

Neurologie pro praxi

2017



www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISBN 978-80-7471-198-5 | Ročník 18 | 2017

SUPPLEMENTUM

Zaznělo na XIV. sympoziu praktické neurologie v Brně

18.–19. května 2017

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

DISKRÉTNÍ LÉČBA RS*

AUBAGIO®
(teriflunomid)

*AUBAGIO®, jedna tableta jednou denně, s jídlem nebo samostatně, pro pacienty s relaps-remitentní RS¹

Zkrácená informace o přípravku: AUBAGIO

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: AUBAGIO 14 mg potahované tablety. **Složení:** Teriflunomid 14 mg v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RS). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 14 mg jednou denně. **Porucha funkce jater:** Teriflunomid je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou jater. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku AUBAGIO u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Tablety jsou určeny k perorálnímu podání, je třeba je polknout vcelku a zapít vodou. Lze užívat s jídlem nebo samostatně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy C). Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku, které během léčby teriflunomidem nepoužívají spolehlivou antikoncepci. Před začátkem léčby je nutné vyloučit těhotenství. Kojení ženy. Pacienti se závažnými imunodeficitními stavy, s výrazně narušenou funkcí kostní dřeně nebo významnou anémií, leukopenií, neutropenií nebo trombocytopenií, se závažnou aktivní infekcí, a to až do vyléčení tohoto stavu. Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin podstupující dialýzu, závažnou hypoproteinemii.

Zvláštní upozornění a opatření: **Monitorování:** Před zahájením léčby a během léčby teriflunomidem je zapotřebí vyšetřit a monitorovat: krevní tlak, alaninaminotransferázu (ALT/SGPT), úplný krevní obraz včetně diferenciálního počtu bílých krvinek a počtu krevních destiček. Eliminace teriflunomidu z plazmy trvá v průměru 8 měsíců. Může však trvat až 2 roky. Po ukončení léčby teriflunomidem lze použít zrychlenou eliminaci. U pacientů léčených teriflunomidem byly pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů, většinou v průběhu prvních 6 měsíců od začátku léčby. Hladinu jaterních enzymů je třeba monitorovat každé dva týdny v průběhu prvních 6 měsíců od začátku léčby a následně pak každých 8 týdnů nebo dle klinických známek a příznaků. Pokud existuje podezření na poškození jater, u závažných hematologických reakcí včetně pancytopenie nebo pokud se rozvine ulcerózní stomatitida nebo se objeví kožní a/nebo slizniční reakce s podezřením na možnost generalizace, léčbu teriflunomidem je nutné ukončit. Opatrnosti je třeba u pacientů, kteří požívají ve větší míře alkohol. Teriflunomid se nemá používat u pacientů se závažnou hypoproteinemii. Během léčby teriflunomidem může dojít ke zvýšení krevního tlaku. U pacientů se závažnou aktivní infekcí je nutné zahájení léčby teriflunomidem odložit až do vyléčení. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné zvážit pozastavení léčby stejně tak, pokud se rozvine potvrzená periferní neuropatie. **Respirační reakce:** V klinických studiích nebyly hlášeny žádné případy intersticiálních plicních onemocnění při léčbě teriflunomidem. Plicní příznaky jako perzistující kašel nebo dyspnoe mohou být důvodem k přerušení léčby a dalšímu vyšetření. Byl zjištěn mírný pokles počtu bílých krvinek o méně než 15 % od výchozích hodnot. U pacientů s již existující anémií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s narušenou funkcí kostní dřeně nebo pacientů s rizikem útlumu funkce kostní dřeně existuje zvýšené riziko rozvoje hematologických poruch. V průběhu sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných kožních reakcí (včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy). Při výskytu závažných kožních reakcí je třeba přerušit léčbu, zahájit rychlou eliminaci a dále nepodávat teriflunomid. Při přechodu pacientů z natalizumabu na přípravek je nutné postupovat opatrně. Na základě poločasů fingolimodu je třeba pacienta ponechat 6 týdnů bez léčby. Protože přípravek obsahuje laktosu, pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy-galaktosy by jej neměli užívat. **Interakce:** Silné induktory cytochromu CYP a transportérů (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin a třezalka tečkovaná), je nutné během léčby teriflunomidem používat opatrně. Kolestyramin a aktivní uhlí způsobují rychlé a významné snížení plazmatické koncentrace teriflunomidu. Pokud není přímo vyžadována urychlená eliminace, doporučuje se pacientům během léčby tyto přípravky neužívat. Během léčby teriflunomidem je nutné používat opatrně léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP2C8 (např. repaglinid, paklitaxel, pioglitazon nebo rosiglitazon), CYP1A2 (např. duloxetin, alosectron, theofylin a tizanidin) i v kombinaci se substráty OAT3 (např. cefaklor, benzylpenicilin, ciprofloxacín, indometacín, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotrexát nebo zidovudin), při podávání substrátů BCRP (např. methotrexát, topotekanu, sulfasalazin, daunorubicin nebo doxorubicin) a inhibitorů HMG-CoA reductázy, zejména ze skupiny OATP (např. simvastatinu, atorvastatinu, pravastatinu, methotrexátu, nateglinidu, repaglinidu či rifampicinu). Je nutné zvážit typ a dávku perorální antikoncepce, jež se bude v kombinaci s teriflunomidem užívat. Doporučuje se pečlivě monitorovat INR při kombinované léčbě warfarinem a teriflunomidem. Při podávání rosuvastatinu v kombinaci s teriflunomidem se doporučuje snížit dávku rosuvastatinu na 50 %. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Teriflunomid je v těhotenství a během kojení kontraindikován. Ženy ve fertilním věku musí během léčby teriflunomidem a po ní používat účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají teriflunomid a chtějí otěhotnět, mají léčbu ukončit a doporučuje se provést zrychlenou eliminaci. U mužů ani u žen se neočekává žádný účinek na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** bolest hlavy, chřipka, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, parestezie, zvýšená hladina ALT, průjem, nauzea, alopecie, bronchitida, sinusitida, faryngitida, cystitida, virová gastroenteritida, orální herpes, zubní infekce, laryngitida, tinea pedis, neutropenie, mírné alergické reakce, úzkost, ischias, syndrom karpálního tunelu, hyperestezie, neuralgie, artralgie, periferní neuropatie, hypertenze, zvracení, bolest zubů, vyrážka, akné, muskuloskeletální bolest, myalgie, polakisurie, menoragie, bolest, zvýšená gamaglutamyltransferáza (GGT), zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, snížení tělesné hmotnosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet leukocytů, bolest po traumatu, závažné infekce včetně sepse, reakce z přecitlivělosti (okamžitě nebo opožděně) včetně anafylaxe a angioedému, stomatitida, závažné kožní reakce. **Předávkování:** Při předávkování se doporučuje podání kolestyraminu nebo aktivního uhlí, které urychlí eliminaci. **Doba použitelnosti a podmínky pro uchovávání:** 3 roky, přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Druh obalu a obsah balení:** blistry v pouzdrech (14 a 28 potahovaných tablet) balených v krabičkách po 14, 28, 84. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/13/838/001-5. **Datum revize textu:** 22. 10. 2015

Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Jen na lékařský předpis. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/1764, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222.

Určeno pro odbornou veřejnost. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou rovněž k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Přípravek je vydáván na předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Reference:** 1. SPC AUBAGIO®, poslední revize textu 10/2015.

Význam spolupráce ambulantních neurologů s centry pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění

Jeden z úvodních bloků na XIV. sympoziu praktické neurologie v Brně ukázal nezastupitelnou úlohu ambulantních specialistů při identifikaci pacientů s klinicky suspektní roztroušenou sklerózou (RS). Tito pacienti by měli být ambulantním neurologem co nejdříve odesláni do specializovaného RS centra, která se v ČR nacházejí ve všech regionech. Důležité je proto stanovit podmínky, za jakých má být pacient do centra odeslán. Cílem je brzké dosažení stabilizace onemocnění. Spolupráce by měla zahrnovat i zpětnou vazbu z center směrem k ambulantnímu neurologovi, který se může dále podílet na péči o pacienta včetně observačních režimů při nepotvrzení diagnózy RS. Tento blok přinesl také informace o dlouhodobých výsledcích podávání teriflunomidu v léčbě RS v reálné klinické praxi. Observační studie z různých zemí shodně potvrzují výsledky kontrolovaných randomizovaných studií o účinnosti teriflunomidu na disabilitu i další parametry, a to u dosud neléčených i předléčených pacientů. Dokládají také spokojenost pacientů s léčbou, dobrou bezpečnost, snášenlivost a kvalitu života. Pohodlné perorální užívání teriflunomidu oceňují i čeští pacienti, jak ukazují zkušenosti z olomouckého centra. Prezentovaná olomoucká kazuistika je příkladem úspěšného použití alemtuzumabu v souladu s výsledky klinických studií.

Spolupráce ambulantních neurologů s centry pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění

Potřeba časné léčby roztroušené sklerózy

První klinické projevy RS a její další průběh jsou vysoce variabilní. Často již na základě prvních klinických a laboratorních parametrů můžeme stanovit diagnózu definitivní RS nebo klinicky izolovaného syndromu (CIS). Je třeba si uvědomit, že autoimunitní patologické pochody předcházejí první klinickou manifestaci o měsíce až roky. Během přirozeného průběhu RS se nejprve uplatňuje zánět a později neurodegenerace, postupně se rozvíjí trvalý neurologický deficit. Terapeutické okno pro účinnou protizánětlivou léčbu spadá do krátkého období na začátku rozvoje nemoci.

Management terapie roztroušené sklerózy

Sekce odborné společnosti interpretuje právní normu pro časnou léčbu jak definitivní RS, tak CIS. Proto v praxi realizujeme časnou léčbu do čtyř týdnů hned po první demyelinizační příhodě. Toto stanovisko akceptují i zdravotní pojišťovny. Cílem je časné zahájení léčby choroby modifikujícími léky (disease modifying drugs, DMD) již při první manifestaci RS. Podmínkou úhrady této léčby je první ataka onemocnění přeléčená i.v. kortikosteroidy. Atakou se rozumí subakutní či akutní rozvoj klinické symptomatologie s délkou trvání nejméně 24 hodin, mimo febrilie nebo infekci a s odstupem od předchozích příznaků nejméně 30 dní. Závažnost se hodnotí podle míry ovlivnění každodenních aktivit. Léčba spočívá v podání bolusu methylprednisolonu v celkové dávce 5 g i.v., 1 g denně během 5–10 dnů, popř. s následnou p.o. léčbou kortikosteroidy v sestupné dávce. Následné zahájení léčby DMD vychází

ze správně zvolené strategie zahrnující koncepci eskalace a indukce. Optimální přípravek má mít dobrý profil účinnosti a bezpečnosti a umožňovat vysokou adherenci k léčbě. Může potlačit aktivitu i rozvoj onemocnění, a to jak v klinických parametrech (relapsy progresu dle EDSS [Expanded Disability Status Scale]), tak v parametrech MR (ložiskové změny, atrofie mozku). Optimalizace léčby směřuje ke konceptu NEDA 4 (no evidence of disease activity = bez prokázané aktivity onemocnění), tj. bez relapsů, bez potvrzené progresu disability, bez T1 Gd+ lézí a bez nových zvětšených T2 lézí. Jde o komplexní ukazatel klinické i laboratorní aktivity RS a v intervalu dvou let má vysokou prediktivní hodnotu pro progresi v následujících sedmi letech. Současný algoritmus léčby RS klade důraz nejen na časné zahájení, ale také na časnou eskalaci, popř. indukci. Nutná je stálá farmakovigilance, flexibilita při výběru přípravku a jeho změně v rámci dané linie léčby nebo při eskalaci či deeskalaci.

Úloha neurologa je v diagnostickém procesu RS zásadní a nezastupitelná

Po pečlivé klinické rozvaze a při suspektním demyelinizačním onemocnění je třeba pacienta z neurologické ambulance neodkladně odeslat do Centra pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění (CDEMO) k provedení celé baterie klinických a laboratorních vyšetření. Ta zahrnují magnetickou rezonanci (MR), lumbální punkci a analýzu likvoru a vyšetření zrakových evokovaných potenciálů. CDEMO, neboli tzv. RS centra, jsou v ČR zastoupena ve všech regionech. Nemají stanoveny limity v přijímání nových pacientů. V případě potvrzení diagnózy CIS/RS je pacient indikován k biologické léčbě DMD. V případě nepotvrzené diagnózy je zařazen do observačního režimu a nadále klinicky a laboratorně monitorován v rámci centra CDEMO ve spolupráci s ambulantním neurologem.

RS centra zajišťují vysoce specializovanou péči

CDEMO provádějí diagnostiku RS a neuromyelitis optica v časně fázi včetně ambulantní lumbální punkce. Zajišťují diferenciální diagnostiku u sporných a složitých případů a klinické i paraklinické sledování pacientů s radiologicky izolovaným syndromem. Jejich zodpovědností je včasné zahájení adekvátní imunomodulační léčby a sledování pacienta při této léčbě. To zahrnuje i prevenci, léčbu, sledování a hlášení nežádoucích účinků léčby. RS centra spolupracují se specialisty z jiných oborů (urology, imunology, centry pro spasticitu, fyzioterapeuty, psychology, psychiatry, neurochirurgy, logopedy) a jsou zapojena do celostátního registru osob s RS (ReMuS). Důležitá je harmonizace spolupráce všech aktérů procesu poskytování péče nemocným s RS.

Podle přednášky prof. MUDr. Jana Mareše, Ph.D.

(MS centrum při Neurologické klinice FN Olomouc)

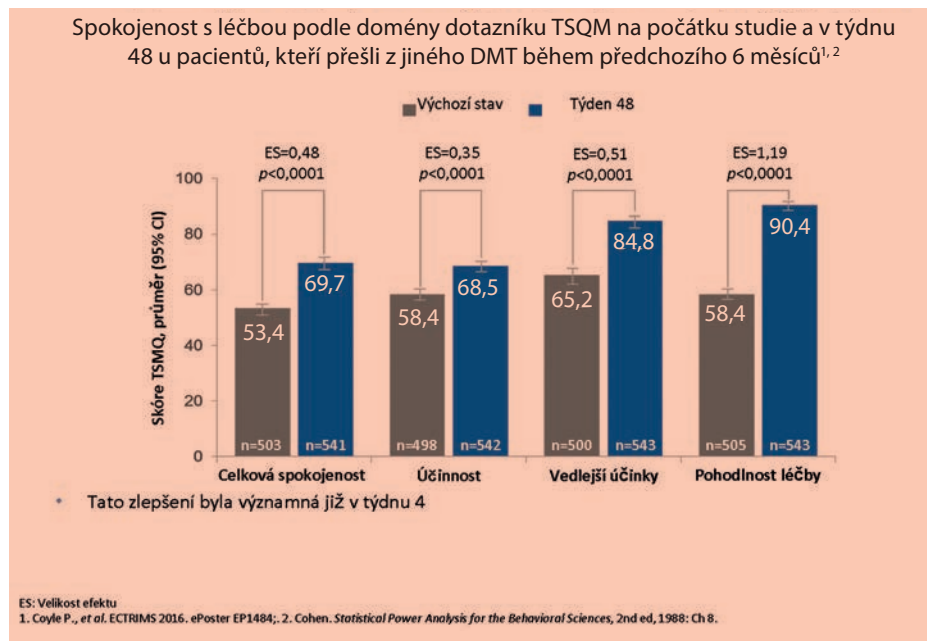
Dlouhodobé zkušenosti s teriflunomidem v reálné praxi

Teriflunomid (Aubagio®, Sanofi Genzyme) prokázal dobrou účinnost a bezpečnost v léčbě RS v randomizovaných kontrolovaných studiích, na základě jejichž výsledků byl registrován pro klinickou praxi. V kontrolovaných studiích je lék podáván v předem definovaných podmínkách u omezeného počtu pacientů. Proto jsou důležité i výsledky používání léku v reálné klinické praxi, které slouží především k ověření dlouhodobé bezpečnosti u většího počtu pacientů, ale mohou sledovat např. i dlouhodobou adherenci, kvalitu života nebo spokojenost pacientů s léčbou.

Studie Teri-PRO

Teri-PRO byla multicentrická prospektivní otevřená studie s jedním ramenem, do které byli

Obr. 1. Významné zlepšení skóre TSQM při léčbě teriflunomidem u pacientů ve studii Teri-PRO, kteří přešli z jiného DMD



zařazení pacienti starší 18 let s diagnostikovanou RRRS z USA, Kanady, Evropy a Latinské Ameriky bez ohledu na předchozí použití DMD. Pacienti užívali teriflunomid po dobu 48 týdnů většinou v dávce 14 mg (n = 928; 92,8%), pouze malý počet pacientů v dávce 7 mg (n = 72; 7,2%). Průměrný věk pacientů byl 47,1 roku a 75,8 % tvořily ženy. Doba od první diagnózy byla průměrně 11,2 roku, průměrné EDSS činilo 2,5. Celkem 71,2 % pacientů užívalo DMD v posledních dvou letech a 59,3 % v posledních šesti měsících.

Primárním sledovaným parametrem byla celková spokojenost s léčbou teriflunomidem, měřená pomocí dotazníku TSQM (verze 1.4) v týdnu 48. Výsledky ukázaly vysoké skóre ve všech čtyřech doménách TSQM: celkové spokojenosti (68,2 %), účinnosti (66,3 %), vedlejších účinků (84,1 %) i pohodlnosti léčby (90,4 %). Zjištěno bylo také významné zlepšení skóre TSQM ve všech doménách u pacientů, kteří přešli z jiného DMD podávaného v posledních šesti měsících (obrázek).

Další výsledky ukázaly stabilní celkové skóre MSPS (Multiple Sclerosis Performance Scale – úroveň disability za uplynulý měsíc) po celých 48 týdnů studie. Skóre kvality života měřené pomocí škály MusiQoL zůstalo stabilní nebo vykazovalo významné zvýšení v 8 z 9 podškál. Profil bezpečnosti a snášenlivosti teriflunomidu odpovídal dřívějším pozorováním z programu klinického vývoje. Většina nežádoucích příhod byla mírné až střední závažnosti, obvykle se vyskytovala v prvních měsících léčby a během léčby odezněla nebo se stabilizovala. Nebyly

pozorovány žádné nové nebo neočekávané nežádoucí příhody. Adherence k léčbě, která má klíčový význam pro udržení účinnosti léčby RS, byla vysoká u většiny pacientů s nízkou četností přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků.

Studie TAURUS-MS

Nedávno byly publikovány výsledky předběžné roční analýzy studie TAURUS-MS. Cílem této prospektivní neintervenci studie, která probíhá v Německu, je vyhodnotit účinnost, bezpečnost a spokojenost pacientů s léčbou teriflunomidem v reálné klinické praxi. Analýza zahrnuje 530 pacientů a ukázala stabilní aktivitu onemocnění bez výkyvů po převedení pacientů na teriflunomid z jiného DMD. Průměrné EDSS zůstalo stabilní (2,4 vs. 2,4), podobně jako podíl pacientů s EDSS <3,5 (83,2 % vs. 82,3 %), podíl pacientů s relapsem klesl z 57,1 % na 20,3 % a stabilizovala se i únava. Povaha a četnost nežádoucích příhod odpovídaly předchozím studiím a nebyly zaznamenány žádné nové nebo neočekávané signály spojené s přechodem na léčbu nebo s dlouhodobou léčbou teriflunomidem. Po jednom roce léčby došlo ke zlepšení komfortu podání, adherence k léčbě a celkové spokojenosti ve srovnání s předchozím DMD.

Hodnocení převedení pacientů z natalizumabu na teriflunomid

Další práce Edwardse a Cohana hodnotila bezpečnost a účinnost změny léčby RS z natalizumabu na teriflunomid u pacientů s vysokým rizikem progresivní multifokální leukoencefalo-

patie (PML) a vysokým rizikem relapsu. Pacienti byli převedeni na teriflunomid do 28 ± 7 dnů po poslední infuzi natalizumabu. Cílem bylo stanovit, zda bude mít předčasné nasazení teriflunomidu příznivý bezpečnostní profil a zda bude účinné z hlediska snížení rizika aktivity nemoci po vysazení léčby natalizumabem. Předběžná analýza proběhla u 40 pacientů (průměrný věk 48,5 roku, 75 % žen, vstupní EDSS 3,06), kteří zahájili léčbu teriflunomidem před ≥6 měsíci (průměr 16,3 měsíce). Průměrná délka předchozí léčby natalizumabem činila 44,53 měsíce.

Převedení na teriflunomid zajistilo stabilizaci ročního výskytu relapsů (ARR: 2,5 % v prvních šesti měsících a 5,7 % v prvních dvanácti měsících), zatímco po vysazení natalizumabu je v prvních šesti měsících běžně hlášen ARR zhruba 30 %. EDSS se významně nezměnila: 3,06 při převedení léčby, 3,13 po dvanácti měsících léčby teriflunomidem. Nález na MR byl u 12 pacientů stabilní, u jednoho se objevily nové T2 léze a u jednoho nové Gd+ léze. Sledování bezpečnosti ukázalo mírné a přechodné zvýšení jaterních enzymů u sedmi pacientů (u žádného nebyla ukončena léčba), mírné až středně těžké vypadávání vlasů u 17 pacientů, žádné laboratorní abnormality a žádné případy PML. Teriflunomid může sloužit jako účinná léčba při převedení z natalizumabu.

Kanadská studie účinnosti a snášenlivosti teriflunomidu v reálné klinické praxi

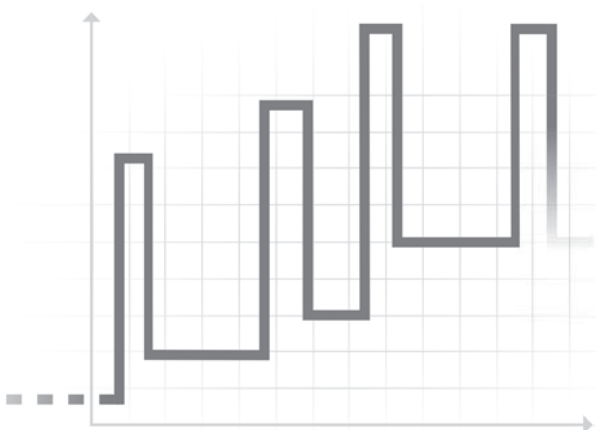
Cílem této studie bylo popsat počáteční zkušenost s teriflunomidem z hlediska snášenlivosti a klinické účinnosti. Zařazení byli všichni pacienti ze dvou klinik poskytujících léčbu RS v Montrealu, kteří byli léčeni teriflunomidem bez ohledu na délku léčby (n = 289). U pacientů, kteří užívali tento přípravek jeden rok, nedošlo k relapsu aktivity nemoci v důsledku vysazení předchozí léčby, a byla zaznamenána nízká hodnota ARR 0,23 při dobré snášenlivosti teriflunomidu.

Italská studie účinnosti a snášenlivosti teriflunomidu v reálné praxi

Cílem této prospektivní observační studie bylo potvrdit účinnost a bezpečnostní profil teriflunomidu po registraci a stanovit prediktory odpovědi na lék. Zařazeno bylo 550 pacientů z deseti severoitalských center pro léčbu RS, u nichž byly během dvou let sledovány demografické a klinické údaje a laboratorní abnormality. Výsledky ukázaly pokles ARR u dosud neléčených pacientů i u pacientů dříve léčených. Doba bez relapsu byla nejdelší ve skupině dosud neléčených pacientů.

LEMTRADA

Změna v přístupu k léčbě pacientů s RS



... aktivní život s RS

Účinnost

- > Významně redukuje četnost relapsů oproti subkutánnímu IFNB-1a¹
- > Zlepšuje preexistující disabilitu měřenou na základě skóre SRD^{1,2}
- > Prokazatelně snižuje aktivitu onemocnění na základě specifických MRI vyšetření¹

Bezpečnost

- > Bezpečnostní profil byl konzistentní napříč klinickými studiemi^{1,2,3}
- > Při dodržení příslušných postupů pro minimalizaci rizika byly potenciálně závažné autoimunitní nežádoucí účinky detekovány včas a byly zvládnutelné a léčitelné^{1,2,3}

LEMTRADA[®]
alemtuzumab

SANOFI GENZYME 

Zkrácená informace o přípravku: LEMTRADA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: LEMTRADA 12 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje alemtuzumabum 12 mg v 1,2 ml (10 mg/ml). **Farmakoterapeutická skupina:** Selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA34. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou (RRRS) v aktivním stádiu definovaným klinickými příznaky nebo nálezem daným zobrazovacími metodami. **Dávkování a způsob podání:** Léčba má být zahájena a sledována neurologem se zkušenostmi v léčbě pacientů s RS. Před léčbou. Pacientům by měla být po dobu prvních 3 dnů každého léčebného cyklu bezprostředně před podáním podána premedikace kortikosteroidy, lze rovněž zvážit premedikaci antihistaminiky a/nebo antipyretiky. Všem pacientům by měla být podávána perorální profylaxe herpetické infekce zahájená první den každého léčebného cyklu a trvající do uplynutí nejméně 1 měsíce od ukončení léčebného cyklu. **Způsob podání:** Doporučená dávka je 12 mg/den podávaná nitrožilní infuzí ve 2 léčebných cyklech. Úvodní léčebný cyklus: 12 mg/den po dobu 5 po sobě jdoucích dnů (celková dávka 60 mg). Druhý léčebný cyklus: 12 mg/den po dobu 3 po sobě jdoucích dnů (celková dávka 36 mg) podaných 12 měsíců po úvodním léčebném cyklu. Doporučuje se následné bezpečnostní sledování pacientů od zahájení léčby až do uplynutí 48 měsíců po poslední infuzi. Pacienti musí dostat Kartu pacienta a Příručku pro pacienta a musí být informováni o rizicích. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Infekce virem lidské imunodeficiency (HIV). **Zvláštní upozornění a opatření:** **Autoimunita:** Léčba může vést k vytvoření autoprotilátek a zvýšení rizika autoimunitně podmíněných stavů, včetně imunitní trombocytopenické purpury (ITP), poruch štítné žlázy nebo ojediněle nefropatií (např. onemocnění s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů). U pacientů s jiným předchozím autoimunitním onemocněním než je RS je třeba dbát opatrnosti, ačkoliv dostupná data naznačují, že po léčbě alemtuzumabem nedochází ke zhoršení tohoto již dříve přítomného autoimunitního onemocnění. Většina pacientů ve studiích s RS prodělala lehké až středně závažné IAR během a/nebo až do 24 hodin po podání, které často zahrnovaly bolest hlavy, vyrážku, pyrexii, nauzeu, kopřivku, pruritus, insomnii, třesavku, zrudnutí, únavu, dyspnoii, dysgeuzii, hrudní diskomfort, generalizovanou vyrážku, tachykardii, dyspepsii, závrať a bolest. Doporučuje se pacienty premedikovat, aby se zmírnil účinek reakcí na infuzi. K IAR může u pacientů dojít navzdory premedikaci. Pokud dojde k závažným reakcím na infuzi, zvažte okamžité přerušení podávání nitrožilní infuze. U 71 % pacientů se objevily infekce ve srovnání s 53 % u pacientů léčených aktivním komparátorem v klinických studiích, byly převážně lehké až středně závažné. Infekce, které se u pacientů objevovaly častěji než u pacientů na IFNB 1a, zahrnovaly nazofaryngitidu, infekci močových cest, infekci horních dýchacích cest, sinusitidu, herpes labialis, chřipku a bronchitidu. Listerióza/listeriózní meningitida byla hlášena u pacientů léčených přípravkem LEMTRADA zpravidla do jednoho měsíce po podání přípravku LEMTRADA. Pro snížení tohoto rizika by se pacienti užívající přípravek LEMTRADA měli vyvarovat po dobu alespoň jednoho měsíce po podání tohoto přípravku konzumaci syrového nebo nedostatečně tepelně upraveného masa, měkkých sýrů a nepasterizovaných mléčných výrobků. Je třeba postupovat s opatrností u pacientů s dříve přítomnou a/nebo stávající malignitou. Doporučuje se provést lokální imunizaci alespoň před zahájením léčby a u pacientů, kteří neprodělali plané neštovice, provést test na VZV protilátky. Laboratorní testy by měly být prováděny v pravidelných intervalech po dobu 48 měsíců po posledním léčebném cyklu, aby se zajistilo zjištění časných známek autoimunitního onemocnění. Komplexní krevní obraz s diferenciálem (před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech), hladiny sérového kreatininu (před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech), mikroskopická analýza moči (před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech), test funkce štítné žlázy, jako je hladina tyreostimulačního hormonu (před zahájením léčby a poté každé 3 měsíce). **Interakce:** U pacientů s RS nebyly vedeny žádné formální studie lékových interakcí s přípravkem za použití doporučené dávky. V kontrolované klinické studii u pacientů s RS nedávno léčených interferonem beta a glatiramer acetátem bylo nutné léčbu přerušit 28 dnů před zahájením léčby přípravkem. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku by měly během léčebného cyklu a dále po dobu 4 měsíců po jejím ukončení účinná antikoncepční opatření. Přípravek lze podávat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos odůvodní možné riziko pro plod. Onemocnění štítné žlázy představuje u těhotných žen zvláštní riziko. Není známo, zda je alemtuzumab vylučován do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Některé z IAR (např. závrať) mohou dočasně ovlivnit schopnost pacienta řídit a obsluhovat stroje a je třeba dbát opatrnosti až do jejich odeznění. **Nežádoucí účinky:** Infekce horních dýchacích cest, infekce dolních dýchacích cest, herpes zoster, gastroenteritida, herpes labialis, orální kandidóza, vulvovaginální kandidóza, chřipka, ušní infekce, infekce močových cest, lymfopenie, leukopenie, lymfadenopatie, syndrom uvolňování cytokinů, Basedowova choroba, hypertyreóza, autoimunitní tyreoiditida, hypertyreóza, struma, pozitivní protilátky proti štítné žláze, bolest hlavy, insomnie, úzkost, relaps RS, závrať, hypestezie, parestezie, tremor, dysgeuzie, rozmazané vidění, vertigo, tachykardie, bradykardie, palpitace, zrudnutí, hypotenze, hypertenze, dyspnoe, kašel, epistaxe, orofaryngeální bolest, nauzea, bolest břicha, zvracení, průjem, dyspepsie, stomatitida, kopřivka, vyrážka, pruritus, erytém, ekchymóza, alopecie, hyperhidróza, akné, myalgie, svalová slabost, artralgie, bolest zad, bolest v končetině, svalové spazmy, bolest krku, proteinurie, hematurie, menoragie, nepravidelná menstruace, pyrexie, únava, hrudní diskomfort, třesavka, bolest, periferní edém, astenie, chřipkovité příznaky, malátnost, bolest v místě infuze, kontuze. Méně časté: zubní infekce, herpes genitalis, onychomykóza, imunitní trombocytopenická purpura, trombocytopenie, snížený hemoglobin, snížený hematokrit, deprese, smyslové poruchy, hyperestezie, konjunktivitida, pocit sevření hrdla, škytavka, podráždění v krku, zácpa, gastroezofageální reflux, krvácení z dásní, dysfagie, zvýšená aspartátaminotransferáza, puchýře, noční poty, cervikální dysplazie, amenorea, pokles tělesné hmotnosti. **Předávkování:** Antidotum při předávkování není známo. Léčba zahrnuje přerušení podávání přípravku a podpůrnou léčbu. **Doba použitelnosti a podmínky pro uchování:** Koncentrát: 3 roky, uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. **Naředěný roztok:** Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 2–8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. **Druh obalu a obsah balení:** Přípravek je dodáván v čiré 2ml skleněné injekční lahvičce s butylovou gumovou zátkou a hliníkovým těsněním s plastovým odtrhávacím víčkem. Velikosti balení: krabička s 1 injekční lahvičkou. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Genzyme Therapeutics Ltd 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford OX4 2SU, Velká Británie **Registrační číslo:** EU/1/13/869/001 **Datum revize textu:** 21.6.2016 Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku. Jen na lékařský předpis s omezením. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/1764, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222.

Určeno pro odbornou veřejnost. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Reference: 1. SPC Lemtrada, poslední revize textu 06/2016. 2. Coles AJ et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–39. 3. Cohen JA et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–28.

LEMTRADA®
alemtuzumab

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222
e-mail: cz-info@sanofi.com

SANOFI GENZYME 

Španělská studie bezpečnosti a snášenlivosti teriflunomidu u pacientů s RS v klinické praxi

Krátkodobou účinnost, snášenlivost a bezpečnost teriflunomidu v klinické praxi hodnotila i observační studie s 20 pacienty s RRRS, kteří zahájili léčbu teriflunomidem ve Španělsku. Po jednom roce léčby teriflunomidem bylo 91,4% pacientů bez relapsu a 90,3% bez zhoršení disability.

Podle přednášky MUDr. Michala Dufky, Ph.D.

(I. neurologická klinika FN u sv. Anny, Brno)

Zkušenosti s léčbou pacientů s RS teriflunomidem a alemtuzumabem ve FN Olomouc

Teriflunomid jako pohodlná účinná a bezpečná léčba u českých pacientů

Teriflunomid byl hodnocen v randomizovaných kontrolovaných studiích TEMSO a TOWER. Prokázal významné snížení progresse disability, ARR i parametrů na MR. Stav bez aktivity onemocnění NEDA dosáhl 28,1% pacientů léčených teriflunomidem v dávce 14 mg, 21,5% pacientů s dávkou 7 mg a pouze 14,3% pacientů s placebem.

Studii s teriflunomidem se zúčastnila i FN Olomouc. K 1. 5. 2017 bylo na tomto pracovišti léčeno teriflunomidem 63 pacientů (46 žen a 17 mužů), z toho 21 pokračovalo v léčbě ze studií TEMSO a TOWER. U 42 pacientů byl teriflunomid nasazen po schválení úhrady (únor 2015), z nich bylo 18 převedeno z jiného přípravku a 24 pacientů bylo bez předchozí léčby. Pacienti pokrývají široké věkové spektrum (rok narození 1950–1999) a EDSS se pohybuje od 0 do 4,5. Všichni pacienti jsou dosud bez progresse onemocnění.

Teriflunomid je jediný perorální lék v 1. linii léčby RS. Užívání je velmi pohodlné, dávkování je 1x denně, tablety jsou v malé krabičce a není nutno je uchovávat v lednici (snadné přenáše-

ní/cestování) a není nutná úprava jídelníčku. Teriflunomid nemá podle výsledků studií se zvířaty vliv na fertilitu. U mužů je riziko embryofetální toxicity považováno za nízké. Podávání teriflunomidu je ale kontraindikováno v těhotenství. Podávání v těhotenství může podle výsledků studií se zvířaty způsobit závažné vrozené vady. Ženy ve fertilním věku musejí během léčby teriflunomidem (a až do poklesu plazmatické hladiny pod 0,02 mg/l) používat účinnou antikoncepci. Plazmatické hladiny teriflunomidu mohou být >0,02 mg/l průměrně až osm měsíců po vysazení léčby. U ženy, která je těhotná nebo plánuje otěhotnění, je možná zrychlená eliminační procedura s cholestyraminem 8 g 3x denně po dobu 11 dní nebo aktivního uhlí 50 g 2x denně po dobu 11 dní. Poté je třeba získat 2x negativní výsledek plazmatické hladiny teriflunomidu (<0,02 mg/l).

Prokázaná účinnost alemtuzumabu v kazuistice z reálné praxe

Alemtuzumab (Lemtrada®, Sanofi Genzyme) byl hodnocen u pacientů s RRRS v klinických studiích CAMMS223, CARE-MS I a CARE-MS II. Ve studii CARE-MS II u pacientů po relapsu při předchozí léčbě zajistil významné snížení četnosti relapsů o 49% a rizika akumulace disability o 42% v porovnání se s.c. interferonem β -1a (INF β -1a). Léčba alemtuzumabem vedla dokonce ke zlepšení preexistující disability ve druhém roce (pokles EDSS o 0,17 bodu v porovnání s nárůstem o 0,24 bodu u INF β -1a). Alemtuzumab významně snížil také aktivitu všech sledovaných parametrů na MR v porovnání s INF β -1a (nové/zvětšení T2 léze, Gd+ léze, T1 hypointenzní léze, atrofie mozku, objem T2 lézí). Podobně ve studii CARE-MS I u dříve neléčených pacientů vedl alemtuzumab k významnému sní-

žení ARR o 55% v porovnání s INF β -1a. Míra akumulace disability byla nevýznamně nižší než u INF β -1a. Na MR redukoval alemtuzumab výskyt všech sledovaných parametrů včetně významně příznivějšího účinku na atrofii mozku, výskyt nových/zvětšených T2 lézí a nových Gd+ lézí v porovnání s INF β -1a.

Kazuistika: 24letá žena byla v červnu 2015 hospitalizována pro aseptickou virovou meningitidu. Další vyšetření (MR mozku, zřakové evokované potenciály a analýza likvoru) prokázala přítomnost RS. Pacientka byla přeléčena methylprednisolonom 5x1 g i.v., s následnou sestupnou dávkou p.o. kortikosteroidů. Pro diagnózu CIS jí byla nastavena léčba INF β -1a 1x týdně i.m. V srpnu a říjnu 2015 se ale u pacientky objevily parestezie, dysestezie/hypestezie nejprve horních, pak dolních končetin, které byly léčeny kortikosteroidy. V listopadu 2015 došlo k paréze dolních končetin, internukleární oftalmoparéze a centrální lézi nervus facialis opět s léčbou i.v. kortikosteroidy. Kontrolní MR ukázalo progresi velikosti i počtu ložisek i Gd+. Byla proto provedena eskalace léčby na 2. linii a v lednu 2016 byl nasazen fingolimod. I při této léčbě přetrvávaly ataky: v únoru, březnu a dubnu 2016. Bylo zvažováno převedení na natalizumab, ale pro vysoký index anti JCV protilátek a riziko rozvoje PML nebyla tato terapie nasazena. Pacientka byla indikována k léčbě alemtuzumabem. První podání bylo odloženo pro protrahovaný infekční horních dýchacích cest a gastroenteritidu. Poté pacientka prodělala další ataku v září 2016. V říjnu 2016 byla nasazena terapie alemtuzumabem. Od prvního podání je pacientka klinicky stabilní bez známek aktivity onemocnění na MR. V současné době má dle objektivního nálezu kvadruypyramidový syndrom a hypestezie levé dolní končetiny, EDSS činí 2,5.

*Podle přednášky MUDr. Zuzany Matejíčkové
(MS Centrum při Neurologické klinice FN,
Olomouc)*

Nové léky v terapii roztroušené sklerózy

V posledních letech zažíváme výrazný pokrok v léčbě roztroušené sklerózy. Snad každý rok přinese do armamentária lékařů nový lék na léčbu tohoto onemocnění. V prosinci 2016 byla stanovena úhrada nového přípravku, kterým je vysoce dávkovaný pegylovaný interferon β -1a (Plegridy®, Biogen) umožňující dávkování 1x za 2 týdny, a na podzim 2017 se očekává stanovení úhrady monoklonální protilátky daklizumabu (Zinbryta®, Biogen) s unikátním mechanismem účinku. Oběma těmito novými přípravky byla věnována přednáška na XIV. sympoziu praktické neurologie v Brně 18.–19. května 2017.

Pegylovaný interferon β -1a s dávkováním 1x za 2 týdny

Pegylace snižuje frekvenci dávkování

Interferon β -1a (INF β -1a) se v léčbě roztroušené sklerózy (RS) uplatňuje již řadu let. Jeho nevýhodou, kterou představuje časté s.c. podávání, se pokusila překonat společnost Biogen, když vyvinula jeho pegylovanou formu. Také s pegylací má medicína již řadu zkušeností, od roku 1990 se s dobrou snášenlivostí využívá již 10 pegylovaných přípravků. Při pegylaci se naváže na účinnou látku molekula polyethylenglykolu (PEG), čímž se celá molekula zvětší a zpomalí se její glomerulární filtrace a tedy i renální clearance. Pegylace prodlužuje poločas léčiva a jeho expozici po jednotlivých dávkách, což umožňuje méně časté podávání. Pegylace také představuje jakýsi ochranný štít proti enzymům, a tak zpomaluje proteolytické štěpení účinné látky. Snižuje také imunogenicitu, pravděpodobně díky odstínění antigenních determinant a horšímu rozeznávání epitopu proteinu protilátky ze strany imunitního systému, což vede k nižší tvorbě neutralizačních protilátek. Pegylovaný INF β -1a (PegINF) se podává

v subkutánní injekci 1x za dva týdny. To významně snižuje frekvenci aplikací léku oproti stávajícím přípravkům s INF β -1a a zvyšuje komfort pro pacienty v porovnání s intramuskulárním podáním.

Prokázaná dlouhodobá účinnost s lepšími výsledky při časném zahájení terapie

Pegylovaný INF β -1a byl hodnocen ve studii fáze II ADVANCE. V této studii bylo randomizováno 1516 pacientů k podávání PegINF v dávce 125 μ g 1x za čtyři týdny, 1x za dva týdny nebo placebo. Po jednom roce byli i pacienti s placebem převedeni na léčbu PegINF v některé z uvedených dávek. Primárním sledovaným parametrem byl roční výskyt relapsů (ARR). Po jednom roce placebem kontrolované léčby PegINF bylo prokázáno významné snížení ARR, a to o 28 % při dávkování 1x za čtyři týdny ($p = 0,0114$) a o 36 % při dávkování 1x za dva týdny ($p = 0,0007$). PegINF také snížil incidenci potvrzené 12týdenní progresy disability o 38 % oproti placebo při obou režimech dávkování. Incidence potvrzené 24týdenní disability byla při dávkování PegINF 1x za dva týdny o 33 % nižší než u placebo (bez statistické významnos-

ti) a při dávkování 1x za dva týdny o 54 % nižší než u placebo ($p = 0,0069$). Výsledky magnetické rezonance (MR) ukázaly významné snížení počtu nových/nově zvětšených T2 lézí v porovnání s placebem, a to u obou dávkování PegINF, nicméně při podání 1x za dva týdny bylo snížení významnější (snížení o 67 % vs. o 28 % při podávání 1x za čtyři týdny). Počet aktivních lézí snížil PegINF s dávkováním 1x za dva týdny dokonce o 86 % oproti placebo. Zajímavý je i účinek na prevenci rozvoje nových T1 lézí, které odpovídají destrukci tkáně, tedy neurodegeneraci. Tento efekt může být dán časným protizánětlivým působením. Výsledky po dvou letech léčby, kdy již všichni pacienti užívali PegINF, ukázaly významné snížení ARR při časném nasazení léčby v porovnání se zahájením léčby až po jednom roce podávání placebo (snížení ARR o 37 % vs. o 17 %, $p = 0,0209$).

Bezpečnostní profil odpovídá interferonům β

Profil nežádoucích účinků pozorovaných u PegINF odpovídal známému profilu bezpečnosti u β interferonů v léčbě RS. Méně časté byly lokální reakce v místě vpichu (erytém, bolest, pruritus), častěji se objevila horečka a myalgie. Oba režimy byly dobře snášeny. Profil nežádoucích účinků i závažných nežádoucích účinků a přerušení léčby byla u obou režimů dávkování PegINF podobný. Dvouletá bezpečnost odpovídala výsledkům po prvním roce léčby. Četnost tvorby neutralizačních protilátek byla po jednom roce nízká (<1 %) u obou dávkovacích režimů pegINF.

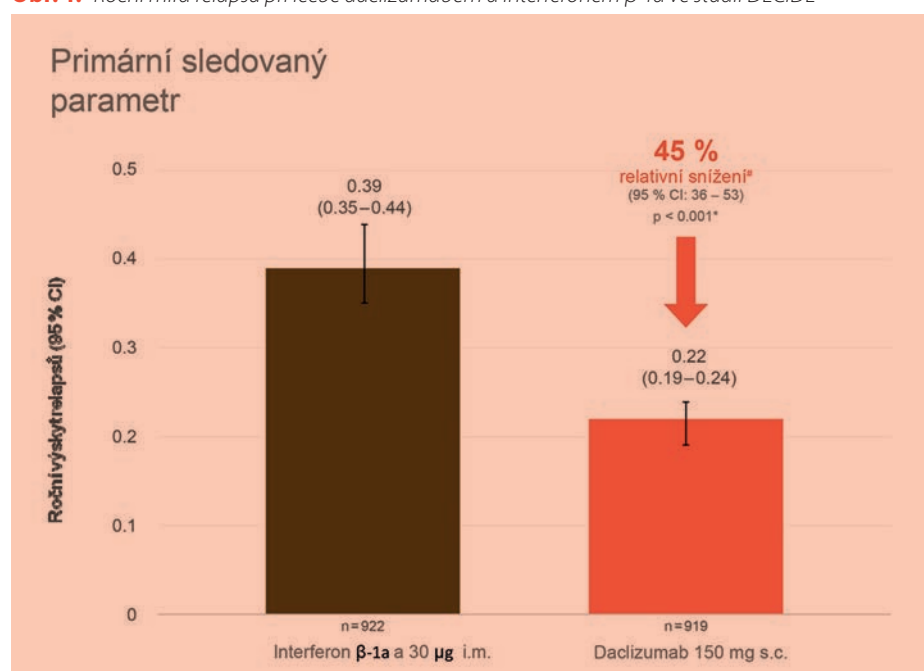
PegINF je indikován u pacientů s relaps-remitentní RS v 1. linii léčby a po klinicky izolovaném syndromu. Je hrazen od prosince 2016 a k podání se používá injektor na jedno použití, jehož větší velikost je výhodou u pacientů s poruchami jemné motoriky.

Daklizumab – nová monoklonální protilátka v léčbě roztroušené sklerózy

Jedinečný mechanismus účinku

Pro roztroušenou sklerózu je charakteristická nerovnováha mezi imunoregulační

Obr. 1. Roční míra relapsů při léčbě daklizumabem a interferonem β -1a ve studii DECIDE



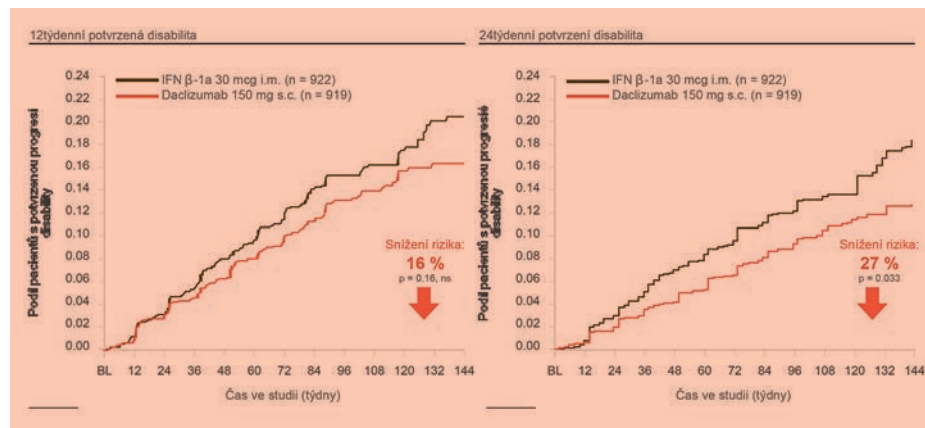
Kappos L, et al. Daclizumab HYP versus Interferon β -1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2015; 373: 1418–1428.

a prozánětlivou odpovědí. Monoklonální protilátka daclizumab je zacílená na receptor CD25 s vysokou afinitou a svojí vazbou blokuje navázání interleukinu-2 (IL-2), který je hlavním růstovým faktorem T lymfocytů. Tím dochází ke zvýšení systémové dostupnosti IL-2. Následkem je buněčná expanze přirozených zabíječů CD56 (NK), které snižují počty T-regulačních lymfocytů a antigen prezentujících buněk, a také imunomodulace cestou ovlivnění cytokinů, jako je interferon gamma a interleukin 10. Předpokládá se, že tyto děje zmírňují imunopatologii v šedé i bílé hmotě mozku, která je spojována s klinickými projevy RS. Farmakologický účinek je rychlý. Receptory CD25 jsou po aplikaci daklizumabu saturovány do osmi hodin, k významnému zvýšení CD56NK buněk dochází do dvou týdnů a k poklesu CD4 lymfocytů od prvního týdne (s maximem od druhého týdne). Tento účinek přetrvává osm týdnů. Daklizumab se podává v s.c. injekci jednou měsíčně.

Účinnost prokázána v porovnání s placebem

Daklizumab byl hodnocen ve dvou velkých studiích: SELECT kontrolované placebem, a DECIDE, ve které byl porovnáván s i.m. interferonem β -1a. Při klinickém vývoji daklizumabu byly prodlouženy již studie fáze II, proto jsou dnes k dispozici i výsledky dlouhodobého sledování, které navíc nadále probíhá. Základní studie SELECT zahrnovala 621 pacientů, trvala 52 týdnů a daklizumab v ní byl podáván v dávce 150 mg nebo 300 mg. Primární sledovaný parametr, kterým byl ARR, snížil daklizumab o 54 % v porovnání s placebem, přičemž lepší účinnosti bylo dosaženo s nižší dávkou. Potvrzenou 12týdenní progresi disability snížil daklizumab o 54 % více než placebo, potvrzenou 24týdenní disability o 57 % a počet nových lézí na MR o 69 %.

Obr. 2. 12týdenní a 24týdenní potvrzená disability při léčbě daklizumabem a interferonem β -1a ve studii DECIDE



Kappos L, et al. Daclizumab HYP versus Interferon β -1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1418–1428.

Významně vyšší účinnost v porovnání s aktivní léčbou

V multicentrické dvojité zaslepené studii DECIDE bylo 1 841 pacientů randomizováno k podávání daklizumabu 150 mg každé čtyři týdny nebo IFN β -1a po dobu 96–144 týdnů. Poté měli pacienti možnost pokračovat v prodloužení studie v otevřeném designu. Daklizumab zajistil významně větší snížení ARR v porovnání s aktivní léčbou, a to o 45 % ($p < 0,001$) (obrázek 1). Významně také snížilo riziko 12týdenní potvrzené progresse disability (o 16 %) i 24týdenní potvrzené progresse disability (o 27 %) (obrázek 2). V 96. týdnu byl ve skupině s daklizumabem výskyt nových/nově zvětšených T2 lézí o 54 % nižší než u IFN β -1a, gadolinem zesílených lézí o 75 % nižší a významně nižší byl i výskyt T1 lézí. Předběžná analýza prodloužení studie (EXTEND), která hodnotí dlouhodobou účinnost léčby daklizumabem, ukázala setrvalou účinnost po dobu až 5 let a delší dobu do výskytu prvního relapsu než při léčbě IFN β -1a.

Příznivý bezpečnostní profil

Přehled bezpečnosti ve studiích SELECT a DECIDE ukázal srovnatelný celkový výskyt

nežádoucích účinků u daklizumabu, i.m. IFN β -1a i placeba. Porovnání daklizumabu s IFN β -1a ukázalo podobný výskyt běžných infekcí a bolesti v místě vpichu. Před léčbou daklizumabem je třeba vyšetřit jaterní funkce, krevní obraz a přítomnost tuberkulózy a pacienta nadále v tomto smyslu sledovat.

Vysoce účinná léčba nabízející nové možnosti terapie RS

Evropská agentura pro léčivé přípravky při hodnocení daklizumabu uvedla: „...nadále zůstává nesplněná léčebná potřeba vývoje nových alternativních možností vysoce účinné léčby, u nichž byla prokázána vyšší účinnost vzhledem k současným standardům péče o pacienty s roztroušenou sklerózou a které nabízejí výhody, co se týče frekvence podávání a jejichž rizika jsou zvladatelná. Daklizumab, účinná látka přípravku Zinbryta, s reverzibilním mechanismem účinku, přináší účinnou možnost terapie RS.“

Podle přednášky MUDr. Michala Dufky, Ph.D.
(I. neurologická klinika FN u sv. Anny, Brno)

Roztroušená skleróza – pacient a systém, pacient a léčba

Terapeutické možnosti u pacientů s roztroušenou sklerózou se za posledních 15 let velmi rozšířily. Léčba je zahajována již v časných stádiích onemocnění, protože již tehdy probíhá nevratné poškození nervové tkáně. Podmínkou je včasná diagnostika. Dostupnost léků ovlivňujících onemocnění (DMD) je v České republice na dobré úrovni. Celkový počet pacientů léčených DMD v roce 2016 byl 10 596. Snaha o vývoj nových léků s cíleným mechanismem účinku a nižším výskytem nežádoucích příhod pokračuje. S novými léky však přibývají i nová, méně častá, ale někdy závažná rizika. Ty kladou nároky na ostražitost neurologa i spolupráci ze strany pacienta. Rozšiřující se možnosti léčby žádají větší individualizaci terapeutických postupů s ohledem na mechanismus účinku, nežádoucí účinky, komorbiditu a předchozí léčbu pacienta.

Pacient s roztroušenou sklerózou v současném systému

Včasná diagnostika RS

V posledních letech přinesl výzkum řadu nových léků pro terapii roztroušené sklerózy (RS). Snaha se dnes zaměřuje na co nejčasnější zahájení léčby již po první atace, kdy je nejpřínosnější. Studie s DMD (interferon β -1a, interferon β -1b, glatiramer acetát a terifunomid) prokázaly jednoznačný přínos již po první atace onemocnění (CIS – klinicky izolovaný syndrom) z hlediska oddálení další ataky a přechodu do klinicky potvrzené RS. Potřeba včasné diagnostiky RS, která z tohoto přístupu vyplývá, vedla nedávno ke třem revizím diagnostických kritérií (McDonald, 2001; Polman, 2005; Polman, 2010). Dnes tvoří více než 90 % nově léčených pacientů s RS pacienti s CIS.

Podmínky zahájení léčby RS léky ovlivňujícími onemocnění

Včasná diagnostika demyelinizační příhody zahrnuje neurologické vyšetření, magnetickou rezonanci (MR), vyšetření likvoru a elektrofyziologii. Dostupnost vyšetření se zvyšovala, s výsledky MR navíc dnes umíme lépe pracovat a lépe je využívat. Vyšetření likvoru je v ČR stále standardem, byť jeho negativní výsledek nevyloučí RS. Je ale přínosné v diferenciální diagnostice, kdy dovede vyloučit jiné možné příčiny pacientových obtíží. Pokud je doložena zánětlivá aktivita (přítomnost oligoklonálních pásovů v likvoru nebo aktivní léze na MR), pacient je přeléčen i.v. kortikosteroidy a je vyloučena jiná příčina obtíží, jsou splněny úhradové podmínky pro zahájení léčby DMD. Přeléčení kortikosteroidy by mělo být provedeno co nejdříve, následná DMD léčba by měla být nasazena do čtyř týdnů od její indikace. Nepřeléčení ataky i.v. kortikosteroidy je jednak postup non lege artis, jednak není splněna jedna z podmínek úhrady časné léčby.

Úhrada DMD u klinicky definitivní RS požaduje vysokou aktivitu onemocnění, kterou SÚKL definuje jako dvě přeléčené ataky za rok. Neplatí zde již podmínka positivity likvoru nebo přítomnosti aktivní léze na MR. U pacientů mladších 18 let není v léčbě RS dostatek studií. Dle SPC lze od dvou let věku podávat pouze interferon β -1a 22 nebo

44ug 3x týdně a od 12 let pak interferon β -1a i 1b nebo glatiramer acetát v dávce 20 mg/den sc inj.

Eskalace léčby

Při intoleranci léků není problém převést pacienta na jiný přípravek v rámci stejné linie. Při nedostatečné účinnosti je namístě provést eskalaci léčby. Pozdní eskalace je významným prediktorem disability.

U vysoce aktivní nemoci je možnost přeskočit 1. linii léčby a zahájit léčbu vysoce účinnými léky (1,5 linie – fingolimod, dimethylfumarát, nebo 2 liniovými léky – natalizumabem, případně i alemtuzumabem – alespoň dle původních úhradových podmínek tohoto léku, v současné době je úhrada alemtuzumabu pozastavena a připravuje se jejich úprava).

Řada situací, do kterých se v praxi dostáváme, nemá oporu v úhradových podmínkách DMD léků a tak je stále častěji nutné žádat o individuální schválení revizní lékaře, což zvyšuje administrativní zátěž RS center.

Dostupnost péče

Stále se zkvalitňující a komplexnější péče o pacienty s RS vedla ke vzniku specializovaných RS center. Jejich dostupnost v rámci ČR je dobrá. RS centra mají široké diagnostické i terapeutické možnosti. Pacientům při léčbě pomáhají také patientské organizace. DMD užívalo v roce 2016 v ČR 10 596 pacientů. Nově léčených pacientů bylo ve stejném roce 1 146 a počet pacientů s eskalací činil 735. Dosavadní DMD jsou indikovány k léčbě relaps-remitentní RS. Letošní rok znamená určitý milník pro primárně progresivní RS, neboť byl registrovaný (zatím FDA) 1. lék, který dokáže zmírnit průběh této formy onemocnění.

Podle přednášky MUDr. Michala Dufky, Ph.D.

(I. neurologická klinika FN u sv. Anny, Brno)

Léčba roztroušené sklerózy ve 21. století a její bezpečnost

Rozšiřující se možnosti léčby RS

V porovnání s obdobím před rokem 2000 se nabídka možností terapie RS značně rozšířila. V současné době se uplatňuje princip včasného

zahájení léčby ihned po diagnóze v době terapeutického okna pro účinnou terapii, kdy v patogenezi převládá zánět nad neurodegenerací, která převažuje v pozdějších stádiích onemocnění. DMD dostupné v ČR zahrnují interferon β -1a, interferon β -1b, pegylovaný interferon β -1a, glatiramer acetát, terifunomid, dimethyl fumarát, fingolimod, natalizumab a alemtuzumab. Podle následnosti rozlišujeme indukční terapii, kdy je léčba zahájena lékem s vysokou účinností s cílem co nejvíce od počátku utlumit zánět v CNS, s následným podáváním léku základní linie, a eskalační terapii, kdy se léčba zahajuje lékem 1. linie a při nedostatečné účinnosti následuje další linie.

Rizika léčby RS

U DMD 1. linie je výskyt nežádoucích účinků relativně častější, jsou ale většinou nezávažné a dobře předvídatelné. U DMD 2. linie se nežádoucí účinky vyskytují méně často, ale pokud se objeví, mohou být velmi závažné. Jedná se o laboratorní odchylky v krevním obrazu, hodnoty ukazující na orgánové abnormality (jater, ledvin, štítné žlázy), rizika infekcí (respirační, kožní, PML...) nebo rozvoj jiného autoimunitního onemocnění. Navíc ne všechna rizika DMD 2. linie již známe.

Rizika spojená s DMD:

- fingolimod: elevace transamináz, lymfopenie, bradykardie, makulární edém, hypertenze, herpetická infekce, teratogenicita,
- dimethyl fumarát: návaly horka, gastrointestinální obtíže, infekce močových cest, proteinurie,
- terifunomid: hepatopatie, leukopenie, hypertenze, řídnutí vlasů, teratogenita,
- natalizumab: závratě, nauzea, kopřivka a vzácná progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML – k březnu 2017 na celém světě 714 pacientů s PML související s léčbou natalizumabem), riziko vzplanutí choroby po vysazení po >24 dávkách (i v graviditě),
- alemtuzumab: infuzní reakce, riziko infekcí během 30 dnů, rozvoj dalších autoimunitních onemocnění během čtyř let (trombocytopenie, tyreoiditida, glomerulonefritida), gravidita možná čtyři měsíce po poslední infuzi.



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Zkrácená informace • GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,5 mg fingolimodum (ve formě hydrochloridu). **Indikace:** Přípravek Gilenya je indikován v monoterapii jako léčba modifikující průběh onemocnění u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy u následujících skupin dospělých pacientů: u pacientů, kteří mají vysoce aktivní formu onemocnění i přes úplnou a odpovídající terapii nejméně jedním chorobu modifikujícím lékem nebo u pacientů s rychle progredující závažnou relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy definovanou 2 nebo více těžkými relapsy během jednoho roku a s 1 nebo více gadolinium enhancing lézi na MRI mozku nebo s významně zvýšeným výskytům T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením MRI. **Dávkování:** Doporučená dávka je jedna 0,5 mg tobolka podávaná perorálně jednou denně. Přípravek Gilenya může být užíván s jídlem nebo nalačno. **Kontraindikace:** Známý syndrom imunodeficiency. Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, včetně pacientů se sníženou imunitou (včetně těch, kteří jsou v současné době na imunosupresivní léčbě nebo pacientů s imunitou oslabenou předchozí terapií). Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza). Známé aktivní maligní onemocnění. Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C). Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/varování:** Zahájení léčby vede k přechodnému zpomalení srdeční frekvence. Všichni pacienti musí mít provedeno EKG vyšetření a mít změněn krevní tlak před a 6 hodin po podání první dávky přípravku Gilenya. Všichni pacienti by měli být monitorováni s ohledem na subjektivní a objektivní příznaky bradykardie po dobu 6 hodin s měřením srdeční frekvence a krevního tlaku každou hodinu. Pokud by pacient během monitorování po první dávce vyžadoval farmakologickou intervenci, je nutné zajistit monitorování přes noc ve zdravotnickém zařízení a je nutno po podání druhé dávky přípravku Gilenya opakovat monitorování. Je doporučeno totéž monitorování jako po podání první dávky při zahájení léčby, pokud je léčba přerušena: na 1 den nebo více během prvních 2 týdnů léčby, na více než 7 dní během 3. a 4. týdne léčby, na více než 2 týdny po jednom měsíci léčby. Pokud je přerušena kratší než uvedený výše, může léčba pokračovat následující dávkou podle plánu. S ohledem na riziko závažných poruch rytmu nesmí přípravek Gilenya užívat pacienti s poruchami atriioventrikulárního vedení. Před zahájením léčby u pacientů s anamnézou významného kardiovaskulárního onemocnění se doporučuje konzultace kardiologa. Během léčby je doporučeno pravidelně kontrolovat krevní obraz, po třech měsících a poté nejméně jedenkrát ročně, a provést kontrolu krevního obrazu v případech výskytu známek infekce. Je-li absolutní počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$, je třeba léčbu až do zotavení přerušit. U pacientů bez protiláték proti VZV je před zahájením léčby doporučena vakcinace. * Po uvedení na trh byly hlášeny izolované případy kryptokokové meningitidy. Pokud se potvrdí diagnóza kryptokokové meningitidy, fingolimod má být vysazen a má být zahájena vhodná léčba. * Makulární edém byl hlášen u 0,5 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg. Po 3 - 4 měsících od zahájení léčby se doporučuje provést oční vyšetření. Je doporučeno monitorovat sérové hladiny jaterních transamináz a bilirubinu před zahájením léčby a dále v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci terapie a pravidelně poté. Při opakovaném průkazu hodnot jaterních transamináz nad 5násobek ULN by měla být přerušena terapie přípravkem Gilenya. Při převádění z jiných chorob modifikujících léků na přípravek Gilenya je nutné zvážit eliminační poločas a mechanismus působení těchto látek, aby se zabránilo aditivním účinkům na imunitu za současně minimalizace rizika reaktivační choroby. Léčbu přípravkem Gilenya lze většinou zahájit bezprostředně po vysazení interferonu nebo glatirameru acétátu. U dimethylfumarátu je před zahájením léčby přípravkem Gilenya nutná dostatečně dlouhá washout perioda k normalizaci krevního obrazu. Kvůli možným souběžným účinkům na imunitu je při převádění pacientů z natalizumabu nebo teriflunomidu na přípravek Gilenya nutná obezřetnost. Eliminace natalizumabu trvá obvykle 2 - 3 měsíce od ukončení léčby. Bez zrychlené eliminační procedury může eliminace teriflunomidu z plazmy trvat několik měsíců až 2 roky. Zahájení léčby přípravkem Gilenya po převedení z alemtuzumabu se nedoporučuje, pokud prospěch z této léčby jasně nevyváží riziko pro konkrétního pacienta. V klinických studiích i během postmarketingového sledování byla hlášena vzácné případy posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud existuje podezření na PRES, je nutné přerušit léčbu přípravkem Gilenya. * U pacientů léčených přípravkem Gilenya byl hlášen karcinom bazálních buněk. Pozornost vůči kožním lézím je zcela namířena a při zahájení léčby, nejdříve po roce od zahájení a dále v ročních intervalech se doporučuje vyhodnocení stavu pokožky ošetřujícím lékařem s ohledem na klinický stav. Po uvedení na trh byla hlášena při léčbě fingolimodem progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Před zahájením léčby fingolimodem je nutné mít k dispozici MRI sken (ne starší 3 měsíců) jako referenci. Pokud je podezření na PML, musí být MRI provedeno neprodleně k diagnostickým účelům a léčba fingolimodem musí být přerušena do výložené diagnózy PML. * **Interakce:** Antineoplastická, imunosupresivní nebo imunomodulační léčba by neměla být současně s přípravkem Gilenya podávána vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém. Během léčby přípravkem Gilenya a až dva měsíce po ní může být vakcinace méně účinná. Použití živých oslabených vakcín může vést k riziku infekci a je třeba se mu vyhnout. U pacientů léčených betablockátory nebo jinými látkami, které mohou snižovat srdeční frekvenci, jako například antiarytmika třídy Ia a III, blokátory kalciových kanálů (jako ivabradin, verapamil nebo diltiazem), digoxin, inhibitory cholinesterázy nebo pilokarpin, nesmí být zahájena léčba přípravkem Gilenya. Měla by být zvážena potenciální rizika a přínosy zahájení léčby fingolimodem u pacientů, kteří jsou již léčeni látkami snižujícími srdeční frekvenci. Je třeba dbát opatrnosti u látek, které mohou inhibovat CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antymykotika, některé makrolidy jako například klaritromycin nebo telitromycin). **Těhotenství a kojení:** Během léčby by pacientka neměla otěhotnět a doporučuje se aktivní antikoncepce. Pokud žena otěhotní v průběhu užívání přípravku Gilenya, doporučuje se léčbu přerušit. S ohledem na možnost závažných nežádoucích účinků fingolimodu na kojené děti by neměly být léčeny přípravkem Gilenya kojící. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Chřipka, sinusitida, bolest hlavy, kašel, průjem, bolest zad, zvýšení jaterních enzymů (ALT, GGT, AST). Časté: "Karcinom bazálních buněk", infekce herpetickým virem, bronchitida, gastroenteritida, tinea, lymfopenie, leukopenie, deprese, závrať, migréna, rozmazané vidění, bradykardie, atriioventrikulární blokáda, hypertenze, dušnost, ekzém, alopecie, svědění, astenie, zvýšení triglyceridů v krvi, snížení tělesné hmotnosti. U pacientů léčených fingolimodem byly v souvislosti s infekcí hlášeny velmi vzácné fatální případy oportunního onemocnění. **Podmínky uchovávání:** Neuchovávat při teplotě nad 25 °C. Uchovávat v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 7, 28 nebo 98 tvrdých tobolek nebo vícenásobná balení obsahující 84 (3 balení po 28) tvrdých tobolek. PVC/PVDC/Al perforované jednodávkové blistry v balení obsahujícím 7×1 tvrdou tobolku. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/11/677/001-006. **Datum registrace:** 17.03.2011. **Datum poslední revize textu SPC:** 26.1.2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. • *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.* • *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. Cohen J et al. New Engl J Med 2010. 2. Cohen J et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015. 3. He A et al. JAMA Neurol 2015. 4. Cohen J et al. Poster P591 presented at ECTRIMS 2015. 5. Ziemssen T et al. Poster P3.251 presented at AAN 2015. 6. Khatri B et al. Lancet Neurol 2011. 7. De Stefano N et al. Poster P290 presented at ECTRIMS-ACRIMS 2014. 8. Cohen J et al. J Neurol 2013. 9. Montalban X et al. Poster P4.001 presented at AAN 2015. 10. Agius M et al. CNS Neurosci Ther 2014. 11. Bergvall N et al. PLoS ONE 2014. 12. Kappos L et al. New Engl J Med 2010. 13. Calabresi P et al. Lancet Neurol 2014. 14. Radue E et al. Poster P439 presented at ECTRIMS-ACRIMS 2014. 15. Cree B et al. Poster P627 presented at ECTRIMS 2015. 16. Braune S et al. J Neurol 2015. 17. DiMarco J et al. Mult Scler Relat Disord 2014. 18. Warrander-Sparks M et al. Mult Scler 2016. 19. Limmoth V et al. Poster S4.005 presented at AAN 2015. 20. Hughes B et al. Mult Scler Relat Disord 2014. 21. Duquette P et al. P1035 presented at ECTRIMS 2015. 22. GILENYA Summary of Product Characteristics. 23. GILENYA Prescribing Information. 24. Lapiere Y et al. Can J Neuro Sci 2016. 25. Dueri H et al. Abstract P7.019 presented at AAN 2015. 26. Fox E et al. Mult Scler Relat Disord 2014. 27. Ziemssen T et al. Poster O1112 presented at EAN 2015. 28. Ziemssen T et al. Poster P593 presented at ECTRIMS 2015. 29. Francis G et al. Mult Scler 2014. 30. Kappos L et al. Mult Scler Relat Disord 2014. 31. Novartis Pharmaceuticals Q4 2015 Financial Report dated Jan 2016. 32. Kappos L et al. Neurology 2015. 33. Montalban X et al. J Neurol 2015.



Gilenya® je registrovaná obchodní značka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o.,
Gemini, budova B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: 225 775 111, fax: 225 775 222, www.novartis.cz

Případy PML byly hlášeny ojediněle i v případě perorálních DMD: fingolimod a dimethyl fumarát.

Individualizace terapie

I když jsou uvedena rizika nových a účinných DMD vzácná, kladou nároky na bdělost lékaře a spolupráci nemocného při léčbě. Pro neurologa to znamená rozšířit své znalosti daleko za hranice

neurologie, uvážlivě hodnotit laboratorní odchylky a případné orgánové komplikace léčby a při indikaci každého léku neustále vyhodnocovat poměr přínosu a rizik, který je u každého pacienta individuální. Čím více možností léčby RS současný trh nabízí, tím více musí být léčba individualizována. Lékař by měl vzít v úvahu účinnost jednotlivých přípravků, ale i jejich bezpečnost, průvodní

choroby a léčbu pacientů, předchozí podávanou terapii RS a možnost gravidity. Důležitým aspektem je kvalita života pacienta. Je třeba vycházet z faktu, že RS neohrožuje pacienta akutně na životě a její terapie je dlouhodobá. Proto zde platí zásada *primum non nocere*.

Podle přednášky MUDr. Pavla Hradílka, Ph.D.

(Neurologická klinika FN Ostrava)

Zaznělo na Zaznělo na XIV. sympoziu praktické neurologie v Brně

Na základě sdělení na XIV. sympoziu praktické neurologie v Brně zpracovala MUDr. Zuzana Zafarová

Vychází jako supplementum D časopisu Neurologie pro praxi
Neurol. praxi 2017; 18(Suppl D)

Vydavatelství a nakladatelství:

Solen, s.r.o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc

Redakce: Mgr. Zdeňka Bartáková

Obchodní oddělení: Ing. Lenka Mihulková

Grafická úprava a sazba: Lucie Šilberská

Tisk: Trifox, s.r.o., Šumperk

Distribuce: SOLEN, s.r.o., 2017

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů textů či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Nejnovější informace o našich publikacích naleznete v e-shopu na www.solen.cz

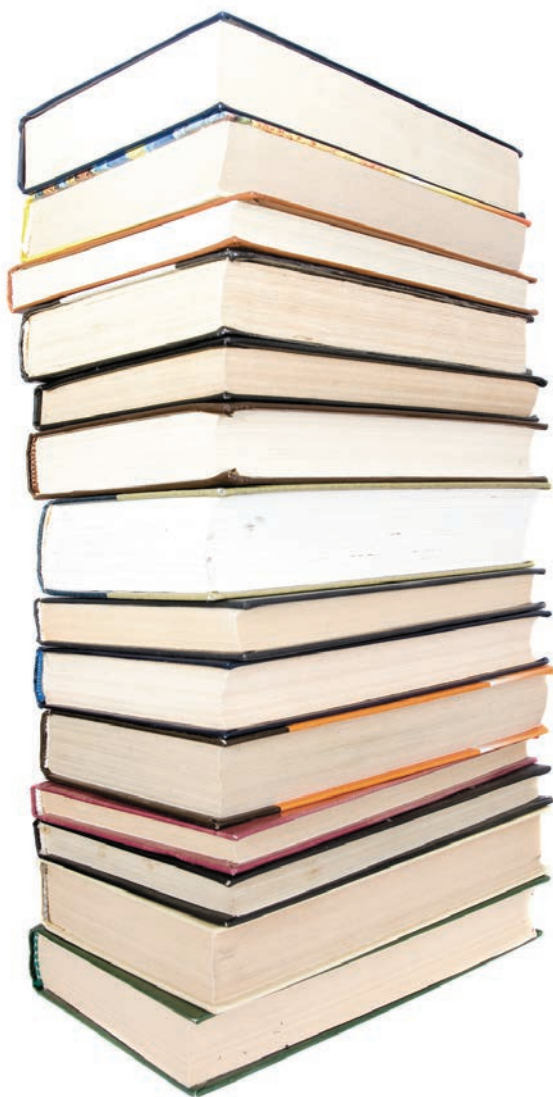
ISBN 978-80-7471-198-5

Vydal: Solen, s.r.o., IČ 25553933



SOLEN rozšiřuje portfolio tiskovin
pro lékaře o **knižní produkci**

edice **MEDUCA**



Nevíte,
komu
svěřit
k vydání
svou
knihu?

— ZAJISTÍME VÁM: —

KVALITNÍ REDAKČNÍ A EDITORSKOU PRÁCI, RECENZE,
GRAFIKU, TISK, PUBLICITU VČETNĚ ELEKTRONICKÉ VERZE

Kyselina α -lipoová v léčbě neuropatické bolesti

Zajímavým příspěvkem týkajícím se léčby neuropatické bolesti (NB) byla na XIV. sympoziu praktické neurologie přednáška o kyselině α -lipoové (ALA). Jedním z nejúspěšnějších přístupů v léčbě NB je dnes kombinace léků s různými mechanismy účinku. ALA je antioxidant, který posiluje endogenní antioxidační mechanismy. Přesný mechanismus účinku není znám, ale zahrnuje i protizánětlivé působení. Analgetický potenciál ALA byl prokázán v řadě studií a její i.v. či p.o. podání je spojeno se zmírněním neuropatické bolesti. Je přínosem zvláště u nemocných, kteří netolerují léky první volby, nebo jsou na tuto terapii rezistentní. Kromě diabetické neuropatie se uplatňuje i u dalších bolestivých stavů, jako je syndrom pálení v ústech, syndrom karpálního tunelu nebo chronické bolesti zad v těhotenství.

Neuropatická bolest

NB vzniká v přímém důsledku poškození nebo onemocnění somatosenzitivního systému. Tento typ bolesti nevyžaduje stimulaci nociceptorů. Deskriptory bolesti zahrnují pálivou bolest, bolestivý chlad, pocit elektrických výbojů, brnění, mravenčení, tupost a svědění. NB se vyskytuje asi u 7–8% dospělých trpících chronickým bolestivým syndromem. Zejména jde o chronickou bolest bederní části zad, diabetickou neuropatii, posttherpetickou neuropatii a bolest po cévní mozkové příhodě. NB se objevuje také u roztroušené sklerózy, HIV polyneuropatie, poranění míchy či nádorových onemocnění. Nejčastěji má intenzitu $\geq 50\%$ na VAS a má výraznou afektivní složku, která může vést až k suicidii. Může jít o spontánní bolest (parestezie, dysestezie, trvalá pálivá bolest, paroxysmální lamiující bolest) nebo o bolest závislou na stimulaci (hyperalgezie, alodynii, opožděnou bolest, kontralaterální bolest).

Úskalí léčby neuropatické bolesti

Léky první volby u NB zahrnují tricyklická antidepresiva (TCA) a antikonvulziva. Léčba je obtížná, přípravky je často nutné kombinovat a často se objevují nežádoucí účinky: u TCA anticholinergní, antihistaminové či antiadrenergní, u gabapentinoidů ospalost, únava, závratě, infekce dýchacích cest, leukopenie, nechutenství, agresivita, zmatenost aj.

Kyselina α -lipoová

V etiologii řady onemocnění se uplatňuje oxidativní stres. ALA má silný antioxidační potenciál – aktivuje endogenní antioxidační mechanismy, dále má protizánětlivý účinek (inhibice IL-1, IL-6, TNF- α) a je koenzymem buněčného energetického metabolismu (zvýšení syntézy ATP). Navíc vykazuje výborný průnik z cév do nervové tkáně a snižuje hladinu krevního cukru.

Kyselina α -lipoová u diabetické neuropatie

Jedním z onemocnění, kde se oxidativní stres uplatňuje, je i diabetická neuropatie. Hyperglykemie vede ke zvýšené tvorbě volných kyslíkových radikálů v mitochondriích, čímž do-

chází k poškození endoteliálních a nervových buněk. U diabetické neuropatie byly prokázány významně snížené buněčné i plazmatické koncentrace antioxidantů, zvláště glutathionu, vitamínu C a vitamínu E. Bolest se u jednotlivých typů diabetické neuropatie vyskytuje s různou frekvencí. Prevalenci chronické neuropatické bolesti udávají různí autoři 16–26%. ALA může mít jako silný antioxidant preventivní a léčebný vliv na diabetické mikro- a makrovaskulární komplikace.

Poslední studie s ALA u diabetiků I. typu prokázaly normalizaci hladin pokročilých produktů glykace, preventivní účinek na hyperglykemií indukované buněčné poškození (analgetický potenciál) a zlepšení nervových funkcí (snížení neuronální senzitivity selektivní inhibicí kalciových kanálů T typu). Ve srovnání s léky 1. volby pro NB vykazuje ALA minimální riziko nežádoucích účinků. V metaanalýze zahrnující 653 diabetiků 2. typu s klinicky manifestní periferní diabetickou neuropatií vedlo podávání ALA v dávce 100–1 800 mg/den i.v. po dobu tří týdnů nebo p.o. po dobu tří týdnů až šesti měsíců ke klinicky relevantnímu poklesu intenzity NB v průměru o 50%. Klinický účinek byl zjevný již za 3–5 týdnů, efekt na autonomní neuropatii byl pozorován za 8–16 týdnů.

Kyselina α -lipoová u dalších bolestivých stavů

ALA prokázala v řadě studií účinnost na zmírnění bolesti u vertebrogenních onemocnění, např. u chronických bolestí krční páteře nebo u diskoradikálního konfliktu. V observační studii u pacientů se syndromem karpálního tunelu byl prokázán významný účinek ALA v dávce 600 mg/den (často v kombinaci s vitamíny B) na zmírnění bolesti a funkční stav (BostonCarpalTunnelQ-disability). Tato studie dále ukázala slibný efekt ALA v prevenci progresivní degenerace n. medianus a při podání před a po chirurgickém výkonu rychlejší zotavení a synergický účinek s analgetiky a fyzioterapií.

Kyselina α -lipoová v těhotenství

Přínos ALA je možné využít i u těhotných žen. Asi 49–56% těhotných trpí bolestí bederní

části zad (většinou mezi 5. a 7. měsícem gravidity), časté jsou bolesti SI skloubení a symfýzy. Incidence syndromu karpálního tunelu je u těhotných 2–3x vyšší. Většina léků v graviditě je kontraindikována, chirurgický výkon rizikový. Při podávání ALA p.o. v dávkách do 2400 mg/den nebo do 600 mg/den i.v. nebyly zachyceny žádné nežádoucí účinky. Gravidita není absolutní kontraindikací podávání ALA. Modely u zvířat dokonce prokázaly protektivní účinek ALA na plod u diabetiček, alkoholiček, nebo těhotných vystavených toxickým látkám, jako je dioxin.

Kyselina α -lipoová v praxi

Léčba ALA se zahajuje 10 i.v. infuzemi v dávce 600 mg denně (úhrada vázána na hospitalizaci) a poté následuje perorální léčba v dávce 600 mg denně po dobu dvou měsíců. Randomizované klinické studie ukazují přetrvávání účinku po dobu až sedmi měsíců. Léčbu je proto třeba opakovat 2x ročně.

Kombinovaný perorální přípravek zahrnuje ALA, vitamin E, selen, vitamin B₆, kyselinu pantothenovou, niacin a vitaminy B₂ a B₁. Přípravek se podává trvale v dávce 300–500 mg/den.

Brněnské zkušenosti s kyselinou α -lipoovou

V databázi brněnského pracoviště je 89 pacientů léčených ALA, 17 z důvodu syndromu pálení v ústech (burning mouth syndrome, BMS), 60 s diabetickou neuropatií (DN), 10 s posttherpetickou neuropatií (PHN) a 2 případy atypické neuropatické bolesti související s boreliózou. Terapeutický režim zahrnuje infuze ALA 600 mg/den po dobu 14 dní (s pauzou na víkend) a navazující léčbu kombinovaným přípravkem s ALA v dávce 300–500 mg/den. U 8/17 pacientů s BMS, 3/10 pacientů s PHN, 43/60 pacientů s DN bylo po třech měsících léčby zjištěno snížení intenzity bolesti dle VAS o 30–50%. U dvou pacientů s atypickou neuropatií související s neuroboreliózou byl účinek krátkodobý a dosáhl 30% zmírnění bolesti.

Podle přednášky MUDr. Lenky Klimešové (Centrum pro léčbu bolesti FN u sv. Anny, Brno)

REVITANERV STRONG

doplněk stravy



1 TABLETA OBSAHUJE
500 mg
Kyseliny ALFA LIPOOVÉ

s obsahem vitamínu B₁, B₆, Niacinu a Thiaminu

**PŘÍSPÍVÁ K NORMÁLNÍ ČINNOSTI
NERVOVÉ SOUSTAVY**

1 tableta obsahuje

Kyselina alfa-lipoová 500 mg

Ginkgo biloba extrakt	40,0 mg
Niacin	24,0 mg
Vitamin E	18,0 mg
Kyselina pantothenová	9,0 mg
Vitamin B ₆	2,10 mg
Vitamin B ₂	2,10 mg
Vitamin B ₁	1,65 mg
Selen	82,5 µg



Léčba deprese u pacientů se somatickými komorbiditami

Deprese je systémové onemocnění často provázené somatickými chorobami. Riziko vzniku velké depresivní poruchy je zvýšené u osob s ischemickou chorobou srdeční, cévní mozkovou příhodou (CMP), epilepsií, Alzheimerovou chorobou, diabetem 2. typu nebo onkologickým onemocněním. Deprese se vyskytuje i u řady neurologických onemocnění, jako je Parkinsonova choroba, demence nebo roztroušená skleróza. Přítomnost deprese zhoršuje prognózu těchto nemocných. Zvyšuje mortalitu pacientů s ICHS, s CMP, s maligními nádory, u epilepsie zvyšuje zátěž danou záchvaty, u diabetiků vede k časnějšímu výskytu cévních komplikací a v případě infekce HIV urychluje progresi do vzniku onemocnění AIDS.

Deprese a mortalita

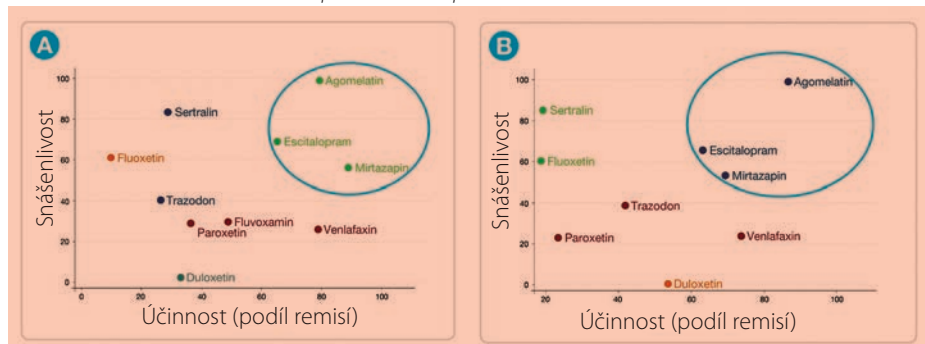
Dánská populační studie s více než pěti miliony osob ukázala, že pacienti s depresí mají více než dvojnásobnou mortalitu. U mužů zkracuje deprese život průměrně o 14 let, u žen o 10 let oproti populaci bez chronického onemocnění. Pacienti s depresí měli v této studii relativně vyšší riziko úmrtí z nepřírodných příčin (např. suicidium) a absolutně vyšší riziko úmrtí z přirozených příčin. Na druhé straně také platí, že přítomnost somatických chorob u pacientů s depresí patří mezi parametry, které významně snižují pravděpodobnost dosažení remise, a to o 40% ($p = 0,001$).

Terapie deprese tedy může značně zlepšit prognózu pacientů s chronickým somatickým onemocněním. K léčbě deprese je k dispozici celá řada antidepresiv různých tříd. Liší se svou účinností i rizikem nežádoucích účinků. Síťová metaanalýza a analýza nákladové efektivity antidepresiv nové generace publikovaná v roce 2015 ukázala tři antidepresiva s nejvýhodnějším poměrem mezi účinností (podíl odpovědí na léčbu a podíl remisí) a bezpečností: agomelatin, escitalopram, mirtazapin (obrázek 1).

Deprese a kardiovaskulární onemocnění

Mezi kardiovaskulárními (KV) chorobami a psychickými potížemi existuje komplexní vztah. Psychosociální faktory mají vliv na srdce a cévy a KV systém naopak ovlivňuje psychické funkce. Deprese může být jak příčina, tak následek somatického onemocnění. KV onemocnění jsou často provázena depresivní poruchou a naopak pacienti s depresí mají vyšší náchylnost k depresi. Diagnostická kritéria pro depresi splňuje 20% pacientů s KV onemocněním a přítomnost deprese zvyšuje KV mortalitu 3,5–4x, je prediktorem progresu a horší prognózy pacientů s KV onemocněním. V některých případech sdílí deprese a KV onemocnění společné biologické mechanismy, jako je autonomní dysregulace, metabolické změny, poruchy osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny. Z faktorů životního stylu to může být kouření, nedostatek fyzické aktivity, strava, noncompliance. Některé léky používané u KV chorob mohou mít navíc depresogenní účinky (clonidin, digitalis, hydrala-

Obr. 1. Poměr mezi účinností a bezpečností antidepresiv



podle Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, et al. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. *CNS Drugs* 2015; 29(8): 695–712.

zin, propranolol, reserpin či thiazidová diuretika). Rizikové mohou být i kombinace antidepresiv s KV léky. Příkladem může být bradykardizující účinek SSRI a β -blokátorů, zvýšené riziko krvácení u kombinace SSRI s warfarinem/NSAID, či prodloužení intervalu QT na EKG při kombinaci tricyklických antidepresiv a antiarytmik I. třídy nebo amiodaronu. U citalopramu a escitalopramu jsou důkazy o prodloužení QT a riziku torsades de pointes a toto riziko hrozí v určitých situacích i u dalších antidepresiv.

Deprese a neurologická onemocnění

Deprese u Parkinsonovy choroby

Podle medicíny založené na důkazech je k léčbě deprese u pacientů s Parkinsonovou chorobou vhodné použít nortriptylin, desipramin a SSRI. Studie publikovaná v roce 2015 přinesla také důkazy o příznivém vlivu agomelatinu v léčbě deprese u těchto pacientů. Po 24 týdnech léčby měl agomelatin příznivý vliv na depresivní příznaky, spánek, denní bdělost a motorické obtíže. Synergické působení agomelatinu jako agonisty melatoninových receptorů a současně jako antagonisty 5-HT_{2C} vede ke snížení vyplavování glutamátu, disinhibici vyplavení noradrenalinu a dopaminu v prefrontálním kortexu a zvýšení BDNF (brain-derived neurotrophic factor). To je podkladem potlačení negativních příznaků deprese (depresivní nálada, anxieta, oploštělost, sexuální dysfunkce) a posílení pozitivních příznaků (zájem, potěšení, motivace, prožívání), ale také ke zlepšení paměti, učení a pozornosti.

Deprese a cévní mozkové příhody

Mezi depresí a cévními mozkovými příhodami (CMP) existuje oboustranný vztah. Během jednoho roku po CMP se u třetiny pacientů rozvine deprese. Přítomnost deprese významně zvyšuje mortalitu pacientů s CMP a má nepříznivý vliv na jejich rehabilitaci. Nejvyšší úroveň důkazů v léčbě deprese u CMP má pouze nortriptylin, úroveň dva citalopram, popř. amitriptylin a trazodon. Tyto doporučené léky mají celou řadu nežádoucích účinků a interakcí.

Závěr

Neléčená deprese u somatických onemocnění zhoršuje prognózu, snižuje odpověď na léčbu i kvalitu života pacientů a znamená vyšší náklady na léčbu. Antidepresiva mohou příznivě ovlivnit náladu, anxieta, stres a bolest. Vedou ke zmírnění příznaků, omezují systémový dopad deprese a zlepšují fungování pacienta i prognózu somatického onemocnění. Je ale třeba posoudit i jejich bezpečnost, např. kardiotoxicitu, prodloužení intervalu QT, vazokonstrikční/vazodilatační působení, autoimunitní nežádoucí účinky aj., a také interakce s léčbou daného somatického onemocnění. Proto je nutné volit antidepresivum individuálně pro konkrétního pacienta. Ideální antidepresivum má mít vysokou účinnost, dobrou snášenlivost, nízké riziko interakcí a jednoduché dávkování. Nedávná metaanalýza ukázala nejlepší poměr mezi účinností a bezpečností u agomelatinu, escitalopramu a mirtazapinu.

Podle přednášky doc. MUDr. Jiřího Masopusta, Ph.D.
(Psychiatrická klinika FN Hradec Králové)

Valdoxan®

Agomelatin

**NÁVRAT
DO RYTMU
ŽIVOTA**

TÝDEN 6

TÝDEN 12

TÝDEN 24

TÝDEN 1



Zkrácená informace o přípravku Valdoxan 25 mg: Složení^{††}: Jedna potahovaná tableta obsahuje agomelatinum 25 mg. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **Indikace**^{††}: Léčba depresivních epizod. K léčbě dospělých. **Dávkování a způsob podání**^{††}: Doporučená dávka je 25 mg jednou denně užitá perorálně před spaním. Po dvou týdnech léčby, pokud nenastane zlepšení příznaků, může být dávka zvýšena na 50 mg jednou denně, tedy dvě 25 mg tablety, užitá najednou před spaním. Rozhodnutí zvýšit dávku musí být učiněno s přihlédnutím k vyššímu riziku zvýšení transamináz. Jakékoliv zvýšení dávky na 50 mg by mělo být provedeno na základě zhodnocení poměru přínos/riziko pro pacienta a s pečlivým monitorováním jaterních funkcí. **U všech pacientů by měly být provedeny testy jaterních funkcí před zahájením léčby. Léčba nemá být zahájena, pokud transaminázy dosahují 3násobku horního limitu normálního rozmezí (viz body Kontraindikace a Zvláštní upozornění).** Během léčby mají být transaminázy pravidelně monitorovány po přibližně třech týdnech, šesti týdnech léčby (konec akutní fáze), dvanácti týdnech a dvaceti čtyřech týdnech (konec udržovací fáze) a poté, pokud je to klinicky indikováno (viz bod Zvláštní upozornění). Léčba má být zastavena, pokud transaminázy dosáhnou 3násobku horního limitu normálního rozmezí (viz body Kontraindikace a Zvláštní upozornění). Při zvýšení dávky by měly být znovu provedeny testy jaterních funkcí se stejnou četností, jako při zahájení léčby. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu nejméně 6 měsíců. **Kontraindikace**^{††}: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Porucha funkce jater (tj. cirhóza nebo aktivní jaterní onemocnění) nebo transaminázy převyšující 3násobek horního limitu normálního rozmezí (viz body Dávkování a Zvláštní upozornění). Souběžné podávání silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxamin, ciprofloxacín) (viz bod Interakce). **Zvláštní upozornění**^{††}: **Monitorování jaterních funkcí**: Po uvedení na trh byly u pacientů léčených přípravkem Valdoxan hlášeny případy poškození jater včetně jaterního selhání (u pacientů s jaterními rizikovými faktory bylo výjimečně hlášeno několik případů s fatálním důsledkem nebo transplantací jater), zvýšení hladiny jaterních enzymů na více než 10násobek horní hranice normálního rozmezí, hepatitidy a žloutenky. **Opatrnosti je třeba před zahájením léčby a pečlivé monitorování má být prováděno po celou dobu léčby u všech pacientů, zvláště u pacientů s rizikovými faktory poškození jater nebo se současným užíváním léčivých přípravků spojených s rizikem poškození jater.** Před zahájením léčby: Léčba přípravkem Valdoxan má být předepsána pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika u pacientů s rizikovými faktory poškození jater např. s obezitou/ nadváhou/ nealkoholickým steatotickým postižením jater, diabetem, abúzem alkoholu / značným příjmem alkoholu a u pacientů současně užívajících léčivé přípravky spojené s rizikem poškození jater. Vstupní testy jaterních funkcí mají být provedeny u všech pacientů a léčba nemá být zahájena u pacientů se vstupními hodnotami ALT a/nebo AST > 3násobek horního limitu normálního rozmezí. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Valdoxan pacientům se zvýšenými transaminázami před léčbou (> horní limit normálního rozmezí a ≤ 3násobek horního limitu normálního rozmezí). **Frekvence jaterních testů**: u všech pacientů by měly být provedeny testy jaterních funkcí (viz bod Dávkování a způsob podání). U každého pacienta, u něhož dojde ke zvýšení koncentrací sérových transamináz, by měly být testy jaterních funkcí opakovány do 48 hodin. **Během léčby**: Léčba přípravkem Valdoxan má být okamžitě ukončena, jestliže se u pacienta objeví symptomy nebo projevy možného jaterního poškození, jestliže zvýšení koncentrací sérových transamináz převyší 3násobek horního limitu normálního rozmezí. Po ukončení léčby přípravkem Valdoxan by měly být opakovány testy jaterních funkcí do té doby, dokud se hladiny sérových transamináz nevrátí do normálního rozmezí. **Použití u pacientů mladších 18 let**: nedoporučuje se. **Použití u starších pacientů (≥ 75 let)**: neměli by agomelatin užívat. **Starší pacienti s demencí**: neměli by agomelatin užívat. **Bipolární porucha/mánie/Hypománie**: přípravek by měl být používán s opatrností a měl by být vysazen, pokud se rozvinou manické příznaky. **Sebevražda/mýšlenky na sebevraždu**: pacienti by měli být pečlivě sledováni. Kombinace se silnými inhibitory CYP1A2 je kontraindikována. **Pomocné látky**: obsahuje laktózu. **Interakce**^{††}: **Kontraindikováno**: silné inhibitory CYP1A2. **Nedoporučuje se**: alkohol, středně silné inhibitory CYP1A2 **Fertilita**^{††}. **Těhotenství**^{††}: nedoporučuje se. **Kojení**^{††}: s opatrností. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**^{††}: Je třeba vzít v úvahu možné závratě a ospalost. **Nežádoucí účinky**^{††}: **Velmi časté**: Bolest hlavy. **Časté**: Úzkost, abnormální sny, závratě, ospalost, nespavost, nauzea, průjem, zácpa, bolest břicha, zvracení, zvýšení ALT a/nebo AST, bolest zad, únava, zvýšení tělesné hmotnosti. **Méně časté**: Sebevražedné myšlenky nebo chování, agitovanost, podrážděnost, neklid, agresivita, noční můry, migréna, parestézie, rozmazané vidění, hyperhidróza, ekzém, svědění, kopřivka, snížení tělesné hmotnosti, syndrom neklidných nohou, tinitus, mánie/hypománie, stav zmatenosti, zvýšení GMT. **Vzácné**: Halucinace, neklid, hepatitida, zvýšení ALP, jaterní selhání, žloutenka, erytematózní vyrážka, otok obličejů a angioedém, retence moči. **Předávkování**^{††}. **Farmakodynamické vlastnosti**^{††}: Agomelatin je melatoninerger agonista (receptorů MT₁ a MT₂) a antagonist serotoninerger 5-HT_{2C} receptorů. Agomelatin resynchronizuje cirkadiánní rytmy u zvířecích modelů s narušením cirkadiánní rytmicity. Agomelatin zvyšuje uvolňování noradrenalinu a dopaminu specificky ve frontální kůře a nemá žádný vliv na extracelulární hladiny serotoninu. **Podmínky uchování**^{††}: Žádné zvláštní podmínky. **Velikost balení**^{††}: 28, 84 potahovaných tablet Valdoxanu 25 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci**: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Registrační číslo**: EU/1/08/499/001-008. **Datum poslední revize textu**: 18. 11. 2016. **Výdej**: Přípravek je k dispozici v lékárnách a je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisti>. Před předepsáním Valdoxanu si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 511, www.servier.cz

* všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Valdoxan

** pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku



Léčba spasticity vysokými dávkami botulotoxinu A je účinná a bezpečná

Jediná přednáška na XIV. sympoziu praktické neurologie věnovaná botulotoxinu se zabývala novými důkazy o struktuře a klinickém přínosu botulotoxinu. Řada klinických studií provedených v posledních deseti letech ověřila účinnost botulotoxinu A v léčbě spasticity centrální i spinální etiologie v empiricky stanoveném dávkování. Studie TOWER ukázala, že pacienti tolerují dávky incobotulinumtoxinu až třikrát vyšší než jsou historicky doporučované. Tyto dávky jsou dle škály REPAS účinnější než doposud používané bez patrného zvýšení výskytu nežádoucích účinků.

V roce 2015 byla podrobněji popsána struktura botulotoxinů

Botulotoxiny jsou produkovány bakteriemi jako multimerické komplexy toxinů se skupinou 4 netoxických proteinů. Botulotoxin se váže na axonální membránu. Po vazbě je toxinový komplex internalizován do cytoplazmy mechanismem endocytózy. Dochází k oddělení lehkého a těžkého řetězce a lehký řetězec se stává aktivním – toxickým. Lehký řetězec "stříhá" proteiny komplexu SNARE, které vážou acetylcholinové vezikuly k nesynaptické membráně. Výsledkem je blokáda uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrbin. Osud těžkého řetězce není znám.

Ověřená klinická účinnost a bezpečnost botulotoxinu

V letech 2006 až 2016 byla publikována řada studií s botulotoxinem A kontrolovaných placebem v léčbě fokální spasticity horní končetiny po iktu. Pouze dvě studie byly věnovány spasticitě dolní končetiny. Tyto studie ověřily účinnost a bezpečnost botulotoxinu A v klasickém dávkování.

Navigovaná aplikace botulotoxinu

Další práce přinesly důkazy o lepší účinnosti terapie botulotoxinem při použití naváděcích technik elektromyografie (EMG) a ultrasonografie (UZ). Tento postup je přínosný zejména v případech spasticky drobných svalů, kde umožňuje cílenou aplikaci. Přístroj pro EMG a UZ na-

vigovanou aplikaci botulotoxinu je navíc cenově dobře dostupný.

Centrální působení botulotoxinu

Spolu se schopností navodit periferní blokádu uvolnění acetylcholinu má botulotoxin pravděpodobně i přímý centrální účinek. Je zřejmě dán mechanismem retrogradního axonálního transportu, který je schopen dosáhnout až příslušného míšního segmentu. Dále se může šířit prostřednictvím šedé hmoty míšni na opačnou stranu mechanismem zvaným transcytóza. Následně je transportován neurálními cestami do svalů opačné poloviny těla, kde může opět vyvolat blokádu uvolnění acetylcholinu.

Nepřímý centrální účinek je dán patrně ovlivněním intrafusálních vláken svalových vřetének. Jejich paralýza vede ke změně propriocepce a její modulace v senzomotorickém kortexu. To následně mění aktivaci řady struktur v celé senzomotorické síti.

Vyšší dávky botulotoxinu jsou účinnější a dobře tolerované

V současné době jsou na trhu tři komerční přípravky s botulotoxinem k léčbě spasticky. Je nutno je považovat za odlišné léky s rozdílnými vlastnostmi. Tyto přípravky jsou nezaměnitelné z důvodu zcela odlišného antigenního profilu, biologické síly i klinických důkazů.

Dřívější studie hodnotily účinnost a bezpečnost botulotoxinu v dávkách vycházejících

z historických doporučení a zkušeností. V posledních osmi letech bylo ale empiricky opakovaně zjištěno, že pacienti tolerují i výrazně vyšší dávky, jejichž účinnost je větší a dlouhodobější. Metaanalýza z roku 2015 zahrnovala osm publikovaných otevřených studií s vysokými dávkami botulotoxinu A.

K ověření této klinické zkušenosti byla určena studie TOWER. Do této prospektivní titrační studie s jedním ramenem bylo zahrnuto 155 pacientů s cerebrální spasticitou, u nichž byla patrná potřeba léčby dávkami vyššími, než doporučuje současný SPC incobotulinumtoxinu. Pacienti byli sledováni ve třech cyklech trvajících 12–16 týdnů. Před každým cyklem byla podána postupně se zvyšující dávka incobotulinumtoxinu 400, 600 a 800 m.j. Účinnost byla hodnocena pomocí škál REPAS (vycházející z Ashworthovy škály) a škály GAS, bezpečnost podle dotazníku nežádoucích účinků a přítomnosti neutralizačních protilátek v séru. Výsledné průměrné hodnoty škál se zvyšovaly s každým zvýšením dávky. Průměrný výskyt nežádoucích účinků se významně neměnil a nelišil se od frekvence uváděné v předchozích publikovaných studiích s incobotulinumtoxinem.

Studie TOWER přinesla důkaz, že léčba končetinové spasticity incobotulinumtoxinem v dávkách až dvojnásobných ve srovnání s doporučenými je účinnější než doposud běžné dávky a je dobře tolerovaná.

Podle přednášky

prof. MUDr. Petra Kaňovského, CSc.

(Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc)



JSME UNIKÁTNÍ

Neměla by být
naše terapie BoNT
také unikátní?



 **XEOMIN®**
Botulinum neurotoxin type A

Zkrácená informace o přípravku:

XEOMIN® 100 LD50 jednotek prášek pro injekční roztok

Účinná látka: Clostridium botulini neurotoxinum typus A

Indikace: U dospělých k symptomatické léčbě blefarospasmu, cervikální dystonie převážně rotační formy (torticollis spastica) a spasticity horních končetin po cévní mozkové příhodě projevující se flektovaným zápěstím a sevřenou pěstí. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na pomocnou látku. Generalizované poruchy svalové aktivity (např. myastenia gravis, Lambert-Eatonův syndrom). Infekce či zánět v navrhovaném místě aplikace. **Dávkování:** Optimální dávku a počet míst vpichu v léčeném svalu by měl lékař u každého pacienta určit individuálně. Je nutné provést titraci dávky. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Nežádoucí účinky:** Bolest hlavy, faciální paréza, ptóza očního víčka, suché oči, sucho v ústech, dysfagie, vyrážka, pre-synkopa, závrať, bolest šíje, svalová slabost, myalgie, svalová křeč, ztuhlost svalů a kostí. **Těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje o použití botulotoxinu typu A u těhotných žen. Není známo, je-li botulotoxin typu A vylučován do mateřského mléka. Proto XEOMIN® nemá být používán během kojení. **Uchovávání:** Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3. SPC. **Upozornění:** Před podáním přípravku XEOMIN se musí lékař nejprve seznámit s anamnézou pacienta a změnami vyvolanými předchozími chirurgickými výkony. Je třeba dbát na to, aby XEOMIN nebyl podán do cévy. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt/Main, SRN. **Datum poslední revize textu:** 9. 12. 2015 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Seznamte se prosím se Souhrnem údajů o přípravku (SPC). Zástupce držitele rozhodnutí o registraci: Desitin Pharma spol. s r.o., Opletalova 25, 110 00 Praha 1, www.desitin.cz

OBJEVTE PEGYLOVANÝ INTERFERON

OBJEVTE NOVÉ MOŽNOSTI

PLEGRIDY je nový pegylovaný interferon
pro léčbu relaps-remitentní RS u dospělých pacientů¹

U přípravku PLEGRIDY byla potvrzena dlouhodobá
účinnost po dobu až 4 let při doporučeném dávkování
jedna subkutánní injekce **každé 2 týdny**¹

PLEGRIDY významně snižuje roční četnost
relapsů o 36% a významně snižuje
progresi disability ve 24. týdnu
o 54% ve srovnání s placebem¹



 **plegridy**[®]
(peginterferon beta-1a)
SUBKUTÁNNÍ INJEKCE

KAŽDÉ 2 TÝDNY

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU PLEGRIDY

Název přípravku: Plegridy 63 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru. Plegridy 94 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru. Plegridy 125 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Jedno 63/94/125 mikrogramové předplněné pero obsahuje peginterferon beta 1a 63/94/125 mikrogramů v 0,5 ml injekčního roztoku. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek Plegridy je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 125 mikrogramů podaných subkutánně každé 2 týdny (14 dní). Je doporučováno, aby pacienti zahájili léčbu 1. dávkou 63 mikrogramů (den 0), ve 2. dávce zvýšili na 94 mikrogramů (den 14) a 3. dávkou dosáhli plné dávky 125 mikrogramů (den 28), a potom pokračovali s plnou dávkou každé dva týdny (14 dní). Doporučuje se, aby zdravotnický pracovník zacvičil pacienta ve správné technice samostatného podání subkutánní injekce za použití předplněného pera. Obvyklá místa podání subkutánní injekce jsou břicho, paže a stehno. Bezpečnost a účinnost přípravku Plegridy u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let s roztroušenou sklerózou nebyly stanoveny. Předplněná pera jsou určena pouze na jedno použití. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na přírodní nebo rekombinantní interferon beta nebo peginterferon nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Zahájení léčby během těhotenství. Pacienti se stávající těžkou depresí a/nebo sebevražednými myšlenkami. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Plegridy má být podáván s opatrností u pacientů s depresivním onemocněním, závažnou poruchou funkce ledvin a jater, se záchvaty v anamnéze a u pacientů léčených antiepileptiky. Pokud se objeví závažné hypersenzitivní reakce, peginterferon beta 1a má být vysazen. U pacientů léčených přípravkem Plegridy byly pozorovány cytopenie, včetně vzácné závažné neutropenie a trombocytopenie. V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie (TMA) projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Plegridy. Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi. Je nutná rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Plegridy. U pacientů užívajících interferon beta bylo hlášeno zhoršení srdečního onemocnění. Pacienti mohou proti přípravku Plegridy vyvinout protilátky. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Se zvýšenou pozorností je třeba postupovat při podávání přípravku Plegridy v kombinaci s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický

index a jejichž clearance je ve větší míře závislá na jaterním cytochromu P450. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat vhodnou antikoncepci. Pokud pacientka otěhotní nebo plánuje otěhotnět během používání přípravku Plegridy, je zapotřebí zvážit přerušování léčby. Může existovat zvýšené riziko samovolného potratu. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích reakcí u kojených dětí je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo léčbu přípravkem Plegridy. Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích peginterferonu beta-1a na fertilitu lidí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nežádoucí příhody související s CNS spojené s užíváním interferonu beta mohou ovlivnit schopnost pacientů řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy, bolest svalů, bolest kloubů, chřipce podobné příznaky, horečka, zimnice, slabost; erytém, bolestivost a pruritus v místě podání. Časté: nauzea, zvracení, pruritus, hypertermie, bolest, zvýšení tělesné teploty, zvýšení alanin aminotransferázy, zvýšení aspartát aminotransferázy, zvýšení gama-glutamyl-transferázy, snížený hemoglobin, snížení počtu bílých krvinek, deprese; otok, pocit tepla, hematom, vyrážka, zduření, změna barvy a zánět v místě podání. U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). **Předávkování:** V případě předávkování je možné pacienta hospitalizovat, aby mohl být sledován, a je třeba podávat vhodnou podpůrnou léčbu. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** Balení k zahájení léčby: 1 x 63 mikrogramové (1. dávka) a 1 x 94 mikrogramové (2. dávka) předplněné pero. Balení k udržování léčby: Předplněná pera s obsahem 125 mikrogramů v balení po 2 nebo 6 kusech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Biogen Idec Limited, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Velká Británie. **Reg. čísla:** EU/1/14/934/002, EU/1/14/934/005. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP). Datum revize textu: 12/2016.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.



Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4
tel.: 255 706 200, fax: 255 706 229, www.biogen.com.cz

Reference:
1. SPC Plegridy