

**„Príručka pre zdravotníckych pracovníkov v súvislosti
s podávaním lieku Tysabri (natalizumab)“**

**Informácie o bezpečnosti na minimalizáciu rizika progresívnej
multifokálnej leukoencefalopatie (PML) u pacientov s roztrúsenou
sklerózou liečených liekom Tysabri™ (natalizumabom)**

Verzia 1

júl 2026

Obsah

1.	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia: epidemiológia, etiológia a patológia.....	3
2.	Rizikové faktory PML	4
3.	Odporúčané monitorovanie pacientov	6
3.1.	Testovanie na protilátky proti vírusu JC	6
3.2.	Odporúčané monitorovanie pomocou MR na včasné zistenie PML	6
4.	Diagnóza PML.....	9
4.1.	Dôležité uváženia.....	9
4.2.	Klinické hodnotenie	9
4.3.	Hodnotenie snímkov MR.....	10
4.4.	Laboratórne vyšetrenia.....	11
5.	Liečba PML	12
5.1.	Ukončenie liečby liekom Tysabri	12
5.2.	Imunitná rekonštitúcia	12
5.3.	Antivirotiká a iné adjuvansy	12
5.4.	Imunoreštitučný zápalový syndróm (IRIS).....	12
5.5.	Prognóza PML	13
6.	Ďalšie informácie.....	14
7.	REFERENCIE:.....	15
Obrázok 1:	Algoritmus odhadu rizika PML	5
Obrázok 2:	Odporúčané monitorovanie pacientov	8

1. PROGRESÍVNA MULTIFOKÁLNA LEUKOENCEFALOPATIA: EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA A PATOLÓGIA

Tento dokument bol vypracovaný pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí u pacienta začínajú s liečbou liekom Tysabri (natalizumabom) a dohliadajú na ňu. Tento edukačný materiál je súčasťou edukačného programu v súlade s podmienkami rozhodnutia o registrácii lieku Tysabri (natalizumabu) s cieľom zabezpečiť jeho bezpečné a účinné používanie. Obsahuje informácie, ktoré sa majú používať spolu so schválenými informáciami o lieku, a poskytuje nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika.

Tento edukačný program zahŕňa aj balíček s písomnou informáciou pre používateľa (Kartu pacienta, Formuláre o začatí, pokračovaní a ukončení liečby liekom Tysabri (natalizumab) a Kontrolný zoznam pred podaním lieku pre pacientov, ktorí si Tysabri s.c. podávajú sami, alebo pre opatrovateľov, ktorí im ho podávajú).

Cieľom tohto dokumentu je poskytnúť zdravotníckym pracovníkom usmernenia na liečbu pacientov, ktorým je podávaný liek Tysabri (natalizumab) intravenózne (i.v.) alebo subkutánne (s.c.). Poskytuje relevantné základné informácie o riziku vzniku progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) spojenom s používaním lieku Tysabri (natalizumab) a odporúčania týkajúce sa minimalizácie rizika PML a sledovania tohto rizika. Ošetrojúci lekár môže tento dokument poskytnúť aj iným zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa okrajovo podieľajú na zdravotnej starostlivosti a liečbe týchto pacientov (napr. rádiológom).

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) je menej časté, ale závažné subakútne, postupne sa rozvíjajúce infekčné ochorenie centrálneho nervového systému (CNS), ktoré je spôsobené reaktiváciou vírusu Johna Cunninghama (vírus JC), obvykle v dôsledku imunosupresie.

PML postihuje subkortikálnu bielu hmotu a je spôsobená reaktiváciou vírusu JC, ľudského polyomavírusu (Wollebo a kol. 2015). Predpokladá sa, že k primárnej infekcii vírusom JC dochádza v detstve. Štúdia prevalencie v sére využívajúca test na protilátky proti vírusu JC v sére (STRATIFY JCV™) u viac ako 6 000 pacientov s roztrúsenou sklerózou (*sclerosis multiplex*, SM) preukázala, že prevalencia protilátok proti vírusu JC je približne 55 % (Bozic a kol. 2014). Detekcia protilátok proti vírusu JC a index protilátok proti vírusu JC sú nástroje na stratifikáciu pacientov so SM podľa vyššieho alebo nižšieho rizika vzniku PML. Nie sú však diagnostickými testami na PML.

Replikácia vírusu JC v mozgu spôsobuje lytickú infekciu oligodendrocytov, ktorá spôsobuje rozsiahlu deštrukciu myelínu. V subkortikálnej bielej hmote vznikajú mikroskopické lézie, zväčšujú sa a môžu splývať, pričom pri vyšetrení magnetickou rezonanciou (*magnetic resonance*, MR) majú charakteristický obraz.

2. RIZIKOVÉ FAKTORY PML

Všetky dostupné údaje na charakterizáciu rizika PML u pacientov liečených liekom Tysabri (natalizumabom) pochádzajú z intravenózneho spôsobu podávania. S ohľadom na podobné farmakodynamické profily sa predpokladá, že riziko PML a rizikové faktory pre PML sú rovnaké pre rôzne spôsoby podávania a prostredia podávania. S vývojom PML počas liečby liekom Tysabri (natalizumabom) súvisia nasledujúce rizikové faktory:

- **Prítomnosť protilátok proti vírusu JC v krvi alebo sére.** Infekcia vírusom JC spôsobuje tvorbu protilátok proti vírusu JC, ktoré možno detegovať v krvi alebo v sére. Pacienti, ktorí sú pozitívni na protilátky proti vírusu JC, majú v porovnaní s pacientmi, ktorí sú negatívni na protilátky proti vírusu JC, zvýšené riziko vzniku PML. PML sa však vyskytuje len u menšiny pacientov, ktorí sú pozitívni na protilátky proti vírusu JC, pretože infekcia vírusom JC je len jedným z viacerých faktorov spôsobujúcich PML. Test na protilátky proti vírusu JC (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) je najužitočnejší pri stratifikácii rizika PML, ak sa používa v kombinácii s ďalšími identifikovanými rizikovými faktormi opísanými nižšie.
- **Dĺžka liečby.** Riziko PML sa zvyšuje s dĺžkou liečby liekom Tysabri (natalizumabom) predovšetkým po viac ako 2 rokoch.
- **Predchádzajúca imunosupresívna liečba (*immunosuppressant therapy*, IS liečba).** Zvýšené riziko vzniku PML existuje aj u pacientov, ktorí majú v anamnéze liečbu imunosupresívi pred začatím liečby liekom Tysabri (natalizumabom).

Vyššie riziko PML je u pacientov, ktorí majú všetky 3 rizikové faktory pre PML (t. j. sú pozitívni na protilátky proti vírusu JC, bola im podávaná liečba liekom Tysabri (natalizumab) dlhšie ako 2 roky a predtým podstúpili IS liečbu). U pacientov, ktorí sú liečení liekom Tysabri (natalizumab) dlhšie ako 2 roky a ktorí predtým nepodstupovali žiadnu IS liečbu, je úroveň protilátok proti vírusu JC meraná pomocou testu STRATIFY JCV™ DXSELECT™ (index) spojená s úrovňou rizika PML: riziko PML je nízke pri indexe rovnom alebo nižšom ako 0,9 a podstatne sa zvyšuje pri indexe vyššom ako 1,5 (Ho a kol. 2017).

U pacientov pozitívnych na protilátky proti vírusu JC sa predpokladá, že predĺžený interval dávkovania (*extended interval dosing*, EID) lieku Tysabri (natalizumab) (priemerný interval dávkovania približne 6 týždňov pri podávaní intravenóznym spôsobom) je spojený s nižším rizikom PML v porovnaní so schváleným dávkovaním každé 4 týždne (štandardný interval dávkovania (*standard interval dosing*, SID)). Účinnosť predĺženého intervalu dávkovania však nie je stanovená. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o bezpečnosti ani účinnosti pri subkutánnom spôsobe podávania lieku Tysabri (natalizumab) každých 6 týždňov.

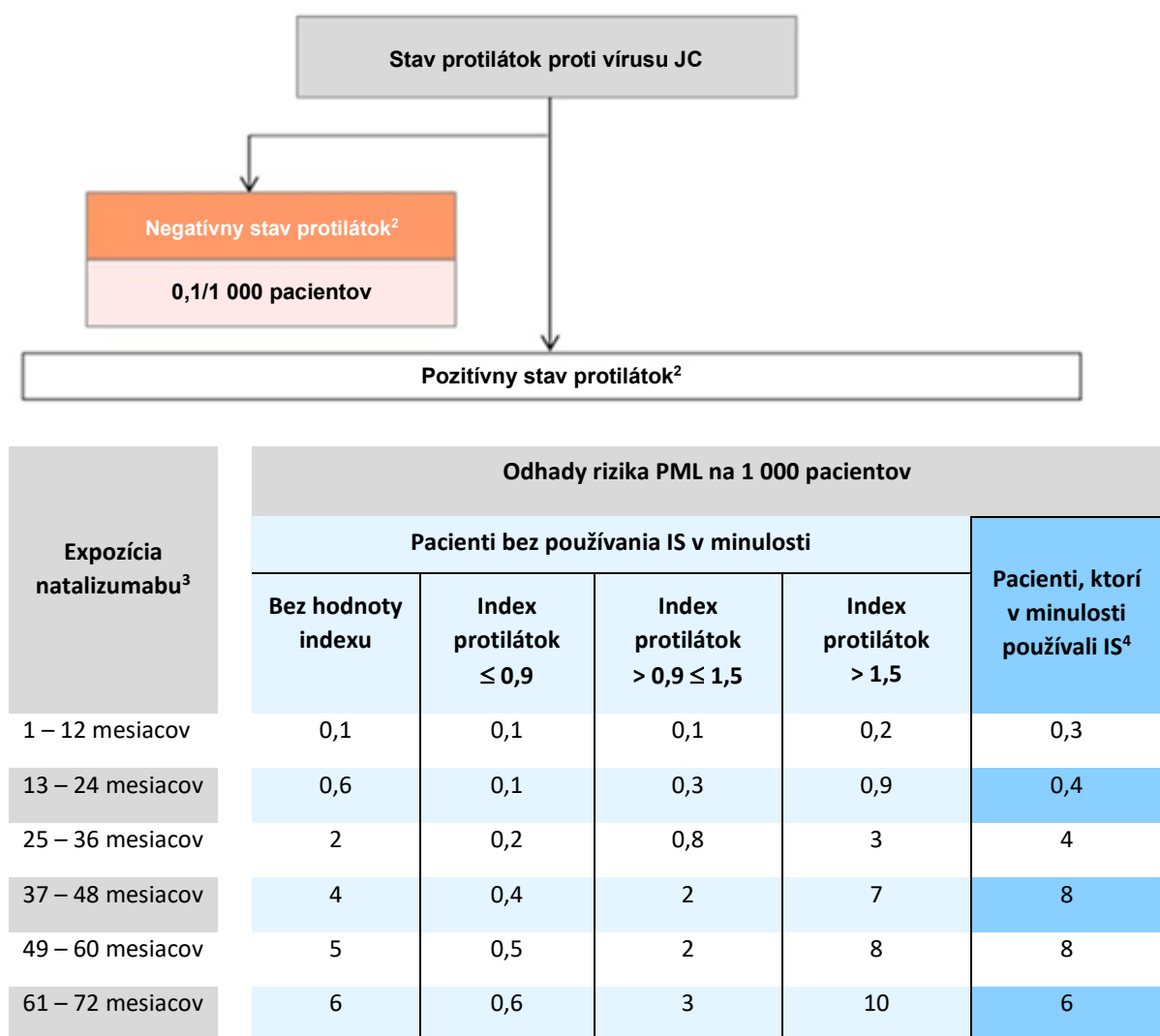
Bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť rizikových faktorov PML je potrebné zachovať zvýšený lekársky dohľad pre riziko vzniku PML u všetkých pacientov liečených liekom Tysabri (natalizumabom) a počas 6 mesiacov po ukončení liečby.

PML bola hlásená po ukončení liečby liekom Tysabri (natalizumabom). Pacienti a lekári majú zostať ostražití voči akýmkoľvek novým prejavom alebo príznakom, ktoré by mohli naznačovať PML, približne 6 mesiacov po ukončení liečby, pričom majú zohľadniť prechod na iné liečby modifikujúce priebeh SM, ktoré sú spojené s rizikom PML.

Algoritmus odhadu rizika PML ([obrázok 1](#)) sumarizuje riziko PML podľa stavu protilátok proti vírusu JC, predchádzajúceho použitia imunosupresív a dĺžky liečby liekom Tysabri (natalizumabom) (podľa roka liečby) a ak je to možné stratifikuje toto riziko podľa hodnoty indexu. Tento algoritmus bol vytvorený na základe údajov získaných od pacientov liečených liekom Tysabri (natalizumabom),

ktorí boli testovaní pomocou špeciálne navrhnutého testu STRATIFY JCV DXSELECT™ (Ho a kol. 2017).

Obrázok 1: Algoritmus odhadu rizika PML



Skratky: IS = imunosupresívum; vírus JC = vírus Johna Cunninghama; PML = progresívna multifokálna leukoencefalopatia.

¹Odhad rizika je založený na údajoch od približne 125 000 pacientov, ktorí boli vystavení lieku Tysabri.

²Odhady rizika boli odvodené pomocou metódy tabuliek úmrtnosti na základe združenej kohorty 21 696 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní STRATIFY-2, TOP, TYGRIS a STRATA. Odhady rizika podľa metódy tabuliek života sú výhľadové v ročných intervaloch: napríklad odhad rizika zodpovedajúci 25- až 36-mesačnému obdobiu expozície lieku Tysabri (natalizumabu) je odhad rizika PML na nasledujúci rok u pacientov liečených liekom Tysabri (natalizumab) 24 mesiacov. Ďalšia stratifikácia rizika PML podľa intervalu indexu protilátok proti vírusu JC u pacientov, ktorí predtým nepoužívali IS, bola odvodená z kombinácie celkového ročného rizika s distribúciou indexu protilátok.

³Expozícia je uvedená len do 72 mesiacov, pretože údaje o liečbe trvajúcej dlhšie ako 6 rokov sú nedostatočné.

⁴Odhady rizika vychádzajú z údajov klinických skúšaní lieku Tysabri (natalizumabu), v ktorých sa predtým používali IS, ako sú mitoxantrón, metotrexát, azatioprín, cyklofosamid a mykofenolát mofetil.

3. ODPORÚČANÉ MONITOROVANIE PACIENTOV

3.1. Testovanie na protilátky proti vírusu JC

Vyšetrenie séra na protilátky proti vírusu JC poskytuje podporné informácie pre stratifikáciu rizika PML pri liečbe liekom Tysabri (natalizumabom). Pred začatím liečby liekom Tysabri (natalizumabom) sa odporúča vykonať test na prítomnosť protilátok proti vírusu JC v sére. Vzhľadom na možnosť sérokonverzie sa u pacientov negatívnych na protilátky proti vírusu JC a u pacientov s nízkym indexom protilátok proti vírusu JC bez anamnézy predchádzajúceho používania imunosupresív odporúča opakované testovanie na protilátky proti vírusu JC každých 6 mesiacov po dosiahnutí 2 rokov liečby ([Obrázok 2](#)).

Pacienti, ktorí majú kedykoľvek pozitívny výsledok testu na protilátky proti vírusu JC, sa majú považovať za pacientov so zvýšeným rizikom vzniku PML bez ohľadu na výsledky predchádzajúcich alebo následných testov na protilátky.

Test na protilátky proti vírusu JC sa nemá používať na diagnostiku PML. Pacienti nemajú podstupovať testovanie na protilátky proti vírusu JC v priebehu 2 týždňov po plazmaferéze (PLEX) (z dôvodu odstránenia protilátok zo séra) alebo v priebehu 6 mesiacov po liečbe intravenózne podávaným imunoglobulínom (IVIg) (z dôvodu exogénnych protilátok), pretože tieto postupy môžu ovplyvniť zmysluplnú interpretáciu testovania.

3.2. Odporúčané monitorovanie pomocou MR na včasné zistenie PML

U pacientov, u ktorých sa počas liečby liekom Tysabri (natalizumabom) vyvinú nové neurologické príznaky alebo prejavy, môže MR pomôcť odlíšiť lézie PML od ložísk SM. U vysoko rizikových asymptomatických pacientov môže časté monitorovanie pomocou MR viesť k včasnej diagnostike PML a k lepším klinickým výsledkom (Prosperini a kol. 2016; Scarpazza a kol. 2020; Wattjes a kol. 2015). Odporúčania pre monitorovanie pomocou MR sú zhrnuté nižšie:

1. Pred začatím liečby liekom Tysabri (natalizumabom) majú byť k dispozícii výsledky aktuálneho (zvyčajne z posledných 3 mesiacov) kompletného vyšetrenia MR ako referenčný záznam. Počas liečby liekom Tysabri (natalizumabom) a počas 6 mesiacov po ukončení liečby sa má aspoň raz ročne opakovať kompletné vyšetrenie MR. Lekári majú vyhodnotiť ročné kompletné vyšetrenie MR z hľadiska príznakov PML.
2. U pacientov s vyšším rizikom PML sa má zvážiť častejšie vykonávanie vyšetrení MR (napr. každé 3 mesiace až každých 6 mesiacov) pomocou skráteného protokolu. Zahŕňa to nasledovné:
 - Pacienti, ktorí majú všetky 3 rizikové faktory pre PML (t. j. sú pozitívni na protilátky proti vírusu JC a liečili sa liekom Tysabri (natalizumabom) dlhšie ako 2 roky a predtým podstúpili IS liečbu).
 - alebo
 - Pacienti s vysokým indexom protilátok proti vírusu JC ($> 1,5$), ktorí sa liečili liekom Tysabri (natalizumabom) dlhšie ako 2 roky bez predchádzajúcej IS liečby.
3. Vyšetrenie MR sa má vykonať pri prvých prejavoch, ktoré naznačujú možnosť PML.

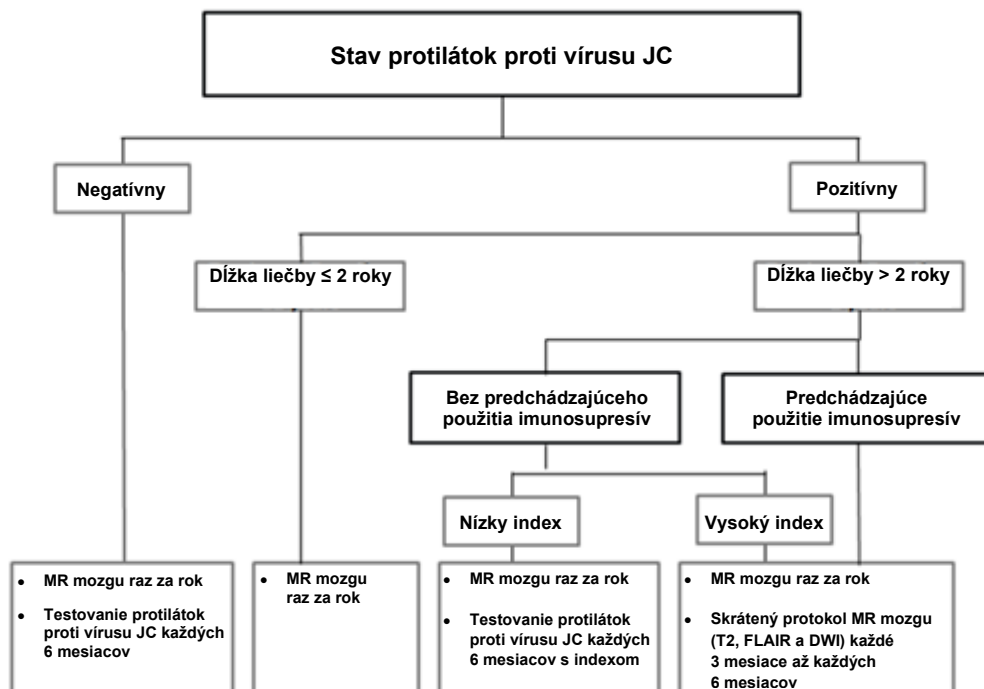
U pacientov s indexom protilátok proti vírusu JC medzi 0,9 a 1,5 je frekvencia monitorovania pomocou MR na uvážení ošetrojúceho lekára.

Prehľadne povedané, kompletný protokol MR zahŕňa inverzné zobrazovanie s potlačením signálu mozgovomiechového moku (*fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR), ktoré má najvyššiu

citlivosť, T2 vážené, difúzne vážené zobrazovanie (zobrazenie aktívnych a akútnych lézií PML) a T1 vážené sekvencie pred podaním kontrastnej látky a po jej podaní. Skrátený protokol má obsahovať FLAIR, T2 vážené a difúzne vážené sekvencie zobrazovania (Wattjes a kol. 2015).

Súhrn odporúčaného monitorovania je uvedený na [obrázku 2](#).

Obrázok 2: Odporúčané monitorovanie pacientov



DWI = difúzne vážené zobrazovanie; FLAIR = inverzné zobrazenie s potlačením signálu mozgovomiechového moku; vírus JC = vírus Johna Cunninghama; MR = magnetická rezonancia.

Nízky index = protilátky proti vírusu JC $\leq 0,9$

Vysoký index = protilátky proti vírusu JC $> 1,5$

4. DIAGNÓZA PML

Diagnóza PML vyžaduje neuropatologické preukázanie typických histopatologických nálezov pomocou techník, ktoré preukážu prítomnosť vírusu JC, alebo prítomnosť klinických a zobrazovacích prejavov zodpovedajúcich diagnóze, ktoré nie je možné lepšie vysvetliť inými ochoreniami, spolu s potvrdením prítomnosti vírusu JC pomocou vyšetrenia PCR v mozgovomiechovom moku (Berger a kol. 2013). Okrem toho, v niektorých situáciách možno PML považovať za potvrdenú na základe nálezov z vyšetrenia MR a zistenia iba DNA vírusu JC bez prítomnosti klinických príznakov (Dong-Si a kol. 2014).

4.1. Dôležité uváženia

Všetci pacienti liečení liekom Tysabri (natalizumabom) majú byť následne pravidelne klinicky monitorovaní, aby bolo možné včas zistiť zmeny neurologického stavu. **Ak sa vyskytnú akékoľvek nové neurologické príznaky, vždy je potrebné zvážiť diagnózu PML.**

Vo všetkých prípadoch, keď je indikované ďalšie vyšetrenie z dôvodu zmeny neurologického stavu alebo zmeny v MR obraze mozgu, sa liečba liekom Tysabri (natalizumabom) musí prerušiť a nesmie sa obnoviť, kým sa spoľahlivo nevylúči patológia, ktorá nesúvisí so SM. Podávanie lieku Tysabri (natalizumabu) sa má obnoviť až po dôkladnom vylúčení diagnózy PML (v prípade potreby po opakovaných klinických, MR a laboratórnych vyšetreniach, ak pretrváva podozrenie na PML).

Ak sa PML zvažuje v diferenciálnej diagnóze, čo najskôr sa majú vykonať ďalšie vyšetrenia, vrátane vyšetrenia MR, lumbálnej punkcie a vyšetrenia mozgovomiechového moku.

Pacienti, ich partneri a opatrovatelia musia byť informovaní o príznakoch, ktoré môžu naznačovať začiatkové štádium PML, a musia byť poučení o potrebe dôkladného sledovania týchto príznakov počas liečby liekom Tysabri (natalizumabom) a približne 6 mesiacov po podaní poslednej dávky lieku Tysabri (natalizumabu).

4.2. Klinické hodnotenie

Akékoľvek nové alebo opakujúce sa neurologické príznaky si vyžadujú okamžité a dôkladné vyšetrenie, aby sa zistila ich základná etiológia. U pacienta, u ktorého bola aktivita SM počas liečby liekom Tysabri (natalizumabom) stabilná, si takéto zmeny vyžadujú vyšetrenie na PML (alebo inú oportunistickú infekciu). Je dôležité poznamenať, že na diagnostikovanie PML (v prípade existencie iných potvrdzujúcich dôkazov) nie je prítomnosť novovzniknutých neurologických príznakov nevyhnutná a boli hlásené prípady asymptomatickej PML.

Zdravotnícki pracovníci si majú byť vedomí, že môže byť ťažké odlíšiť klinické príznaky PML alebo iných oportunistických infekcií od SM najmä v začiatkovom štádiu vývoja PML. Vo všeobecnosti sa relapsy SM prejavujú akútnymi (vyvíjajúcimi sa v priebehu hodín alebo dní) fokálnymi neurologickými príznakmi (napr. diplopia, parestézia, paraparéza), ktoré sa zvyčajne stabilizujú, často sa zlepšujú po podaní kortikosteroidov alebo spontánne ustupujú aj bez liečby. Na rozdiel od toho má PML subakútny začiatok a prejavuje sa nenápadnými, postupne progredujúcimi príznakmi v priebehu týždňov (napr. kognitívne poruchy, zmeny správania, afázia, výrazná slabosť, hemiparéza).

4.3. Hodnotenie snímkov MR

Na následné monitorovanie pacientov, ktorí užívajú liek Tysabri (natalizumab), sa odporúča vyšetrenie MR, aby sa získali čo najlepšie snímky, ktoré pomôžu pri klinickom rozhodovaní.

U asymptomatických pacientov s vysokým aj nízkym rizikom sa majú dôkladne vyhodnotiť všetky nové podozrivé lézie pri vyšetrení MR najmä v prípade použitia skráteného protokolu.

Inverzné zobrazenie s potlačením signálu mozgovomiechového moku (FLAIR) je najcitlivejšia sekvencia na detekciu PML (Wattjes a kol. 2015). Pri rozlišovaní nových lézií od chronických ložísk SM a zmien v MR obraze oproti predchádzajúcemu vyšetreniu môžu byť užitočné aj sekvencie difúzne váženého zobrazenia (Wattjes a Barkhof 2014). Na ďalšie posúdenie lézií s podozrením na PML pri štandardnom monitorovaní alebo skriningovej MR, na monitorovanie PML a na detekciu a monitorovanie imunoreštitučného zápalového syndrómu (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) pri PML sa odporúča použitie kontrastných látok na báze gadolína. Použitie kontrastných látok na báze gadolína sa neodporúča na skrining PML.

Parametre sekvencií MR pre každý prístroj majú byť zvolené tak, aby umožnili dobré zobrazenie anatómie CNS a vizualizáciu lézií pri SM. Dôsledné používanie štandardného protokolu MR pomôže včas rozpoznať zmeny v MR obraze.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené znaky na MR, ktoré je potrebné zohľadniť pri diferenciálnej diagnostike SM a PML:

Znak	SM	PML
Lokalizácia lézie	Fokálne, periventrikulárne alebo hlboko v bielej hmote. Lézie sa vyskytujú vo všetkých oblastiach mozgu, zrakových nervov a miechy.	Asymetricky, fokálne alebo multifokálne. Subkortikálne alebo difúzne v bielej hmote, kortikálne v sivej hmote a hlboko v sivej hmote, v mozgovom kmeni, v stredných stopkách mozočku (<i>pedunculus cerebellaris medius</i>). PML sa nevyskytuje v mieche ani v zrakových nervoch.
Tvar lézie a ohraničenie lézie	Ovoidný alebo plameňovitý tvar; ostré okraje, často edém okolo lézie.	Nepravidelný tvar, prstovité projekcie smerom ku kôre. Neostré ohraničenie smerom k bielej hmote, ostré ohraničenie smerom k sivej hmote.
Spôsob šírenia	Začiatkové zväčšenie v priebehu dní alebo týždňov a následné zmenšenie veľkosti v priebehu mesiacov.	Postupné zväčšovanie veľkosti.
„Mass“ efekt	Veľké akútne lézie môžu vyvolávať „mass“ efekt.	Bez „mass“ efektu
T2 vážené snímky	Homogénna hyperintenzita s okolitým edémom.	Difúzna hyperintenzita, často s bodkovitými mikrocystickými inklúziami. Noduly v okolí lézie v blízkosti primárnej lézie (obraz tzv. mliečnej dráhy).

Znak	SM	PML
T1 vážené snímky	Akútne lézie: hypointenzívne alebo izointenzívne. Zvýšenie intenzity signálu v priebehu času.	Na začiatku izointenzívne až hypointenzívne s postupným poklesom intenzity signálu v priebehu času.
FLAIR snímky	Hyperintenzívne, ostro ohraničené.	Hyperintenzívne. Najcitlivejšia sekvencia na detekciu PML.
Kontrastné sýtenie v akútnych léziách	Homogénne nodulárne, prstencové alebo otvorené prstencové zvýraznenie zodpovedá tvaru a veľkosti lézie. Ústup (rezolúcia) počas 1 – 2 mesiacov.	43 % lézií vykazuje sýtenie v čase zobrazenia. Nerovnomerný alebo nodulárny vzhľad. Sýtenie nezodpovedá veľkosti ani tvaru lézie. Zvýšené sýtenie pri IRIS.
DWI	Akútne lézie sú hyperintenzívne. Chronické lézie sú izointenzívne.	Akútne lézie sú hyperintenzívne. Rozlišuje nové lézie PML v oblastiach s chronickým ochorením bielej hmoty. Žiadne obmedzenie týkajúce sa ADC.
Atrofia	Difúzna atrofia s progresívnym priebehom SM.	Encefalomalácia po PML-IRIS a difúzna atrofia mozgu v postihnutých oblastiach.

ADC = zdanlivý difúzny koeficient; DWI = difúzne vážené zobrazovanie; FLAIR = inverzné zobrazenie s potlačením signálu mozgovomiechového moku; IRIS = imunoreštitučný zápalový syndróm; MR = magnetická rezonancia; SM = roztrúsená skleróza; PML = progresívna multifokálna leukoencefalopatia.

Referencie: (Kappos a kol. 2011; Wattjes and Barkhof 2014; Yousry a kol. 2012)

4.4. Laboratórne vyšetrenia

Detekcia DNA vírusu JC v mozgovomiechovom moku pomocou PCR potvrdzuje diagnózu PML u pacientov s konzistentnými nálezmi MR. Negatívny výsledok PCR pri víruse JC však nevylučuje možnú diagnózu PML, najmä preto, že lézie s malým objemom sú spojené s nižším počtom kópií vírusu. (Wijburg a kol. 2018). Ak pretrváva klinické podozrenie na PML alebo podozrenie na PML na základe nálezov v MR obraze, napriek tomu, že výsledok miestneho alebo referenčného laboratória bol negatívny na prítomnosť DNA vírusu JC pomocou PCR (t. j. nedetegoval sa), odporúča sa zopakovanie lumbálnej punkcie. Ak DNA vírusu JC nie je v mozgovomiechovom moku pri opakovanom teste detegovaná, má sa zvážiť biopsia mozgového tkaniva na detekciu vírusu JC, najmä ak je výsledok založený na teste s hranicou detekcie (*limit of detection*, LoD) vyššou ako 11 kópií/ml.

Na detekciu DNA vírusu JC sa majú používať kvantitatívne PCR testy v reálnom čase, aby sa maximalizovala citlivosť a špecifickosť. PCR test má mať hranicu detekcie aspoň 11 kópií/ml, pretože PML bola potvrdená aj pri nízkom počte kópií v mozgovomiechovom moku.

Spoločnosť Biogen nemá oprávnenie na certifikovanie žiadneho laboratória. Spoločnosť Biogen však disponuje informáciou o centrálnom laboratóriu (Unilabs, Kodaň, Dánsko), ktoré ponúka test PCR v reálnom čase špecifický na detekciu DNA vírusu JC v mozgovomiechovom moku.

5. LIEČBA PML

Neexistuje špecifická liečba PML okrem zníženia imunosupresie a obnovenia imunitnej odpovede organizmu.

5.1. Ukončenie liečby liekom Tysabri

Vo všetkých prípadoch, keď je indikované ďalšie vyšetrenie z dôvodu zmeny neurologického stavu alebo zmeny v MR obraze mozgu, sa liečba liekom Tysabri (natalizumabom) musí prerušiť a nesmie sa obnoviť, kým sa spoľahlivo nevylúči patológia, ktorá nesúvisí so SM. Podávanie lieku Tysabri (natalizumabu) sa má obnoviť až po dôkladnom vylúčení diagnózy PML (v prípade potreby po opakovaných klinických, MR a laboratórnych vyšetreniach, ak pretrváva podozrenie na PML).

Ak sa PML potvrdí, liečba liekom Tysabri (natalizumabom) sa má natrvalo ukončiť.

5.2. Imunitná rekonštitúcia

Na rýchle odstránenie lieku Tysabri (natalizumabu) z organizmu sa používali PLEX a/alebo imunoabsorpcia (IA), aby sa urýchlila obnova imunitného dohľadu v CNS. Lekári majú pri zvažovaní použitia PLEX na liečbu PML postupovať podľa svojho lekárskeho úsudku. Ak sa používa PLEX, pacienti majú byť dôsledne sledovaní z hľadiska vývoja imunoreštitučného zápalového syndrómu (IRIS), ktorý sa vyskytuje takmer u všetkých pacientov liečených PLEX a zdá sa, že vzniká rýchlejšie ako u pacientov, ktorí nie sú liečení pomocou PLEX. (Carruthers a Berger 2014; Clifford a kol. 2010).

5.3. Antivirotiká a iné adjuvansy

V čase prípravy tejto príručky žiadne klinické skúšanie nepreukázalo priaznivý účinok antivírusových liečiv v liečbe PML.

5.4. Imunoreštitučný zápalový syndróm (IRIS)

IRIS sa vyskytuje takmer u všetkých pacientov s PML spojenou s liekom Tysabri (natalizumabom) po vysadení alebo odstránení lieku. Predpokladá sa, že IRIS je výsledkom obnovenia imunitnej funkcie. Podozrenie na IRIS všeobecne existuje, ak pacienti s PML vykazujú prejavy klinického zhoršenia v dôsledku lokálnej zápalovej reakcie sprevádzanej zvýraznením PML lézií po podaní gadolína s „mass“ efektom alebo bez neho na MR obraze mozgu. Môžu sa vyskytnúť závažné následky vrátane kómy a smrti. Pri zotavovaní z PML sa má monitorovať vznik IRIS a zabezpečiť vhodnú liečbu súvisiaceho zápalu. Hoci môže byť potrebné liečiť aktívnu imunitnú reakciu, aby sa predišlo potenciálnemu poškodeniu spôsobenému IRIS, diagnostika a liečba IRIS je kontroverznou otázkou a neexistuje konsenzus ohľadom jeho liečby. Pri liečbe IRIS, najmä u pacientov so závažným až život ohrozujúcim IRIS, môžu byť užitočné kortikosteroidy (Clifford 2015). V literatúre sa uvádza liečba IRIS pomocou kortikosteroidov, ktoré zahŕňa intravenózne podávanie metylprednizolónu (1 g/deň počas 3 alebo 5 dní) s postupným znižovaním perorálnej dávky počas 2 mesiacov (Williamson a Berger 2017)

5.5. Prognóza PML

Zlepšenie štatistík prežitia po PML u pacientov liečených liekom Tysabri (natalizumabom) bolo spojené s mladším vekom pri stanovení diagnózy PML, menším funkčným postihnutím pred diagnózou PML, nižšou vírusovou záťažou vírusom JC pri stanovení diagnózy PML a lokalizovanejším postihnutím mozgu na MR pri stanovení diagnózy. (Dong-Si a kol. 2015). Okrem toho bolo u asymptomatických pacientov pri stanovení diagnózy PML pozorované lepšie prežívanie a menšie funkčné postihnutie v porovnaní s pacientmi, ktorí mali príznaky pri stanovení diagnózy PML (Dong-Si a kol. 2014; Prosperini a kol. 2016).

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Zdravotnícki pracovníci musia s pacientom prediskutovať pomer prínosu a rizika liečby liekom Tysabri (natalizumabom) a zabezpečiť, aby pacient dostal informačný balíček pre pacientov k lieku Tysabri (natalizumabu) (Kartu pacienta, Formuláre o začatí, pokračovaní a ukončení liečby liekom Tysabri (natalizumabom) a Kontrolný zoznam pred podaním lieku pre pacientov, ktorí si liek Tysabri (natalizumab) s.c. podávajú sami, alebo pre opatrovateľov, ktorí im ho podávajú). Vzhľadom na zvýšené riziko vzniku PML s predlžujúcou sa dĺžkou liečby má prínosy a riziká liečby liekom Tysabri (natalizumabom) v priebehu liečby individuálne prehodnotiť lekár špecialista a pacient alebo opatrovateľ. Pacient má byť po 24 mesiacoch liečby liekom Tysabri (natalizumabom) opätovne informovaný o rizikách PML a má byť spolu so svojimi opatrovateľmi poučený o prvých prejavoch a príznakoch PML. Pacienti, ktorí ukončujú liečbu liekom Tysabri (natalizumabom), majú tiež byť informovaní, že prípady PML sa u pacientov vyskytli až do 6 mesiacov po poslednej dávke lieku Tysabri (natalizumabu), a preto má rovnaký protokol monitorovania pokračovať približne 6 mesiacov po ukončení liečby.

Lekári majú pacientov poučiť o dôležitosti neprerušovaného podávania lieku, najmä počas prvých mesiacov liečby.

Všetci zdravotnícki pracovníci si majú uvedomiť, že zodpovednosť za určenie vhodnosti pacienta na podávanie lieku Tysabri (natalizumabu) s.c. mimo zdravotníckeho zariadenia (*outside a clinical setting*, OCS) nesie ošetrojúci lekár špecialista, a nie zdravotnícky pracovník, samotný pacient alebo opatrovateľ.

Podávanie lieku Tysabri (natalizumabu) s.c. OCS, samopodávanie pacientom alebo podávanie opatrovateľom, nenahrádza potrebu pravidelného kontaktu a klinického monitorovania zo strany ošetrojúceho lekára špecialistu.

7. REFERENCIE:

- 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. Kremenutzky, O. Lyon-Caen, A. Miller, C. Pozzilli, M. Ravnborg, T. Saida, C. Sindic, K. Vass, D. B. Clifford, S. Hauser, E. O. Major, P. W. O'Connor, H. L. Weiner, M. Clanet, R. Gold, H. H. Hirsch, E. W. Radü, P. S. Sørensen, and J. King. 2011. 'Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring', *Lancet Neurol*, 10: 745-58.
- Prosperini, L., N. de Rossi, C. Scarpazza, L. Moiola, M. Cosottini, S. Gerevini, R. Capra, and Italian PML study group. 2016. 'Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry', *PLoS One*, 11: e0168376.
- Scarpazza, C., A. Signori, M. Cosottini, M. P. Sormani, S. Gerevini, and R. Capra. 2020. 'Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate', *Mult Scler*, 26: 1227-36.
- Wattjes, M. P., and F. Barkhof. 2014. 'Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI', *Curr Opin Neurol*, 27: 260-70.
- Wattjes, M. P., À Rovira, D. Miller, T. A. Yousry, M. P. Sormani, M. P. de Stefano, M. Tintoré, C. Auger, C. Tur, M. Filippi, M. A. Rocca, F. Fazekas, L. Kappos, C. Polman, Barkhof Frederik, and Montalban Xavier. 2015. 'Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients', *Nat Rev Neurol*, 11: 597-606.

- Wijburg, M. T., I. Kleerekooper, B. I. Lissenberg-Witte, M. de Vos, C. Warnke, B. M. J. Uitdehaag, F. Barkhof, J. Killestein, and M. P. Wattjes. 2018. 'Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis', *JAMA Neurol*, 75: 827-33.
- Williamson, E. M. L., and J. R. Berger. 2017. 'Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies', *Neurotherapeutics*, 14: 961-73.
- Wollebo, 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.