimptomatski pacijenti sa PML-om imali su srazmerno više unilobarnih PML lezija na MRI-u u poređenju sa simptomatskim pacijentima u vreme dijagnoze (60% prema 37%). S druge strane, 16% asimptomatskih pacijenata imalo je raširen PML na MRI-u u odnosu na 40% simptomatskih pacijenata.

Izgleda da asimptomatski pacijenti imaju manje povećanje invalidnosti tokom vremena što se vidi po nižim EDSS ocenama i višim Karnofsky ocenama nakon dijagnoze PML-a u odnosu na simptomatske pacijente (simptomatski pacijenti, međutim, imaju nešto viši nivo invalidnosti pre PML-a u odnosu na asimptomatske pacijente). Asimptomatski pacijenti sa PML-om su takođe imali veću stopu preživljavanja u poređenju sa simptomatskim pacijentima (95% u odnosu na 74%).

6. DIJAGNOZA PML-a NAKON PREKIDA PRIMENE NATALIZUMABA

Dok se većina slučajeva PML-a pojavila tokom lečenja lekom TYSABRI, prijavljeni su i slučajevi identifikovani više od 4 nedelje nakon zadnje infuzije. Od 566 potvrđenih slučajeva PML-a prijavljenih do 4. juna 2015., razvoj PML-a bio je poznat za 98% (555). Sedamdeset i četiri (13%) je imalo nastup PML-a više od 4 nedelje nakon zadnje infuzije leka TYSABRI. Osam pacijenata (11%) je bilo asimptomatsko i početna sumnja na PML postavljena je na osnovu MRI nalaza. Devet pacijenata (12%) je umrlo i 65 (88%) su bili živi u vreme analize. Izloženost leku TYSABRI bila je u rasponu od 8 do 90 meseci (srednja vrednost 43 i medijana

42,5), s time da je većina pacijenata (81%; 60/74) primala > 24 meseca lečenja. Vreme između poslednje infuzije leka TYSABRI i razvoja PML-a bilo je u rasponu od 1 do 6 meseci, sa srednjom vrednošću i medijanom od 2,1 odnosno 1,8 meseca; u većini slučajeva (88%; 65/74) pojavio se u roku od 3 meseca nakon zadnje infuzije leka TYSABRI.

S obzirom na to da je PML prijavljen nakon prekida primene leka TYSABRI kod pacijenata koji nisu imali nalaze koji upućuju na PML u trenutku prekida, pacijenti i lekari trebaju biti na oprezu zbog pojave bilo kakvih novih znakova ili simptoma koji mogu ukazivati na PML, a pacijenti treba da nastave sa istim protokolom MRI-a za praćenje povezanim sa njihovim nivoom rizika za razvoj PML-a otprilike šest meseci nakon prekida, uzimajući u obzir prebacivanje na druga lečenja MS-a koja menjaju tok bolesti, a koja su povezana sa potencijalnim ili identifikovanim rizikom za razvoj PML-a.

7. NEŽELJENA DEJSTVA POVEZANA SA INFUZIJOM

7.1. Preosetljivost

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa MS-om u trajanju od 2 godine, reakcije preosetljivosti su se pojavile kod do 4 % pacijenata. Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije su se pojavile kod manje od 1 % pacijenata koji su primali lek TYSABRI. Svi pacijenti su se oporavili bez posledica.

Reakcije preosetljivosti su se obično javljale tokom infuzije, ili do 1 sat po završetku infuzije.

Rizik od preosetljivosti bio je najveći prilikom prvih infuzija, i kod pacijenata koji su bili ponovo izloženi leku TYSABRI nakon početne kratkotrajne izloženosti (jedna ili dve infuzije), a zatim dužeg perioda bez lečenja (tri meseca ili duže). Međutim, rizik od reakcija preosetljivosti treba imati na umu prilikom primene svake infuzije.

7.2. Zbrinjavanje infuzijskih reakcija preosetljivosti u kliničkoj praksi

Na raspolaganju moraju biti sredstva za zbrinjavanje pacijenata sa reakcijama preosetljivosti.

Nakon razblaživanja, pacijent prima infuziju tokom približno 1 sata i pacijenti moraju biti posmatrani tokom infuzije i 1 sat nakon završetka infuzije radi znakova i simptoma reakcija preosetljivosti. U slučaju preosetljivosti tokom infuzije (npr. urtikarija praćena drugim sistemskim simptomima ili bez njih, anafilaksa) primenu leka treba odmah zaustaviti i održavati pristup krvnoj cirkulaciji radi pružanja hitne pomoći i davanja tečnosti. Rane reakcije preosetljivosti treba lečiti prema njihovoj težini i prema standardnom postupku rada dotične ustanove. Pacijenti koji su imali reakciju preosetljivosti moraju trajno prekinuti lečenje lekom TYSABRI.

7.3. Ostala neželjena dejstva povezana sa infuzijom

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa MS-om u trajanju od 2 godine, događaj povezan sa infuzijom definisan je kao neželjeni događaj koji se javio tokom infuzije ili do 1 sat po završetku infuzije. Ti događaji su se javili kod 23,1 % pacijenata sa MS-om lečenih lekom TYSABRI (i kod 18,7 % pacijenata koji su primali placebo). Reakcije na infuziju su takođe bile češće kod pacijenata koji su bili ponovo izloženi leku TYSABRI nakon početne kratkotrajne izloženosti (jedna ili dve infuzije), a zatim dužeg perioda bez lečenja (tri meseca ili duže). Osim prijavljenih reakcija preosetljivosti, događaji koji su pri primeni leka TYSABRI prijavljivani češće nego pri primeni placeba bili su vrtoglavica, mučnina, urtikarija i drhtanje. Ti

dogadjaji su po svom intezitetu obično bili blagi, i prolazili su sa prekidom infuzije pa zbog njih nije trebalo prekidati lečenje. Ako pojedinačni simptomi postanu problematični, simptomatsko lečenje bi moglo da pomogne, ali o tome nema dostupnih podataka.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Tysabri u Republici Srbiji:

Medis Pharmi d.o.o.

- poštom na adresu Medis Pharme d.o.o., Milutina Milankovića 11b, 11070 Novi Beograd
- telefaksom na (011) 312 2727 ili
- elektronskom poštom na safety@medis.si

7.4. *Anti-natalizumab antitela u kliničkoj praksi*

Nakon približno 6 meseci terapije treba razmotriti mogućnost perzistentne prisutnosti antitela ako je efikasnost lečenja smanjena ili se perzistentno javljaju neželjeni događaji povezani sa infuzijama (pacijentima sa reakcijom preosetljivosti primenu leka treba prekinuti). U tim slučajevima treba proveriti da li ima antitela, i ako se pozitivan nalaz potvrdi i pri ponovnom testiranju nakon barem 6 nedelja, lečenje treba prekinuti jer je perzistentna prisutnost antitela povezana sa značajnim smanjenjem efikasnosti leka TYSABRI i sa povećanom incidencom reakcija preosetljivosti. Pacijenti koji su najpre kratkotrajno bili izloženi leku TYSABRI (1-2 infuzije), a zatim su duži period bili bez lečenja, imaju veći rizik od razvoja anti-natalizumab antitela i/ili preosetljivosti pri ponovnom uvođenju leka. Prema tome, treba proveriti da li su prisutna anti-natalizumab antitela i ako se pozitivan nalaz potvrdi i pri ponovnom testiranju nakon barem 6 nedelja, pacijent ne sme više primati terapiju sa lekom TYSABRI.

Testiranje na antitela na natalizumab se sastoji od uzimanja uzoraka i slanja u referentnu laboratoriju. Sve detalje o postupku sakupljanja, rukovanja i slanja uzoraka u referentnu laboratoriju možete dobiti od nosioca dozvole za lek u Republici Srbiji, Medis Pharma d.o.o., Beograd na e-mail: rmp@medis.si.

8. EDUKATIVNE SMERNICE

Lekari moraju informisati pacijente o koristima i rizicima primene leka TYSABRI i uručiti im Karticu sa upozorenjima za pacijenta ([videti Dodatak 3](#)) pre početka terapije, a zatim nastaviti da savetuju pacijente o rizicima od PML-a na redovnoj osnovi. Pacijent i lekar treba da potpišu obrasce za početak i nastavak lečenja. Potpisane obrasce lekar treba da arhivira zajedno sa ostalom dokumentacijom o pacijentu. Zbog povećanog rizika od razvoja PML-a sa produženim trajanjem lečenja, lekar specijalista i pacijent trebaju individualno da preispitaju koristi i rizike lečenja lekom TYSABRI. Pacijent treba da bude ponovo informisan o rizicima od PML-a sa primenom leka TYSABRI nakon 24 meseca, a njega i njegove negovatelje treba informisati i o

ranim znakovima i simptomima PML-a. Pacijente kojima je prekinuto lečenje lekom TYSABRI takođe treba obavestiti da su se slučajevi PML-a javili kod pacijenata do 6 meseci nakon poslednje doze leka TYSABRI. U takvoj situaciji, treba nastaviti isti protokol praćenja tokom otprilike šest meseci nakon prekida primene leka TYSABRI. Primerci obrazaca za početak, nastavak i trajni prekid lečenja nalaze se u Dodatku 4.

8.1. Informisanje pacijenata o koristima i rizicima

U Uputstvu za lek (PIL) koje se nalazi u svakom pakovanju leka TYSABRI objašnjene su koristi i rizici rečnikom koji je posebno prilagođen pacijentima, kako bi mogli da ih razumeju (to je potvrđeno testiranjem razumljivosti teksta sprovedenim kod pacijenata sa MS-om). Primer je uključen kao deo ovog paketa (Dodatak 2), tako da se lekari mogu upoznati sa PIL-om pre nego što će savetovati pacijente o terapiji lekom TYSABRI.

Lekari treba pacijentima da objasne važnost ne-prekidanja terapije, posebno u prvim mesecima lečenja (videti poglavlje 7.1. Preosetljivost)

Lekari bi trebalo da savetuju trudnice o primeni leka TYSABRI tokom trudnoće, uzimajući u obzir kliničko stanje pacijentkinja. Ova rasprava o koristima u odnosu na rizike bi takođe trebala uključivati mogućnost povratka bolesti nakon prekida primene leka TYSABRI, kao i da novorođenčad pacijentkinja koje su bile izložene leku TYSABRI u trećem trimestru trudnoće treba pratiti zbog mogućih hematoloških abnormalnosti.

Pored toga, lokalno odobren obrazac za početak i nastavak lečenja nakon 24 meseca lečenja kao i obrazac za trajni prekid lečenja koji posebno opisuje rizik za razvoj PML-a tokom lečenja lekom TYSABRI i važnosti praćenja zbog PML-a nalaze se u dodatku 4. Obrascu bi trebalo dati pacijentima pre početka lečenja, nakon 24 meseca lečenja i nakon prekida lečenja kako bi se osiguralo da su pacijenti u potpunosti informisani o riziku od razvoja PML-a.

8.2. Kartica sa upozorenjima za pacijenta

Pacijentima treba uručiti [Karticu sa upozorenjima za pacijenta](#).

Kartica podseća pacijente da se zbog rizika od PML-a povezanog sa primenom lekom TYSABRI moraju javiti lekaru ako budu mislili da se MS od kojeg boluju pogoršava, ili ako oni ili članovi njihovih porodica uoče bilo koje nove simptome poput promena u raspoloženju, ponašanju, pamćenju, motoričke slabosti, ili poteškoća u govoru ili komunikaciji. Partnerne i negovatelje pacijenata takođe treba upoznati sa informacijama na Kartici sa upozorenjima za pacijenta. Kartica sa upozorenjima za pacijenta takođe sadrži preporuku za pacijente da zadrže karticu još 6 meseci nakon zadnje doze leka TYSABRI jer se znakovi i simptomi koji ukazuju na PML mogu pojaviti i do 6 meseci nakon prestanka terapije, pa pacijenti i njihovi negovatelji treba da prijave sve sumnjive promene u neurološkom statusu tokom tog vremena.

Na kartici je i prostor za upis informacije za kontakt, tako da pacijenti mogu prijaviti ono što ih brine. Njihovi lekari moraju pri izdavanju Kartice upisati te podatke.

[Kartica sa upozorenjima za pacijenta](#) uključena je u [paket za lekara](#). Dodatne kartice, kao i ostali edukativni materijal, mogu se naručiti od nosioca dozvole za lek u Republici Srbiji, Medis Pharma d.o.o. Beograd, na e-mail: rmp@medis.si.

9. LITERATURA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, Gosert R, and Hirsch HH. Prevalence of Polyomavirus BK and JC Infection and Replication in 400 Healthy Blood Donors. *J Infect Dis* 2009.

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

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

- Geschwind MD et al. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *Journal of Neurovirology* 7(4): 353-357, 2001.
- Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Groups 243 Team. *N Engl J Med* 1998;338:1345-1351.
- Kappos et al.. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient monitoring and selection. *Lancet Neurol* 2011; 10:745-758.
- Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog* 2009; 5 (3):e1000363.
- Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al. The effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009, 72: 402-409
- Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DWG, Miller E. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol.* 2003 Sep;71(1):115-23.
- Koralnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2004;17:365-370.
- Langer-Gould A, Atlas S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab *N Engl J Med* 2005;353:375-81.
- Mader I, Herrlinger, U., Klohe, U., Schmidt F., Küker, W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology.*2003; 45: 717-21
- Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002;16:1791-1797. Erratum in *AIDS* 2002;17:281.
- Portegies P, Solodb L Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection *Eur J Neurol* 2004, 11: 297-304
- Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders *J Neurovirol* 2003; 9(Suppl 1): 3-9
- Schippling S, Kempf C, Büchele F, Jelcic I, Bozinov O, Bont A, Linnebank, M., Sospedra, M., Weller, M., Budka, H. and Martin, R. (2013), JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol.*, 74: 622-626. doi: 10.1002/ana.23973
- Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, Kramer MR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 17:658-65.
- Talan J. HAART therapy for HIV-AIDS prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Neurology Today*, Feb 2009, 8-9

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

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

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

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

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

10. DODACI

Dodatak 1. Sažetak karakteristika leka

Dodatak 2. Uputstvo za lek

Dodatak 3. Kartica sa upozorenjima za pacijenta

Dodatak 4. Obrasci za početak, nastavak i prekid lečenja