proLékaře.cz | 12.7.2025

Trojnásobné kulatiny – specialisté na léčbu roztroušené sklerózy se setkali v Brně

MUDr. Zbyšek Pavelek
Neurologická klinika
LF a FN Hradec Králové

Již desáté setkání neurologů, kteří se věnují problematice diagnostiky a léčby RS mozkomíšní, se uskutečnilo ve druhé polovině března letošního roku v Brně. Seminář byl věnován dvěma výročím: 350 let Mercku jako nejstarší farmaceutické společnosti na světě a léku Rebif, od jehož registrace uplynulo 20 let.

Dvoudenní konference byla zahájena vzpomínkovým videem věnujícím se historii farmaceutické společnosti Merck a pokračovala shrnutím éry léku Rebif.

Rebif je hrazen pro léčbu pacientů s jedinou demyelinizační příhodou a aktivním procesem, která byla natolik závažná, že vedla k léčbě kortikosteroidy (v dávce 44 µg subkutánně 3× týdně), nebo pro pacienty s jistou diagnózou relaps-remitentní formy RS (RR RS) v remitentním stadiu choroby, pokud je přítomna vysoká aktivita choroby (2 dokumentované a léčené relapsy za 1 rok nebo 3 relapsy za 2 roky) a invalidita nepřesahuje stupeň 4,5 Expanded Disability Status Scale (EDSS) (v dávce 22 µg nebo 44 µg subkutánně 3× týdně). Léčba je ukončena při neefektivitě (2 těžké relapsy, zvýšení EDSS o 1 stupeň během 12 měsíců, ztrátě schopnosti chůze, tzn. EDSS > 6,5). Unikátní možnost aplikace léku oproti jiným injekčním lékům přinesl elektronický aplikátor RebiSmart®. Umožňuje nastavit rychlost i hloubku vpichu, rychlost a dobu aplikace injekce, upozorní na čas aplikace a rovněž i místo aplikace léku, ošetřujícímu personálu přináší zpětnou vazbu o compliance pacienta.

V úvodní přednášce sobotního odborného programu představil PharmDr. Josef Suchopár (Interakční akademie, DrugAgency, a.s.) perorální lék pro RR RS kladribin. Ve svém sdělení se věnoval farmakokinetickým vlastnostem kladribinu, mechanizmu účinku a zejména lékovým interakcím. Kladribin má unikátní selektivní mechanizmus účinku. Přesto může mít lékové interakce vedoucí jednak ke zvýšení jeho účinku a nežádoucím účinkům, ale i ke snížení jeho účinku. Klinicky významné interakce jsou uvedeny v tab. 1. Důsledky těchto interakcí jsou nebo mohou být závažné. Může dojít k zásadnímu poškození zdraví pacienta.

Prof. Vojtěch Thon (Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a RECETOX PřF MU Brno) přednesl velmi zajímavé poznatky týkající se interferonu β-1a v kontextu imunologických aspektů léčby RS. Uvedl, že v 50. letech minulého století zjistili Isaacs s Lindenmannem, že interferující virus indukuje tvorbu substance navozující ochranu před následnou virovou infekcí. V roce 1957 pak poprvé použili pro tento nově objevený antivirový faktor termín interferon. Připomenul komplexní biologický účinek interferonů, tzn. protivirový, antiproliferační, imunomodulační a antitumorózní. Zdůraznil skutečnost, že RS je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění, a vysvětlil roli T-lymfocytů, B-lymfocytů a sítě cytokinů vedoucí k poškození CNS.

Prof. Eva Kubala Havrdová (Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze) se zabývala účinností perorálního kladribinu a jeho pozicí v algoritmu léčby RS. Přednesla výsledky z dvouleté studie CLARITY, která ověřovala účinnost kladribinu u 1 326 pacientů s RR RS. Tito nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k užívání placeba, kladribinu 3,5 mg/kg a kladribinu 5,25 mg/kg. Kladribin v dávce 3,5 mg/kg vykazoval superioritu oproti placebu ve všech sledovaných parametrech. Roční počet relapsů klesl o 58 %, došlo k signifikantnímu snížení rizika relapsu o 56 %, NEDA (no evidence of disease activity) dosáhlo celkem 47 % pacientů. Příznivě byly ovlivněny i parametry MR. Nastalo snížení počtu nových gadolinium enhancujících T1 lézí o 86 % oproti placebu a snížení počtu aktivních T2 lézí o 73 % oproti placebu. Ve fázi CLARITY EXTension (sledování pacientů po další 2 roky) bylo zjištěno, že efekt kladribinu přetrvává i po obnovení normálního počtu lymfocytů. Bez relapsu zůstalo 75,6 % pacientů (77,8 % ve studii CLARITY). Závěrem své prezentace paní profesorka seznámila s plánovanými úhradovými kritérii p.o. kladribinu v ČR: pro pacienty s RR RS se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu. Při intoleranci nebo nežádoucích účincích této léčivé látky je možné pacienta převést na léčbu jinou léčivou látkou druhé linie léčby RR RS. Léčba kladribinem není hrazena pacientům s absolutní hraniční hodnotou EDSS > 5,5. Léčba kladribinem není dále hrazena, pokud pacient neodpovídá na léčbu, např. při dvou těžkých relapsech za rok nebo při trvalé progresi v EDSS (zvýšení EDSS během 12 měsíců mimo ataku o 1, pokud předchozí EDSS bylo > 4,5, nebo při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS > 6,5).

Na tuto přednášku navázala MUDr. Ivana Kovářová (Centrum pro demyelinizační onemocnění, Neurologická klinika UK, 1. LF a VFN v Praze). Zmínila se o zásadních bezpečnostních datech a výhodách kladribinu vyplývajících ze studií CLARITY, CLARITY

Tab. 1. Klinicky významné interakce s kladribinem.

Imunosupresiva	povolena terapie pouze glukokortikoidy
Živé očkovací látky	terapii kladribinem lze zahájit nejdříve za 4 týdny po očkování
Léky modifikující RS	terapie není doporučena pro neznámé riziko případných nežádoucích účinků
Hematotoxické léky	terapie není doporučena pro riziko supraaditivního hematotoxického působení

proLékaře.cz | 12.7.2025

Tab. 2. Biomarkery u RS.

Typ biomarkeru	Význam
biologický	reflektují patologický mechanizmus
klinický	reflektují klinický status
prognostický	reflektují počátek, progresi, diferenciální diagnostiku
terapeutický	pozitivní nebo negativní účinky terapie

Tab. 3. Skupiny biomarkerů u RS.

Biomarker	Typ
geneticko-imunologický biomarkery	HLA DRB1*1501, DRB5*0101, DQA1*0102*0602
laboratorní biomarkery imunologické aktivace u RS	oligoklonální IgG v likvoru, oligoklonální IgM v likvoru, volné kappa a lambda řetězce, MRZ reakce, adhezivní molekuly, chemokiny (CXCl13/CXCR5 receptor), osteopontin
laboratorní biomarkery buněčných subpopulací a hematoencefalické bariéry u RS	B-lymfocyty, T-lymfocyty, NK buňky, matrixmetalloproteinázy, CSF-ICAM-1, endothelinový systém
laboratorní biomarkery demyelinizace, oxidativního stresu a excitotoxicity	MPB, α-B crystalin, NO, glutamát, neurofilamenta NF L, M, H, τ protein, β-amyloid, 14-3-3 protein
laboratorní biomarkery axonálního poškození, gliové aktivace a remyelinizace	S100 B protein, GFPA, N-CAM, BDNF, Nogo-A
laboratorní biomarkery terapeutické odpovědi	sVCAM, BDNF, JCV index, neutralizační protilátky

BDNF – mozkový neurotrofní faktor; CSF-ICAM-1 – intercellulární adhezivní molekula v mozkomíšním moku; GFPA – gliální fibrilární acidický protein; IgG – Imunoglobulin G; IgM – Imunoglobulin M; JCV – John Cunningham virus; MPB – myelinový bazický protein; MRZ – intratekální syntéza specifických antivirových protilátek třídy IgG proti neurotropním virům spalniček (M – morbilli), zarděnek (R – rubeola) a viru planých neštovic (Z – varicella zoster); N-CAM – adhezní molekula neurálních buněk; NK – natural killer; NO – oxid dusnatý; Nogo-A - neurite outgrowth inhibitor A; sVCAM – vaskulární intercelulární adhezivní molekula-1

Tab. 4. Symptomy dolních močových cest.

Jímací symptomy	Mikční symptomy	Postmikční symptomy
urgence	slabý proud moči	odchod moči po ukončení mikce
frekvence	přerušovaný proud moči	pocit neúplného vyprázdnění
nykturie	nutnost tlačení při močení	
inkontinence	obtížné spuštění močení	

EXT, ORACLE, ONWARD a bezpečnostního programu PREMIERE. Celkem bylo v databázi ze studií 1 976 pacientů (= 10 000 pacientoroků). Benefit z léčby kladribinem vyplývá ze snadného podávání, relativně snadného monitorování, kladribin rovněž vykazuje příznivý bezpečnostní profil a dlouhodobou účinnost. Kladribin je předepisován v doporučené kumulativní dávce 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu 2 let, tzn. celkem 2 × 1 léčebný pulz v dávce 1,75 mg/kg/rok. Každý léčebný pulz zahrnuje 2 týdny léčby, jeden na začátku prvního měsíce a jeden na začátku druhého měsíce příslušného léčebného roku. Každý léčebný týden sestává ze 4 nebo 5 dnů, během kterých dostane pacient 10 mg nebo 20 mg (jednu nebo dvě tablety) v jedné denní dávce v závislosti na tělesné hmotnosti. Kladribin má vliv na získanou imunitu a způsobuje lymfopenii. Většina případů lymfopenie je však lehké nebo středně těžké intenzity. Počet lymfocytů proto musí být stanoven před zahájením podávání léčebného přípravku v roce 1, před zahájením podávání léčebného přípravku v roce 2, za 2 a 6 měsíců po zahájení léčby v každém léčebném roce. Pokud počet lymfocytů poklesne pod 500 buněk/mm^3, pak je pacienta nutné aktivně sledovat do doby, než se hodnoty zvýší. Z infekčních komplikací při léčbě kladribinem se častěji vyskytovalo virové onemocnění herpes zoster (VZV). Onemocnění bylo zaznamenáno zejména u nemocných s významnou lymfopenií, proto je doporučeno stanovení protilátek proti VZV před zahájením léčby. U lymfopenie 4. stupně je indikováno preventivní podávání acikloviru. Před zahájením léčby kladribinem musí být vyloučena infekce HIV, aktivní tuberkulóza a aktivní hepatitida. Riziko malignit je srovnatelné s ostatními DMD léky (disease modifying drugs). Dr. Kovářová zdůraznila, že kladribin je kontraindikován u těhotných žen. Ženy i muži musí používat účinnou antikoncepční metodu po dobu terapie kladribinem a v následujících 6 měsících po poslední dávce. Kladribin je kontraindikován u pacientů s infekcí HIV, aktivní chronickou infekcí (hepatitida nebo tuberkulóza), s aktivní malignitou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearence kreatininu < 60 ml/min), u imunokompromitovaných nemocných nebo v období těhotenství a kojení.

V diagnostice RS se uplatňují biomarkery, jimiž se v dalším příspěvku zabýval doc. Pavel Štourač (Neurologická klinika FN Brno). Biomarker je objektivně měřitelný parametr, který je indikátorem biologických procesů, patologických procesů nebo farmakologické odpovědi. Rozdělení biomarkerů u RS představuje tab. 2.

Souhrn jednotlivých biomarkerů je obsažen v tab. 3.

MUDr. Zbyšek Pavelek (Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové) ve své přednášce srovnával účinnost interferonu β-1a v dávce 44 µg 3× týdně, dimetylfumarátu (DMF) a fingolimodu. Konkrétně se jednalo o pacienty s RR RS, u kterých byla zahájena tato léčba po jednom středně těžkém nebo těžkém relapsu. Dr. Pavelek představil

proLékaře.cz | 12.7.2025

výstupy z registru ReMuS (Register in Multiple Sclerosis). Zároveň diskutoval o možnosti, kdy může být pro pacienta prospěšná změna léčby na interferon β-1a 44 µg z jiných prvoliniových preparátů v případě, že nebude možné eskalovat léčbu na DMF či fingolimod.

MUDr. Veronika Tichá (Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze) přednesla velmi zajímavé poznatky týkající se autoimunitních onemocnění CNS souvisejících s očkováním. Zabývala se i bezpečností vakcinace. Zvýšené riziko nežádoucích účinků je u jedinců s alergií a diagnostikovaným autoimunitním onemocněním, s výskytem autoimunitních onemocnění v rodině nebo s výskytem předchozí reakce na očkování. Ke snížení rizika nežádoucích účinků vakcinace se doporučuje zvážit individuální rizika a přínos, očkovat v době remise onemocnění a neočkovat v době infekce.

MUDr. Pavel Hradílek (Centrum pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění, FN Ostrava) se věnoval urologické problematice při RS. Ve svém sdělení rozdělil symptomy dolních močových cest (tab. 4). Dále pokračoval možnostmi léčby. Zmínil se o přínosu onabotulinumtoxinu A v léčbě detruzorové hyperaktivity. Zabýval se sexuálními dysfunkcemi u mužů a žen s RS. Zdůraznil, že symptomy dolních močových cest a sexuální dysfunkcí trpí velká část pacientů s RS. Současná medicína dokáže velkou část těchto dysfunkcí úspěšně léčit, a tím může zlepšit kvalitu života nemocných.

Závěrečné přednášky se ujala MUDr. Marta Vachová (Neurologické oddělení s RS centrem, KZ a.s. – Nemocnice Teplice o.z.). Představila čtyři kazuistiky, ve kterých byli všichni nemocní léčeni interferonem β-1a 44 µg subkutánně 3× týdně. Dr. Vachová vyzdvihla přínosy dlouhodobé léčby tímto preparátem – dlouhodobá stabilizace je možná i při léčbě léky I. linie, minimum nežádoucích účinků a profit pacienta při eskalaci z nízkodávkového na vysokodávkový interferon.