proLékaře.cz | 17.8.2025

16. Jedličkovy neuroimunologické a likvorologické dny

Jan Kulhavý
Zdravotnické noviny

doc. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
Neurologická klinika LF UP
a FN Olomouc

Indikace k biologické léčbě RS ve světle úhradových pravidel

„Všichni bychom samozřejmě nejraději léčili své pacienty tak, jak to máme nastudováno z odborných publikací a jak nám velí zkušenost. Existují ovšem objektivní pravidla, kterým se musíme přizpůsobit, chceme-li, aby péče byla z veřejného zdravotního pojištění uhrazena," konstatovala v úvodu svého příspěvku, jehož název jsme si vypůjčili i do titulku tohoto článku, předneseného 1. června v průběhu tradičního celostátního neuroimunologického a likvorologického sympozia prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc., vedoucí RS centra Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze.

Jak prof. E. Havrdová připomněla, patologie onemocnění roztroušenou sklerózou (RS) je v čase proměnná a terapeutické okno pro podávání imunomodulační léčby je relativně velmi úzké. „Týká se vlastně jen té fáze, kdy nemoc relabuje – a to ještě čím jsme blíže jejímu začátku, tím vyšší a reálnější šanci máme, že léčba bude účinkovat. V progresivní fázi se již odehrává mnoho patogenetických procesů na mitochondriální úrovni v úsecích DNA pro dýchací řetězec, které v žádném případě imunomodulační léčbou neovlivníme."

Časná léčba = nejsilnější prediktor disability

O významu včasného zahájení léčby RS pro další prognózu pacienta vypovídají dnes již dlouhodobá data. „Máme k dispozici výsledky řady follow-up původních studií klinicky izolovaného syndromu, které ukazují, že co pacient získá během prvních dvou let aktivní léčby, to ovlivňuje celý další vývoj jeho onemocnění – v porovnání s nemocnými užívajícími placebo nebo léčenými až po druhé atace," zdůraznila prof. E. Havrdová. „V pětiletém prodloužení studie CHAMPS byl v riziku dosažení klinicky definitivní RS potvrzen 51% rozdíl ve prospěch skupiny pacientů, která byla časně léčena interferonem beta-1a, oproti skupině neléčené. Na konci desetiletého follow-up studie CHAMPIONS činil tento rozdíl stále 40 %, to znamená, že pacienti z časné léčby interferonem dlouhodobě profitovali."

Profesorka Havrdová připomněla, že obdobně hovoří i dlouhodobá data z pokračovacích studií s interferonem beta-1b. Kumulativní riziko dosažení klinicky definitivní RS bylo po dvou letech o 50 %, po třech o 41 % a po pěti letech ještě stále o 37 % nižší ve skupině časně aktivně léčené oproti skupině s placebem. „Sedmileté prodloužení studie BENEFIT s betaferonem prokázalo v průměru odsunutí klinicky definitivní RS o 3,7 roku ve prospěch časně léčené skupiny oproti skupině s léčbou odloženou po druhé atace. Jedná se vlastně jen o malý časový rozdíl v zahájení léčby, přesto ti nemocní, jejichž terapie nebyla odložena, zůstávají déle stabilizovaní a v nižší míře potřebují eskalační léčbu. Dlouho se diskutovalo o tom, zda časné zahájení léčby má vliv i na rozvoj disability nemocných. Dnes již můžeme na základě dlouhodobých dat z registrů s betaferonem konstatovat, že časně léčení nemocní se dožívají podle Expanded Disability Status Scale, tzv. Kurtzkeho stupnice postižení, stadia EDSS 4 o 6–7 let později než pacienti s odloženou léčbou a EDSS 6 dokonce až o 12 let později. To, zda je pacient léčen včas, je tedy nejsilnějším prediktorem disability."

Rychlá diagnóza je klíčem

Zájmu posunout zahájení léčby co nejblíže detekovatelnému začátku choroby se přizpůsobila i diagnostická kritéria, aby pacient zbytečně neztrácel čas. „Přesto mám pocit, že mezi většinovou neurologickou veřejností nejsou tato kritéria stále ještě dostatečně známá," konstatovala prof. E. Havrdová. „Pacienti k nám do centra často přicházejí až po mnoha měsících obtíží. Jsou sice vybaveni nejrůznějšími výsledky z EEG, CT apod., ale zpravidla ne tím nejdůležitějším – vyšetřením magnetickou rezonancí a přesvědčivým likvorovým nálezem. Obracím se proto s prosbou na kolegy v regionech, aby dbali kritérií včasné diagnostiky, která má pro další osud pacienta význam zcela zásadní."

Nařízení vlády o místní a časové dostupnosti péče ukládá lékaři povinnost u pacienta s klinicky izolovaným syndromem s vysokou pravděpodobností přechodu v RS i s diagnózou klinicky definitivní roztroušené sklerózy zahájit do čtyř týdnů léčbu přípravkem I. linie. „I když je pro zdravotnické zařízení a jeho lékaře často extrémně obtížné tomuto nařízení administrativně i provozně dostát, je dobré, že je pro své pacienty můžeme použít. Má totiž právně vyšší sílu než úhradová vyhláška a i zdravotní pojišťovny se mu musejí podřídit – bez ohledu na jakékoli jiné své ekonomické argumenty," připomněla prof. E. Havrdová.

Zdůraznila však zároveň, že úhrada z veřejného zdravotního pojištění nebude poskytnuta, pokud klinicky izolovaný syndrom nebyl přeléčen standardní dávkou kortikosteroidů. „Na námitku, že pacient ztratí příznaky dříve, než je stanovena diagnóza, a přijde tak o nárok na úhradu, lze odpovědět jedině tím, že je to další argument pro to, aby se diagnostika zbytečně nevlekla a aby léčba kortikoidy nebyla odkládána. Připomněla bych však také, že již v roce 2001 bylo dr. Nancy Richertovou prokázáno, že podávání kortikosteroidů není jen symptomatickou léčbou, ale že má i protektivní vliv na integritu tkáně, a proto má přeléčení smysl, i když symptomy pominuly," dodala prof. E. Havrdová.

Pokud pacient léčbu kortikosteroidy z jakýchkoli důvodů odmítne, měl by být lékařem poučen o tom, že v tom případě

proLékaře.cz | 17.8.2025

přijde o nárok na úhradu dlouhodobé imunomodulační péče.

Úhradová kritéria léčby a pravidla její eskalace...

Doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc., předseda Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti ČLS JEP, se ve svém navazujícím vystoupení věnoval sledování pacientů v celostátním protokolu a pravidlům eskalace léčby.

Úvodem zrekapituloval, že RS je typicky onemocněním mladých jedinců, které bez léčby vede nevyhnutelně k invaliditě. Léčba je zaměřena na ovlivnění patogenetických dějů a zahrnuje:

- kortikosteroidy pro léčbu akutního relapsu (viz výše),
- I. linii dlouhodobé imunomodulační léčby – glatiramer acetát a interferon beta,
- II. linii dlouhodobé imunomodulační léčby – natalizumab a fingolimod.

Kritéria pro přiznání úhrady I. linie imunomodulační léčby pacientů v remitentním stadiu onemocnění – diagnostikovaných zpravidla před rokem 2009, kdy ještě nebyla k dispozici léčba po první atace – jsou restriktivní a dlouhodobě neměnná. Zdravotní pojišťovny vyžadují:

- dvě prokázané (a dobře zdokumentované) ataky za rok, nebo,
- tři ataky během dvou let, vždy přeléčené kortikosteroidy.

„Pokud nedošlo navzdory podávání interferonu beta nebo glatiramer acetátu ke snížení počtu relapsů pod dvě ataky ročně či tři ataky během dvou let, jsou splněny podmínky pro eskalaci do II. linie léčby," připomněl doc. R. Taláb. „Eskalovat lze i u pacientů s rychle se vyvíjející těžkou relaps-remitentní formou RS, kteří prodělali nejméně dvě ataky v jednom roce a současně na nálezu z magnetické rezonance vykazují jednu nebo více gadolinium enhancujících lézí nebo významné zvýšení zátěže T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením, ne starším než 3–6 měsíců. Primární podmínkou eskalace léčby RS do II. linie jsou však výlučně klinická kritéria, tedy prodělané relapsy, nikoli aktivita onemocnění prokázaná magnetickou rezonancí sama o sobě. Pokud by se to mělo v budoucnu změnit, muselo by dojít ke změně indikačního omezení a k formulaci definice korelátu MR a klinického průběhu onemocnění," zdůraznil docent Taláb.

...a jak dál?

Ve vystoupeních obou již citovaných přednášejících zazněly i další informace týkající se pravidel managementu pacientů s RS, v jejichž dodržování se v praxi někdy chybuje. Vybíráme proto ještě ty nejpodstatnější:

Aktivita nemoci navzdory léčbě

Prof. E. Havrdová: „Pokud pacient během léčby dále prodělá dvě ataky během roku nebo tři ataky za dva roky, je na to pohlíženo jako na selhání efektu léčby a pokračování terapie není hrazeno. V takovém případě jsou v zásadě jen dvě možnosti – léčbu eskalovat, je-li kam, nebo ukončit. Při každé návštěvě je lékař ze zákona povinen opakovaně zhodnotit, zda pacient splňuje kritéria pro léčbu a její efektivitu."

Konverze léčby – tzv. switch

Prof. E. Havrdová: „Úhradová vyhláška konverzi léčby RS mezi přípravky I. či II. linie z důvodů intolerance, nežádoucích účinků či nebezpečí pokračování v léčbě bohužel nezná. Platí opět pravidlo, že v uvedených případech by měla léčba buď eskalovat, je-li kam, nebo by měla být ukončena. Výbor ČNS ČLS JEP situaci aktuálně řeší, protože konverze léčby v případě intolerance či nežádoucích účinků byla běžnou praxí. Aby ji pojišťovny na základě odborných argumentů byly ochotny zohlednit, bude třeba pravděpodobně uzavřít nové dodatky smluv se všemi RS centry."

Ukončení léčby

Prof. E. Havrdová: „Pokud je pacient léčen i v pokročilém stadiu chronické progrese, je to jednoznačně chyba, protože z klinických studií je známo, že v této fázi onemocnění již imunomodulační léčba nefunguje. Z etických důvodů však nemáme odvahu to nemocnému sdělit a léčbu ukončit – mj. proto, že i v tomto stadiu RS se může po vysazení léčby jeho zdravotní stav zhoršit. Řešením je nabídnout pacientovi jako poslední možnost cytostatické pulzy. Pokud ani ty nemají efekt, pacient pak zpravidla ukončení veškeré imunomodulační léčby akceptuje lépe. Pokud chce lékař navzdory všemu pokračovat v léčbě pacienta zpravidla již odkázaného na vozík, např. v zájmu udržení jeho práceschopnosti, lze úhrady dosáhnout pouze mimořádným mechanizmem podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění."

Monitoring léčby, jeho frekvence i kvalita

Doc. R. Taláb: „Preskripce centrových léků v I. i II. linii je vázána na osobní návštěvu ambulance pacientem každé tři měsíce. V současné době je ve fázi vyjednávání, aby nemocní, kteří jsou 12 a více měsíců stabilizovaní, mohli být převedeni na šestiměsíční režim. Rozhodnutí by mělo být v kompetenci vedoucích příslušných RS center, jejichž pracovní zátěž by se tak mohla snížit až o 40 %. Samozřejmě pokud by nemocný prodělal relaps či by se aktivita jeho onemocnění projevila při vyšetření magnetickou rezonancí, vrátil by se do režimu jedné návštěvy po třech měsících."

Doc. R. Taláb: „Nezbytnou podmínkou, jak se vyhnout nedorozumění s plátci zdravotní péče a vyvarovat se případných sankcí při revizi, je kvalitně vedená zdravotnická dokumentace. Pro RS centra jsme nechali připravit jednotné formuláře návrhu léčby I. i II. linie, stejně jako její protokoly. Přesto nejsou všude stejně využívány nebo jsou vedeny neúplně. Pokud se RS centra v dostatečné míře zapojí do celostátního registru ReMuS, bude poskytovat relevantní data – samozřejmě s garancí ochrany osobních údajů – plátcům zdravotní péče a ostatním státním institucím pro posouzení efektivity nákladné terapie."

ReMuS startuje, smlouvu podepsala první tři RS centra

Aktuální informace o českém celostátním registru ReMuS (Register in Multiple Sclerosis) prezentovala účastníkům letošních Jedličkových dnů MUDr. Dana Horáková, Ph.D., z Neurologické kliniky a Centra klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze.

Podle dr. Horákové nelze v současné době najít spolehlivý zdroj pro zjištění dat o prevalenci a incidenci RS, struktuře postižených pacientů, tíži jejich invalidity či zařazení do pracovního procesu,. Neexistuje totiž žádná dlouhodoběji vedená databáze, která by je shromažďovala. Přitom by tyto informace mohly významně pomoci při hodnocení efektu léčby, sledování nežádoucích účinků nových léků v reálné klinické praxi, plánování nákladů

proLékaře.cz | 17.8.2025

na další léčbu a vyhodnocení jejího farmakoekonomického efektu. Podle dr. Horákové je si řada vyspělých západních zemí toho vědoma a na sběr uvedených dat věnuje adekvátní prostředky. Dlouhodobě jsou registry RS vedeny v severských zemích, Francii či Itálii. Parciální data má k dispozici Německo, registry se rozbíhají ve Švýcarsku. Česká republika má díky své velikosti a velmi dobře organizované centrové péči velký potenciál pro vybudování kvalitního registru. Úsilí o jeho vybudování se datuje řadu let zpět, hlavním problémem byl chybějící nástroj ke sběru dat, neschopnost koordinovat společný postup a také limitované finanční prostředky. Iniciátorem projektu byla od počátku Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie ČNS ČLS JEP, sama však není schopna takovýto projekt technicky realizovat.

K budování registru dr. Horáková uvedla, že zlomovým byl rok 2011, kdy se podařilo pro české prostředí adaptovat program iMed. Druhým zlomovým momentem se stává jaro 2012, kdy do projektu vstoupil Nadační fond Impuls (www.mutliplesclerosis.cz), který na sebe přebral hlavní břímě další organizace celostátního registru pacientů s RS. Zbytek roku 2012 a počátek roku 2013 zabraly desítky jednání s partnery i v lokálních etických komisích a příprava nezbytných dokumentů – informovaného souhlasu, prováděcích manuálů, smluv, či registrace projektu Úřadem pro ochranu osobních údajů.

Následně byly podepsány smlouvy mezi Nadačním fondem Impuls a zřizovateli tří RS center – pražskou FN v Motole, Nemocnicí Jihlava a Krajskou zdravotní, a. s. – Nemocnicí Teplice, v jednání je je i smlouva s VFN v Praze. Do konce roku 2013 je plánováno přistoupení dalších 11 center, takže v první polovině 2014 bude pravděpodobně existovat základní přehled o počtu centrových pacientů s RS, kteří jsou léčeni nákladnými léky modifikujícími přirozený průběh choroby. Zasílání dat by mělo probíhat s frekvencí 2krát ročně, následovat bude jejich další čištění a „usazení" projektu v rutinní praxi jednotlivých center. Registr má potenciál stát se zdrojem spolehlivých dat o počtu pacientů s RS v ČR, incidenci nemoci, charakteristice tíže postižení, typu léčby a případně jejích nežádoucích účincích či práceschopnosti našich pacientů. Poskytne i další informace např. o těhotenství u pacientek s RS, o počtu dětských pacientů aj. Důležité je zdůraznit, že všechna data budou vždy přísně anonymizována a nikdy nebude možno získat z registru informace o konkrétním pacientovi. To je ošetřeno řadou pojistných mechanizmů, které jsou přísně v souladu se zákony na ochranu osobních údajů platnými v ČR. Současně v registru mohou být vedena pouze data pacientů, kteří podepsali informovaný souhlas, a odmítnutí pacienta účastnit se tohoto projektu nijak neovlivní péči, která mu je v příslušném zdravotnickém zařízení poskytována.

Sledování markerů biologické účinnosti IFN β

Neutralizační protilátky (Neutralizing Antibodies, NAbs), které se vyvinou u části pacientů léčených interferonem beta (IFN β), mohou významně ovlivnit výsledky léčby RS. Na roli NAbs a také myxovirus-rezistentního proteinu A (MxA) coby laboratorních markerů účinku IFN β se ve svém příspěvku v průběhu neuroimunologického a likvorogického sympozia zaměřila MUDr. Eva Meluzínová, vedoucí RS centra při Neurologické klinice 2. LF UK a FN v Motole, Praha.

U NAbs-pozitivních pacientů je pozorována prokazatelně vyšší aktivita onemocnění – hodnocena jak magnetickou rezonancí, tak klinickými parametry – oproti pacientům NAbs-negativním. Léčení pacienti s protilátkami proti IFN β jsou co do míry aktivity onemocnění srovnatelní s nemocnými, kterým bylo místo aktivní léčby podáváno pouze placebo, viz data IFN β Multiple Sclerosis Study Group, 1996.

Kontrola přítomnosti neutralizačních protilátek by proto měla být standardní součástí léčby IFN β. Pamatují na to i doporučení pro léčbu pacientů s RS vydaná Evropskou federací neurologických společností EFNS již v roce 2005, ve kterých se mj. píše, že:

- monitoring účinnosti IFN β má být systematický,
- vyšetření na přítomnost NAbs metodou cytopatogenního efektu (CPE) je doporučováno po 12 a 24 měsících terapie,
- nedojde-li ve výše uvedené době k tvorbě NAbs, je možno testování ukončit,
- v případě záchytu NAbs je třeba výsledek potvrdit opakovaným vyšetřením v odstupu tří měsíců.

Praktický návod, jak posuzovat naměřené laboratorní hodnoty v každodenní praxi, zformuloval Evropský panel odborníků na RS. Klíčem k hodnocení účinnosti léčby IFN β je podle jeho doporučení komplexní pohled využívající všech dostupných modalit – tedy klinického průběhu, nálezu z magnetické rezonance laboratorních nálezů markerů NAbs i MxA.

V titrech nad 100 TRU/ml jsou NAbs samy o sobě suspektní z poklesu bioaktivity IFN β. Při nižších titrech NAbs 20–100 TRU/ml je zapotřebí event. ztrátu účinnosti IFN β potvrdit stanovením koncentrace proteinu MxA. Tak je možno u konkrétního pacienta získat přesnou představu o funkci IFN β. Vyšetření MxA v této situaci zároveň poskytuje odpověď na otázku, zda při nízkém titru NAbs u pacientů, kteří jsou často klinicky stabilizovaní, vyčkávat na případnou sérokonverzi. Pokud mají nízkou koncentraci MxA – a také nedostatečnou odpověď v MxA indukčním testu – bylo by další podávání neúčinného IFN β chybou.

Testování NAbs i MxA by měli podstoupit všichni pacienti léčení IFN β, tedy i ti, kteří klinicky a podle nálezu z MR odpovídají na léčbu dobře. V ČR bylo testování NAbs zahájeno v roce 2007 v laboratoři Ústavu lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha, kde je využívána standardizovaná metodika CPE. Do roku 2012 zde vyšetření NAbs podstoupilo 2 721 pacientů léčených IFN β z celé ČR, identifikováno mezi nimi bylo 152 NAbs-pozitivních. Vyšetřování mRNA MxA pomocí PCR poskytuje od roku 2009 laboratoř molekulární diagnostiky pražské Nemocnice Na Homolce. Obě pracoviště jsou schopna zpracovat vzorky od všech RS center v ČR a zajistit i jejich transport.

V květnu 2012 byl vydán Klinický standard pro diagnostiku a léčbu RS a neuromyelitis optica v ČR, jehož součástí je i testování NAbs a MxA.

CombiRx – výzva pro kliniku RS i výzkum v oblasti neurověd

MUDr. Jana Lízrová Preiningerová z RS centra Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze se v průběhu 16. Jedličkových dnů zamýšlela nad tím, co přinesla CombiRx – dvojitě zaslepená, multicentrická klinická studie fáze III. Bylo do ní zapojeno 1 008 pacientů s relaps-remitentní formou RS, kteří byli randomizováni v po-

proLékaře.cz | 17.8.2025

měru 1 : 1 : 2 do jedné z následujících tří skupin – k užívání buď glatirameru acetátu (Copaxone, Teva) s placebem, nebo interferonu beta-1a (Avonex, Biogen Idec) s placebem, nebo kombinace obou účinných látek. Primárním cílem bylo porovnání roční míry relapsů u pacientů užívajících kombinační léčbu oproti stejnému parametru dosaženému ve skupině s nejlepší monoterapií.

Autoři studie použili tři různé definice exacerbace, z nichž každá již byla užita v předchozích studiích u RS:

- exacerbaci definovanou podle protokolu – nové nebo zhoršující se příznaky trvající déle než 24 hod při absenci horečky nebo metabolické poruchy, které v horizontu 7 dnů od nástupu vedly ke změně skóre EDSS o 0,5 bodu až 2 body v jednom funkčním systému nebo o 1 bod ve dvou funkčních systémech,
- exacerbaci definovanou mimo protokol – stejné parametry jako výše, ale pozorované mimo sedmidenní interval od nástupu symptomů,
- suspektní exacerbaci – nebyla spojena se změnou skóre EDSS, ale přesto ji výzkumníci za exacerbaci považovali.

Bez ohledu na to, která definice byla použita, byla roční míra relapsů v každé ze tří léčených skupin velmi nízká, nicméně se nepotvrdilo, že by ji kombinační léčba ovlivňovala lépe než monoterapie – roční míra relapsů činila pro interferon beta-1a 0,16, pro kombinaci 0,12 a pro glatiramer acetát 0,11. Tím také glatiramer acetát zaznamenal statisticky významně lepší výsledek ($p = 0,0269$) ve snížení roční míry relapsů oproti interferonu.

Studie CombiRx, jejíž výsledky byly publikovány letos 11. března v Annals of Neurology, zahrnula i data ze sedmiletého sledování 687 pacientů – účastníků původní studie, kteří souhlasili se zařazením do pokračovací fáze.

Výsledky ovlivnění primárního cílového parametru, tedy roční míry relapsů, se ani po sedmi letech sledování nelišily od výsledků dosažených v původní dvouleté fázi CombiRx, a to bez ohledu na volbu kritérií definice exacerbace. To znamená, že kombinace nebyla úspěšnější než lepší z dvojice účinných látek v monoterapii, tedy než glatiramer acetát. Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ani v době do prvního relapsu, ani v procentu pacientů s šestiměsíční potvrzenou progresí invalidity měřené pomocí skóre EDSS.

Zajímavé výsledky přinesla radiografická analýza. Zlepšení některých radiograficky hodnocených parametrů bylo ve studii CombiRx pozorováno ve všech třech léčených skupinách, přičemž kombinační léčba prokázala signifikantně lepší efekt v ovlivnění počtu nových lézí T2 i v akumulaci jejich celkového objemu. Naopak nedošlo k ovlivnění celkové mozkové atrofie ani atrofie šedé či bílé hmoty. V extenzi studie CombiRx pak význam kombinace zůstal stejný, interferon se však oproti glatiramer acetátu ukázal být účinnější v ovlivnění počtu aktivních lézí i jejich akumulovaného objemu. Vliv na vývoj počtu gadolinium enhancujících lézí a atrofii mozkové hmoty však byl ve všech skupinách i nadále nízký – ustálil se po prvních 12 měsících a dále setrvával jen s minimem změn.

Studie CombiRx, jejíž follow-up by měl dále pokračovat, by se tak mohla stát budoucím modelem klinického výzkumu odpovídajícího nikoli na otázku, zda existuje účinná léčba, ale jak vybrat co nejúčinnější a nejbezpečnější léčbu pro konkrétního pacienta. Na rozdíl od klinických studií fáze III trvajících dva či tři roky by mohla poskytnout dlouhodobá data, časem i v řádu desetiletí, která umožní lépe identifikovat ovlivnění řady procesů, které se u onemocnění typu roztroušené sklerózy rozvíjejí celé roky. Proto by mohla být výzvou pro design budoucích studií i pro jejich autory v celé oblasti neurověd.