

Neurologie pro praxi

2017

B

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISBN 978-80-7471-187-9 | Ročník 18 | 2017

SUPPLEMENTUM

Zaznělo na IV. konferenci Neurologie pro praxi v Plzni

25.–26. ledna 2017

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Léčba roztroušené sklerózy v klinické praxi

Symposium společnosti SANOFI GENZYME, které proběhlo na IV. konferenci Neurologie pro praxi 25.–26. ledna 2017 v Plzni, bylo věnováno zvýšení adherence k léčbě roztroušené sklerózy (RS), kazuistikám pacientů s RS léčených alemtuzumabem a českým zkušenostem s perorální léčbou RS v 1. linii teriflunomidem. Souhrn přednášek MUDr. Marty Vachové (Neurologické oddělení s RS centrem, Nemocnice Teplice), MUDr. Evy Meluzínové (Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha) a MUDr. Jaroslavy Suché (Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň) naleznete na následujících stránkách.

Význam adherence k léčbě u pacientů s roztroušenou sklerózou

Definice adherence

Léčba chronického onemocnění obvykle znamená dlouhodobé užívání medikace. To s sebou nese nežádoucí účinky, komplikace léčby a další obtíže, které mohou vyústit v nechuť k další aplikaci či nevíru v účinnost terapie. Výsledkem je vynechávání dávek, snížení efektu léčby, progresse onemocnění, invalidita a zbytečné zvyšování nákladů na zdravotní péči.

Dodržování léčby ze strany pacienta je označováno jako adherence. Ta je definována jako aktivní přístup k léčbě, tedy chování, které odpovídá všem terapeutickým doporučením (užívání medikace, dieta, úprava životního stylu). Nejde jen o dodržení správného užívání jednoho léčebného prostředku. Jako non-adherenci lze v případě RS označit i vynechání léčby 1x za 4 týdny.

Adherence má tři složky: 1) akceptanci, což je pochopení a přijetí nemoci i nutnosti léčby a vnitřní souhlas s léčbou, 2) perzistenci, tedy jakousi vytrvalost v dodržování léčby, která se vyjadřuje jako podíl pacientů, kteří po dané době pokračují v léčbě a 3) compliance, kterou lze popsat jako součinnost pacienta a jeho schopnost přesně dodržovat doporučené dávkování a způsob aplikace léku.

Příčiny non-adherence

Příčiny non-adherence lze rozdělit na vnitřní a vnější. Vnitřními příčinami mohou být nedostatečné pochopení nemoci a významu léčby, deprese či jiné duševní poruchy, kognitivní deficit, náboženské a kulturní důvody, délka léčby, invazivní aplikace, nežádoucí účinky, ale i nadměrné očekávání od léčby. Zevní příčiny zahrnují nevhodný vztah mezi zdravotníkem a pacientem, sociální a rodinné vazby, absenci podpory okolí, ekonomické faktory, vliv zaměstnání, dojíždění k lékaři či frekvenci kontrol. Specificky u RS může být příčinou špatné adherence k léčbě také minimální postižení na začátku onemocnění,

kdy pacient nemusí zcela akceptovat potřebu léčby. Roli hraje také snížená obratnost při aplikaci injekcí či fobie z jehly (u 7–22 % pacientů) (1). Všechny choroby modifikující léky (DMD) u RS jsou spojeny s rizikem nežádoucích účinků. Jejich výskyt je navíc nejvyšší na začátku terapie, kdy jsou obtíže pacienta často malé.

Dotazníkové šetření (2) u 964 amerických pacientů s relabující-remitentní RS (RRRS) léčebných DMD publikované v roce 2013, ve kterém byla non-adherence definována jako vynechání minimálně jedné dávky léku v posledních 3 měsících, identifikovalo jako hlavní faktory spojené s non-adherencí vyšší frekvenci dávek, mladší věk pacientů, výskyt deprese, únavy a užívání alkoholu. Jako důvody vynechání dávky pacienti uváděli nejčastěji zapomnětlivost (56,7 %), bolestivost injekcí (14,4 %) a nežádoucí účinky léku (13,6 %). Další průzkum z roku 2015 (3) provedený u 884 pacientů z registru PNMS (Pacific Northwest MS) léčených DMD ukázal, že perorální léky vykazují nižší podíl non-adherence než injekční přípravky.

Jak zvýšit adherenci k léčbě RS

Strategie zlepšení nedostatečné adherence k léčbě RS lze rozdělit do tří skupin:

- změna léku: volba přípravku s maximální účinností a minimem nežádoucích účinků;
- změna způsobu aplikace léku:
 - perorální podání (řešení lokálních reakcí a fobie z jehly),
 - jednoduché užívání,
 - nižší frekvence dávkování,
- ovlivnění chování pacienta:
 - edukace o nemoci a léčbě,
 - sledování adherence,
 - diskuze s pacientem o adherenci,
 - symptomatická léčba.

Předpokladem dobré adherence je edukace a komunikace s pacientem. S pacientem je třeba diskutovat o potížích s léčbou, únavě z léčby, o reálných očekáváních. Důležité je minimalizovat výskyt nežádoucích účinků, např. pomocí

symptomatické léčby nebo antidepresiv. Velký význam má také frekvence návštěv a zájem o pacienta, např. s využitím telefonických kontrol. Přínosem mohou být elektronické připomínky a zadávání údajů o užití léku.

Je třeba vzít v úvahu, že pro každého pacienta mohou být omezující jiné aspekty léčby, ať už jde o cestu podání, frekvenci aplikace, nežádoucí účinky lokální či celkové, nedostatečnou účinnost nebo plány do budoucna (cestování, gravidita).

Závěr

Adherence k léčbě RS má dopad na její účinnost v podobě výskytu relapsů, progresse postižení a průběhu onemocnění. Adherenci lze zvýšit volbou účinného přípravku s minimem nežádoucích účinků. Vyšší adherence byla prokázána při neinvazivní aplikaci léků a při nižší frekvenci dávkování. Plnou kontrolu nad adherencí k léčbě zajišťuje pravidelné i.v. podání medikace při návštěvě s RS centrem.

Literatura

1. Cox D, Stone J. Managing self-injection difficulties in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs.* 2006 Jun; 38(3): 167–171.
2. Chen C, Baraban E, Stuchiner T, et al. Evaluating medication adherence to disease-modifying therapy (DMT) and associated factors using data from the Pacific Northwest Multiple Sclerosis Registry. *Mult Scler.* 2013; 19(Suppl. 11): 479.
3. Stuchiner T, Chen C, Baraban E, Cohan S. Medication adherence and the impact of oral medications: a study from the Pacific Northwest multiple sclerosis registry. *Mult Scler.* 2015; 23(Suppl. 11): 103–104.

Alemtuzumab v klinické praxi

Alemtuzumab (Lemtrada®, SANOFI GENZYME) je monoklonální protilátka indikovaná k léčbě dospělých pacientů RRRS v aktivním stadiu onemocnění. V ČR je alemtuzumab hrazen ve 2. linii léčby, tedy u pacientů, u nichž nedošlo při léčbě léky 1. linie k poklesu výskytu relapsů pod 2/rok nebo pod 3/2 roky a EDSS na ≤5,5, nebo u pacientů s rychle se vyvíjející těžkou RRRS, kteří prodělali nejméně 2 relapsy/rok a současně mají ≥1 Gd+ lézi na MR mozku nebo významný nárůst 23 (počtu 11) lézí oproti předchozí MR (před

3–6 měsíců) (1). Alemtuzumab má specifické dávání. Podává se v i.v. infuzi v dávce 12 mg/den po dobu 5 po sobě následujících dní (1. cyklus) a poté po 12 měsících v dávce 12 mg/den po dobu 3 po sobě následujících dní (2. cyklus) (2). Díky tomu dosahuje adherence k léčbě alemtuzumabem až 100%. Dále probíhá následné sledování nejméně 48 měsíců po poslední infuzi. Terapeutické cykly je možné opakovat. Podání alemtuzumabu vede k destrukci a postupné depleci T a B lymfocytů a k následné repopulaci nejprve T lymfocytů a poté B lymfocytů, které již mají malou autoimunitní sílu.

Kontrolované studie, které prokázaly účinnost alemtuzumabu v porovnání s interferonem (INF) β , nyní ve svých prodlouženích zahrnují již 6 let sledování po skončení posledního cyklu léčby. Výsledky ukazují, že 50–63 % pacientů nedostalo během těchto 6 let žádné další cykly léčby alemtuzumabem (3). Během 3.–6. roku po léčbě bylo bez relapsu onemocnění 84–90 % pacientů ze studie CARE-MS I a 80–88 % pacientů ze studie CARE-MS II (3). Ve stejném období bylo bez aktivity choroby 66–72 % pacientů ze studie CARE-MS I a 68 % pacientů ze studie CARE-MS II (4). Podmínky NEDA (absence důkazů o aktivitě choroby) ve 3.–6. roce po podání poslední dávky splnilo 57–62 % pacientů ze studie CARE-MS I (4). Atrofie mozku v průběhu 6 let po posledním cyklu léčby klesala a ve 3.–6. roce dosahovala úroveň zdravých jedinců (<0,2 %) (5). Z autoimunitních nežádoucích účinků se během 6 let objevila tyreoiditida u 42,3 % pacientů a maximem výskytu za 3 roky po léčbě, idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) u 2,6 % pacientů a autoimunitní glomerulonefritida u 0,2 % pacientů (6). Údaje z klinických studií tedy ukazují dlouhodobý účinek alemtuzumabu s nízkou mírou opakovaného podání cyklů. Příznivé klinické výsledky a nálezy zobrazovacích vyšetření, které svědčí pro trvalé protizánětlivé a neuroprotektivní účinky, souvisejí pravděpodobně jedinečným vzorcem deplece a repopulace lymfocytů.

Vlastní zkušenosti s alemtuzumabem

Kazuistika 1

U 28leté ženy s nevýznamnou anamnézou a negativní rodinnou anamnézou RS se RS manifestovala v září 2012 ve věku 23 let jako myelitida. Nález na MR ukázal víceložiskové poškození supra- i infratentoriálně a v likvoru bylo zjištěno 14 oligoklonálních pásov v alkalické oblasti spek-

tra. V prosinci 2012 byl nasazen INF β -1a. Po roce léčby pacientka vyvinula těžkou kmenovou ataku, která byla přeléčena methylprednisolonem 6 g i.v. Vzhledem k prodělané těžké atace a progresi aktivity na MR pacientka splňovala kritéria pro léčbu 2. linie. Byla JCV pozitivní a plánovala graviditu. Proto byl v listopadu 2014, tedy za dva roky po prvním příznaku RS, podán 1. cyklus léčby alemtuzumabem s dobrou snášenlivostí. Za 4 měsíce po poslední infuzi v 1. cyklu léčby pacientka nečekaně otěhotněla. Těhotenství mělo fyziologický průběh, spontánní porod proběhl ve 39. týdnu těhotenství. Pacientka porodila zdravou holčičku (3 890 g, skóre dle Apgarové 10–10–10) a 6 měsíců plně kojila. Klinicky byla po celou dobu stabilizována. MR za 7 měsíců po porodu ukázala 3 nová supratentoriální ložiska plus 1 ložisko v krční míše. Druhý cyklus léčby alemtuzumabem byl podán v srpnu 2016, tedy za 21 měsíců po prvním cyklu. Od té doby přetrvává klinická stabilizace onemocnění.

Kazuistika 2

Prvním projevem RS u 28leté ženy s nevýznamnou anamnézou byl klinický izolovaný syndrom (CIS) v září 2011. INF β -1b nasazený v říjnu 2011 byl vysazen v lednu 2012 pro hepatopatii. Rovněž glatiramer acetát nasazený v únoru 2012 bylo nutné po dvou měsících z důvodu hepatopatie vysadit. Dále byly pacientce podávány měsíční pulsy methylprednisolonu a došlo k postupné úpravě jaterních testů. V lednu 2015 byla zahájena léčba natalizumabem, který byl v březnu 2015 vysazen rovněž pro hepatopatii, a v červenci 2015 dimethyl fumarátem, jehož podávání bylo nutné po měsíci ukončit ze stejného důvodu. Vždy do dvou měsíců po vysazení léčby došlo k normalizaci transamináz. Dvakrát byla provedena biopsie vždy se závěrem nespecifického nálezu, pravděpodobně polékové hepatopatie s autoimunitní složkou.

V únoru 2016 byl pacientce podán 1. cyklus alemtuzumabu, který tolerovala velmi dobře. Každý měsíc probíhá kontrola jaterních enzymů s příznivým výsledkem až do posledního odběru v prosinci 2016.

Pro koho je vhodný alemtuzumab

Alemtuzumab je lék s prokázanou silnou účinností u RS. Je vhodný pro pacienty s vysokou aktivitou choroby, s pozitivitou JCV, pro pacientky, které plánují graviditu. Počet je doporučeno za 4

měsíce po podání poslední infuze alemtuzumabu (30 dnů po skončení léčby je sérová koncentrace alemtuzumabu velmi nízká nebo nedetekovatelná). Kazuistika naznačuje i možnost použití alemtuzumabu u pacientů s polékovou hepatopatií, což je ale nutné doložit u většího počtu pacientů.

Závěr

Výsledky klinických studií i vlastních zkušeností se 14 pacienty léčenými alemtuzumabem ukazují, že včasné podání alemtuzumabu u osob s vysokou aktivitou RS během prvních let od začátku onemocnění pomůže zajistit stabilizaci a plnou remisi, a zabránit tak postupující invalidizaci.

Literatura

1. Ceny a úhrady Lemtrada. www.sukl.cz
2. SPC Lemtrada. www.sukl.cz
3. Coles AJ, Boyko AN, Cohen JA, et al. on behalf of the CARE-MS I Investigators. Alemtuzumab provides durable improvements in clinical outcomes in treatment-naïve patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis over 6 years in the absence of continuous treatment (CARE-MS I). ECTRIMS Online Library. Sep 16, 2016; 147055.
4. Fox EJ, Alroughani R, Brassat D, et al. on behalf of the CARE-MS II Investigators. Efficacy of alemtuzumab is durable over 6 years in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis and an inadequate response to prior therapy in the absence of continuous treatment (CARE-MS II). ECTRIMS Online Library. Sep 16, 2016; 145834.
5. Traboulsee A, Barnett M, Comi G, et al. on behalf of the CARE-MS I and CARE-MS II Investigators. Alemtuzumab durably slows brain volume loss over 6 years in the absence of continuous treatment in patients with active RRMS who were treatment-naïve (CARE-MS I) or had an inadequate response to prior therapy (CARE-MS II). ECTRIMS Online Library. Sep 16, 2016; 145864.
6. Dayan C, Cukier A, LaGnake C, et al. on behalf of the CARE-MS Investigators. Autoimmunity in patients treated With Alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-Year follow-up of the CARE-MS studies. ECTRIMS Online Library. Vermersch P. Sep 16, 2016; 147015.

Teriflunomid – zkušenosti s perorální léčbou pacientů s RS v 1. linii

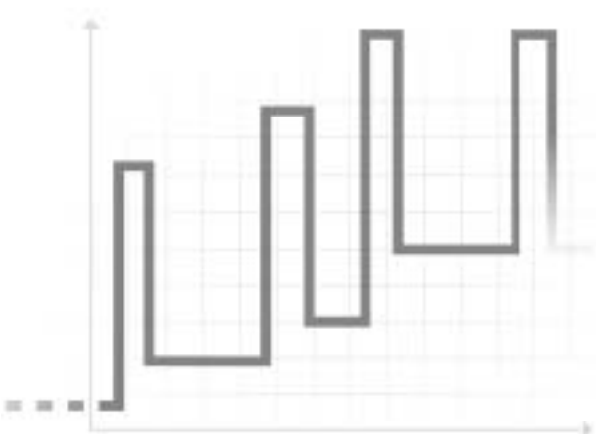
Teriflunomid (Aubagio®, SANOFI GENZYME) je první perorální DMD v 1. linii léčby RS. Selektivně a reverzibilně inhibuje klíčový mitochondriální enzym DHODH pro *de novo* syntézu pyrimidinu potřebný pro rychle se dělící T i B lymfocyty. Díky tomuto mechanismu účinku má teriflunomid potenciál omezit nadměrnou aktivaci imunitní odpovědi, která se může podílet na aktivitě RS. Nesnižuje ale obrannou imunitu (1).

Účinnost teriflunomidu prokázaná v klinických studiích

V základních placebem kontrolovaných studiích **TEMPO** a **TOWER** s pacienty s relabující

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 

LEMTRADA

Změna v přístupu k léčbě pacientů s RS



... aktivní život s RS

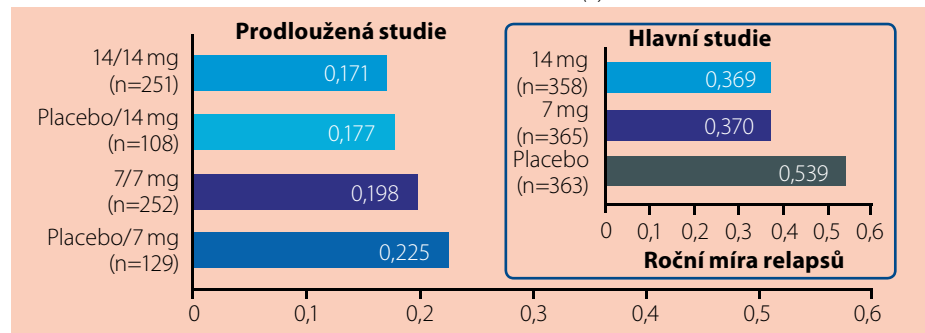
Related Information & Article: LGTM

[illegible][illegible]

LEMTRADA
clonazepam

csanál-avonik, s.r.o., Eszopci 854/774a, 140 00 Praha 4
tel.: +420 223 026 171, fax: +420 223 026 222
e-mail: cs-joh@csanál-avonik.com

SANOFI GENZYME 

Obr. 1. Účinek teriflunomidu na ARR zůstává zachován v čase (7)

RS teriflunomid v dávce 7 mg nebo 14 mg (dávka 7 mg není v ČR registrována) konzistentně snížil roční počet atak (ARR). Navíc významně redukoval riziko potvrzené 12týdenní progresse disability v porovnání s placebem. Ve studii TEMSO teriflunomid po 108 týdnech léčby zmenšil celkový objem lézí na MR v porovnání s placebem, snížil počet Gd+ lézí a zvýšil počet pacientů bez těchto lézí (4). Ve studii **TENERE** byl teriflunomid porovnáván s aktivním přípravkem u 234 pacientů s RRRS. Léčba probíhala 48 týdnů od randomizace posledního pacienta a poté byli pacienti sledováni do 115. týdne. Studie neukázala žádný rozdíl v době do selhání léčby mezi teriflunomidem 14 mg, 7 mg a INF β -1a s.c. ARR byl srovnatelný u INF β -1a a u teriflunomidu 14 mg. Výskyt nežádoucích účinků i počet pacientů, kteří trvale vysadili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, byl ve všech skupinách podobný. Obě dávky teriflunomidu byly dobře tolerované. Do randomizované placebem kontrolované studie **TOPIC** bylo zařazeno 618 pacientů po CIS. Léčba teriflunomidem vedla v hlavní části studie trvající 108 týdnů k významnému snížení rizika konverze na klinicky definitivní RS, a to o 43 % při dávce 14 mg ($p=0,0087$) a o 37 % při dávce 7 mg ($p=0,0271$). Kromě toho teriflunomid významně snížil riziko nového klinického relapsu nebo nové léze na MR o 35 % při dávce 14 mg ($p=0,0003$) a o 31 % ($p=0,0020$) při dávce 7 mg. Prodloužení této studie stále probíhá.

Dlouhodobá účinnost teriflunomidu

Prodloužení klinických studií s teriflunomidem ukázalo, že jeho účinek zůstává zachován v čase. ARR i EDSS (rozšířená stupnice stavu invalidity z angl. Expanded Disability Status Scale) zůstaly při až 7letém sledování stabilní (obrázek 1) (7). Prodloužení studie TEMSO (až 5 let) přineslo zjištění, že časné nasazení teriflunomidu je spojeno s lepšími klinickými výsledky. Progrese

disability i ARR byly významně nižší u pacientů, kteří dostávali teriflunomid 14 mg od začátku studie, než u pacientů, u nichž bylo v prvním cca 1,5 roce podáváno placebo (obrázek 2) (8).

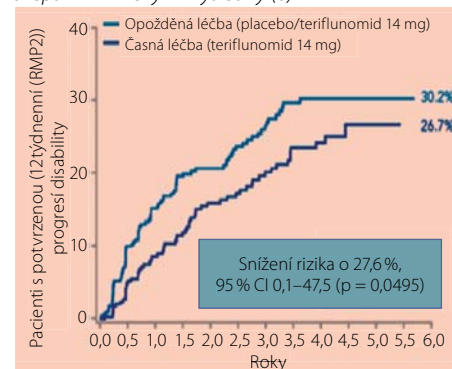
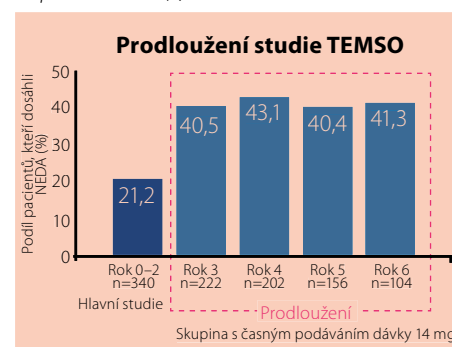
Atrofie mozku byla ve studiích s teriflunomidem hodnocena metodou SIENA (Structured Image Evaluation Using Normalization Atrophy). Nezávislá analýza údajů z MR u celkem 808 pacientů prokázala, že léčba teriflunomidem 14 mg zpomaluje po 1 roce rychlost atrofie mozku o 36,9 % v porovnání s placebem ($p=0,0001$). Tento účinek teriflunomidu přetrvával i po dobu dalších 2 let, kdy byla rychlost atrofie mozku o 30,6 % pomalejší než ve skupině s placebem.

Teriflunomid také poskytuje možnost dosažení NEDA (absence aktivity choroby) u pacientů při dlouhodobé léčbě až po dobu 6 let (obrázek 3) (9).

Bezpečnost teriflunomidu

Souhrnná analýza bezpečnosti ukázala, že nežádoucí účinky pozorované při léčbě teriflunomidem byly většinou mírné až střední závažnosti a vzácně vedly k přerušení léčby (10). Nejčastěji se jednalo o řídnutí vlasů, průjem, zvýšení ALT, nauzeu a bolest hlavy. Hlavním nežádoucím účinkem vzniklým při léčbě teriflunomidem, který vedl k vysazení léčby, bylo zvýšení ALT na více než 3násobek ULN (horní hranice normálu). Zvýšení hodnot jaterních enzymů bylo nejčastěji pozorováno během prvních 6 měsíců léčby a ve většině případů došlo k normalizaci bez intervence (10). Celkový průměrný počet lymfocytů a neutrofilních leukocytů nepřekročil 15 % a průměrný počet zůstal v normálním rozmezí (10). Incidence závažných infekcí byla ve studiích kontrolovaných placebem nízká a srovnatelná u teriflunomidu a placeba. U pacientů s teriflunomidem nebyly hlášeny žádné neobvyklé typy malignity (10).

Teriflunomid je kontraindikován v těhotenství, protože může způsobit závažné vrozené vady.

Obr. 2. Časná léčba teriflunomidem je spojena s lepšími klinickými výsledky (8)**Obr. 3.** Teriflunomid umožňuje dosáhnout NEDA až po dobu 6 let (9)

Ženy ve fertilním věku musejí po dobu léčby teriflunomidem užívat účinnou antikoncepci a rovněž po jeho vysazení až do poklesu hladiny v cirkulaci pod 0,02 mg/l. Před zahájením léčby je nutné vyloučit těhotenství. V případě otěhotnění během léčby teriflunomidem je potřeba použít zrychlenou eliminační proceduru (11). Jako nejúčinnější se ukázalo podávání cholestyraminu 8 g 3x denně po dobu 11 dnů. Všechny 26 dětí, které se narodily pacientkám léčeným teriflunomidem ve studiích, byly zdravé bez anatomických i funkčních poruch.

Vlastní zkušenosti s teriflunomidem

V RS centru ve FN v Plzni bylo do ledna 2017 léčeno teriflunomidem 17 pacientů (10 žen a 7 mužů) průměrného věku 44 let (rozmezí 36–58 let). Délka léčby byla zatím 2–19 měsíců. V 6 případech měli pacienti CIS a v 11 případech RRRS. Tito pacienti byli převedeni z INF β -1b (2x), INF β -1a (4x) nebo glatiramer acetátu (1x) převážně pro lokální a celkové reakce nebo pro únavu z injekcí.

Jedna pacientka ukončila léčbu teriflunomidem po 11 měsících pro výskyt dvou atak po 5 a 9 měsících terapie, aktivitu na MR a časté průjemy. U další pacientky se objevily dvě ataky po 3 a 4 měsících léčby. Z nežádoucích příhod bylo zaznamenáno nevýznamné řídnutí vlasů u 6 pacientů. Průjemové obtíže byly velmi sporadické. Zvýšení ALT

ani pokles lymfocytů nebo neutrofilních leukocytů nebyl pozorován u žádného pacienta. Rovněž nebyly zjištěny žádné závažné ani opakované infekce.

Závěr

Dlouhodobé podávání teriflunomidu v prodloužení klinických studií prokázalo jeho bezpečnost a účinnost v 1. linii léčby RS. Vlastní zkušenosti z klinické praxe v ČR tyto výsledky potvrzují. K novému léku je třeba přistupovat se znalostí všech potřebných údajů a dodržovat farmakovigilanci. Pro pacienty se teriflunomid stal výhodnou možností léčby s pohodlným užíváním 1 tablety denně.

Literatura

1. Warnke C, Meyer zu Hörste G, Hartung HP, et al. Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009; 5: 333–340.
2. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365(14): 1293–1303.
3. Miller AE, Macdonell R, Comi G, et al. Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: results from the TOWER study. *J Neurol.* 2014; 261(9): 1781–1788.
4. Wolinsky JS, Narayana PA, Nelson F, et al. Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMPO) Trial Group. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. *Mult Scler.* 2013; 19(10): 1310–1319.
5. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler.* 2014; 20(6): 705–716.
6. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive

- of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13(10): 977–986.
7. Freedman M. Long-term safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing forms of multiple sclerosis in the TEMSO extension trial. *ECTRIMS Online Library.* Freedman M. Oct 3, 2013: 34024.
 8. Kappos L, Freedman MS, Comi G, et al. Teriflunomide efficacy on annualized relapse rate and expanded disability status scale scores: 2.5-year follow-up in the TOWER extension study in patients with relapsing MS. *ECTRIMS Online Library.* Kappos L. Oct 9, 2015: 115988.
 9. Wolinsky JS, Freedman MS, Thangavelu K, et al. Efficacy of teriflunomide treatment in achieving no evidence of disease activity in the TEMSO long-term extension study. *ECTRIMS Online Library.* Wolinsky JS. Oct 9, 2015: 115858.
 10. Leist T. Pooled safety data from three placebo-controlled teriflunomide studies. *ECTRIMS Online Library.* Leist T. Oct 3, 2013: 34113.
 11. SPC Aubagio. www.sukl.cz

Úrazy a náhlá úmrtí nemocných s epilepsií

Na IV. konferenci Neurologie pro praxi se problematikou bezprostředních rizik spojených s epileptickými záchvaty zabývala ve své přednášce MUDr. Hana Vacovská (Neurologická klinika FN a LF UK Plzeň). Poukázala na souvislost mezi frekvencí záchvatů a výskytem úrazů u pacientů s epilepsií. Připomněla, že hlavní příčinou mortality související s epileptickými záchvaty je SUDEP – náhlá neočekávaná smrt při epilepsii. Klíčem ke snížení rizika SUDEP a k prevenci zranění je důsledná kontrola záchvatů, zejména generalizovaných, zahrnující adekvátní farmakoterapii, pravidelné hodnocení rizika SUDEP, dietní opatření, poučení pacientů a dohled druhé osoby. V prevenci záchvatů se uplatňují i nová antiepileptika jako perampanel (Fycopan®, Eisai), který má prokázanou účinnost u širokého spektra záchvatů, minimum závažných nežádoucích účinků a jednoduché dávkování. Přinášíme stručný obsah této přednášky.

Nekompenzovaná epilepsie

Na celém světě trpí epilepsií kolem 65 milionů lidí, v České republice je to zhruba 100 000 osob. Jde o celoživotní onemocnění, které ovlivňuje kvalitu života. Podle Souboru minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, EpiStop, můžeme pacienty rozdělit na plně kompenzované (≥2 roky bez záchvatů), kompenzované (≥1 rok bez záchvatů), částečně kompenzované (<12 záchvatů za rok) a nekompenzované (záchvaty jsou častější než 1x za měsíc). Nekompenzovaná epilepsie zvyšuje morbiditu i mortalitu pacientů a s narůstající frekvencí záchvatů stoupá i spotřeba zdrojů na zdravotní péči. Za farmakorezistentního je podle definice EpiStop považován pacient, u kterého selhala dvě adekvátně zvolená antiepileptika v maximálně tolerované dávce (v monoterapii či kombinované terapii) a přetrvávají u něj záchvaty významně ovlivňující kvalitu života.

Nekompenzovaná epilepsie zvyšuje riziko úrazů

Až 47 % nemocných s nekompenzovanou epilepsií utrpí v souvislosti se záchvaty každoročně úraz (1), přičemž 27 % pacientů utrpí úraz hlavy (v 8,7 % závažný), 24 % popáleniny nebo opaření a 10 % úrazy zubů (2). Incidence zlomenin je u nemocných s epilepsií 2–6x vyšší než v obecné populaci (3). Rizikové jsou záchvaty konvulzivní (GTCS) a záchvaty spojené s pády. Zranění vyvolaná záchvaty, kterým bylo možné předejít, mohou každoročně postihnout až třetinu pacientů (4). V kontrolované evropské studii probíhající po dobu 2 let (5) tvořila zranění spojená se záchvaty zhruba čtvrtinu všech úrazů pacientů s epilepsií. Pacienti s generalizovanou epilepsií měli 7x vyšší pravděpodobnost otřesu mozku než zdraví jedinci. Úrazy související se záchvaty zvyšují mortalitu i náklady na zdravotní péči.

ročně úraz (1), přičemž 27 % pacientů utrpí úraz hlavy (v 8,7 % závažný), 24 % popáleniny nebo opaření a 10 % úrazy zubů (2). Incidence zlomenin je u nemocných s epilepsií 2–6x vyšší než v obecné populaci (3). Rizikové jsou záchvaty konvulzivní (GTCS) a záchvaty spojené s pády. Zranění vyvolaná záchvaty, kterým bylo možné předejít, mohou každoročně postihnout až třetinu pacientů (4). V kontrolované evropské studii probíhající po dobu 2 let (5) tvořila zranění spojená se záchvaty zhruba čtvrtinu všech úrazů pacientů s epilepsií. Pacienti s generalizovanou epilepsií měli 7x vyšší pravděpodobnost otřesu mozku než zdraví jedinci. Úrazy související se záchvaty zvyšují mortalitu i náklady na zdravotní péči.

Mortalita pacientů s epilepsií

Mortalita je u pacientů s epilepsií 2–3x vyšší než v obecné populaci. Nejčastější příčiny úmrtí přímo související s epilepsií zahrnují (6):

- úrazy, utonutí,
- sebevraždy,
- status epilepticus,
- SUDEP,

- nežádoucí účinky léčby,
- idiosynkratické reakce.

V 8–17 % je příčinou smrti přímo související s epilepsií SUDEP (7). K SUDEP dochází průměrně u 1 z 500–1 000 pacientů s epilepsií za rok. Nejvíce jsou ohroženi pacienti s farmakorezistentní epilepsií (až 24 násobně zvýšené riziko) a s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (GTCS). Při výskytu nejméně 3 GTCS za rok je riziko SUDEP v porovnání s pacienty bez GTCS 19x vyšší při nástupu do 16 let věku a 10x vyšší při nástupu po 16. roce věku (8).

SUDEP

SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) je definována jako „náhlá, neočekávaná smrt pacienta s epilepsií před svědky nebo beze svědků, která nebyla způsobena úrazem, utonutím ani epileptickým stavem a jejíž příčina nebyla objasněna anatomickým ani toxikologickým vyšetřením post mortem.“ Existuje také pravděpodobná SUDEP, což je stav, kdy „všechny okolnosti naznačují, že šlo o SUDEP, ale pitva nebyla provedena“ (7). Obrázek 1 ukazuje dis-

Fycompa[®] perampanel

NOVÝ POTENCIÁL. NOVÝ CÍL.

POTLAČUJE HYPEREXCITACI NEURONŮ

K přídatné léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u pacientů s epilezií ve věku od 12 let

K přídatné léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících pacientů ve věku od 12 let s IGE

Fycompa[®]

- První a jediný schválený antagonist AMPA receptoru
- Snadné dávkování 1x denně před spaním

Podmínky léčení: Perampanel je hrazen pacientům ve věku 12 let a starším v souladu s terapií parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní, u epilezie rezistentní na jiné antiepileptika nebo při nesnášenlivosti jiných antiepileptik. Léčba přípravkem Fycompa je indikována, nedojde-li ke klinicky významnému zlepšení stavu pacienta během třech nejlépeších terapií.

Referencie:

1) Fycompa - souhrn údajů o přípravku.

Zkrácené informace pro preskriptory:

Fycompa[®] 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg potlačované tablety

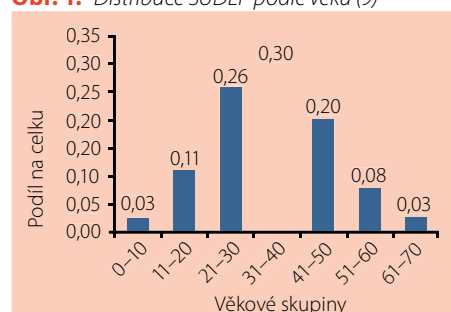
Složení: perampanel. **Charakteristika:** Perampanel je selektivní, nekompetitivní antagonist ionotropního glutamátového AMPA receptoru na postsynaptických neuronech. Předpokládá se, že je aktivace AMPA receptorů glutamátovým odpovídná z velké části rychlých excitací synaptických plotáčů v mozku. V podmínkách in vivo perampanel výrazně prodlužoval latenci záchvatu u modelu záchvatů indukovaných AMPA. Přesný mechanismus, jakým perampanel vykonává své antiepileptické účinky u lidí, ještě není zcela objasněn. **Indikace:** Přípravek Fycompa je indikován k přídatné léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících pacientů ve věku od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilezií. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Dávkování:** Přípravek Fycompa musí být dávkován podle individuální odpovědi pacienta. Perampanel by se měl užívat perorálně jednou denně před spaním. Léčba přípravkem Fycompa by měla být zahájena dávkou 2 mg/den. Dávku je možné zvýšit na základě klinické odpovědi a snášenlivosti, a to o 2 mg/den na udržovací dávku 6 mg/den až 8 mg/den. V závislosti na individuální klinické odpovědi a snášenlivosti při dávce 8 mg/den může být dávka postupně zvyšována vždy o 2 mg/den až na 12 mg/den. U pacientů, kteří současně užívají léčbu přípravky, které narušují působení perampanelu, nemá být dávka prováděna častěji než v zvláštních intervalech. U pacientů, kteří současně užívají léčbu přípravky, které zkracují působení perampanelu, nemá být dávka prováděna častěji než v zvláštních intervalech. Při vysazování přípravku Fycompa je nutné dávku postupně snižovat. **Interakce:** U zdravých žen, kterým byly podávány dávky 12 mg (ale několik 4 nebo 8 mg/den) po dobu 21 dní současně s kombinovanými perorálními kontraceptivy, se ukázalo, že přípravek Fycompa snižuje expozici levonorgestrelu. U některých antiepileptik známých jako induktory enzymů (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) bylo prokázáno, že zvyšují clearance perampanelu a tím tedy snižují plazmatické koncentrace perampanelu. Karbamazepin, známý silný induktor enzymů, snižil ve studiích prováděných u zdravých subjektů hladiny perampanelu o dvě třetiny. Farmakodynamická interakční studie u zdravých subjektů ukázala, že účinky perampanelu na činnost vyžadující pozornost a dovednost, jako je řízení dopravních prostředků, byly adekvátní nebo supraadekvátní k účinkům samotného alkoholu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných studiích přídatné léčby byly agrese, zlost, úzkost, stav zmatkovanosti, závrať, ospalost, ataxie, dysárie, porucha rovnováhy, podrážděnost, diplopie, narušené vidění, vertigo, nauzea. Upozornění: U pacientů léčených antiepileptiky byly v několika případech zaznamenány sebevražedné myšlenky a chování. Metaanalýzy randomizovaných placebo kontrolovaných studií antiepileptických léčebných přípravků také prokázaly mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. U perampanelu není mechanismus tohoto rizika znám a dostupné údaje nevyvolávají možnost zvýšeného rizika. Perampanel může způsobovat závrať a dispolaci a může se tedy mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při dávkách 12 mg/den může přípravek Fycompa snižovat účinnost antikoncepce s obsahem progestinového hormonu. V takovém případě se při používání přípravku Fycompa doporučuje používat jinou, nehorizontální formu antikoncepce. Při používání přípravku bylo zaznamenáno zvýšené riziko pádů, především u starších pacientů; základní příčina není známa. U pacientů s častými paroxysmálními formami epilezie bylo hlášeno agresivní a ne přátelské chování. U pacientů léčených perampanelem v klinických studiích byly zjištěny zlost a podrážděnost. Hlášený časový interval mezi dávkami. Většina hlášených příhod byla buď mírná, nebo středně závažná a pacienti se zpravidla buď spontánně, nebo po úpravě dávky. Dávka perampanelu u pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou spánku by měla být překročena 8 mg. Použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje. Údaje o podávání perampanelu těhotným ženám jsou omezené. Podávání přípravku Fycompa v těhotenství se nedoporučuje. Není známo, zda se perampanel vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nebylo vyšetřeno. Na základě posouzení prospěšnosti kojící matce a prospěšnosti léčby pro dítě je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit příjem perampanelu. Další podávání přípravku Fycompa je možné pouze po vyhodnocení rizik. Přípravek je hrazen z prostředků ZP. Před předepsáním přípravku se seznámejte s indikacemi, omezeními, dávkami, posádkou léčby SPC, 22.6.2015. **Registrační číslo:** EU/12/774/001 EU/12/774/003 EU/12/774/004 EU/12/774/009 EU/12/774/012 EU/12/774/015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SH, Velká Británie. Podrobnější údaje najdete v příloze informací nebo jsou k dispozici na adrese Eisai GmbH organizační složka, Hradská 2253/1, 148 00 Praha 4, tel. +420 262 685 839, kontakt_prah@eisai.net.



tribuci SUDEP podle věku (9). Absolutní výskyt není vysoký, ale protože SUDEP postihuje hlavně mladé jedince, je „počet ztracených let“ značný.

Příčina SUDEP není známá (10). Zřejmě se jedná o fatální koincidenci řady faktorů. Podle různých teorií jde o záchvatem navozenou arytmiu, apnoe a akutní (neurogení) plicní edém nebo také o tzv. mozkové elektrické vypnutí. Podle 16 případů hodnocených pomocí video EEG monitorování je SUDEP nejspíše odstartována časovou centrálně způsobenou alterací kardiopulmonálních funkcí po GTCS. Resuscitace provedená do 3 minut od srdeční zástavy je většinou úspěšná, jde o tzv. „near“ SUDEP (11). Na EEG vypadá SUDEP jako dlouhá pozáchvatovitá generalizovaná suprese elektrické aktivity (obrázek 2) (12, 13).

Obr. 1. Distribuce SUDEP podle věku (9)



Rizikové faktory SUDEP zahrnují:

- nekompenzovanou epilepsii (zejm. GTCS, noční záchvaty, symptomatickou epilepsii),
- dlouhé trvání epilepsie (začátek před 16. rokem života),
- polohu na břicho (v 68,9 % případů) (10),
- věk 20–40 let,
- mužské pohlaví,
- nižší IQ,
- polyterapii (3 antiepileptika, vysoké hladiny),
- časté změny antiepileptik nebo jejich náhlé vysazení,
- proarytmogenní antiepileptika,
- genetické faktory,
- životní styl (nonadherence, spánková deprivace, alkohol).

Podle studie provedené v roce 2015 má o SUDEP povědomí pouze 8,6% pacientů. Přitom podle stejné studie si 89,5% pacientů přeje být o tomto riziku informováno a 85,6% považuje za nejlepší zdroj této informace svého neurologa (14).

Prevence SUDEP

V prevenci SUDEP je potřeba identifikovat a vyloučit rizika, jako jsou srdeční onemocnění

nebo příznaky syndromu spánkové apnoe (který má až třetina pacientů s farmakorezistentní epilepsií). Před zahájením léčby se provádí EKG k posouzení délky QT intervalu a výskytu arytmií. Zásadní součástí prevence SUDEP je kompenzace epilepsie, především snížení frekvence GTCS při co nejnižší počtu podávaných antiepileptik. Dávky by měly být dostatečné a antiepileptika ani jejich dávkování není vhodné často měnit. Je třeba dodržovat dietní opatření, která byla individuálně doporučena lékařem (např. ketogenní dieta, suplementace omega-3 mastnými kyselinami). Poučení pacientů a jejich příbuzných o SUDEP může zvýšit adherenci k léčbě. Příbuzní pacientů by měli znát zásady kardiopulmonální resuscitace a měli by být poučeni, že dohled nad pacientem s GTCS je nutný až do plného vědomí. Vhodný je také noční dohled (monitory dechu, elektronické chůvy, speciální polštáře).

Perampanel

Perampanel je první perorální nekompetitivní antagonistu ionotropního glutamátového receptoru AMPA na postsynaptických neuronech. Jde o nové antiepileptikum s prokázanou účinností, které působí proti širokému spektru záchvatů (fokálních i generalizovaných). Snižuje frekvenci záchvatů i u farmakorezistentní epilepsie a je schválen pro léčbu primárně i sekundárně generalizovaných tonicko klonických záchvatů. Perampanel nemá žádné významné lékové interakce. Výskyt závažných nežádoucích účinků je minimální (cca 5%), jedná se převážně o závratě, únavu, bolesti hlavy a iritabilitu. Užívá se jednou denně a z důvodu rizika závratí se doporučuje užívání na noc. Navíc má velmi jednoduché titrační schéma.

Perampanel je indikován jako přídatná léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací i bez ní u pacientů s epilepsií starších 12 let nebo jako přídatná léčba primárně GTCS u dospělých a dospívajících pacientů od 12 let věku s idiopatickou generalizovanou epilepsií (15). Je nutné ho dávkovat podle individuální odpovědi pacienta, aby bylo možné stanovit poměr mezi účinností a bezpečností. Startovací dávka je 2 mg/den, udržovací dávka 4 mg/den a maximální dávka 12 mg/den. Titrační interval činí nejméně 2 týdny bez induktorů a nejméně 1 týden s induktory.

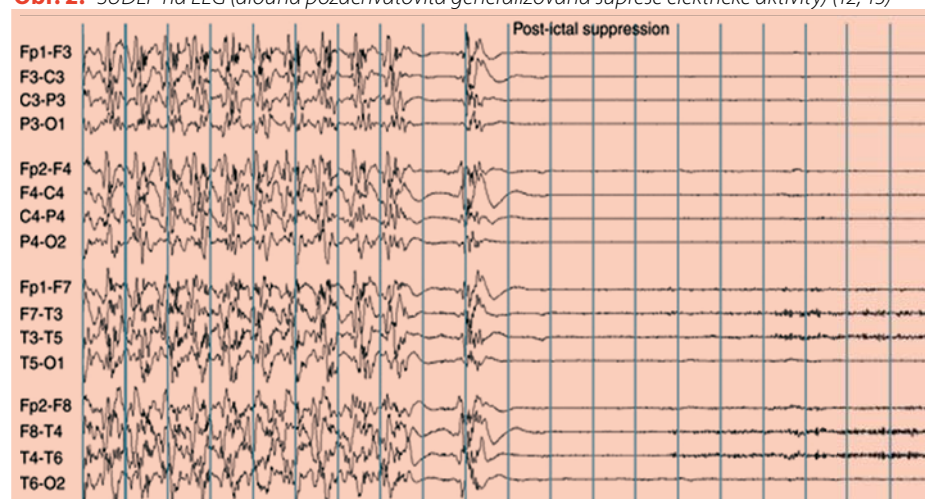
Závěr

Důsledná kontrola epileptických záchvatů je klíčem k prevenci úrazů a ke snížení rizika SUDEP. Dobrou účinnost u širokého spektra záchvatů s příznivým profilem bezpečnosti při jednoduchém dávkování prokázalo nové antiepileptikum perampanel.

Literatura

1. Kirby S, Sadler RM. Injury and death as a result of seizures. *Epilepsia*. 1995; 36(1): 25–28.
2. Buck D, Baker GA, Jacoby A, et al. Patients' experiences of injury as a result of epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38(4): 439–444.
3. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2005; 112(5): 277–286.
4. Nguyen R, Téllez Zenteno JF. Injuries in epilepsy: a review of its prevalence, risk factors, type of injuries and prevention. *Neurol Int*. 2009; 1(1): e20.
5. van den Broek M, Beghi E, RESt-1 Group. Accidents in patients with epilepsy: types, circumstances, and complications: a European cohort study. *Epilepsia*. 2004; 45(6): 667–672.
6. Hitiris N, Suratman S, Kelly K, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a search for risk factors. *Epilepsy Behav*. 2007; 10(1): 138–141.
7. Nashef L, Annegers JF, Brown SW. Introduction and overview. Sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38(Suppl. 11): S1–S2.
8. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 2011; 52(6): 1150–1159.
9. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014; 55(10): 1479–1485.

Obr. 2. SUDEP na EEG (dlouhá pozáchvatovitá generalizovaná suprese elektrické aktivity) (12, 13)



10. Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *NEJM*. 2011; 365: 1801–1811.

11. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 966–977.

12. Seyal M, Hardin KA, Bateman LM. Postictal generalized EEG suppression is linked to seizure-associated respiratory dysfunction but not postictal apnea. *Epilepsia*. 2012; 53(5): 825–831.

13. Tao JX, Yung I, Lee A, et al. Tonic phase of a generalized convulsive seizure is an independent predictor of postictal generalized EEG suppression. *Epilepsia*. 2013; 54: 858–865.

14. Xu Z, Ayyappan S, Seneviratne U. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what do patients think? *Epilepsy Behav*. 2015; 42: 29–34.

15. SPC Fycompa. www.sukl.cz

Pegylovaný interferon podávaný každé 2 týdny a uvážlivá eskalace terapie do 1,5. linie jsou cesty ke zvýšení adherence k léčbě roztroušené sklerózy

Na IV. konferenci Neurologie pro praxi, která proběhla v Plzni 25.–26. ledna 2017, zazněly v rámci sympozia věnovaného roztroušené skleróze přednášky o novém pegylovaném interferonu β pro 1. linii léčby a o eskalaci léčby při prvním relapsu, tedy léčbě tzv. 1,5. linie. Jak vyplynulo z přednášek, pegylace interferonu umožňuje nižší frekvenci dávkování (každé 2 týdny). Účinnost nového pegylovaného interferonu byla doložena ve studiích ADVANCE a ATAIN až po dobu 6 let. Výskyt nežádoucích účinků je nižší než u konvenčních interferonů, což by mohlo spolu s méně častým podáváním zvýšit adherenci pacientů s léčbou. Při výskytu jednoho alespoň středně těžkého relapsu RS během léčby přípravky 1. linie mají pacienti nárok na eskalaci léčby. Podávají se léky 1,5. linie, dimethyl fumarát a fingolimod. Cílem je stabilizace onemocnění. Tato eskalace přináší většinou vyšší účinnost a potenciálně i více nežádoucích účinků, proto je třeba vždy posoudit poměr přínosu a rizik a poučit pacienta. U mladých žen je třeba volit lék s ohledem na plánovanou graviditu.

Na následujících stránkách shrnujeme obsah přednášek MUDr. Marka Peterky (Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň) a MUDr. Evy Meluzínové (Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha). Symposiu předsedal prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D. (Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc) a MUDr. Marta Vachová (Neurologické oddělení Nemocnice Teplice).

Pegylovaný interferon β – nová možnost léčby roztroušené sklerózy v 1. linii

Interferon β

S interferonem β (INF β) mají lékaři v terapii roztroušené sklerózy (RS) již více než 30leté zkušenosti. Je to lék s prokázanou účinností a bezpečností, jehož hlavní nevýhodou je parenterální podávání a výskyt nežádoucích účinků, které snižují adherenci k léčbě. Jednou z významných možností, jak zvýšit adherenci k užívání INF β , je snížení frekvence dávkování, které by mohlo vést i ke snížení výskytu nežádoucích účinků, zejm. v místě aplikace.

Pegylace

Metodou, která umožní méně časté podávání INF β , je úprava jeho molekuly cestou pegylace. Pegylace je dosažena přidáním polyetylglykolu (PEG), který přitahuje molekuly vody, a vede tak ke zvětšení hydrodynamického objemu molekuly účinné látky. Výsledkem je snížení rychlosti glomerulární clearance této látky, ochrana molekuly před metabolickými pochody a proteolýzou a zlepšení chemické stability účinné látky. Klinický přínos pegylace

spočívá ve snížení nutné frekvence dávkování při dosažení podobného účinku, snížení množství látky potřebné k dosažení stejného účinku a snížení rizika imunogenicity. Pegylace je metoda, která se již využívá u 10 různých léčiv, zejména v terapii revmatoidní artritidy či hepatitidy. Je obecně považována za bezpečnou úpravu účinné látky při perorálním i parenterálním podání. Metabolismus a vylučování PEG jsou dobře známy, u pegylovaných léčiv nebyla zjištěna žádná nová toxicita a byl prokázán snížený výskyt neutralizačních protilátek v porovnání s původním léčivem, což předchází problémům s účinností.

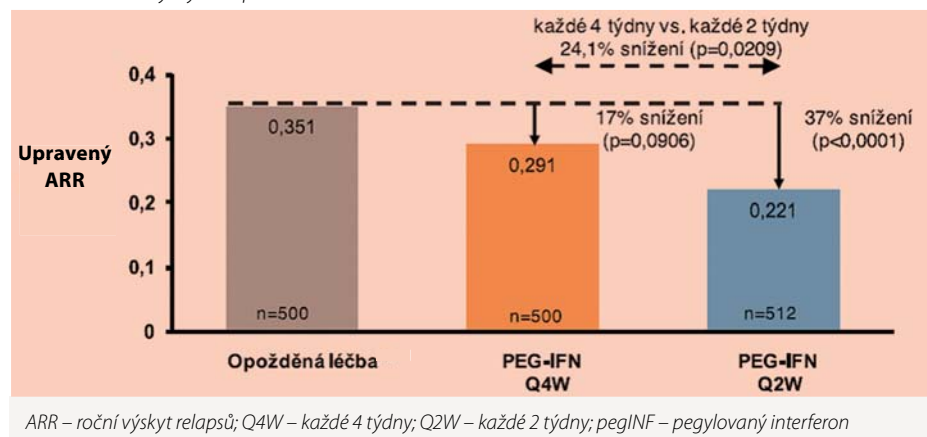
Studie ADVANCE – prokázaná účinnost a bezpečnost

Nový pegylovaný INF β -1a (pegINF, Plegridy®, Biogen) byl hodnocen ve studii 3. fáze ADVANCE. Jednalo se o randomizovanou placebo kontrolovanou studii zahrnující 1 516 pacientů, kterým byl podáván pegINF 125 μ g s.c. (po postupné eskalaci dávky) každé 4 týdny nebo každé 2 týdny, nebo placebo. Po 1 roce byli pacienti s placebem znovu randomizováni k užívání pegINF každé 4 týdny nebo každé 2 týdny, takže všichni pacienti užívali účinnou léčbu. Po dvou letech léčby jsou pacienti nadále sledováni. Primárním

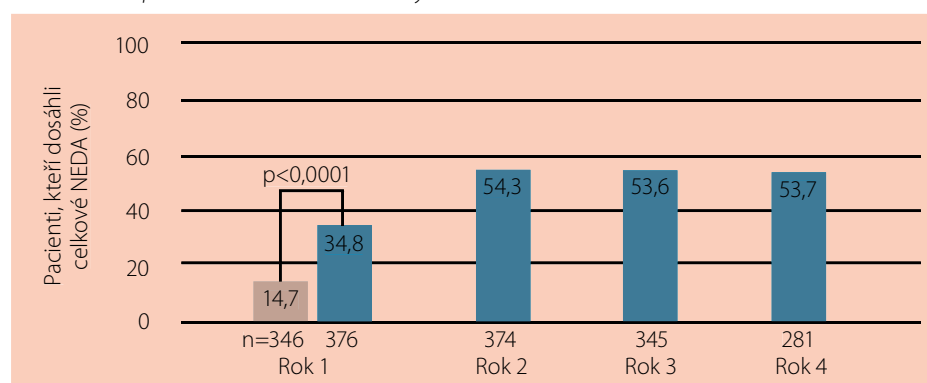
sledovaným parametrem je roční výskyt relapsů (ARR). Sekundární sledované parametry zahrnují podíl pacientů s relapsem, 12týdenní potvrzenou progresi invalidity dle EDSS a počet nových/zvětšených T2 lézí na MR mozku. Vyšetření MR bylo prováděno 30–5 dní před první dávkou, poté ve 24., 48. a 96. týdnu léčby. Sledována byla také bezpečnost a snášenlivost, kvalita života a další parametry.

Po 1. roce léčby bylo ve srovnání s placebem dosaženo poklesu upraveného ARR při léčbě pegINF každé 4 týdny o 28 % ($p=0,0114$) a při léčbě pegINF každé 2 týdny o 36 % ($p=0,0007$). U obou dávkování pegINF byl po 1. roce léčby zjištěn významně nižší podíl pacientů s potvrzenou 12týdenní progresí invalidity o 38 % v porovnání s placebem (pro dávkování každé 4 týdny $p=0,0380$, pro dávkování každé 2 týdny $p=0,0383$). Rovněž upravený počet nových/zvětšených T2 lézí na MR byl po 48 týdnech léčby významně nižší při podávání pegINF každé 4 týdny (–28%, $p=0,0008$) i každé 2 týdny (–67%, $p<0,0001$) v porovnání s placebem, častější podávání bylo tedy spojeno s větším přínosem. Nejčastější nežádoucí účinky byly stejné jako u konvenčního INF β : erytém v místě vpichu (u 56 % pacientů s podáváním každé 4 týdny

Obr. 1. Roční výskyt relapsů ve 2. roce studie ADVANCE



Obr. 2. Podíl pacientů s NEDA 3 v metaanalýze studií ADVANCE a ATTAIN



NEDA 3 – bez důkazů o aktivitě choroby dle ARR, skóre EDSS, nálezu na MR

a u 62 % s podáváním každé 2 týdny) a onemocnění podobné chřipce (u 47 % pacientů v obou skupinách s aktivní léčbou).

Po 2. roce léčby, ve kterém užívali všichni pacienti pegINF, byl zjištěn nižší ARR ve skupinách, které byly od začátku léčeny aktivní terapií, než ve skupině, která první rok dostávala placebo, a to o 17 % při dávkování pegINF každé 4 týdny ($p=0,0906$) a o 37 % při dávkování pegINF každé 2 týdny ($p<0,0001$). To ukazuje, že opožděné nasazení léčby zhoršuje prognózu onemocnění (obrázek 1). Bezpečnost ve 2. roce sledování se shodovala s výsledky z 1. roku léčby. Profil nežádoucích účinků odpovídal známému profilu u interferonů β v léčbě roztroušené sklerózy. Závažné nežádoucí účinky byly při obou režimech dávkování pegINF podobné a oba režimy byly dobře snášeny.

Na základě potvrzené účinnosti, která byla lepší při dávkování každé 2 týdny, srovnatelné bezpečnosti při obou režimech a dlouhodobých výsledků ze studie ATTAIN je od prosince 2016 přípravek Plegridy po schválení v EU hrazen v ČR v dávce 125 μ g jednou za 14 dní (s postupnou titrací dávky) v léčbě dospělých pacientů s relabující-remitentní roztroušenou sklerózou (RRRS).

Studie ATTAIN – dlouhodobé výsledky

Studie ATTAIN, jejíž výsledky byly prezentovány na mezinárodním kongresu Společnosti pro Parkinsonovu chorobu a poruchy pohybu ve Vancouveru v roce 2016, přinesla 6leté údaje o účinnosti pegINF. Ukázala, že upravený ARR klesá nadále i po 2 letech léčby pegINF. Ve 3. roce dosahuje 20,3 %, ve 4. roce 12,9 %, v 5. roce 5,5 % a v 6. roce 8,2 %. Tento velmi nízký výskyt relapsů v 5. a 6. roce byl provázen nízkým výskytem lézí na MR. Čtyřleté údaje z této studie dokládají přetrvávající přínos pegINF i z hlediska počtu nových T1 lézí, nových/zvětšených T2 lézí a Gd+ lézí na MR.

Pacienti bez důkazu o aktivitě choroby (NEDA)

Metaanalýza studií ADVANCE a ATTAIN ukázala, že léčba pegINF významně zvyšuje podíl pacientů bez důkazů o aktivitě choroby (NEDA 3 zahrnující: ARR, skóre EDSS, nález na MR). V 1. roce léčby činil podíl pacientů s NEDA 3 34,8 % v porovnání se 14,7 % při podávání placebo ($p<0,0001$), v dalších letech již bylo bez důkazu o aktivitě choroby více než polovina pacientů léčených pegINF: 54,3 % ve 2. roce, 53,6 % ve 3. roce a 53,7 % ve 4. roce (obrázek 2).

Závěr

Pegylovaný interferon β -1a nabízí nižší frekvenci dávkování v porovnání s ostatními interferony. Prokázal dlouhodobou účinnost z hlediska ARR, skóre EDSS a nálezu na MR. Výsledky studií s pegINF také potvrdily, že časná léčba vede k lepším klinickým výsledkům. Bezpečnost pegINF odpovídá známému profilu nežádoucích účinků interferonů s nižším celkovým počtem nežádoucích příhod, ke kterému pravděpodobně přispívá nižší frekvence dávkování. To může zvýšit compliance pacientů s léčbou.

Escalace terapie u pacientů po prvním relapsu roztroušené sklerózy na léčích 1. linie

Escalace léčby RS na přípravky 1,5. linie

V 1. linii léčby roztroušené sklerózy se používá několik injekčních a jeden perorální lék. Jejich podávání se zahajuje nejčastěji v době prvního klinického příznaku, kdy je zjevné vysoké riziko rozvoje RS. Jedině tak lze zabránit další aktivitě choroby, která se projeví buď klinicky jako nový relaps onemocnění nebo subklinicky jako progresse nálezu na MR. Pokud při podávání léků 1. linie pacient vyvine ataku, má v případě alespoň středně těžkého relapsu nárok na eskalaci léčby. Escalace spočívá v nasazení léků tzv. 1,5. linie, které zahrnují dimethyl fumarát (DMF, Tecfidera®, Biogen) a fingolimid (Gilenya®, Novartis). Oba tyto perorální léky prokázaly významné a srovnatelné snížení ARR, které bylo významně větší v porovnání s INF β , glatiramer acetátem a teriflunomidem. Jsou hrazeny u pacientů s RRRS, u nichž došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem 1. linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu nebo ke 2 relapsům v 1 roce při současném výskytu ≥ 1 Gd+ léze na MR nebo zvýšení objemu T2 lézí oproti předchozí MR a s EDSS $\leq 5,0$ u DMT a $\leq 5,5$ u fingolimidu.

Dimethyl fumarát

DMF navozuje translokaci Nrf2 do buněčného jádra. Tento mechanismus účinku vede k cytoprotekci (ochrana před oxidačním stresem), protizánětlivému (změna poměru Th1/Th2/Th17 lymfocytů) a neuroprotektivnímu působení. Metabolismus DMF probíhá přes cyklus kyseliny dikarboxylové, kde se DMF mění na monomethyl fumarát (MMF). Většina MMF je přeměněna na CO_2 a eliminována plícemi.

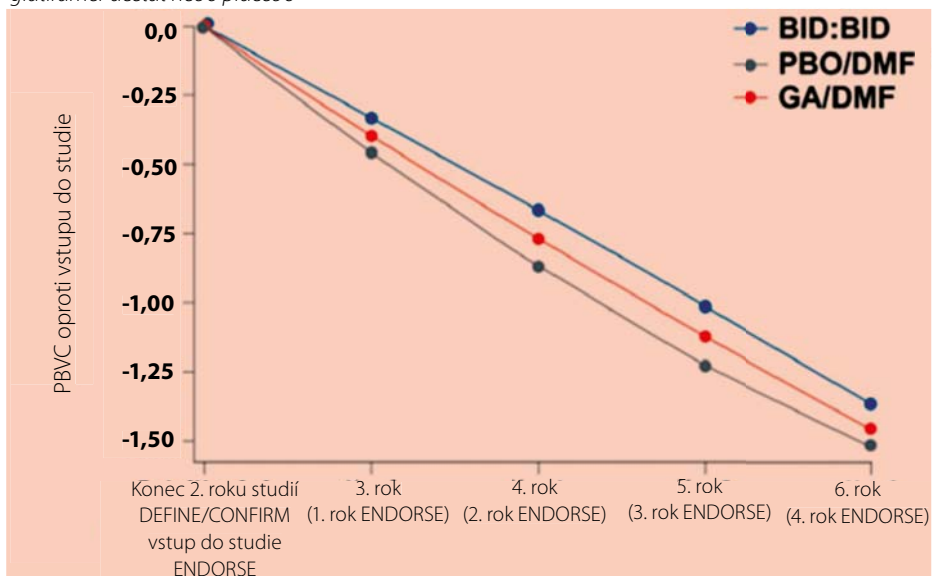
Účinnost a bezpečnost DMF byla prokázána ve studiích 3. fáze DEFINE a CONFIRM. Ve studii DEFINE, kam bylo zařazeno 1 234 pacientů, byl DMF podáván v dávce 240 mg 2x/3x denně a porovnáván s placebem. Studie CONFIRM zahrnovala 1 430 pacientů a DMF zde byl porovnáván s glatiramer acetátem za placebové kontroly. Výsledky obou studií ukázaly významné snížení výskytu nových/zvětšených T2 lézí na MR v porovnání s placebem (o 85 % při dávkování 2x denně, $p < 0,001$ a o 74 % při dávkování 3x denně, $p < 0,001$ ve studii DEFINE a o 71 % při dávce 2x denně a o 73 % při dávkování 3x denně ve studii CONFIRM, přičemž pokles dosažený s glatiramer acetátem v této studii dosáhl 54 %). Podobné byly výsledky i z hlediska vzniku Gd+ lézí. Prodloužením obou uvedených studií byla studie ENDORSE, ve které všichni pacienti užívali účinnou látku DMF 2x/3x denně. Obrázek 3 ukazuje vývoj atrofie mozku ve studii ENDORSE při léčbě DMF v porovnání s pacienty randomizovanými v prvních 2 letech sledování (před prodloužením studií) k užívání glatiramer acetátu a placeba. Integrovaná analýza nástupu účinku léčby ukázala, že DMF zmírnil aktivitu onemocnění hodnocenou podle počtu relapsů během 3. měsíce léčby a tento efekt přetrvával po celou dobu 2letého sledování (obrázek 4). Na nástup účinku DMF je tedy třeba počkat.

Nežádoucí příhody spojené s DMF zahrnují návaly horka se zarudnutím u 34 % pacientů, gastrointestinální obtíže u 14 % pacientů, infekce močových cest u 14 % pacientů, proteinurii u 9 % pacientů a vzácnější lymfopenii. K 31. 10. 2016 bylo DMF léčeno 230 000 pacientů a byly hlášeny 4 případy PML (progresivní multifokální leukoencefalopatie). Před nasazením DMF je třeba vyšetřit krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, jaterní testy, ureu a kreatinin. První rok léčby se tato vyšetření v rámci monitorování provádějí každé 3 měsíce, následně pak každých 6 měsíců. Pokud se týká rizika DMF pro těhotné ženy a novorozence, výsledky preklinických reprodukčních analýz na zvířatech neprokázaly teratogenitu. Lék lze nasadit, i pokud pacientka plánuje těhotenství. Dosud je známo 401 těhotenství při léčbě DMF. Ze 75 živě narozených dětí byla u 3 zjištěna vrozená vývojová vada.

Fingolimod

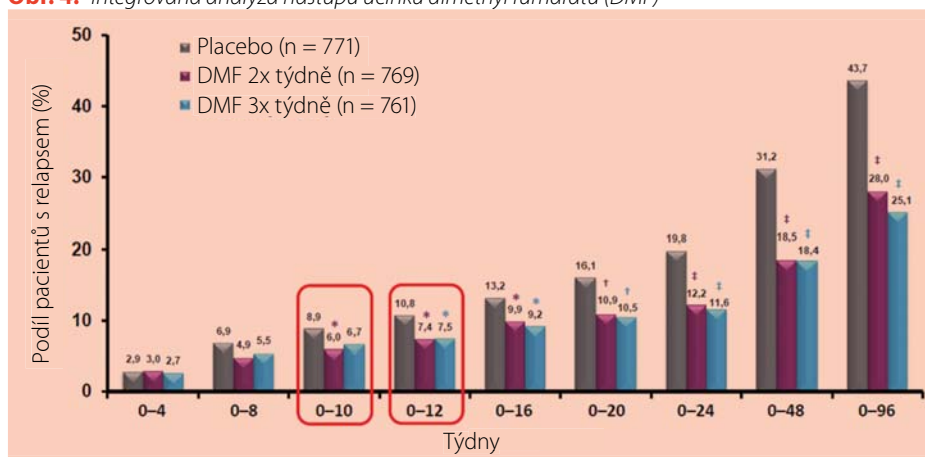
Fingolimod je odvozen od báze myriocinu, který pochází z kultury houby *Isaria sin-*

Obr. 3. Vývoj atrofie mozku při léčbě DMF v porovnání s pacienty, u nichž byl první 2 roky podáván glatiramer acetát nebo placebo



BID – 2x denně; PBO = placebo; DMF – dimethyl fumarát; GA – glatiramer acetát; PBVC – procentuální změna objemu mozku

Obr. 4. Integrovaná analýza nástupu účinku dimethyl fumarátu (DMF)



lairii. Bujón z této houby se používal v čínské medicíně jako elixír mládí. Myriocin vykazuje imunosupresivní účinky. Fingolimod funguje jako funkční antagonist receptorů pro sfingosin-1-fosfát (S1P1). Aktivované receptory S1P1 umožňují výstup lymfocytů z lymfatických uzlin a jejich cirkulaci v periferním oběhu. Fingolimod tak zpomaluje kinetiku výstupu lymfocytů z lymfatických uzlin. Tím je omezena jejich recirkulace, vstup do centrálního nervového systému (CNS) a autoimunitní odpověď.

V roční studii TRANSFORMS a ve dvouleté studii FREEDOMS prokázal fingolimod významné snížení počtu nových/zvětšených T2 lézí a Gd+ lézí v porovnání s placebem. Ve studii FREEDOM také významně snížil postup ztráty mozkové tkáně o 38 % oproti placebu.

Profil nežádoucích účinků fingolimodu zahrnuje elevaci transamináz, snížení počtu

lymfocytů, bradykardii (tranzientní při zahájení léčby), sporadický makulární edém a vznik bazaliomu. K 31. 8. 2016 bylo fingolimodem léčeno 160 000 pacientů a bylo zjištěno 9 případů PML bez předchozí léčby natalizumabem. Před zahájením léčby fingolimodem je nutné vyšetřit protilátky proti VZV (virus varicella-zoster) a JCV (JC virus), natočit EKG a provést dermatologické a oftalmologické vyšetření. V rámci monitorování během léčby je třeba sledovat krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu a jaterní testy po 1 měsíci, následně každé 3 měsíce během 1. roku a poté každých 6 měsíců. Oční a kožní vyšetření se má opakovat každý rok. Fingolimod má také teratogenní účinky, protože S1P1 receptor se podílí na tvorbě cév při embryogenezi. Ve studiích na zvířatech docházelo k orgánovým defektům plodů a spontánním potratům. Fingolimod

se také vyskytuje v mateřském mléce ve 2–3x vyšší koncentraci než v krvi a má dlouhou eliminaci (až 60 dní). Dosud bylo hlášeno 66 těhotenství s expozicí fingolimodu s výskytem 5 vývojových vad.

Závěr

Cílem eskalace léčby RS na léky 1,5. linie je stabilizace onemocnění. Tato eskalace přináší většinou vyšší účinnost a potenciálně i větší výskyt nežádoucích účinků. U mladých žen je třeba

volit lék s ohledem na plánovanou graviditu. Lékař by měl znát profil nežádoucích účinků jednotlivých léků, vždy zvážit poměr přínosu a rizik a dostatečně poučit pacienta s cílem zajištění dobré compliance.

Pro časopis Neurologie pro praxi

připravila na základě sdělení ze IV. ročníku Konference Neurologie pro praxi v Plzni

MUDr. Zuzana Zafarová

zafarova@seznam.cz

Zaznělo na IV. konferenci Neurologie pro praxi v Plzni

MUDr. Zuzana Zafarová

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

Vydavatelství a nakladatelství:

Solen, s.r.o., Lazecká 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 978-80-7471-187-9

Vydal: Solen, s.r.o., IČ 25553933



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



KAŽDÉ 2 TYDNY

plegridy.
(peginterferon beta-1a)
SUBKUTÁNNÍ INJEKCE

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU PLEGRIDY

Název přípravku: Pegridy 63 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru. Pegridy 94 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru. Pegridy 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 Pegridy je indikován k léčbě dospělých pacientů s relapsující/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 začal 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 Pegridy 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 příložený 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 Pegridy má být podáván s opatrností u pacientů s depresivním onemocněním, závažnou poruchou funkce ledvin a/jak, se závažnými anamnézou u pacientů léčených chlopídkami. Pokud se objeví závažné hypersenzitivní reakce, peginterferon beta 1a má být vysazen. U pacientů léčených přípravkem Pegridy byly pozorovány cytopenie, včetně 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 změnu výměny plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Pegridy. Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy neurologického syndromu spojeného s různými základními nemocemi. Je nutná rychlá léčba neurologického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Pegridy. U pacientů užívajících interferon beta bylo hlášeno zhoršení srdečního onemocnění. Pacienti mohou prodloužit přípravku Pegridy vyvinout protilátky. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Se zvýšenou pozorností je třeba postupovat při podávání přípravku Pegridy v kombinaci s léčivými přípravky, které mají účel terapeutický

Index a jejich clearance je ve větší míře závislá na jaterním cytochromu P450. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat vhodnou antikoncepci. Pokud pacientka otehotní nebo pociťuje otehotnění během používání přípravku Pegridy, je zapotřebí zvážit přerušování léčby. Může existovat zvýšené riziko samovolného potratu. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích reakcí u kojenců dětí je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo léčbu přípravkem Pegridy. **Nejdoucí 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, chřipka podobné příznaky, horečka, zimnice, slabost, erytém, bolestivost a pruritus v místě podání. Časté: nauzea, zvracení, pruritus, hyperémie, bolest, zvýšení tělesné teploty, zvýšení alanin aminotransferázy, zvýšení aspartát aminotransferázy, zvýšení gama-glutamyl-transferázy, snížení hemoglobinu, snížení počtu bílých krvinek, deprese, otok, pocit tepla, hematom, vyrážka, zduření, změna barvy a záněk v místě podání. U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní aneuryzmy, hypertenze (PAH). **Předávkování:** V případě předávkování je možné pacienta hospitalizovat, aby mohl být sledován, a je třeba podávat vhodnou podpůrnou léčbu. **Podmínky uchovávání:** Uchovává se 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. číslo: 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 účinný 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.



Blagen (Česká republika) s.r.o.
Má Fialová 122/127, 140 00 Praha 4
tel.: 256 786 238, fax: 256 708 228, www.blagen.com.cz

PE-CZ-00176 leden 2016

**Seznamte se
s SPC Pegridy**